

actualidad en
farmacología
y **terapéutica**

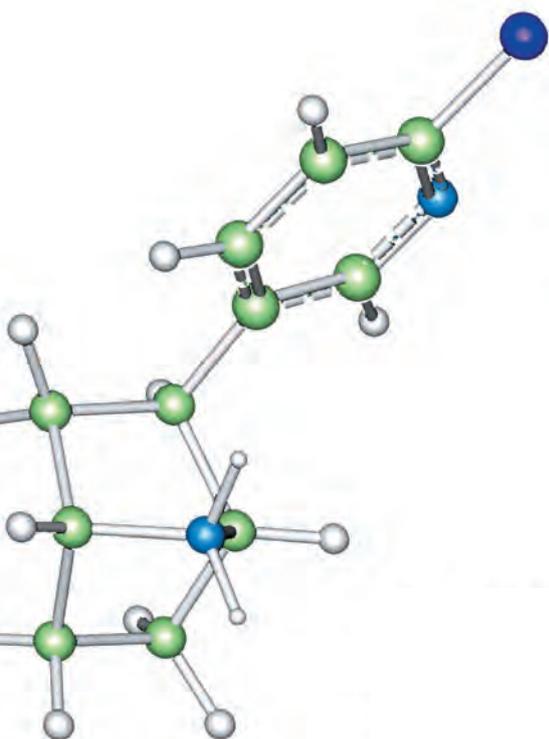
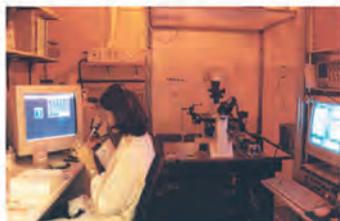
aft

VOL.16 Nº4
DICIEMBRE 2018
REVISTA
TRIMESTRAL

Triple terapia para el paciente EPOC en un
único dispositivo



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



Trabajamos para mejorar la **calidad** de vida

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

www.ifth.es

Instituto Teófilo Hernando

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

I F TEÓFILO HERNANDO

Triple terapia para el paciente EPOC en un
único dispositivo



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
<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
<http://www.ifth.es>

CONSEJO DE REDACCIÓN

PRESIDENTE

Antonio García García
c.e. agg@uam.es

REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan
c.e. luis.gandia@uam.es

SECRETARÍA

María Fagoaga Torija
c.e. maria.fagoaga@ifth.es

COORDINADORES DE SECCIONES

Francisco Abad Santos
c.e. francisco.abad@salud.madrid.org

Josep Eladi Baños Díez
c.e. josepeladi.banos@upf.edu

Santiago Cuéllar Rodríguez
c.e. santiago.cuellar.rodriguez@gmail.com

Cristóbal de los Ríos Salgado
c.e. cristobal.delosrios@inv.uam.es

Ignacio Galicia de Pedro
c.e. ignacio.galicia@ifth.es

Jose A. González Correa
c.e. correa@uma.es

Francisco Sala Merchán
c.e. fsala@umh.es

DISEÑO Y PUBLICIDAD

Arturo García de Diego
c.e. arturo.garcia@ifth.es

MAQUETACIÓN Y EDICIÓN

María Fagoaga Torija
c.e. maria.fagoaga@ifth.es

DISTRIBUCIÓN

Estrella García de Diego
c.e. 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^{ra} 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 y en la web de la Sociedad Española de Farmacología (SEF) www.socesfar.com.

Los costes de maquetación y edición electrónica de AFT se cubren a partes iguales por la SEF/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

Vol 16 Nº 4

Índice

Triple terapia para el paciente EPOC en un único dispositivo



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO



253

253 EDITORIAL DE LA PRESIDENTA

Lo más destacado de las actividades de la SEF en 2018

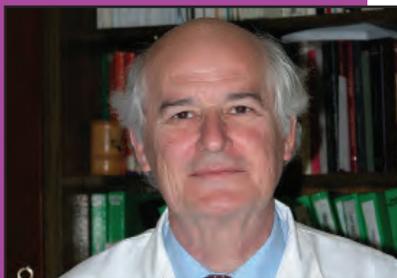
255 EDITORIAL DEL DIRECTOR

¿Adrenalina o epinefrina?

257 FARMACOTERAPIA

257 Comparación de dos insulinas Glargina: Biosimilar (LY2963016) versus la insulina Glargina de Referencia

264 Triple terapia para el paciente EPOC en un único dispositivo



255

267 CASOS FARMACOTERÁPICOS

Uso de empagliflozina en pacientes de edad avanzada con diabetes tipo 2

270 ENSAYOS CLÍNICOS COMENTADOS

Estudio IMPACT: triple terapia en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

273 FRONTERAS EN TERAPÉUTICA

273 Epidiolex, un nuevo medicamento aprobado derivado de la Marihuana

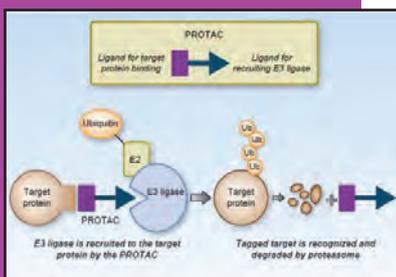
274 Nuevos Medicamentos para la Hemofilia

275 PROTACs (Proteolysis-Targeting Chimeras): la degradación inducida de proteínas como estrategia terapéutica emergente

276 Los inhibidores de la indoleamina 2,3-dioxigenasa podrían cambiar el tratamiento de las alteraciones metabólicas

277 Seqirus publica datos observacionales que muestran una eficacia significativamente mayor de las vacunas frente a la gripe estacional de cultivo celular en comparación con otras vacunas estándar

273



diciembre 2018



280 FARMACOVIGILANCIA
Notas de la AEMPS

285 ERRORES DE MEDICACIÓN
285 El alto precio de los errores de medicación
285 Tacrólimus
287 Inibsacain plus solución inyectable

288 EDUCACIÓN MÉDICA
Revisión y renovación de un programa de formación en investigación biofarmacéutica: la opinión de los estudiantes

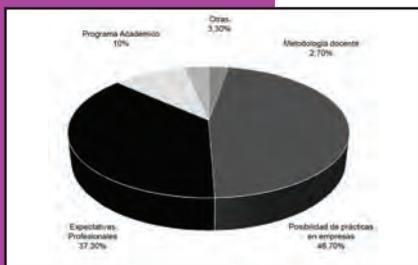
298 HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA
Historiofarmacoetimología de la bacitracina

302 EL FÁRMACO Y LA PALABRA
Suceptibles

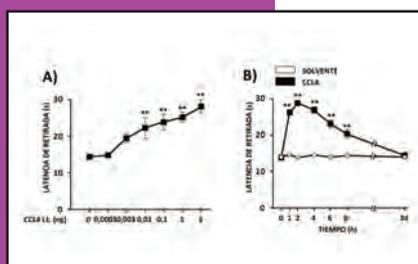
304 LA SEF INFORMA
306 SUCNR1, una nueva diana farmacológica para la fibrosis intestinal
312 La administración espinal de la quimiocina CCL4 puede activar mecanismos anticonceptivos en ratones

318 NORMAS PARA LOS AUTORES

319 REFLEXIONES
Una reflexión sobre la formación de jóvenes universitarios en el área de la I+D del Medicamento en el IFTH/UAM



288



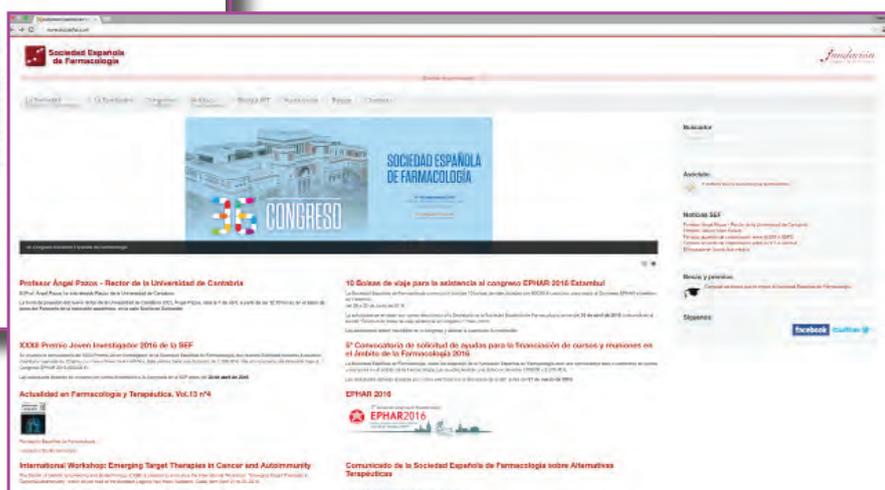
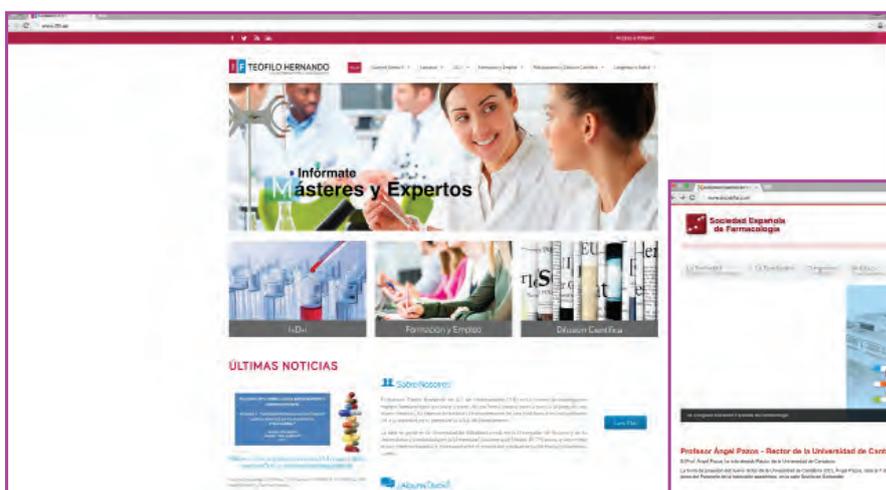
306

Descárguese en formato electrónico la revista



actualidad en farmacología y terapéutica

Puede realizar la descarga desde las direcciones web www.socesfar.com y www.ifth.es





Lo más destacado de las actividades de la SEF en 2018

Mª Jesús Sanz

Catedrática del Departamento de Farmacología. Universidad de Valencia.

La SEF se posiciona como una de las sociedades farmacológicas con mayor interacción internacional

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 optimizar los recursos disponibles para que se pueda 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 jornadas, cursos, reuniones, congresos o 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 38º Congreso la Sociedad Española de Farmacología, celebrado el pasado mes de junio en Santiago de Compostela.

Por otro lado, ya recogí en mi editorial anterior el acontecimiento más destacado de este año, el 38º Congreso la Sociedad Española de Farmacología y 1ª Reunión de Farmacología Translacional, que se celebró conjuntamente con la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica y contó además como invitadas a las Sociedades Italiana, Griega y Portuguesa de Farmacología. Es de destacar que el atractivo programa científico y social permitió incrementar el número de participantes en nuestro Congreso anual. La opinión generalizada fue que el mismo había sido un verdadero éxito. Desde aquí, nuestro reconocimiento y efusiva felicitación a los tres presidentes del comité organizador, Profa. Loza, Prof. Brea y Prof. Gualillo, así como a todos los componentes del mismo por la gran tarea realizada. Además, en el seno del Congreso también se acogió la reunión anual del Comité Ejecutivo de la Federación de Sociedades de Farmacología Europeas (EPHAR), y al consejo de la EPHAR con representantes de la mayoría de Socie-

dades Europeas de Farmacología. De hecho la SEF se está posicionando en el espacio europeo como una de las sociedades farmacológicas con mayor capacidad de interacción con otras sociedades. 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.

Otro de los retos de nuestra Sociedad es posicionarse como referencia en todos los aspectos relacionados con el medicamento. En los últimos meses, destacan temas tan de actualidad como las pseudociencias o el desabastecimiento de algunos medicamentos. Como sabéis intentamos manteneros informados en todo momento y hacer que vuestras opiniones como expertos sean escuchadas en distintos foros.

Aprovecho estas líneas para anunciaros que en la última Junta Directiva de la Sociedad se acordó otorgar por unanimidad el Premio a la Mejor Trayectoria

El profesor Esteban Morcillo Sánchez, Premio a la Mejor Trayectoria Científica en Farmacología en 2018.

Científica en Farmacología en 2018 al Profesor Esteban Morcillo Sánchez, Catedrático de Farmacología de la Universidad de Valencia y presidente de la SEF de 1997 a 1999.

El Profesor Morcillo se licenció y doctoró en Medicina por la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia. Fue Premio Extraordinario de Licenciatura y de Doctorado. Asimismo fue becario en la "Fullbright Commission" en EEUU, Postdoctoral Fellow en la Johns Hopkins University, Baltimore, EEUU, Postdoctoral Fellow en Universidad de Michigan, Ann Arbor-Detroit, EEUU, Becario de la Fundación Juan March y realizó una estancia más en la University of Strathclyde-Glasgow, Reino Unido, con una beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social, Ministerio de Sanidad. Desde 1980 es Catedrático de Farmacología. Primero en la Universidad de Alcalá de Henares y posteriormente en la Universidad de Valencia, donde ha desarrollado la mayor parte de su actividad docente e investigadora. Gracias a su gran talento y dedicación ha conseguido labrar una carrera docente e investigadora reconocida a nivel nacional e internacional. Su labor investigadora se ha desarrollado especialmente en el ámbito de la Farmacología del sistema respiratorio. Es de los escasos farmacólogos que ha contribuido al estudio preclínico de un fármaco que ha llegado al mercado, el roflumilast. Esta trayectoria ha fructificado en forma de numerosas publicaciones en revistas internacionales, ampliamente citadas y de gran prestigio. Asimismo, también ha liderado diversos Convenios de investigación a través de la Fundación Universidad-Empresa y la Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación (OTRI) de la Universitat de València. Por esta actividad de relación Universidad-Empresa, recibió en 1997 el Premio Cooperación Universidad-Sociedad del Consejo Social de la Universidad de Valencia, entregado en el Paraninfo de la Universidad por el Ministro de Industria.

Entre otros méritos cabe señalar el Premio Galien de Investigación en Farmacología (2001), ser Académico de Número de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana o representante de la Sociedad Española de Farmacología en la Unión Internacional de Sociedades de Farmacología (IUPHAR). Además,

también ha sido representante de la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (CI-CYT) en los Programas BIOMED2 y COST de la Unión Europea o experto de la Agencia Española del Medicamento (Ministerio de Sanidad y Consumo), entre muchos otros cargos. Este mismo año se le ha concedido la **Medalla de la Universitat de València**.

Asimismo, destacar su gran actividad en la gestión Universitaria. De hecho, ya en la Universidad de Alcalá de Henares fue Vicerrector de Investigación, posteriormente fue Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia y Vicerrector de Investigación y Política Científica de la Universidad de Valencia. En 2010 fue elegido rector de dicha universidad y reelegido en las elecciones de 2014, siendo el candidato más votado en todos los colegios electorales. Durante su etapa como rector, en el año 2012 la Universidad de Valencia obtuvo el premio Ability Awards como mejor organización del sector público español, en 2013 obtuvo los premios CERMI, es por su dimensión inclusiva de la discapacidad y como mejor institución Erasmus de España. En 2014, obtuvo el reconocimiento de la UNESCO por su observatorio de inserción laboral.

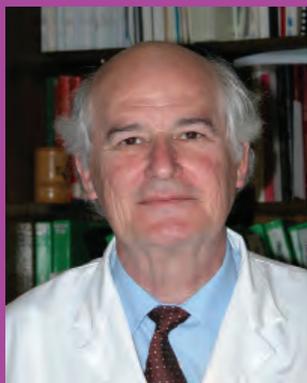
En resumen, el Prof. Morcillo es uno de los farmacólogos de excelencia de nuestro país, que han hecho grande nuestra disciplina.

Me queda animaros a que asistáis al 39º Congreso de la SEF que se celebrará el próximo mes de julio en Las Palmas de Gran Canaria. En este caso, será el primer congreso que contará como invitadas a las Sociedades de Farmacología Alemana, Holandesa y Chilena y estamos también contactando con la Sociedad Irlandesa de Farmacología para que se una al evento. 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 deseáros una muy Feliz Navidad y que 2019 venga cargado de dicha y prosperidad.

Con todo cariño,

María Jesús Sanz



Antonio García García
Antonio García García

Catedrático emérito del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Presidente de la Fundación Teófilo Hernando.

¿Adrenalina o epinefrina?

Un grupo de amigos científicos, Arturo Hernández Cruz (Universidad Nacional Autónoma de Méjico), Emilio Carbone (Universidad de Turín, Italia), Lee Eiden (NIH, "National Institutes of Health" EEUU), Ricardo Borges (Universidad de La Laguna) y un servidor (Universidad Autónoma de Madrid) acabamos de completar la redacción de una extensa revisión que la revista estadounidense "Comprehensive Physiology" nos pidió hace unos meses. Versa sobre la fisiología de la célula cromafín, alojada en la médula de la glándula suprarrenal (o adrenal) de los mamíferos, que desempeña un papel crucial en la coordinación de la respuesta de lucha o huida que definió Walter Cannon en 1932; esta respuesta está perfectamente orquestada por las catecolaminas noradrenalina (20%) y adrenalina (80%) que se sintetizan, almacenan y liberan en la célula cromafín. La liberación por exocitosis de la adrenalina acontece en segundos ante una situación de miedo, estrés o agresión; la adrenalina, actuando prácticamente en cada célula del organismo, lo prepara para sobrevivir luchando o huyendo: la frecuencia cardíaca aumenta, la presión arterial se eleva para llevar la sangre a los tejidos particularmente a cerebro y músculo, los bronquios se dilatan para mejorar la carga de oxígeno de los hematíes, las pupilas se dilatan para aumentar el campo visual y el sistema nervioso parasimpático se detiene para dejar todo el protagonismo al eje cortico-hipotálamo-simpático-suprarrenal.

Con este perfil tan espectacular, la adrenalina tenía que usarse como medicamento en situaciones de emergencia, un shock anafiláctico en un niño con alergia a la leche de vaca que la toma por un descuido de sus cuidadores, o en un adulto alérgico a la picadura de abeja, a la penicilina o a un alimento tipo ma-

riscos, pongo por casos, así como en la resucitación cardiopulmonar. En Europa la adrenalina se prescribe con este nombre, pero en los EEUU el médico prescribe epinefrina. Durante la redacción de la citada revisión, surgió el tema terminológico de adrenalina o epinefrina, que no es simplemente gramatical sino que, como con otros fármacos con denominaciones diversas, puede dar lugar a errores de prescripción que pueden llevar a confusión y a graves consecuencias para el paciente. Las dificultades para unificar criterios y llegar a acuerdos sobre la denominación internacional de los fármacos son mínimas en la inmensa mayoría de los casos; pero si que existen un par de docenas de casos que se prestan a confusión, como el de adrenalina versus epinefrina que nos ocupa.

Todos los fármacos tienen al menos tres denominaciones. La química es poco práctica para el médico prescriptor ya que la adrenalina es la (R) -1- (3, 4 - dihidroxifenil) -2- metilaminoetanol. No me imagino a un médico prescriptor escribiendo una receta con ese nombre químico; es poco práctico, además de engorroso. El nombre genérico internacional, adoptado por la OMS, es más práctico, adrenalina (Europa) o epinefrina (EEUU); esto parece un contrasentido, pues si el nombre genérico es el adoptado por la OMS ¿por qué esta dualidad adrenalina-epinefrina? Pues sencillamente, por cuestiones históricas, hábitos de prescripción o la tradición. Cuando una marca de coches utiliza en grandes carteles la palabra ADRENALINA para resaltar la potencia y energía de sus motores no me imagino al menos en España, que el cambio a epinefrina enviara el mismo mensaje. Sencillamente porque la palabra adrenalina está en la mente de cada español: un subidón de adrenalina bailando, en el fútbol, discutiendo acaloradamente,

El término adrenalina se utiliza más en Europa; el de epinefrina se prefiere en los EEUU. ¿Cuál es el más adecuado?. Lea y entérese, es curioso

Los fármacos tienen al menos tres tipos de nombres: el químico (poco práctico), el genérico y el comercial. El término genérico epinefrina tiene las de perder frente al de adrenalina por las varias razones que se esgrimen en este editorial.

peleando... Finalmente, el tercer nombre que se da a los fármacos es el comercial, que cada laboratorio farmacéutico adopta para que sea atractivo y fácil de pronunciar y prescribir, en España, Altellus, Anapen o Jext, para la adrenalina, aunque también existe adrenalina genérica.

Pero no es solo un tema de tradición sino también de riesgo en el uso clínico y de preferencia de un término sobre el otro en la literatura científica internacional (J.K. Aronson, *British Medical Journal* 2000; 320: 506-509). En el caso del riesgo cabe resaltar la posibilidad de errores en casos urgentes como por ejemplo la parada cardiaca y la resucitación cardiopulmonar. En este contexto cabe imaginar una situación de parada cardiaca, y la búsqueda desesperada de una ampolla de adrenalina, acabando por elegir una de efedrina, confundiéndola con epinefrina. Estos errores de medicación son más frecuentes de lo que pensamos, pues muchos de ellos no se comunican.

También podemos esgrimir argumentos etimológicos en favor de adrenalina. Así, los prefijos "adren(o)-" o "-enaline" se utilizan mucho más que los "epinephr (o)" o "-ephine". La glándula es adrenal y el acto quirúrgico de su extirpación es adrenalectomía. Las neuronas que utilizan las catecolaminas como neurotransmisores se tildan de noradrenérgicas o adrenérgicas; una búsqueda en medline desde 1965 al 2000, concluyó que los términos adrenérgico o noradrenérgico se han utilizado en 86.101 artículos mientras que los términos epinefrinérgico o norepinefrinérgico se utilizaron tan solo en 39 artículos. Por otra parte, los receptores sobre los que actúan la noradrenalina y la adrenalina se han clasificado internacionalmente como adrenoreceptores. También cabe resaltar que otros derivados de la noradrenalina se han acuñado como isoprenalina u orciprenalina, y el derivado de adrenalina, adrenolona, también se ha adoptado con esta denominación en los EEUU. Es más, en la mayoría de los fármacos se prefiere el término adrenalina.

Pero quizás sea la historia la que nos ofrece argumentos fisiofarmacológicos más sólidos en favor del término adrenalina. En 1893 George Oliver (un médico) y Edward Schäfer (un profesor de fisiología en el "University College London") descubrieron que la adrenal (o su-

prarrenal) contenía una sustancia que elevaba drásticamente la presión arterial. En los EEUU, en 1887, John Abel preparó extractos crudos de la suprarrenal y les bautizó con el nombre de epinefrina sobre la base de la propuesta de Josef Hyrtl, profesor de anatomía en Viena, quien sugirió la palabra griega "epinephris" para la cápsula suprarrenal; prefirió el griego al latín porque, citando a Moliere "Parce qu'avec du grec on a toujours raison". Sin embargo, ninguno de los extractos preparados por Abel se comportaba como la adrenalina.

En 1901 Jokichi Takamine visitó a Abel y con las ideas que obtuvo preparó un extracto de la adrenal que contenía el principio activo y lo patentó. Parke Davis comercializó el extracto con el nombre de adrenalina; así, el término epinefrina se convirtió en el nombre genérico epinefrina en los EEUU; ello se hizo con la errónea asunción de que el extracto de Abel era el mismo que la adrenalina de Takamine que, de hecho, era un derivado inactivo de benzoilato.

Sin embargo, en el Reino Unido no se había comercializado el nombre de adrenalina (Parke Davis) y por ello se utilizó como nombre genérico. Ello se debió al hecho de que Henry Dale que en 1906 trabajaba en los Laboratorios Wellcome, utilizaba insistentemente en sus publicaciones el término adrenalina. Para ello, argumentaba que el término epinefrina se había utilizado para describir extractos suprarrenales que no eran fisiológicamente iguales que la adrenalina. Dale argumentó convincentemente que "en la literatura fisiológica la terminología se define por aquellos que describen la acción fisiológica; los fisiólogos no debemos nada al trabajo de Abel pues no podemos utilizar sus extractos fisiológicamente inactivos" (EM Tansley, *Med Hist* 1995; 39: 459-476). Dudo mucho que tras esta declaración de Dale en que acuñara el término adrenalina, que se ha utilizado mayoritariamente y universalmente durante 110 años, vaya a ganarle la batalla el de epinefrina.

Antonio G. García

Catedrático Emérito de Farmacología

Universidad Autónoma de Madrid

Presidente de la Fundación Teófilo Hernando

M. Rubio¹, S. Tofé², F.J. Tinahones³, A. Matalí⁴

¹Departamento Médico, Lilly España, Alcobendas, España;

²Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Son Espases, Mallorca, España; ³Hospital Universitario Virgen de la Victoria. IBIMA, CIBER Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Málaga, España;

⁴Departamento Médico, Boehringer Ingelheim, Sant Cugat del Vallès, España

Comparación de dos insulinas Glargina: Biosimilar (LY2963016) versus la insulina Glargina de Referencia

PRESENTACIÓN

En este artículo se resumen los resultados de estudios de comparabilidad preclínicos, de fase 1 y de fase 3 entre LY IGLar, una insulina glargina biosimilar, e IGLar, la insulina glargina de referencia, que demuestran la no inferioridad de LY IGLar con respecto a IGLar en una serie de características.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos biotecnológicos se han convertido en tratamientos de primera línea en muchas enfermedades. La insulina ocupa un lugar destacado en la historia de estos medicamentos, ya que fue el primer biológico producido por técnica de recombinación genética e introducido en la práctica clínica en 1982¹. Con posterioridad, a través de la introducción de cambios en las secuencias de aminoácidos para mejorar la farmacocinética y farmacodinamia de la insulina humana, se obtuvieron los análogos de insulina². En la actualidad, varios análogos de insulina han perdido o perderán en breve su protección de patente, por lo que estamos asistiendo a un nuevo paso con la incorporación de insulinas biosimilares a la práctica clínica.

De acuerdo a la Agencia Europea del Me-

dicamento (EMA), un medicamento biosimilar es un medicamento biológico que contiene una versión de la sustancia activa de un medicamento biológico original ya autorizado (medicamento de referencia)³. La similitud con el producto de referencia debe establecerse mediante un exhaustivo ejercicio de comparabilidad en términos de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia³. Un biosimilar tiene la misma estructura proteica primaria que el producto de referencia, aunque pueden existir ligeras diferencias entre el biosimilar y el producto de referencia debidas a la complejidad de su naturaleza y a las diferencias en los procesos de producción biotecnológica entre compañías, lo que puede suponer que el producto final no se pueda definir como idéntico⁴.

La insulina glargina biosimilar LY2963016 (LY IGLar; Eli Lilly and Company y Boehringer Ingelheim), fue la primera insulina biosimilar autorizada por la EMA (Septiembre 2014)⁵ y comercializada en diferentes países europeos desde 2015, con el nombre de Abasaglar®. LY IGLar tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a la insulina glargina Lantus® (IGlar, Sanofi- Aventis Pharma, Ltd.).

Correspondencia:

Dr. Miriam Rubio

Lilly España, Avda. de la Industria, 30, Alcobendas 28108, Madrid. España. rubio_miriam@lilly.com

LUIS GANDÍA

Instituto Teófilo Hernando. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Existen otras insulinas biosimilares en desarrollo; así, Mylan en colaboración con Biocon está desarrollando una versión de insulina glargina (identificador en ClinicalTrials.gov; NCT02227875 y NCT02227862) y Sanofi una versión de insulina lispro (SAR-342434)(NCT02273258, NCT02273180 y NCT02294474). En enero de 2017, la EMA ha aprobado otra insulina glargina biosimilar de Merck.

En este artículo se revisa el plan de desarrollo clínico de LY IGLar, y las características farmacológicas, de eficacia y seguridad de LY IGLar evaluadas durante dicho desarrollo.

PROGRAMA DE DESARROLLO DE INSULINA GLARGINA LY2963016

El programa de desarrollo clínico de LY IGLar se diseñó para cumplir los requisitos de la EMA y FDA⁶⁻⁸.

Para los biosimilares, el equilibrio beneficio-riesgo se basa en la totalidad de la evidencia recogida en estudios de comparabilidad preclínica y clínica.

El programa de desarrollo de LY IGLar incluyó el estudio de las características físico-químicas, estudios preclínicos, estudios de fase 1 de farmacocinética y farmacodinámica (FC/FD), y los estudios de fase 3 de eficacia y seguridad.

Respecto a las características físico-químicas, LY IGLar ha sido desarrollada con la misma forma farmacéutica y concentración que IGLar, y se ha demostrado satisfactoriamente la comparabilidad entre ambas insulinas respecto a sus características físico-químicas⁹. Los estudios preclínicos han demostrado similitud entre ambas insulinas glargina en los datos de toxicocinética, perfiles de toxicidad de dosis repetidas y pruebas de tolerancia local⁹; los estudios in vitro han demostrado que ambas insulinas presentan una afinidad comparable respecto a los receptores de insulina y los IGF-1 humanos¹⁰.

Los resultados de los estudios clínicos de farmacocinética y farmacodinamia, y los estudios de eficacia y seguridad se resumen a continuación.

ESTUDIOS DE FASE 1 DE FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

En tres estudios principales de Fase 1, se evaluaron las propiedades farmacocinéticas (PK) y farmacodinámicas (PD) de LY IGLar versus las versiones europea y estadounidense de IGLar en sujetos sanos¹¹. Los estudios se realizaron con un diseño cruzado, unicéntricos, aleatorizados, doble ciego con pinzamiento euglucémico de 24 horas en 211 voluntarios sanos, cada uno con una sola dosis de LY IGLar o IGLar (0,5 U/kg).

Las propiedades PK y PD de LY IGLar e IGLar fueron comparables tras la inyección subcutánea: el área bajo la curva de concentración-tiempo ($AUC_{[0-24]}$), la concentración máxima de fármaco (C_{max}) y la velocidad máxima de infusión de glucosa (R_{max}) y la cantidad total infundida de glucosa respecto a la duración del pinzamiento (G_{tot}) cumplieron los criterios de bioequivalencia preespecificados de 0,80 -1,25 para el intervalo de confianza al 90% de las medias geométricas de cada uno de los parámetros⁶.

En otro estudio complementario de Fase 1 (doble ciego, cruzado, aleatorizado, con pinzamiento euglucémico) con 24 voluntarios sanos utilizando LY IGLar e IGLar en dos dosis diferentes (0,3 y 0,6 UI / kg), no se observaron diferencias significativas en los parámetros PK (AUC y C_{max}) y los parámetros PD (R_{max} , G_{tot})¹².

La duración exacta de acción de la insulina exógena en sujetos sanos es difícil de determinar, debido a la presencia de insulina endógena y la respuesta hormonal durante el ayuno prolongado, por lo que se diseñó otro estudio para evaluar la duración de acción. En este estudio de fase 1, aleatorizado, doble ciego, cruzado con un pinzamiento euglucémico de 42 horas en 20 pacientes con diabetes tipo I, se comparó la duración de acción tras una dosis única de 0,3 U/kg de LY IGLar o IGLar. La duración de acción se definió como el tiempo tras la administración necesario para que los niveles de glucemia aumentaran por encima de un límite

La similitud con el producto de referencia debe establecerse mediante un exhaustivo ejercicio de comparabilidad en términos de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia³.

predefinido de 8,3 mmol/L (150 mg/dl) sin ninguna infusión de glucosa. La mediana de duración de la acción para todos los sujetos fue de 37,1 y 40,0 horas para LY IGlAr e IGlAr, respectivamente, y la duración media de acción (calculada utilizando sólo pacientes que alcanzaron el final de la acción) fue de 23,8 y 25,5 horas para LY IGlAr e IGlAr, respectivamente. No hubo diferencias entre las dos versiones de insulina glargina en el tiempo hasta el final de acción (log-rank test $p=0,559$) ni en otros parámetros PD¹³.

ESTUDIOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD

Para comparar la eficacia y seguridad de LY IGlAr con respecto a la de IGlAr se diseñaron dos estudios de fase 3, uno en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) (ELEMENT 1) y otro en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) (ELEMENT 2)^{14,15}. Ambos estudios se diseñaron para demostrar la no inferioridad de LY IGlAr vs. IGlAr en el control metabólico medido por el cambio en la hemoglobina glicada (HbA1c) a las 24 semanas. Se consideró la no inferioridad si el límite superior del intervalo de confianza del 95% era de 0,4% y, si se cumplía la no inferioridad con ese límite, se evaluaba la no inferioridad con un límite de 0,3%, siguiendo las directrices de la EMA y FDA^{16,17}.

El estudio ELEMENT 1 fue un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado y

abierto que comparó el tratamiento con LY IGlAr versus IGlAr una vez al día en combinación con insulina lispro 3 veces/día antes de las comidas en pacientes con DM1. La duración del estudio fue de 52 semanas; 24 semanas para el parámetro principal de eficacia y luego 28 semanas de extensión para evaluar inmunogenicidad. Este estudio incluyó pacientes con una HbA1c $\leq 11\%$, un índice de masa corporal (IMC) ≤ 35 kg/m², y en tratamiento con un régimen basal-bolo durante al menos 1 año¹⁴.

En el ELEMENT 1, se incluyeron 535 pacientes con DMT1, con características similares entre los grupos de tratamiento, con una edad media de 41 años, un peso medio de 75 a 76 kg, un valor medio de HbA1c de $\approx 7,8\%$, un predominio de hombres (58%) y raza blanca (74-75%); la mayoría de los pacientes ya estaban recibiendo IGlAr (81% y 88% en los grupos de LY IGlAr e IGlAr, respectivamente) antes de la aleatorización al estudio. Ambas insulinas glargina mostraron reducciones significativas en la HbA1c desde la semana 6 hasta la 52 (figura 1). Se demostró la no inferioridad de LY IGlAr con respecto a IGlAr a las 24 semanas, tanto con el delta de 0,4% como el de 0,3%; también se demostró la no inferioridad de IGlAr con respecto a LY IGlAr. La proporción de pacientes con una HbA1c $\leq 7\%$ no difirió de forma significativa entre ambas insulinas

El programa de desarrollo de LY IGlAr incluyó el estudio de las características físico-químicas, estudios preclínicos, estudios de fase 1 de farmacocinética y farmacodinámica (FC/FD), y los estudios de fase 3 de eficacia y seguridad.

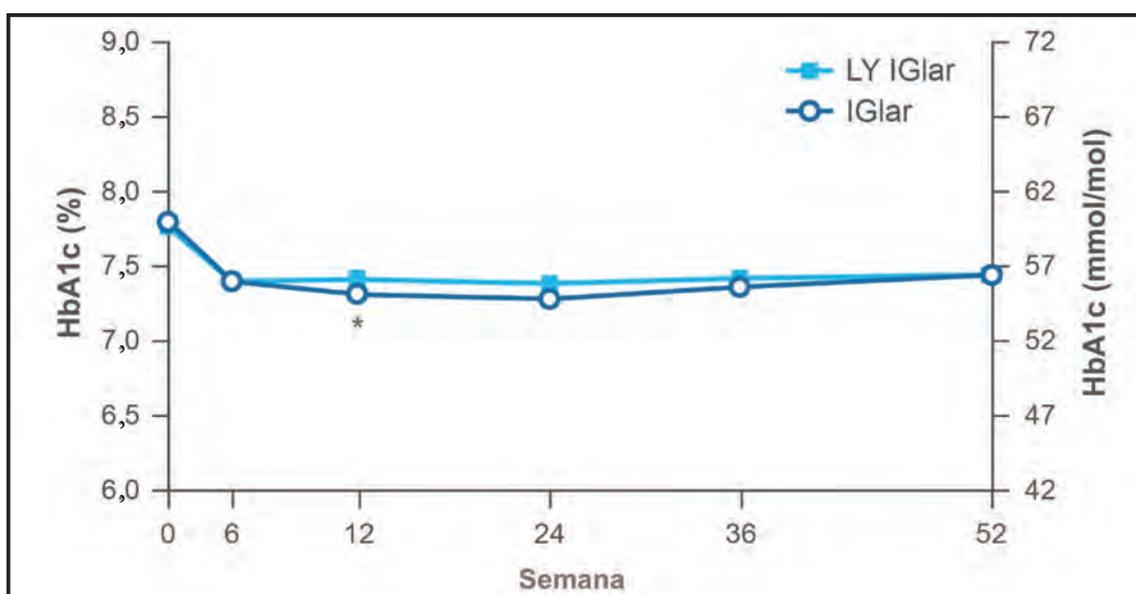


Figura 1. Cambio en la hemoglobina glicada (HbA1c) durante 52 semanas en el estudio ELEMENT 1

Se demostró la no inferioridad de LY IGlár con respecto a IGlár a las 24 semanas, tanto con el delta de 0,4% como el de 0,3%; también se demostró la no inferioridad de IGlár con respecto a LY IGlár.

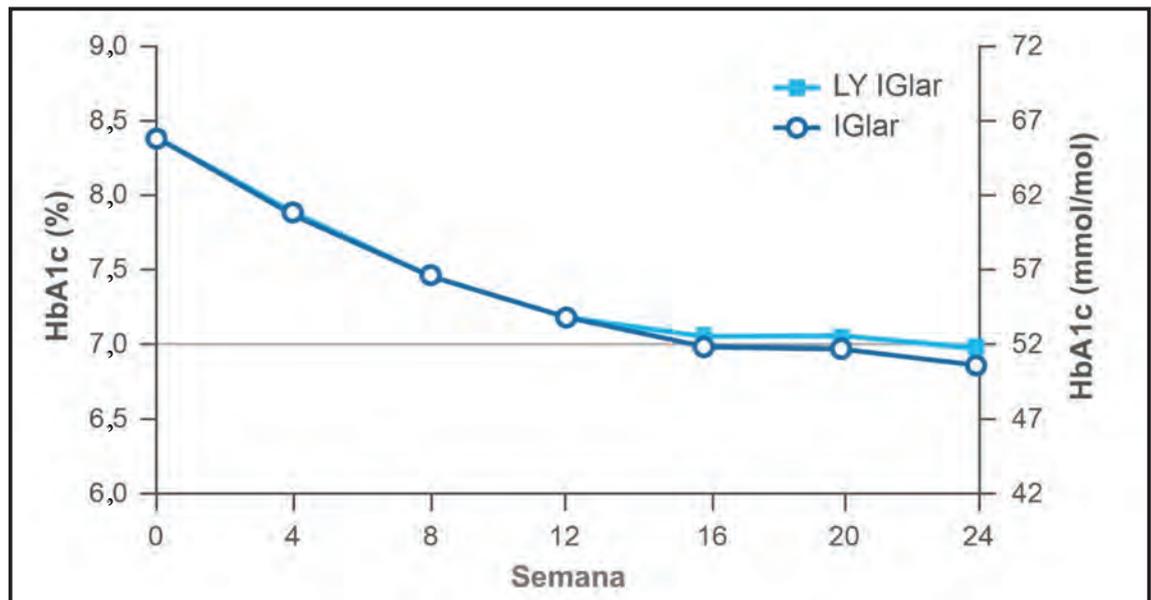


Figura 2. Cambio en la hemoglobina glicada (HbA1c) durante 24 semanas en el estudio ELEMENT 2

glarginas a las 24 semanas (35% vs. 32%) o las 52 semanas (30% vs. 25%). No se encontraron diferencias significativas a las 52 semanas entre LY IGlár e IGlár en la proporción de pacientes con una HbA1c \leq 7% (30% vs. 25%), la glucemia plasmática en ayunas (GPA) (145 ± 4 vs 149 ± 4 mg/dL), o en las dosis de insulina basal o prandial a las 24 o 52 semanas.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en los cambios en el peso, incidencia de hipoglucemias totales, nocturnas o graves ni en reacciones alérgicas, la proporción de pacientes con anticuerpos detectables u otras variables de tolerabilidad/seguridad (tabla 1).

El estudio ELEMENT 2 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego de 24 semanas que evaluó la eficacia y seguridad de LY IGlár con respecto a IGlár en pacientes con DMT2, con IMC ≤ 45 kg/m², que estuvieran recibiendo al menos 2 hipoglucemiantes orales, y que no hubieran recibido previamente insulina o bien estuvieran recibiendo IGlár previamente¹⁵.

En el ELEMENT 2 se incluyeron 756 pacientes con una edad media de 59 años, con una distribución de sexo similar en ambos grupos (48% y 52% de hombres en LY IGlár e IGlár, respectivamente); un 41% de los pa-

cientes del grupo de LY IGlár y un 38% de los del grupo de IGlár estaban recibiendo IGlár en el momento de su inclusión. Ambos tratamientos consiguieron una reducción de la HbA1c que fue significativa desde la semana 6 hasta el final del estudio (figura 2). La diferencia en los cambios medios por mínimos cuadrados en la HbA1c entre LY IGlár e IGlár fue -0,052 (IC95%, -0,070 a 0,175), cumpliéndose los dos criterios de no inferioridad establecidos en el protocolo ($\delta=0,4$ y $\delta=0,3$). No hubo diferencias significativas entre LY IGlár e IGlár a las 24 semanas en la proporción de pacientes con una HbA1c \leq 7% (49% vs. 53%), el cambio en la GPA (-48 ± 3 vs -46 ± 3 mg/dL) o en las dosis de insulina al final del estudio. Tampoco hubo diferencias significativas entre ambas versiones de insulina glargina en ninguna de las variables de tolerabilidad/seguridad (tabla 1).

Se ha realizado un análisis comparativo de la eficacia y seguridad LY IGlár versus IGlár en un subgrupo de pacientes del ELEMENT 1 y ELEMENT2 que habían recibido previamente IGlár (84,5% y 39,6%, respectivamente, del total de pacientes en cada uno de los estudios)¹⁸. Los cambios con respecto a basal entre los dos grupos de tratamiento no fueron significativamente distintos, con una diferencia estimada de medias por mínimos cuadrados del cambio con respecto a basal en la HbA1c de 0,104 (IC95%, -0,016

Tabla 1. Resumen de variables de tolerabilidad y seguridad en los estudios ELEMENT 1 y ELEMENT 2

Variable	ELEMENT 1		ELEMENT 2	
	LY IGlár N=268	IGlár IGlár N=267	LY IGlár N=376	IGlár IGlár N=380
Cambios en el peso (kg) por MC*, media±DE	0,71	0,36	1,8±0,3	2,0±0,3
Hipoglucemias, casos/pacientes-año, media±DE				
Totales	77,0±68,7	79,8±74,5	21,3±24,4	22,3±28,2
Nocturnas	16,1±20,2	17,3±19,5	7,6±11,8	8,1±14,6
Graves	0,07±0,46	0,08±0,46	0,04±0,66	0,01±0,16
Pacientes con anticuerpos detectables*, n (%)	107 (40)	105 (39)	56 (15)	40 (11)
AA graves, n (%)	20 (8)	24 (9)	15 (4)	18 (5)
Interrupciones de tratamiento debido a AA, n (%)	2 (1)	6 (2)	6 (2)	11 (3)
AA posiblemente relacionados con la medicación, n (%)	17 (6)	14 (5)	26 (7)	23 (6)
*A las 52 semanas en el estudio ELEMENT 1 y a las 24 semanas en el ELEMENT 2 AA, acontecimientos adversos; DE, desviación estándar; MC, mínimos cuadrados				

La diferencia en los cambios medios por mínimos cuadrados en la HbA1c entre LY IGlár e IGlár fue -0,052 (IC95%, -0,070 a 0,175), cumpliéndose los dos criterios de no inferioridad establecidos en el protocolo ($\delta=0,4$ y $\delta=0,3$).

a 0,224) en pacientes con diabetes tipo 1, y de -0,004 (IC95%, -0,193 a 0,185) en pacientes con diabetes tipo 2. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las variables de eficacia ni en la mayoría de variables de seguridad a excepción de las que se comentan a continuación. En pacientes con DMT1 hubo un incremento porcentual en el peso significativamente mayor con LY IGlár (1,81±0,42) que con IGlár (0,41±0,39). Estos cambios en el peso con LY IGlár están dentro del rango comunicado para IGlár y estas diferencias no se observaron en pacientes con DMT2. En pacientes con DMT2 hubo más pacientes en el grupo de LY IGlár que presentaron anticuerpos detectables (19% vs. 8%, $p=0,01$); estas últimas diferencias pueden ser debidas a que hubo un mayor número de pacientes con anticuerpos detectables en el momento basal en LY IGlár. En pacientes con DMT2 hubo más pacientes en el grupo de IGlár que presentaron más de una reacción adversa grave que entre los que recibieron LY IGlár; sin embargo, no hubo diferencias significativas en la frecuencia de acontecimientos adversos graves concretos.

REACCIONES ALÉRGICAS Y REACCIONES EN EL SITIO DE LA INYECCIÓN

La incidencia de reacciones alérgicas fue baja en ambos estudios y para ambos grupos de tratamiento y osciló entre el 4% y el 8%. No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. Las reacciones alérgicas fueron leves o moderadas, y ninguna condujo a la interrupción del tratamiento^{14,15}.

EVALUACIÓN DE LA INMUNOGENICIDAD

Para comparar los perfiles de inmunogenicidad entre LY IGlár e IGlár y su impacto sobre los resultados clínicos, se analizaron los datos de los estudios ELEMENT 1 y ELEMENT 2¹⁹.

En los pacientes con DMT1 ($n=535$), la proporción de pacientes con anticuerpos anti-insulina fue similar entre ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas en cualquier visita o al final del estudio. La incidencia total, que incluye todos los pacientes con anticuerpos detectables en cualquier visita, fue similar para ambos grupos tanto a las 24 como a las 52 semanas de tratamiento. La mediana de niveles de anticuerpos anti-insulina fue baja y no se encontraron diferencias entre los grupos a las 52 semanas (LY IGlár 0,92 vs. IGlár 0,89, $p=987$)

Tampoco hubo diferencias significativas entre ambas versiones de insulina glargina en ninguna de las variables de tolerabilidad/seguridad.

En los pacientes con DMT2 (n=756), la proporción de pacientes con anticuerpos detectables fue similar para ambos grupos (LY IGLar 15,3%; IGLar 11%; p=0,100], sin diferencia estadísticamente significativa en cualquier visita o al final del estudio, excepto en la visita 4 (LY IGLar: 7,2%; IGLar 3,6%, p=0,047). No hubo diferencias en la mediana de anticuerpos antiinsulina a las 24 semanas. Tanto en el subgrupo de pacientes con DM2 que no habían recibido nunca insulina como en los que habían recibido previamente IGLar, la proporción de pacientes con anticuerpos antiinsulina detectables fue similar a las 24 semanas. En ninguno de los dos estudios, la presencia de anticuerpos de insulina se correlacionó con el control metabólico, la dosis de insulina basal o con la tasa global de hipoglucemia.

CONCLUSIONES

LY IGLar es una insulina glargina con una secuencia de aminoácidos idéntica a IGLar, que ha demostrado unos perfiles de farmacocinética y farmacodinamia similares y una ausencia de diferencias clínicamente relevantes en términos de eficacia y seguridad respecto a IGLar. Tanto en pacientes con diabetes tipo 1 como con diabetes tipo 2, LY IGLar en comparación con IGLar ha demostrado la no inferioridad en términos de reducción de la HbA1c y no ha presentado diferencias clínicamente relevantes en la frecuencia de hipoglucemia, impacto sobre el peso, reacciones alérgicas, inmunogenicidad u otras variables de seguridad. Esta nueva insulina glargina biosimilar constituye una nueva adición al arsenal terapéutico para el tratamiento de la diabetes, similar al

medicamento de referencia, y desarrollada con los estándares de calidad exigidos por las autoridades sanitarias.

RESUMEN

En este artículo revisamos los requisitos para la aprobación de insulinas biosimilares en Europa, el plan de desarrollo clínico de insulina glargina biosimilar LY2963016 (LY IGLar), la primera insulina biosimilar autorizada por la Agencia Europea del Medicamento, y las características farmacológicas, de eficacia y seguridad de LY IGLar evaluadas durante dicho desarrollo. El programa de desarrollo de LY IGLar incluyó el estudio de las características físico-químicas, estudios preclínicos, estudios de fase 1 de farmacocinética y farmacodinamia, y los estudios de fase 3 de eficacia y seguridad. LY IGLar ha demostrado unos perfiles de farmacocinética y farmacodinamia similares y una ausencia de diferencias clínicamente relevantes en términos de eficacia y seguridad respecto a insulina glargina Lantus®. Esta insulina glargina biosimilar constituye una nueva adición al arsenal terapéutico para el tratamiento de la diabetes, similar al medicamento de referencia, y desarrollada con los estándares de calidad exigidos por las autoridades sanitarias.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Fernando Rico-Villademoros (COCIENTE S.L., Madrid, España) y Rx Communications (Mold, Reino Unido) su ayuda en la redacción y preparación de este artículo, ayuda que ha sido financiada por la alianza Boehringer Ingelheim y Eli Lilly and Company.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnson IS. Human insulin from recombinant DNA technology. *Science*. Feb 11 1983;219(4585):632-637.
2. Tibaldi JM. Evolution of insulin: from human to analog. *American Journal of Medicine* Oct 2014;127(10 Suppl):S25-38.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 Rev 1. 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. Accessed July 29th, 2016.
4. Declerck PJ. Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. *GaBi Journal*. 2012;1(1):13-16.
5. Committee for Medicinal Products for Human Use. European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation). Abasria. Insulin glargine 2014: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002835/WC500169353.pdf.
6. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184161.pdf. Accessed 12 July 2016.
7. Food and Drug Administration. US Food and Drug Administration. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Guidance for industry. 2015. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>. Accessed 2 November 2016.
8. Food and Drug Administration. US Food and Drug Administration. Quality considerations in demonstrating biosimilarity of a therapeutic protein product to a reference protein product. Guidance for industry. 2015. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf>. Accessed 2 November 2016.
9. European Medicines Agency. Assessment report. Abasria. International non-proprietary name: insulin glargine. Procedure No. EMEA/H/C/002835/000 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002835/WC500175383.pdf.
10. Owens R, Kahl SD, Ruan X, Zhang C, Moyers JS, Farman MW, Michael MD. The In Vitro Pharmacology of LY IGl (LY2963016): A New Insulin Glargine Product. 2015. *Diabetes*. 2015;64 (Suppl. 1) A265, Poster 1033.
11. Linnebjerg H, Lam EC, Seger ME, Coutant D, Chua L, Chong CL, Ferreira MM, Soon D, Zhang X. Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2963016 Insulin Glargine and European Union- and U.S.-Approved Versions of Lantus Insulin Glargine in Healthy Subjects: Three Randomized Euglycemic Clamp Studies. *Diabetes Care*. Aug 25 2015;38(12):2226-2233.
12. Zhang X, Lam EC, Seger ME, Coutant D, Chua L, Tan LH, Soon D, Linnebjerg H. Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Two Insulin Glargine Products, LY2963016 and Lantus®, in Healthy Subjects at Two Dose Levels. American Diabetes Association's 74th Scientific Sessions. San Francisco, California 2014.
13. Linnebjerg H, Lam EC, Zhang X, Seger ME, Coutant D, Chua L, Kapitza C, Heise T. Duration of action of two insulin glargine products, LY2963016 insulin glargine and Lantus insulin glargine, in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism* Aug 3 2017;19(1):33-39.
14. Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, Ilag LL, Huster WJ, Zielonka JS, Pollom RK, Prince MJ. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus(R)) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* Aug 2015;17(8):726-733.
15. Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, Ilag LL, Pollom RK, Zielonka JS, Huster WJ, Prince MJ. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus(R)) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naive or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes, Obesity and Metabolism* Aug 2015;17(8):734-741.
16. European Medicines Agency. European Medicines Agency. 2005. Guideline on the choice of the non-inferiority margin. 2005. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003636.pdf. Accessed 2 November 2016.
17. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Diabetes mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention. Draft guidance February 2008. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071624.pdf>. Accessed 2 November 2016.
18. Hadjiyianni I, Dahl D, Lacaya LB, Pollom RK, Chang CL, Ilag LL. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine in patients with type 1 and type 2 diabetes previously treated with insulin glargine. *Diabetes, Obesity and Metabolism* Apr 2016;18(4):425-429.
19. Ilag LL, Deeg MA, Costigan T, Hollander P, Blevins TC, Edelman SV, Konrad RJ, Ortmann RA, Pollom RK, Huster WJ, Zielonka JS, Prince MJ. Evaluation of immunogenicity of LY2963016 insulin glargine compared with Lantus(R) insulin glargine in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism* Feb 2016;18(2):159-168.

Ana ROCA NOVAL,
Emma VÁZQUEZ ESPI-
NOSA, Rosamar GÓMEZ
PUNTER
Servicio de Neumología,
Hospital Universitario de
La Princesa

Triple terapia para el paciente EPOC en un único dispositivo

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo, causada principalmente por el humo del tabaco. Cursa con disnea progresiva y tos, acompañada o no de expectoración, además de otros síntomas a nivel sistémico. Se caracteriza también por la presencia de agudizaciones y de comorbilidades que contribuyen a la gravedad en algunos pacientes (1).

Los objetivos del tratamiento farmacológico de la EPOC consisten en reducir los síntomas y el riesgo de exacerbaciones futuras. Los pacientes con esta enfermedad que sufren exacerbaciones tienen más riesgo de presentar un deterioro en la calidad de vida, un declinar más rápido de la función pulmonar y una mayor mortalidad (2).

Tanto la Guía Española de la EPOC, GesEPOC, como la estrategia de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) hacen recomendaciones específicas respecto al tratamiento.

La actualización de GesEPOC 2017 clasifica a los pacientes en alto o bajo riesgo según su función pulmonar, grado de disnea medido por la escala de disnea modificada Medical Research Council (mMRC) y el número de agudizaciones. Dentro de los pacientes de alto riesgo propone cuatro fenotipos clínicos, que requieren un manejo y tratamiento específico. En función de esto, GesEPOC recomienda; en pacientes de bajo riesgo iniciar tratamiento con un broncodilatador antimuscarínico de larga duración (LAMA), pudiendo añadir un agonista β_2 de acción prolongada (LABA) si persisten los síntomas.

En cuanto a los pacientes de alto riesgo, el fenotipo no agudizador que es aquel que como máximo ha presentado una agudización moderada en el año previo iniciará tratamiento con LABA/LAMA. En los fenotipos agudizadores (una o más agudizaciones graves en el año previo) ya sea tipo enfisema (EPOC con diagnóstico clínico o radiológico de enfisema que presentan disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes) o bronquitis crónica (tos con expectoración el menos durante 3 meses en dos años consecutivos) se iniciará tratamiento también con LAMA/LABA añadiendo glucocorticoides inhalados (ICS) si persisten las agudizaciones y los síntomas. En el fenotipo mixto asma-EPOC se iniciará el tratamiento con LABA/ICS añadiendo LAMA si precisa.

Por otro lado, GOLD clasifica a los pacientes en cuatro grupos: A, B, C y D en función del número de agudizaciones, grado de disnea según la escala mMRC y los síntomas según el cuestionario COPD Assessment test (CAT). Los pacientes del grupo A son aquellos que presentan como máximo una agudización que no requiere ingreso y que presentan una puntuación en el CAT < 10 con un grado de disnea entre 0 y 1 de la mMRC. En estos pacientes se recomienda iniciar el tratamiento con un broncodilatador de acción prolongada, sea LAMA o LABA. Los pacientes del grupo B son similares a los del grupo A en cuanto a las agudizaciones pero estos presentan un grado de disnea mayor a 2 de la mMRC y un CAT > 10; en estos pacientes se sugiere iniciar también tratamiento con LABA o LAMA y añadir doble broncodilatación LAMA/LABA si persisten los síntomas.

Los pacientes del grupo C y D son aquellos

Los estudios existentes con triple terapia indican un mayor efecto sobre la función pulmonar y una disminución de las agudizaciones y las hospitalizaciones en pacientes graves

que presentan una agudización grave o más de dos ambulatorias en el año previo, diferenciándose entre ellos en el grado de disnea y puntuación CAT (grupo C grado de disnea 0-1 y CAT>10; grupo D disnea>2 y CAT>10). En los pacientes del grupo C se aconseja iniciar tratamiento con LAMA pudiendo cambiar a LAMA/LABA o LABA/ICS si precisa. En el grupo D se recomienda iniciar el tratamiento con LAMA/LABA añadiendo ICS si presenta exacerbaciones (2).

Por lo tanto, según GesEPOC, es en los pacientes de alto riesgo y que no presentan un buen grado de control de los síntomas o de las agudizaciones con dos fármacos, o en los pacientes del grupo D con mal control según GOLD en los que se puede utilizar la triple terapia LAMA/LABA/ICS. Los estudios existentes con triple terapia indican un mayor efecto sobre la función pulmonar y una disminución de las agudizaciones y las hospitalizaciones en pacientes graves (1).

Hasta ahora los pacientes con EPOC que recibían triple terapia debían utilizar como mínimo dos broncodilatadores que a menudo son presentados en dispositivos diferentes, lo cual en ocasiones repercute negativamente en su correcto uso y adherencia terapéutica. Por otra parte, son pocos los estudios que han abordado el valor añadido de la triple terapia para la prevención de las exacerbaciones, siendo publicados recientemente tres estudios que comparan la triple terapia en único dispositivo frente a otros tratamientos para la EPOC.

El estudio TRILOGY (Tratamiento triple con un solo inhalador frente a una combinación de un corticoesteroide y un agonista β_2 de acción prolongada inhalados para enfermedad pulmonar obstructiva crónica), publicado en 2016 (3) es un estudio clínico de fase III, multicéntrico, controlado, aleatorizado y doble ciego de 52 semanas de duración. Los pacientes, de más de 40 años de edad y diagnosticados de EPOC grave o muy grave con antecedentes recientes de al menos una exacerbación, fueron todos tratados en primer lugar durante dos semanas con una combinación doble a dosis fijas ICS/LABA (dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol), con

dos inhalaciones dos veces al día mediante un inhalador dosificador presurizado, y después fueron asignados de forma aleatoria a dos grupos: la mitad de los pacientes continuaron con el tratamiento ICS/LABA (dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol) mientras que la otra mitad fue tratada con la combinación triple a dosis fijas ICS/LABA/LAMA (dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol y bromuro de glicopirronio). Los pacientes fueron evaluados a las 4, 12, 26, 40 y 52 semanas de tratamiento.

Después de 26 semanas de tratamiento, la nueva combinación triple a dosis fijas mostró un aumento estadísticamente significativo en la función pulmonar matutina, medida por el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) antes de tomar la primera dosis diaria y en la función pulmonar dos horas después de la primera dosis del día medida por el FEV1 dos horas después de la dosis, respecto a la combinación ICS/LABA. Esto pone de manifiesto que el efecto del fármaco es rápido, factor fundamental que puede mejorar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. También supone una mejora manifiesta en la calidad de vida de los pacientes, mejorando estos una media de más de cuatro puntos en el cuestionario Saint George, lo que se considera como el umbral clínicamente significativo.

Estos resultados fueron confirmados al final del periodo de tratamiento de 52 semanas, con la constatación añadida de que la tasa anual de agudizaciones moderadas y graves se redujo en un 23%. Este último dato es de importancia ya que las agudizaciones y los ingresos por las mismas en los pacientes EPOC son uno de los factores más influyentes en su calidad de vida y son causa principal de muerte (3).

El estudio TRINITY (triple terapia en formulación extrafina con un solo inhalador frente al tratamiento con un agonista muscarínico de acción prolongada en la EPOC) (4), es un estudio clínico, controlado, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, de 52 semanas de duración. Incluyó 2580 pacientes de más de 40 años con diagnóstico de EPOC grave o muy grave, que fueron randomizados en tres grupos: un grupo que recibió tratamiento con

Hasta ahora los pacientes con EPOC que recibían triple terapia debían utilizar como mínimo dos broncodilatadores que a menudo son presentados en dispositivos diferentes, lo cual en ocasiones repercute negativamente en su correcto uso y adherencia terapéutica

Tres estudios abren una nueva etapa en el tratamiento de los pacientes con EPOC grave ya que nos da la oportunidad de poder optimizar el tratamiento con los tres fármacos claves en la EPOC (LABA, LAMA y ICS) usando un único dispositivo

tiotropio (LAMA), otro grupo con la combinación triple a dosis fijas de dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol y bromuro de glicopirronio (ICS/LABA/LAMA) y el tercer grupo con un tratamiento triple con los componentes por separado; dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol más tiotropio (ICS/LABA más LAMA). Demostró una reducción de las agudizaciones moderadas o graves en un 20% en comparación con tiotropio y un aumento estadísticamente significativo en la función pulmonar matutina, antes de tomar la primera dosis diaria en comparación con tiotropio (4). Además, se demostró la no inferioridad de la triple terapia fija respecto a la triple terapia por separado.

Por último, el estudio TRIBUTE (triple terapia inhalada en formulación extrafina frente a terapia de doble broncodilatación en la EPOC) (5) es un estudio aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego y con doble simulación. Se incluyeron a un total de 1.532 pacientes con EPOC sintomática, limitación al flujo aéreo grave o muy grave, una exacerbación moderada o grave en el año anterior y en tratamiento de mantenimiento con medicación inhalada. Los pacientes fueron asignados

aleatoriamente a recibir tratamiento con triple terapia (dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol y bromuro de glicopirronio) o doble broncodilatación, LABA/LAMA (indacaterol más glicopirronio) durante 52 semanas. El estudio TRIBUTE alcanzó el objetivo de su variable principal, con una significativa reducción del 15% en la tasa de exacerbaciones moderadas y graves con triple terapia en comparación con la doble broncodilatación. Además ha demostrado también superioridad de la triple terapia frente a la doble broncodilatación en cuanto a la función pulmonar y la calidad de vida medida por el cuestionario de St. George, todo ello con un perfil de seguridad comparable incluyendo la tasa de neumonías, que fue baja y similar en ambos grupos de tratamiento (5).

Estos tres estudios abren una nueva etapa en el tratamiento de los pacientes con EPOC grave ya que nos da la oportunidad de poder optimizar el tratamiento con los tres fármacos claves en la EPOC (LABA, LAMA y ICS) usando un único dispositivo lo que esperamos que mejore la adherencia de los pacientes al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. Arch Bronconeumol 2017; 53: 324-35.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) 2016.
3. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlisova I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2016; 388: 963-73.
4. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2017; 389: 1919-29.
5. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2018; 391: 1076-84.

Uso de empagliflozina en pacientes de edad avanzada con diabetes tipo 2

Esther Martín Auriolés¹,
Francisca Padín López¹, José
P. de la Cruz Cortés², José

A. González Correa².

¹Unidad de Gestión Clínica
La Roca, Distrito Sanita-
rio Málaga-Gualdalhorce,
Servicio Andaluz de Salud.

²Laboratorio de Investigación
Traslacional en Enfermedad
Cardiovascular, Departa-
mento de Farmacología y
Pediatria, IBIMA-Universidad
de Málaga.

HISTORIA CLÍNICA:

DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Mujer de 80 años. Diabetes tipo 2 e hipertensión arterial desde hace 25 años. Ingreso hospitalario hace quince meses por SCASEST (síndrome coronario agudo sin elevación de ST) y diagnóstico de fibrilación auricular. No existe disfunción sistólica (FE 63%). En tratamiento con metformina 850 mg/12 h, dabigatran 110 mg/12 horas, atorvastatina 20 mg/24 horas, enalapril 10 mg/24 horas, amiodarona 100 mg/24 horas, bisoprolol 0,5 mg/24 horas, trinitrato de glicerino 10 mg (parche transdérmico) y ranitidina 150 mg/12h. Acude a consulta de revisión de Cardiología, la anamnesis y la exploración arrojan los siguientes datos: la paciente refiere cansancio, disnea grado II de la NYHA, IMC 20.3, TA 125/75 mmHg. AC soplo sistólico eyectivo II/IV, sin edemas en miembros inferiores.

EXPLORACIÓN COMPLEMENTARIA:

EKG ritmo sinusal a 53 lpm, sin alteraciones en la repolarización.

Analítica: Hemograma: Hb 11.7 g/dL, Hematocrito 35.9 % volúmenes normales, plaquetas 183×10^3 /microlitro, Bioquímica: glucosa 158 mg/dL, creatinina 0.74 mg/dL, FG 77 mL/min, ácido úrico 3.3 mg/dL, colesterol 144 mg/dL, HDL 41 mg/dL, LDL 82 mg/dL, triglicéridos 91 mg/dL, HbA_{1c} 7.4%, TSH, transaminasas e iones normales.

El cardiólogo decide optimizar el control metabólico (alcanzar LDL<70 y HbA_{1c}<7 %) cambiando atorvastatina 20 por la asociación atorvastatina 40 mg/ezetimiba 10 mg, y metformina

850 mg por metformina 1000 mg + empagliflozina 5mg/12 horas.

Semanas después, la paciente refiere más cansancio del habitual y a veces se mareaba al levantarse o realizar algunas tareas del hogar. Se detectan cifras tensionales en varias ocasiones inferiores a 100/60, por lo que al no existir disfunción ventricular se decide retirar enalapril, como primera medida, manteniéndose desde entonces cifras tensionales de entre 120-130 de sistólica, pero replanteándonos también valorar la idoneidad del cambio de tratamiento. Quizá se pueda resumir en la siguiente pregunta ¿beneficia el uso de empagliflozina el perfil cardiovascular de la paciente atendiendo a su edad y a su efecto sobre el control metabólico respecto a otros hipoglucemiantes?

DISCUSIÓN:

Las glifozinas son un grupo de fármacos inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2). En España se encuentran comercializados tres fármacos: canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Actúan inhibiendo de forma selectiva y reversible SGLT2, no actuando prácticamente sobre otros transportadores de glucosa importantes para el transporte de glucosa a tejidos periféricos, y siendo muy selectivos para SGLT2 respecto a SGLT1, el transportador más importante responsable de la absorción de glucosa en el intestino.

El SGLT2 se encuentra altamente expresado en el riñón, mientras que la expresión en otros tejidos es inexistente o muy baja. Es responsable, como transportador predominante, de la reabsorción de glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación.

La cantidad de glucosa eliminada por el riñón mediante este mecanismo glucurético depende de la concentración de glucosa en sangre y de la TFG y es independiente de la concentración o resistencia periférica a la insulina, esto contribuye a un bajo riesgo de hipoglucemia. La inhibición del cotransportador de glucosa y sodio produce también un aumento de diuresis leve y natriuresis transitoria.

Además, la excreción de glucosa por la orina desencadena una pérdida de calorías, que se asocia a una pérdida de grasa corporal y a una reducción de peso corporal. La glucosuria junto al leve aumento de la diuresis, puede contribuir a la reducción sostenida y moderada de la presión arterial. La glucosuria, natriuresis y diuresis osmótica observadas pueden contribuir a la mejora en los resultados cardiovasculares. Aunque también, y sobre todo en personas mayores pueden presentar riesgo de hipovolemia. Se debe prestar especial atención a la ingesta de líquidos sobre todo en pacientes en los que se administre de forma conjunta a fármacos que puedan producir hipovolemia (diuréticos, IECAs).

Presentan rápida absorción por vía oral (C_{max} 1-2 h) que no se modifica con la ingesta de alimentos. Presentan metabolismo hepático por glucuronidación, con escasa oxidación y escasa participación de citocromos. El 60% se elimina con las heces mientras que 33% lo hace por vía urinaria.

La adición de empagliflozina al tratamiento con metformina mejora la HbA1c respecto a placebo en 0.57%, aunque no superior a otras opciones de tratamiento. Sus potenciales beneficios a nivel cardiovascular publicados en ensayos clínicos (CANVAS (canagliflozina), EMPAREG OUTCOME (empagliflozina) y DECLARE (Dapagliflozina)) han generalizado su uso en pacientes con cardiopatías, muchas veces ancianos.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis, que concluye que los inhibidores de SGLT2 solo presentan un beneficio moderado sobre los eventos cardiovasculares mayores en pacientes con aterosclerosis establecida, si bien la disminución de los

ingresos por insuficiencia cardíaca y la progresión de la función renal si serían independientes de la aterosclerosis existente. En conclusión, los inhibidores de SGLT2 tiene beneficios moderados en eventos cardiovasculares adversos ateroscleróticos. Aunque sus resultados son más consistentes en relación a la reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y se observa una reducción de la progresión de la enfermedad renal independientemente de la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica o los antecedentes de insuficiencia cardíaca.

Estos medicamentos no están exentos de graves problemas de seguridad, que han dado lugar a alertas de la AEMPS, tales como el riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores (doble riesgo al basal con canagliflozina, no pudiendo descartarse el efecto clase) y el riesgo de cetoacidosis diabética con presentación atípica (sin hiperglucemia franca) en pacientes predispuestos (baja reserva de células beta funcionales, pacientes con ingesta restringida de alimentos o deshidratación grave, pacientes cuyas dosis de insulina estén reducidas o pacientes con mayores necesidades de insulina debido a una enfermedad médica aguda, cirugía o abuso de alcohol)

En cuanto al uso de estos fármacos en pacientes de edad avanzada, y dado su mecanismo de acción, la eficacia de estos fármacos depende de la función renal, su eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y es probablemente ineficaz en insuficiencia renal grave, solo se recomienda su empleo en pacientes con TFG > 60 ml/min.

El deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático, y por tanto, en estos pacientes es recomendable la evaluación de la función renal entre 2-4 veces al año, con especial vigilancia en pacientes con toma concomitante de metformina por el riesgo de acidosis láctica.

La población anciana es también más vulnerable debido a una reducción de la sen-

sación de sed y de la ingesta hídrica, además de una reducción de los mecanismos fisiológicos de compensación de los cambios de la volemia y alteraciones hidroelectrolíticas.

Por tanto, hay que tener especial precaución en situaciones en las que pueda deteriorarse la función renal, por toma de

fármacos (AINEs, antihipertensivos) o en momentos de riesgo de depleción de volumen (cuadros de gastroenteritis, déficit de ingesta hídrica), hipotensión o trastornos hidroelectrolíticos, recomendándose la interrupción temporal del tratamiento con este medicamento en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
2. Informe de posicionamiento terapéutico de empagliflozina (Jardiance®) en diabetes mellitus tipo 2. IPT 16/2017. 8 de junio 2017.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377(7):644-657.
4. Neal B, Perkovic V. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes *N Engl J Med.* 2017; 377(21):2099
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* Published online Nov 10, 2018 DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
6. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. www.thelancet.com Published online November 10, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)

Estudio IMPACT: triple terapia en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

María CHURRUCÁ
ARRÓSPIDE, Adrián
MARTÍNEZ VERGARA,
Tamara ALONSO PÉREZ
Servicio de Neumología,
Hospital Universitario de
La Princesa.

En España, la prevalencia de EPOC en nuestro país asciende a un 10,2% (15,1% en varones y 5,7% en mujeres) de la población entre 40 y 80 años, con una tasa de infradiagnóstico del 73%.

INTRODUCCIÓN

La **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)** es una enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo, causada por una exposición significativa a partículas o gases nocivos, siendo el tabaquismo el principal factor de riesgo para el desarrollo de la misma.

Según datos de la última actualización del Global Burden of Disease Study, esta enfermedad afecta a más de 170 millones de personas en el mundo, lo que supone un 3,53% de la población mundial. En España, los resultados del estudio EPISCAN indican que la prevalencia de EPOC en nuestro país asciende a un 10,2% (15,1% en varones y 5,7% en mujeres) de la población entre 40 y 80 años, con una tasa de infradiagnóstico del 73%.

La EPOC es una enfermedad compleja y heterogénea con una alta morbimortalidad asociada. Su diagnóstico se fundamenta en la realización de una espirometría que muestre un cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) y la capacidad vital forzada (FVC) postbroncodilatación inferior a 0,70 en un paciente con síntomas respiratorios (disnea progresiva, tos y expectoración crónicas) y factores de riesgo compatibles (historia de tabaquismo ≥ 10 paquetes/año).

A nivel mundial, las recomendaciones de la Global Initiative for Obstructive Lung Diseases (GOLD) para el diagnóstico y el tratamiento de la EPOC han sido las más utilizadas. Su última actualización, publicada en 2017, mejora la clasificación tradicional "ABCD" estable-

ciendo estrategias terapéuticas basadas en los síntomas (evaluación de la disnea según escala mMRC o cuestionario CAT) y en los antecedentes de exacerbaciones, y excluyendo de esta clasificación la gravedad de la limitación al flujo aéreo. Según esta clasificación, la estrategia GOLD propone un esquema de tratamiento basado en el uso de broncodilatadores, que en los pacientes más sintomáticos y exacerbadores (grupo D), requerirá la combinación de fármacos beta 2-adrenérgicos con anticolinérgicos de acción prolongada (LABA/LAMA), recomendándose añadir corticoide inhalado (CI/LABA/LAMA) en aquellos que persistan sintomáticos o presenten exacerbaciones a pesar del tratamiento con doble broncodilatación (LABA/LAMA).

La Guía Española de la EPOC (GesEPOC), publicada por primera vez en 2012, fue la primera guía de práctica clínica en proponer formalmente un tratamiento personalizado y guiado según fenotipo del paciente. La última edición, publicada en 2017, establece una nueva clasificación en dos niveles de riesgo (bajo y alto) según el grado de disnea medido por escala mRC, el grado de obstrucción al flujo aéreo (FEV_1) y el número de exacerbaciones que hayan presentado en el último año. Según dicha estratificación, serán pacientes de alto riesgo aquellos que presenten un FEV_1 menor del 50%, un grado de disnea mMRC mayor a 2 o igual a 2 con tratamiento, o que hayan presentado al menos dos agudizaciones ambulatorias o una que haya requerido hospitalización en el último año. Según esta aproximación, los pacientes de alto riesgo deberán ser caracterizados según cuatro fenotipo clínicos (agudizador con bronquitis cróni-

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

ca, agudizador con enfisema, no agudizador y fenotipo asma-EPOC o ACO) que guiarán el tratamiento. Este esquema terapéutico, al igual que el propuesto por la estrategia GOLD, recomienda el tratamiento con doble terapia broncodilatadora (LABA/LAMA) en los pacientes de alto riesgo agudizadores, fundamentado en ensayos clínicos como el SPARK (LABA/LAMA frente a LAMA) o el FLAME (LABA/LAMA frente a LABA/CI), añadiendo diferentes fármacos de segunda línea (CI, mucolíticos, inhibidores de la fosfodiesterasa 5 o macrólidos) en función de los síntomas y fenotipo del paciente.

Las recomendaciones en guías de práctica clínica sobre la adición de CI al tratamiento broncodilatador optimizado se basaban en algunos estudios que apuntaban a su efecto beneficioso sobre la función pulmonar, la disminución de las agudizaciones y las hospitalizaciones en pacientes graves. En 2018, la publicación de estudios como el Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD (IMPACT) han arrojado evidencia científica de alta calidad que sustenta la eficacia de la utilización de una triple terapia fija, en un único dispositivo, en pacientes graves (sintomáticos y exacerbadores).

El **estudio IMPACT** es un ensayo clínico fase III a 52 semanas, aleatorizado, doble ciego, paralelo y multicéntrico, que evalúa la eficacia y la seguridad de la triple terapia con glucocorticoide inhalado (fluticasona 100 µg), anticolinérgico de acción prolongada (umeclidinio 62,5 µg) y beta-adrenérgico de acción prolongada (vilanterol 25 µg) frente a la combinación CI/LABA (fluticasona 100 µg/ vilanterol 25 µg) y la doble broncodilatación LABA/LAMA (umeclidinio 62,5 µg/ vilanterol 25 µg).

El objetivo primario de eficacia fue evaluar la tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves durante el tratamiento. Como objetivos secundarios se incluyeron: modificaciones en la función pulmonar medidas por FEV₁, calidad de vida medida por el cuestionario de St. George (SGRQ) y tiempo hasta la aparición de la primera agudización moderada o severa durante el tratamiento. Se documentaron efectos adversos tales como neumonía, eventos cardiovasculares y fracturas óseas, valorados en cada revisión con una radiografía de tórax, electrocardiograma (ECG) y análisis de sangre.

Los pacientes incluidos en el estudio cumplían las siguientes características: pacientes de edad mayor o igual a 40 años con EPOC sintomática (CAT>10) y FEV₁<50% con una exacerbación el año previo moderada o severa, o FEV₁ entre el 50-80% con al menos dos exacerbaciones moderadas o una severa. Se incluyeron 13.906 pacientes, sin diferencias significativas en cuanto a características demográficas, exacerbaciones, función pulmonar y puntuación CAT, de los cuales 10.355 fueron finalmente aleatorizados durante un periodo de dos semanas, a tres grupos de tratamiento: 4.151 fueron asignados al grupo de la triple terapia, 4.134 recibieron la combinación LABA/CI y 2.070 pacientes recibieron la doble broncodilatación LABA/LAMA, con una tasa de abandono del estudio del 18, 25 y 27% respectivamente (finalizaron el estudio el 88% de los pacientes).

El estudio demostró que los pacientes que recibieron la triple terapia con fluticasona/umeclidinio/vilanterol, (un único inhalador, una sola vez al día) presentaron una tasa de exacerbaciones moderadas y graves significativamente menor (IC del 95%, P=0,001) que aquellos tratados con fluticasona/vilanterol y umeclidinio/vilanterol, independientemente del nivel de eosinofilia en sangre que presentara el paciente. Analizando únicamente la tasa de exacerbaciones graves, éstas fueron significativamente menores en los pacientes que recibieron la triple terapia en comparación con aquellos que recibieron la doble broncodilatación umeclidinio/vilanterol. Sin embargo, las diferencias no fueron significativas al comparar el grupo de la triple terapia con los tratados con la combinación CI/LABA.

Respecto a las variables secundarias analizadas, también se encontraron diferencias significativas a favor de la triple terapia en el tiempo hasta la aparición de la primera agudización moderada-severa, función pulmonar medida por FEV₁ de la calidad de vida medida por el cuestionario de calidad de vida de St. George. Durante el tratamiento fallecieron 50 pacientes en el grupo de la triple terapia (1%), 49 pacientes de los que recibieron la combinación fluticasona/vilanterol (1%) y 39 pacientes de los que recibieron tratamiento con umeclidinio/vilanterol (2%). En el análisis efectuado, la mortalidad por todas las causas fue inferior en

El estudio **IMPACT** es un ensayo clínico fase III a 52 semanas, aleatorizado, doble ciego, paralelo y multicéntrico

El objetivo primario de eficacia fue evaluar la tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves

El perfil de eventos adversos con la triple terapia fue equiparable al obtenido con la terapia combinada

aquellos pacientes cuyo régimen de tratamiento incluía corticoides inhalados (triple terapia y LABA/CI), Resultados similares se obtuvieron al analizar la mortalidad por causa cardiovascular y respiratoria. A pesar de estos datos, el estudio SUMMIT (Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD), que incluyó pacientes con EPOC moderada e importantes factores de riesgo cardiovascular (FRCV) no mostró diferencias significativas en cuanto a mortalidad entre los pacientes que habían recibido tratamiento con fluticasona/vilanterol, por lo que se requieren nuevos estudios para explicar la disparidad de estos datos.

El perfil de eventos adversos con la triple terapia fue equiparable al obtenido con la terapia combinada, sin diferencias clínicamente significativas en cuanto a cambios electrocardiográficos, constantes vitales o valores de laborato-

rio. Encontramos efectos adversos importantes en el 22% de los pacientes que recibieron la triple terapia, en el 21% de los que recibieron fluticasona/vilanterol y en el 23% de los que recibieron umeclidinio/vilanterol. De éstos, se diagnosticó neumonía en el 4%, 4% y 3% de los pacientes, respectivamente, observándose una incidencia más elevada de neumonía en los grupos tratados con corticoide inhalado.

En resumen, los resultados del estudio IMPACT muestran que una combinación única diaria de fluticasona, umeclidinio y vilanterol supone un importante beneficio con respecto a la terapia combinada (fluticasona/vilanterol y umeclidinio/vilanterol) en cuanto a tasa de agudizaciones moderadas y severas, función pulmonar, calidad de vida y tasa de hospitalización, con un perfil de seguridad aceptable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) 2017. Disponible en: www.goldcopd.org
2. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)-Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. Arch Bronconeumol 2017; 53 (supl 1): 2-64.
3. Soriano JB, et al. Global, regional and national deaths, prevalence disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Respir Med 2017; 5: 691-706.
4. Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauler E, García Río F, Miravittles M, Muñoz L, et al. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. Arch Bronconeumol 2009; 45: 41-7.
5. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): A randomised, double-blind, parallel-group study. Lancet Respir Med 2013; 1: 199-209.
6. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al, FLAME investigators. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. N Engl J Med 2016; 374: 2222-34.
7. Lipson D, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al, IMPACT Investigators. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. N Engl J Med 2018; 378:1671-80.

Epidiolex, un nuevo medicamento aprobado derivado de la Marihuana

La novedad del Epidiolex viene dada por no contener THC, sino CBD aislado de la planta de marihuana

El uso de compuestos derivados de la Cannabis Sativa, comúnmente conocida como marihuana, ha suscitado siempre algunas polémicas debido a sus efectos psicotrópicos. Es una realidad que el sistema cannabinoide, con sus dos receptores, el CB1 que es prevalente en el sistema nervioso central, y CB2 que está expresado en células sanguíneas y del sistema inmunitario, está implicado en muchas funciones fisiológicas y patológicas. Queda mucho todavía por conocer sobre los mecanismos de este sistema, pero los datos obtenidos hasta ahora señalan que está relacionado con enfermedades neurológicas, neurodegenerativas, psiquiátricas, inflamatorias, cardiovasculares y gastrointestinales, además de cáncer y trastornos alimentarios.

Es por esto que, a pesar de la controversia que genera, diferentes empresas farmacéuticas con el apoyo de las entidades reguladoras como la Food and Drug Administration (FDA), siguen desarrollando nuevos medicamentos basados en Cannabis. Scott Gottlieb, comisario de la FDA, subraya la importancia de acoger cualquier nuevo progreso científico que vaya dirigido a la salud y al bienestar de los pacientes.

La FDA, de hecho, acaba de aprobar el 25 de Junio de este año un derivado de Cannabis comercializado por GW Pharmaceuticals con el nombre de Epidiolex. El principio activo de este medicamento es el cannabidiol (CBD) y está indicado para el tratamiento de dos tipos de epilepsias muy raras: el síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de Dravet, ambas enfermedades que afectan a bebés y niños.

El CBD no es el primer compuesto de marihuana aprobado por la FDA. En 1985, fue aprobado el Dronabinol para el tratamiento de náuseas inducidas

por la quimioterapia. Este medicamento, sin embargo, es un derivado sintético del tetrahidrocannabinol (THC), otro componente del Cannabis, responsable de sus efectos psicotrópicos. La novedad del Epidiolex no solo viene dada por no contener THC, si no que además se trata del primer fármaco aprobado por la FDA que contiene una sustancia previamente aislada de la planta de marihuana.

Hasta ahora, sólo se había conseguido obtener una mezcla de CBD y THC a través de la selección genética de distintas cepas de Cannabis, posteriormente formulada en spray sublingual y registrada por Bayer bajo el nombre de Sativex (nabiximol). Este medicamento se encuentra ahora en ensayos clínicos de fase III para espasticidad y espasmos neuromusculares, aunque ya ha sido aprobado en Canadá y en diferentes países de la Unión Europea. Sin embargo, actualmente el foco está puesto únicamente sobre el CBD, que ya se encuentra en fase III para el tratamiento de los trastornos convulsivos y en fase II para una rara enfermedad genética, el síndrome de Prader-Willi.

Dada la diversidad de indicaciones terapéuticas, el desarrollo de nuevos compuestos que actúen en el sistema cannabinoide llevará a nuevas alternativas para el tratamiento de un amplio espectro de enfermedades para las que todavía no existe una cura. No obstante, hay complicaciones que obstaculizan este camino. Entre las más relevantes se encuentra la dificultad de encontrar compuestos selectivos para los receptores expresados en el sistema nervioso periférico o que no muestren propiedades psicotrópicas.

*Francesco Calzaferri
Instituto Teófilo Hernando
Universidad Autónoma de Madrid*

Coordinado por:

Dr. Cristóbal de los Ríos

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

BIBLIOGRAFÍA

1. NatureReviewsDrugDiscovery 3, 771-784; 2004
2. NatureReviewsDrugDiscovery 17, News in Brief 534; 2018

Nuevos Medicamentos para la Hemofilia

La hemofilia es una enfermedad monogénica recesiva ligada al cromosoma X, que se caracteriza por un trastorno en la cascada de la coagulación. La hemofilia A esta causada por una deficiencia en el factor VIII de coagulación y, la hemofilia B, por un déficit del factor IX. Ambos tipos de hemofilia provocan episodios de sangrado incontrolados.

El tratamiento de la hemofilia está sufriendo grandes cambios como consecuencia de los avances en terapia génica y en ingeniería proteica. El tratamiento actual se sustenta en una terapia de sustitución del factor de coagulación afectado en cada paciente. Este abordaje puede ser usado de forma preventiva o a demanda en el caso de que se esté produciendo un sangrado. Existen pro-coagulantes recombinantes tanto del factor VIII como del IX y, en ambos casos, pueden tener una vida media estándar o extendida, lo que permite una administración menos frecuente. El principal problema de este abordaje es que los pacientes desarrollan inhibidores endógenos y anticuerpos frente al medicamento que pueden derivar en complicaciones severas. Si los pacientes producen inhibidores, se les induce una tolerancia inmune a demanda, basada en altas concentraciones del factor coagulante, para así saturar al inhibidor.

Dentro de las terapias en desarrollo clínico, destacan la terapia génica, la terapia de sustitución de factor y terapias no-factor, no-gen. Algunos abordajes se centran en reestablecer la expresión endógena de los factores VIII y IX, para lo que usan la terapia génica. La terapia génica para la hemofilia se está posicionando como una potencial cura, aunque no exista una clara relación entre la dosis usada del vector y la respuesta del factor de coagulación. Además, si la primera infusión falla, no puede usarse el mismo vector en un segundo intento, aparte de no ser posible para pacientes que han desarro-

llado inhibidores de factores de coagulación. Otro tratamiento que se está estudiando para mejorar es la sustitución de factores de coagulación con una vida media extendida. Mediante biotecnología se busca alargar su vida media de forma sustancial para que el paciente no tenga que inyectárselos una vez al día. Así, se ha usado desde la PEGilación o proteínas de fusión hasta novedoso métodos como la XTENilación.

Desviándose de estas dos rutas, existen también tratamientos denominados no-factor, no-gen, que utilizan anticuerpos o RNA pequeños de interferencia (siRNA). Los anticuerpos están dirigidos a pacientes que no tienen inhibidores, aunque también se está desarrollando actualmente una terapia inmunológica basada en antígenos específicos para pacientes con inhibidores. El siRNA tiene como diana un inhibidor de un factor de coagulación, el cual reduciría su expresión, promoviendo así la coagulación sanguínea. Esta estrategia sería apto para todo tipo de pacientes, produzcan o no sin inhibidores.

El pasado año, los medicamentos contra la hemofilia supusieron unas ventas anuales superiores a los 6 mil millones de dólares en Estados Unidos y la Unión Europea. Se cree que para 2027 este valor se incrementa hasta los 10 mil millones. La hemofilia A atrae más el interés de la industria farmacéutica que la B puesto que tiene más pacientes diagnosticados y ningún tratamiento que mejore drásticamente su situación, mientras que los nuevos tratamientos para la hemofilia B deben frente a la eficacia de la reposición de factor con vida media extendida que se usa hoy en día.

*Lucía Viejo de Navas
Instituto Teófilo Hernando
Universidad Autónoma de Madrid*

BIBLIOGRAFÍA

1. Kerri Brown and Graeme Green, Decision Resources Group, London, UK
2. Doi: 10.1038/nrd.2018.54 PUBLISHED: 18 MAY 2018

La hemofilia A atrae más interés de la industria farmacéutica que la B puesto que tiene más pacientes diagnosticados y ningún tratamiento mejora drásticamente su situación

PROTACs (Proteolysis-Targeting Chimeras): la degradación inducida de proteínas como estrategia terapéutica emergente

Durante décadas, el desarrollo de fármacos ha tenido como objetivo inhibir la función de proteínas aberrantes que promueven el desarrollo de enfermedades, basándose en el paradigma farmacológico de la inhibición por ocupación con pequeñas moléculas y el consiguiente bloqueo de los sitios activos o reguladores de enzimas y/o receptores. Para ello, la proteína diana debe ser “druggable”, es decir, tiene que tener la habilidad de unirse a pequeñas moléculas o anticuerpos con la afinidad y propiedades químicas requeridas, lo que limita drásticamente el potencial terapéutico de dianas terapéuticas biológicas vinculadas a enfermedades, puesto que solamente un 20% de las 20300 proteínas humanas conocidas cumplen estos requisitos.

En un intento de ampliar el rango de dianas terapéuticas, la degradación inducida de proteínas diana ha surgido como una emergente estrategia para modular los niveles intracelulares de proteínas “undruggables”. La degradación de proteínas celulares es un proceso altamente regulado que está mediado principalmente por el sistema ubiquitina-proteosoma (SUP). Las proteínas objeto de destrucción son etiquetadas con una cadena de ubiquitinas gracias a la acción de las enzimas E1 activadora, E2 conjugadora y E3 ligasa, que son reconocidas por el proteosoma donde, finalmente, son degradadas.

Crew y colaboradores acuñan en el año 2001 el término PROTAC (PROteolysis-TARGETing Chimeras) para definir a una nueva clase de pequeñas moléculas bifuncionales, cuyo objetivo es

Los PROTACs son una nueva clase de pequeñas moléculas bifuncionales cuyo objetivo, actuando como catalizadores, es inducir la eliminación de proteínas aberrantes en vez de inhibirlas

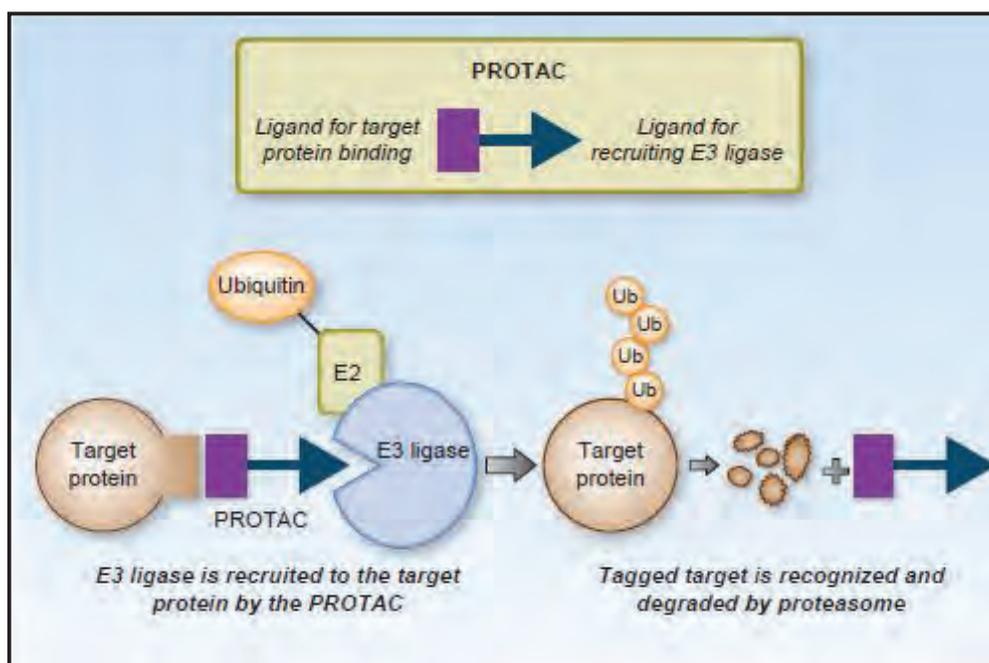


Figura 1.

inducir la eliminación de proteínas aberrantes en vez de inhibirlas, empleando la maquinaria celular de degradación. Estas quimeras tienen tres componentes, un ligando que se une a la proteína diana, un ligando que recluta la E3 ligasa y un motivo de unión o linker entre ambas funcionalidades. Por tanto, el PROTAC es un elemento de unión entre la proteína diana y la ligasa E3, aproximándolas, promoviendo así su degradación. De este modo, el PROTAC actúa como catalizador y una vez que la proteína es destruida, éste es liberado pudiendo entrar en un nuevo ciclo catalítico.

En comparación con otros abordajes basados en la eliminación de proteínas mediante de su

silenciamiento con ARN de interferencia, los PROTACs tienen mejores propiedades farmacéuticas ya que tienen mayor permeabilidad celular y estabilidad metabólica que los ácidos nucleicos, presentan la farmacocinética típica de pequeñas moléculas y tienen mayor potencia debido a su acción catalítica. Además, cientos de proteínas son degradadas mediante el SUP y ya ha sido demostrada su eficacia in vivo, por lo que ofrecen una amplia aplicabilidad terapéutica.

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

Los inhibidores de la indoleamina 2,3-dioxigenasa podrían cambiar el tratamiento de las alteraciones metabólicas

Modificar el metabolismo intestinal del triptófano mediante inhibidores de la IDO podría ayudar en el tratamiento de la obesidad

A pesar de que muchas compañías han dejado de invertir en ellos, tras un reciente fracaso en ensayos clínicos, los inhibidores de la enzima indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) podrían tener una nueva oportunidad gracias al reposicionamiento de fármacos. Un estudio realizado por la doctora Taleb y colaboradores ha demostrado que la inhibición de la IDO podría ser útil en la regulación de alteraciones metabólicas, al modificar el metabolismo de la microbiota en ratones.

Estos investigadores comenzaron estudiando el papel de IDO en la obesidad, contexto en el que, junto con las enfermedades cardiovasculares, la actividad de esta enzima está aumentada. En primer lugar, observaron que en ratones *Ido1*^{-/-} o bien tratados con el inhibidor de IDO I-1-metil-triptófano (1MT), la alimentación con una dieta alta en grasas (HFD) producía un menor aumento de peso, una mejor tolerancia a la glucosa y la insulina, y una menor infiltración de macrófagos

al tejido graso que en los ratones silvestres sometidos a la misma dieta.

Estudios previos sugerían que los inhibidores de IDO podrían alterar la obesidad actuando sobre los linfocitos T, mediante la producción de metabolitos de kineurina, que inducen estas células. Sin embargo, en el presente estudio observaron que ratones quiméricos sin IDO en la médula ósea mostraban parámetros metabólicos similares a los de los ratones silvestres, mientras que ratones *Ido1*^{-/-} reconstituidos con médula ósea de ratones silvestres no mostraban diferencias con respecto a los ratones *Ido1*^{-/-}. Estos resultados les hicieron centrarse entonces en la IDO expresada en el intestino.

En este sentido, Taleb y colaboradores observaron que el tratamiento con antibióticos evitaba el aumento de peso, tanto en ratones *Ido1*^{-/-} como en silvestres sometidos a la HFD. Además, los parámetros metabólicos de ratones *Ido1*^{-/-} y

silvestres conviviendo en las mismas jaulas eran similares a los de ratones *Ido1*^{-/-} separados por genotipo, lo que sugiere que la microbiota de éstos tiene un carácter protector frente a la obesidad. La clave estaba en el metabolismo del triptófano, aminoácido que puede ser convertido en kineurina por laIDO, o en derivados de indol como el ácido 3-indolacético (IAA), ligando del receptor de hidrocarburos arílicos (AHR), llevado a cabo por las bacterias intestinales. La activación del AHR en las células inmunes intestinales aumenta la producción de IL-17 y de IL-22, cuyos niveles eran mayores en los ratones *Ido1*^{-/-} bajo HFD que en los silvestres bajo la misma dieta. Sin embargo, la administración de

anticuerpos anti-IL-22 en ratones *Ido1*^{-/-} bajo HFD eliminaba la protección frente a la obesidad derivada de la deficiencia deIDO.

En definitiva, estos resultados apoyan el reposicionamiento de los inhibidores deIDO, enfocándolos hacia el tratamiento de pacientes con enfermedades cardiometabólicas, con objeto de favorecer la producción de metabolitos indólicos del triptófano a nivel intestinal.

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

Seqirus publica datos observacionales que muestran una eficacia significativamente mayor de las vacunas frente a la gripe estacional de cultivo celular en comparación con otras vacunas estándar

Seqirus, líder mundial en prevención frente a la gripe, ha publicado recientemente un estudio observacional que indica que su vacuna tetravalente frente a la gripe de cultivo celular (QIVc) fue un 36,2% más efectiva que la tetravalente en base de huevo (QIVe) en la prevención de síndrome gripal registrado durante las visitas de atención primaria a personas a partir de 4 años durante la temporada de gripe 2017/18 en Estados Unidos, caracterizada por cambios de adaptación al huevo.¹

La temporada 2017/18 en Estados Unidos se ha considerado una de las peores de los últimos años debido al predominio del virus H3N2.² Las

investigaciones han demostrado que algunos virus H3N2 experimentan cambios cuando se cultivan en huevos y que estos pueden reducir la efectividad de las vacunas estándar basadas en huevo en temporadas dominadas por este virus. En cambio, cuando las vacunas se producen totalmente fuera del proceso basado en huevo, como en el caso de las vacunas de cultivo celular, se evitan los cambios de adaptación al huevo, lo que significa que pueden ofrecer una mayor compatibilidad y una protección potencialmente mejorada en algunas temporadas en comparación con las opciones estándar basadas en huevo.^{3,4,5,6,7,8}

“Los estudios observacionales son críticos a la hora de evaluar la efectividad de la vacuna frente a la gripe para realizar avances continuos en la prevención de esta enfermedad, y estos nuevos datos están entre los más sólidos que hemos visto hasta la fecha”, asegura Russell Basser, Vicepresidente Senior de Investigación y Desarrollo de Seqirus. “Este estudio, junto con otras evidencias crecientes, indica que las vacunas basadas en células pueden ofrecer mejores resultados en variables relacionadas con la gripe en algunas temporadas en comparación con las vacunas estándar, especialmente en las temporadas caracterizadas por cambios de adaptación al huevo”, indica.

Los datos de este estudio encargado por Seqirus han sido generados por uno de los mayores proveedores de registros médicos electrónicos (RME) para las consultas de atención primaria en Estados Unidos y fueron presentados en el marco del reciente Curso de Vacunología Clínica de la Fundación Nacional para Enfermedades Infecciosas (NFID). Seqirus ha analizado datos de 1.353.862 registros de pacientes para determinar la efectividad de la QIVc para prevenir el síndrome gripal en comparación con la QIVe.¹

Sobre el estudio¹

Los datos de uno de los mayores proveedores de registros médicos electrónicos (RME) para las consultas de atención primaria en Estados Unidos se obtuvieron entre el 1 de agosto de 2017 y el 31 de marzo de 2018. Seqirus evaluó estos datos mediante un estudio retrospectivo de cohortes que permitió la estimación de la efectividad relativa de la vacuna (rVE) de la gripe inactivada tetravalente basada en células (QIVc) frente a la vacuna de la influenza inactivada tetravalente basada en huevo (QIVe).

Los investigadores analizaron los RME de 92.192 sujetos que recibieron QIVc y 1.255.983 individuos que recibieron QIVe para determinar qué vacuna fue más efectiva en la prevención de síndrome gripal (ILI). Si bien el resultado de la efectividad evaluado en este análisis observacional no se confirmó mediante la reacción en cadena de la polimerasa, el ILI es un resultado de la efectividad utilizado por los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) y refleja las experiencias de exposición y resultados durante

la práctica clínica rutinaria. La población del estudio incluyó pacientes a partir de 4 años, que recibieron QIVe o QIVc en atención primaria durante este período. Las exposiciones (QIVc o QIVe) se derivaron de las inmunizaciones registradas en los RME de pacientes individuales.

La rVE estimada a partir del análisis primario del estudio indicó que la vacuna QIVc fue más efectiva que la QIV basada en huevo para prevenir el síndrome gripal (rVE de 36.2%, IC 95% (26.1,44.9; P <0.001)). Las limitaciones potenciales del estudio se minimizaron utilizando un estricto control de calidad del conjunto de datos, haciendo referencia cruzada a la clasificación de la exposición, evaluando dos conjuntos de códigos de resultados diferentes para el síndrome gripal, ajustando las variables clave y realizando un análisis de sensibilidad múltiple.¹⁰

Sobre la gripe estacional

La gripe estacional es una enfermedad infecciosa común, altamente contagiosa, que puede causar enfermedades graves y complicaciones potencialmente mortales en muchas personas. Para reducir el riesgo de más complicaciones graves, como la hospitalización y la muerte, como resultado de la gripe, los CDC fomentan la vacunación anual para todas las personas de a partir de los 6 meses de edad.¹¹ Debido a que la transmisión a otros puede ocurrir un día antes de que se desarrollen los síntomas y hasta 5 a 7 días después de contraer la enfermedad, ésta puede transmitirse fácilmente a otros.¹²

La gripe puede manifestarse con síntomas clínicos que varían desde una enfermedad respiratoria leve a moderada hasta complicaciones graves, hospitalización y, en algunos casos, muerte.¹¹ Los CDC estiman que durante la temporada 2017/18 en Estados Unidos fueron hospitalizadas 959.000 personas debido a complicaciones relacionadas con la gripe.² Dado que se necesitan aproximadamente 2 semanas después de la vacunación para que se desarrollen anticuerpos protectores frente la infección del virus, es preferible que las personas se vacunen antes de que la gripe comience a propagarse en su comunidad.¹¹

BIBLIOGRAFÍA

1. Boikos T. (2018). Effectiveness of the Cell Culture- and Egg-Derived, Seasonal Influenza Vaccine during the 2017-2018 Northern Hemisphere Influenza Season. Presented at NFID Clinical Vaccinology Course, November 2018.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2018). Estimated influenza illnesses, medical visits, hospitalizations, and deaths in the United States — 2017–2018 influenza season. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/estimates.htm> Accessed November 2018.
3. Rajaram S., Van Boxmeer J., Leav B., et al. (2018). Retrospective evaluation of mismatch from egg-based isolation of influenza strains compared to cell-based isolation and the possible implications for vaccine effectiveness. Presented at IDWeek 2018, October 2018.
4. CDC. (2018). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Presentation Slides: June 2018 Meeting. Retrieved from <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2018-06.html> Accessed November 2018.
5. Zost S.J., Parkhouse K., Gumina M.E., et al. (2017). Contemporary H3N2 influenza viruses have a glycosylation site that alters binding of antibodies elicited by egg-adapted vaccine strains. *PNAS*, 114(47)12578-12583. doi:10.1073/pnas.1712377114.
6. Wu N.C., Zost S.J., Thompson A.J., et al. (2017). A structural explanation for the low effectiveness of the seasonal influenza H3N2 vaccine. *PLOS Pathogens*, 13(10): e1006682. doi:10.1371/journal.ppat.1006682.
7. The Francis Crick Institute. (2018). Worldwide Influenza Centre: Annual and Interim Reports – February 2018 interim report. Retrieved from <https://www.crick.ac.uk/research/worldwide-influenza-centre/annual-and-interim-reports/> Accessed November 2018.
8. CDC. (2018). Cell-Based Flu Vaccines. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/cell-based.htm> Accessed November 2018.
9. This project has been funded in whole or in part with Federal funds from the Office of the Assistant Secretary for Preparedness and Response, Biomedical Advanced Research and Development Authority, under contract numbers HHSO100200600012C, HHSO100200700030C, HHSO100200900101C and HHSO100201200003I.
10. Armed Forces Health Surveillance Center (AFHSC): Influenza-Like Illness (ILI). (2015). Retrieved from <https://www.health.mil/Reference-Center/Publications/2015/10/01/Influenza-Like-Illness> Accessed November 2018.
11. CDC. (2018). Key facts about seasonal flu vaccine. Retrieved from: <http://www.cdc.gov/flu/protect/keyfacts.htm> Accessed November 2018.
12. CDC. (2018). How flu spreads. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/spread.htm> Accessed November 2018.

Soluciones de hidroxietil-almidón: conclusiones de la revisión realizada

Nota de la AEMPS publicada con fecha 4 de septiembre de 2018
Referencia: MUH (FV), 12/2018

Hidroxietil-almidón (HEA) es un expansor plasmático coloidal, indicado para tratamiento de la hipovolemia causada por hemorragia aguda cuando el tratamiento sólo con cristaloides no se considere suficiente

se ha decidido mantener estos productos comercializados en la Unión Europea bajo un sistema de acceso controlado. Estos medicamentos por tanto se suministrarán únicamente a los centros cuyos profesionales hayan participado en un programa específico de información

Finalizada una nueva revisión del balance beneficio-riesgo de las soluciones de hidroxietil-almidón, se ha decidido mantener estos productos comercializados en la Unión Europea bajo un sistema de acceso controlado. Estos medicamentos por tanto se suministrarán únicamente a los centros cuyos profesionales hayan participado en un programa específico de información que se pondrá en marcha a lo largo de los próximos meses. La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios la obligación de seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas establecidas en sus fichas técnicas.

Hidroxietil-almidón (HEA) es un expansor plasmático coloidal, indicado para tratamiento de la hipovolemia causada por hemorragia aguda cuando el tratamiento sólo con cristaloides no se considere suficiente.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha venido informando sobre las conclusiones de las revisiones europeas del balance beneficio-riesgo de HEA. En 2013 se introdujeron restricciones en sus condiciones de uso autorizadas, debido al incremento de riesgo de insuficiencia renal y de mortalidad en ciertos pacientes (ver notas informativas MUH (FV) 18/2013, MUH (FV) 29/2013 y MUH (FV) 1/2018).

En enero de este año se informaba de la recomendación de suspensión de comercialización de estos productos (ver nota informativa MUH (FV) 1/2018). Esta recomendación vino motivada por los resultados de estudios llevados a cabo en varios países europeos, los cuales indicaban que las soluciones de HEA se seguían utilizando en situaciones en las que su uso está contraindicado. En concreto, aproximadamente el 9% de los pacientes expuestos a las soluciones de HEA eran pacientes críticos, el 5-8% padecían insuficiencia renal y el 3-4% eran pacientes con sepsis.

Posteriormente, se han valorado de nuevo posibles medidas de minimización de riesgos adi-

cionales teniendo en cuenta el impacto asistencial de la suspensión de comercialización para los pacientes en los que su uso no está contraindicado.

La decisión finalmente adoptada ha sido que las soluciones con HEA se mantendrán comercializadas en la UE bajo diversas condiciones orientadas a garantizar su uso seguro, respetando estrictamente las indicaciones autorizadas y protegiendo a los pacientes en los que su uso puede conllevar mayores riesgos, para los que su utilización está contraindicada.

Estas condiciones son las siguientes:

- Programa de acceso controlado: los laboratorios titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC) deberán desarrollar este programa, previa autorización de la AEMPS, que incluirá:
 - Un sistema de acreditación de centros sanitarios, garantizando que los profesionales implicados en la prescripción y administración de soluciones de HEA, han recibido información pormenorizada sobre el uso adecuado de estos productos.
 - Actividades de formación e información sobre el uso adecuado de estos productos, entre las cuales se incluirá

No se deben utilizar soluciones de HEA en pacientes con sepsis, pacientes en estado crítico o en quemados, debido a un mayor riesgo de insuficiencia renal grave y una mayor mortalidad

la elaboración y difusión de materiales informativos de prevención de riesgos.

- Solamente se suministrarán estos productos a los centros sanitarios acreditados.
- Los TAC deberán comunicar a los profesionales sanitarios los resultados de los estudios de utilización de medicamentos llevados a cabo y las nuevas medidas de minimización de riesgos.

Estas nuevas medidas se establecerán y comunicarán a lo largo de los próximos meses.

Adicionalmente, se incluirá una advertencia sobre las contraindicaciones en el exterior de los envases de estos productos. También se llevará a cabo un estudio para evaluar la efectividad de las medidas puestas en marcha. La realización de dicho estudio es necesario para poder mantener el medicamento autorizado y sus resultados finales deberán presentarse en el plazo de dos años.

Mientras se establecen y se ponen en marcha estas nuevas medidas, la AEMPS recuerda a

los profesionales sanitarios la obligación de cumplir estrictamente las condiciones de uso autorizadas para las soluciones de HEA, especificadas en las fichas técnicas correspondientes, en particular:

- No utilizar soluciones de HEA en pacientes con sepsis, pacientes en estado crítico o en quemados, debido a un mayor riesgo de insuficiencia renal grave y una mayor mortalidad.
- Utilizar las soluciones de HEA solo en caso de hipovolemia debida a hemorragia aguda siempre que no se considere suficiente el tratamiento solo con soluciones de cristaloides, utilizando la dosis eficaz más baja posible (inferior a 30 ml/kg/día), durante un máximo de 24 horas y vigilando la función renal durante al menos 90 días.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a través del formulario electrónico disponible en la web www.notificaRAM.es.

Hidroclorotiazida: podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico

Nota de la AEMPS publicada con fecha 9 de octubre de 2018. Referencia: MUH (FV), 13/2018

Los resultados de dos estudios epidemiológicos realizados en Dinamarca indican un posible aumento del riesgo de desarrollo de carcinoma basocelular y espinocelular en pacientes sometidos a tratamientos continuados y prolongados con hidroclorotiazida, que podría explicarse por su acción fototóxica.

Se recomienda:

- Reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes con antecedentes de cáncer de piel no melanocítico.
- Vigilar la presencia de alteraciones cutáneas en pacientes que reciben tratamientos prolongados con hidroclorotiazida e informarles de las precauciones a adoptar en relación con la exposición solar.

El riesgo de desarrollo de carcinoma basocelular y espinocelular en pacientes sometidos a tratamientos continuados y prolongados con hidroclorotiazida, que podría explicarse por su acción fototóxica.

No se ha observado un incremento en el riesgo de desarrollo de cáncer de piel tipo melanocítico.

La AEMPS recomienda reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes con antecedentes de cáncer de piel no melanocítico

La hidroclorotiazida es una tiazida diurética indicada para el tratamiento de hipertensión arterial; edema asociado a insuficiencia cardiaca, renal o hepática; diabetes insípida e hipercalciuria idiopática.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado recientemente una evaluación de los riesgos de la hidroclorotiazida iniciada tras conocerse los resultados de dos estudios epidemiológicos (1,2) llevados a cabo con datos procedentes de bases de datos danesas, que mostraban una asociación entre la administración de este diurético y un incremento de riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico (carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular). El riesgo observado en los estudios aumentaba con la dosis total de hidroclorotiazida acumulada desde el inicio del tratamiento.

Tras la revisión realizada de los dos estudios mencionados así como del resto de información disponible procedente de la literatura médica, el PRAC ha concluido lo siguiente:

- En base a los estudios daneses, en pacientes expuestos a hidroclorotiazida, con dosis acumuladas de 50.000 mg o superiores, el riesgo de carcinoma basocelular podría incrementarse en 1,3 veces y el riesgo de carcinoma espinocelular en 4 veces. Dosis acumuladas superiores se asociaban con un riesgo mayor. Una dosis acumulada de 50.000 mg correspondería por ejemplo, al uso diario de 12,5 mg de hidroclorotiazida durante aproximadamente 11 años.
- Existe un mecanismo biológico plausible que podría explicar este aumento de riesgo ya que este principio activo tiene actividad fotosensibilizante.
- No se ha observado un incremento en el riesgo de desarrollo de cáncer de piel tipo melanocítico.

En España, la incidencia del carcinoma basocelular se estima en 253,23 (IC 95%: 273,01-269,45)/100.000 personas-año y la incidencia de carcinoma espinocelular en 38,16 (IC 95%: 31,72-39,97)/100.000 personas-año (3). La AEMPS está llevando a cabo un estudio con

datos procedentes de la base de datos BIFAP con objeto de obtener información sobre esta asociación en la población española.

En base a las conclusiones expuestas, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes con antecedentes de cáncer de piel no melanocítico.
- Solicitar valoración especializada en caso de lesiones cutáneas con sospecha de malignidad.
- Informar a los pacientes en tratamiento con hidroclorotiazida acerca de este posible aumento de riesgo tras tratamientos prolongados y advertirles sobre:
 - La necesidad de limitar la exposición excesiva al sol y/o rayos ultravioleta y de usar fotoprotección solar adecuada.
 - La conveniencia de revisar periódicamente la piel y de consultar con un médico en caso de que aparezcan lesiones cutáneas sospechosas (o de que cambien de aspecto las ya existentes).

Referencias:

1. Arnsfang S, Gaist D, Johannesdottir Schmidt SA, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:673-81.e9.
2. Pottegard A, Hallas J, Olesen M, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017;282(4):322-31.
3. Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM y cols. Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España: revisión sistemática y metaanálisis *Actas Dermo-Sifiliogr* 2016; 107:318-28.

Nuevas restricciones de uso de quinolonas y fluoroquinolonas

Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC). Nota de la AEMPS publicada con fecha 10 de octubre de 2018
Referencia: MUH (FV), 14/2018

Las reacciones adversas musculoesqueléticas y del sistema nervioso, incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles, afectan a todas las quinolonas y fluoroquinolonas, constituyendo un efecto de clase

Tras la evaluación realizada en el PRAC se ha concluido que las reacciones adversas musculoesqueléticas y del sistema nervioso, incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles, afectan a todas las quinolonas y fluoroquinolonas, constituyendo un efecto de clase, por lo que se recomienda a los profesionales sanitarios:

- No utilizar quinolonas o fluoroquinolonas en infecciones leves o autolimitadas salvo que otros antibióticos recomendados no puedan emplearse.
- Indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento con este tipo de antibióticos y acudan al médico, en caso de que aparezcan síntomas relacionados con las reacciones adversas abajo descritas.
- Tener presente que los pacientes de edad avanzada, trasplantados o en tratamiento con corticoides presentan un mayor riesgo de sufrir lesiones tendinosas tras la administración de quinolonas y fluoroquinolonas.

Las quinolonas y fluoroquinolonas son antibióticos sintéticos utilizados para el tratamiento de un amplio espectro de infecciones bacterianas entre las que se incluyen infecciones de las vías urinarias y respiratorias, del aparato genital y gastrointestinal, así como infecciones cutáneas, óseas y articulares.

Recientemente, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) europeo ha evaluado el impacto que las reacciones adversas incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles que afectan a los sistemas nervioso y musculoesquelético, podían ocasionar sobre la relación beneficio-riesgo de este grupo farmacológico. Entre las reacciones adversas de este tipo que afectan al sistema musculoesquelético se encuentran: tendinitis, rotura tendinosa, mialgia, debilidad muscular, artralgia y edema articular. Entre las que implican al sistema nervioso: neuropatía periférica, psicosis, ansiedad, insomnio, depresión, alucinaciones, pensamientos autolíticos, confusión, altera-

ciones de la audición o la visión, o de los sentidos del gusto y el olfato.

En España están disponibles medicamentos que contienen los principios activos ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino y ácido pipemídico.

Durante la evaluación se tuvieron en cuenta los datos disponibles sobre las reacciones adversas referidas, así como la experiencia clínica aportada por el Grupo de trabajo sobre enfermedades infecciosas de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). De igual modo fueron oídas las opiniones de profesionales sanitarios y pacientes (puede consultarse el resumen sobre la audiencia pública realizada). Las principales conclusiones fueron las siguientes:

- Las reacciones adversas musculoesqueléticas y del sistema nervioso incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles, aunque se consideran poco frecuentes, afectan a todas las qui-

Cualquier antibiótico quinolónico o fluoroquinolónico deberá realizarse tras una cuidadosa valoración de su relación beneficio-riesgo.

Es importante recordar que la resistencia a los antibióticos representa un grave problema de salud pública, siendo el consumo de antibióticos un factor clave en el desarrollo y la propagación de las mismas

nolonas y fluoroquinolonas, constituyendo un efecto de clase.

- Debido a la gravedad de las reacciones observadas y teniendo en cuenta que pueden producirse en personas previamente sanas, cualquier prescripción de antibióticos quinolónicos o fluoroquinolónicos deberá realizarse tras una cuidadosa valoración de su relación beneficio-riesgo.
- Para los pacientes con infecciones graves por bacterias sensibles, este tipo de antibióticos continúa siendo una importante opción terapéutica.
- Por el contrario, en el caso de infecciones leves y/o autolimitadas, los beneficios de este tratamiento no superan el riesgo de sufrir las reacciones adversas mencionadas.
- Puesto que el ácido nalidíxico, cinoxacina, flumequina (no comercializados en España) y el ácido pipemídico, no conservan ninguna indicación para la que el balance beneficio-riesgo resulte favorable, se recomienda suspender su autorización de comercialización en toda la Unión Europea.

En base a lo anterior, y hasta que esta decisión no sea efectiva, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- No prescribir antibióticos quinolónicos ni fluoroquinolónicos:
 - Para el tratamiento de infecciones leves o autolimitadas.
 - Para realizar profilaxis de la diarrea del viajero o de las infecciones recurrentes de vías urinarias bajas.
 - A pacientes con antecedentes de reacciones adversas graves tras la administración de este tipo de antibióticos.
- Utilizar quinolonas o fluoroquinolonas para el tratamiento de infecciones leves o moderadamente graves exclusivamente cuando otros antibióticos recomendados no resulten eficaces o no sean tolerados.
- Tener en cuenta a la hora de prescribir que los pacientes de edad avanzada, trasplantados o aquellos en tratamiento con corticoides presentan un mayor riesgo de sufrir lesiones tendinosas.
- Indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento con este tipo de antibióticos y acudan al médico en caso de que

se presenten reacciones adversas de tipo musculoesquelético o del sistema nervioso arriba mencionadas.

Las recomendaciones del PRAC deberán ser confirmadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA y posteriormente hacerse efectivas mediante la correspondiente Decisión de la Comisión Europea. La AEMPS informará en caso de que la decisión final fuera diferente de las recomendaciones arriba indicadas.

Es importante recordar que la resistencia a los antibióticos representa un grave problema de salud pública, siendo el consumo de antibióticos un factor clave en el desarrollo y la propagación de las mismas. De acuerdo con los datos de consumo de 2017, las quinolonas es una de las familias de antibióticos más utilizada en el ámbito extrahospitalario (8,83% de las DHD (1) del total de antibióticos).

En este contexto, con la difusión y puesta en marcha de Programas de Optimización de uso de Antibióticos (PROA), es recomendable que se consulte con un microbiólogo o con un experto en enfermedades infecciosas que asistan en el manejo de las infecciones arriba mencionadas, así como en la selección del mejor antibiótico en cada una de las situaciones mencionadas anteriormente.

Referencia:

1. **Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (<http://www.resistenciaantibioticos.es>). DHD: Dosis diarias definidas por 1000 Habitantes y por Día; Representa el número de habitantes que han utilizado el medicamento cada día durante un periodo de tiempo.**

El alto precio de los errores de medicación

En España se estima que se producen una media de 17 errores de medicación al día por cada 100 pacientes hospitalizados

Los errores médicos, definidos como acciones involuntarias, errores de ejecución y de planificación en la atención, causan la muerte de casi 550 personas al día. De hecho, una investigación publicada en el British Medical Journal (BMJ 2016;353:i2139) identificó los errores médicos como tercera causa de muerte en Estados Unidos.

Los eventos adversos por medicamentos –o daños resultantes de tomar una medicación- se incluyen en las tres categorías más perjudiciales y comunes de los errores médicos. Cada año en Estados Unidos hay dos millones de eventos adversos por medicamentos que provocan la alarmante cifra de 100.000 muertes y que incrementan el coste de la sanidad en 136.000 millones de dólares.

En España varios estudios han aportado luz sobre el coste de los errores de medicación. Según estudios multicéntricos recogidos por el documento Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud (2016), se estima que se producen una media de 17 errores de medicación al día por cada 100 pacientes hospitalizados. De un 1,4% a un 5,3% de los pacientes hospitalizados sufrieron durante su estancia hospitalaria eventos adversos motivados por errores de medicación. Las principales causas fueron falta de prescripción de un medicamento necesario, prescripción de dosis incorrectas o de un medicamento inapropiado, seguimiento insuficiente del tratamiento e interacciones entre medicamentos.

Tacrólimus

CARACTERÍSTICAS DEL ERROR

Se ha tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Primaria de un error de medicación originado en la etapa de la prescripción con los medicamentos ADVAGRAF 1 mg 60 cápsulas duras de liberación prolongada y ADOPORT 2 mg cápsulas duras EFG. Estos medicamentos aunque contienen el mismo principio activo (TACRÓLIMUS), NO son intercambiables.

TACRÓLIMUS se encuentra dentro de los medicamentos NO sustituibles en la dispensación.

El caso fue el siguiente:

Paciente que tras dos trasplantes hepáti-

cos es dado de alta con tratamiento inmunosupresor: ADVAGRAF 5 mg 30 cápsulas duras de liberación prolongada (tacrólimus de liberación prolongada, que se administra cada 24 horas) 15 mg cada 24 horas (3 cápsulas de 5 mg). En Atención Primaria le van realizando las recetas correctamente, pero después de una revisión en el hospital, se le ajusta la dosis (según niveles) a 17 mg cada 24 horas. En Atención Primaria, al no encontrar Advagraf de 2 mg en el nomenclátor, por error, se prescribe ADOPORT 2 mg cápsulas duras cada 24 horas (formulación con tacrólimus de liberación normal y que debe administrarse cada 12 horas).

Se debería haber añadido ADVAGRAF 1 mg 60 cápsulas duras de liberación prolongada, 2 cápsulas cada 24 horas.

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.

Como consecuencia la paciente estuvo con niveles plasmáticos de tacrólimus subterapéuticos función del injerto que requirió ingreso hospitalario y ha correspondido con un rechazo agudo

Como consecuencia la paciente estuvo con niveles plasmáticos de tacrólimus subterapéuticos y presentó una disfunción del injerto que requirió ingreso hospitalario y ha correspondido con un rechazo agudo. El error se detecta en la unidad de trasplante hepático del hospital. Actualmente estable y recuperada.

En 2016 ocurrió un error de medicación similar en un paciente también con consecuencias desafortunadas. En aquella ocasión se realizaron diferentes actividades de información a los profesionales para tratar de evitar nuevos errores (Boletín 2/2016. Disponible en: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Boletines%20Uso%20seguro%20de%20medicamentos/ADVAGRAF.pdf>) que no han sido suficientes para evitar que este evento centinela se vuelva a producir. Por eso, en esta ocasión, desde el Área de Sistemas de Información de la Subdirección de Farmacia, se ha llevado a cabo un cambio en el nomenclátor, para evitar nuevos errores en la prescripción.

En el nomenclátor se han separado, manualmente, las especialidades farmacéuticas que contienen tacrólimus de liberación normal de las especialidades con tacrólimus de liberación modificada para evitar confusión.

A la hora de realizar la prescripción en AP Madrid, e introducir tacrólimus en descripción, aparecerá el desplegable de las formulaciones: tacrólimus de liberación modificada, tacrólimus de liberación normal y tacrólimus tóxico, para después seleccionar la formulación

a prescribir. En el resultado de la búsqueda aparecerán sólo las especialidades correspondientes a esa formulación seleccionada. Entre las especialidades de liberación modificada aparecen Advagraf® y Envarsus® que tampoco son sustituibles.

RECOMENDACIONES:

Tener en cuenta que tacrólimus se encuentra entre los medicamentos NO sustituibles en la dispensación por su estrecho margen terapéutico y siempre debe prescribirse por marca. Desde Atención Primaria no se debe cambiar la marca y formulación (de liberación modificada o normal) prescritas sin realizar una estrecha supervisión de niveles plasmáticos. Las pautas de dosificación son diferentes para las distintas formulaciones o marcas.

Para evitar errores de medicación que pueden ser graves se deben tener en cuenta las advertencias y precauciones especiales de empleo que figuran en las fichas técnicas: "Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrólimus con la posología diaria correspondiente; solamente pueden producirse modificaciones bajo una estrecha supervisión de un especialista en trasplantes".

Las modificaciones de tratamiento deben quedar siempre registradas en la historia clínica para evitar errores en la continuación de los mismos.

Se debe informar al paciente sobre su tratamiento No sustituible.

Inibsacain plus solución inyectable

MEDICAMENTOS IMPLICADOS

INIBSACAIN 0,25% PLUS solución inyectable, 100 ampollas de 10 ml (C.N.: 615930) e INIBSACAIN 0,5% plus solución inyectable, 100 ampollas de 10 ml (C.N.: 615922). Principios activos bupivacaína hidrocloreto y epinefrina bitartrato.

CARACTERÍSTICAS DEL ERROR

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Especializada de un error de medicación con INIBSACAIN 0,5% PLUS solución inyectable cuando, en ese momento, existía una falta de suministro de INIBSACAIN 0,25% PLUS solución inyectable.

El caso notificado fue el siguiente:

En el Hospital que notifica se utiliza, generalmente, bupivacaína 0,25% con epinefrina para “dosis test” en la epidural y no se utiliza la bupivacaína 0,5% con epinefrina, pero ante la falta de suministro de la primera, se diluyó la concentración de 0,5% con suero fisiológico para tener una concentración de 0,25%. Al diluir se altera la baricidad del anestésico local (de isobara pasa a hipobara). Este caso se agravó porque además se produjo una punción dural accidental.

Ocurrió lo siguiente:

Tras colocación de catéter epidural para analgesia obstétrica, se administra la “dosis test” de bupivacaína 0,5% con epinefri-

na (2 ml) con solución fisiológica 0,9% (2 ml), tras la cual la paciente presenta bloqueo espinal completo con hipotensión grave, depresión respiratoria y bradicardia fetal por lo que se realizó cesárea urgente con intubación urgente y ventilación mecánica. Tras la cesárea se pudo extubar a la paciente y no presentó ninguna complicación en el postoperatorio.

En la actualidad, según indica la página web de la AEMPS (consultada el 26/04/2018) no existen problemas de suministro de INIBSACAIN 0,25% PLUS solución inyectable, 100 ampollas de 10 ml pero sí existen problemas de suministro -hasta el 27/04/2018- con INIBSACAIN 0,5% PLUS solución inyectable, 100 ampollas de 10 ml.

RECOMENDACIONES

- Seguir las instrucciones que figuran en las fichas técnicas de los medicamentos: INIBSACAIN 0,25% PLUS solución inyectable, 100 ampollas de 10 ml (C.N.: 615930) e INIBSACAIN 0,5% PLUS solución inyectable, 100 ampollas de 10 ml (C.N.: 615922) que están disponibles en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/45668/FT_45668.pdf
- Advertir a los profesionales, que realicen este tipo de anestesia, de los posibles riesgos derivados de la dilución y posterior administración de estos medicamentos.

Al diluir se altera la baricidad del anestésico local (de isobara pasa a hipobara)

REVISIÓN Y RENOVACIÓN DE UN PROGRAMA DE FORMACIÓN EN INVESTIGACIÓN BIOFARMACÉUTICA: LA OPINIÓN DE LOS ESTUDIANTES

Ruth Toledo, Josep-E Baños,
Elisabet Rosell, Sebastià

Videla y Fèlix Bosch
Departamento de Ciencias
Experimentales y de la
Salud. Universitat Pompeu
Fabra

El modelo educativo tradicional tiene limitaciones para desarrollar las competencias necesarias en la actualidad

PRESENTACIÓN

El presente artículo describe la opinión de los estudiantes sobre una experiencia de formación de profesionales para el sector biofarmacéutico en un ámbito universitario y realizada a lo largo de quince años. Permite conocer el valor del programa docente para la inserción profesional y sus fortalezas y debilidades desde los egresados, que son los que han experimentado el valor de lo aprendido en el entorno laboral. Puede ser de gran interés para aquellos profesores que consideren el inicio de un programa de tales características, ya que la información derivada del proyecto y expuesta en el artículo puede ayudarles en la toma de decisiones al conformar su plan de estudios.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la globalización ha generado grandes cambios en la manera en que nos comunicamos, se dirigen los negocios, se accede a la información y se utiliza la tecnología. En consecuencia, el entorno laboral para el que actualmente deben prepararse los graduados es muy diferente al que existía tan solo pocos años atrás. Estos futuros profesionales deberán afrontar problemas que demandan enfoques innovadores y habilidades para la resolución de problemas complejos [1]. Considerando que el modelo educativo tradicional se originó durante la Revolución Industrial para atender las necesidades de dicha época, tiene importantes limitaciones para desarrollar las competencias que precisan los graduados actuales [2].

Ante esta coyuntura, en 1999 se inició el proceso conducente a la creación del Espacio Europeo de Educación Superior (EEES), donde las universidades euro-

peas abordaron un conjunto de reformas educativas, que les permitieran adaptarse a la nueva realidad social [3]. Se planteó la necesidad de emprender un cambio en la organización de la enseñanza universitaria que, aunque en un principio se limitaba a modificaciones legislativas, acabó provocando una renovación de las metodologías docentes [4]. Así pues, la implantación del EEES ha impulsado la instauración de métodos didácticos enfocados al desarrollo de las habilidades y las actitudes indispensables para el entorno profesional actual [5]. En esta nueva perspectiva, se contempla al estudiante como un elemento activo que asume la responsabilidad de su propio proceso de aprendizaje. Adquiere una parte importante de su conocimiento a partir de experiencias vividas en lugar de recibirlo transferido por el profesor de forma pasiva. Esta concepción del aprendizaje está basada en la teoría constructivista que, a pesar de que pueda parecer innovadora, tiene una larga tradición en el campo de la psicología cognitiva. No obstante, aunque en teoría no es novedosa en la enseñanza universitaria, sí que lo es en la práctica [6].

Así pues, según Bozu y Canto [7], este nuevo enfoque del EEES ha promovido la aplicación de nuevos métodos de enseñanza en las aulas universitarias entre los que destacan el aprendizaje basado en problemas, los seminarios de casos y las prácticas laborales. Se ha demostrado que su utilización potencia el desarrollo de competencias genéricas tales como la integración de los conocimientos, el pensamiento crítico, las habilidades de comunicación y el aprendizaje autodirigido [8-11].

En el año 2002, la Universitat Pompeu Fabra (UPF) inició una actividad docente

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

que ya constituía una adaptación al marco teórico del EEES [12]. Consistía en un curso de formación de investigación y desarrollo de medicamentos, que formaba parte del itinerario profesional “Industria sanitaria” del quinto curso de la Licenciatura en Biología. En el plan de estudios del Grado en Biología Humana, iniciado en el curso 2008-09 y que sustituyó progresivamente a la antigua licenciatura, el itinerario profesional desapareció al reducirse la duración de los estudios de cinco a cuatro años. Paralelamente, desde el curso 2006-07 hasta la actualidad, la UPF ha impartido el Máster en Industria Farmacéutica y Biotecnológica inspirado en el itinerario profesional y que utilizó la experiencia acumulada en los años previos con el itinerario profesional. El objetivo principal del itinerario primero y del máster después, era formar profesionales en el ámbito de la investigación de medicamentos y productos biotecnológicos (empresas farmacéuticas y biotecnológicas, empresas de investigación por contrato, centros de investigación públicos y privados). La enseñanza empleada combinaba formación teórica en diferentes formatos (clases magistrales, aprendizaje basado en problemas y seminarios de autoaprendizaje) con un período de prácticas de seis meses a nueve meses a dedicación completa en instituciones del entorno de la investigación biofarmacéutica. En 2012 se realizó una primera encuesta de seguimiento de los antiguos alumnos del itinerario y de los egresados de las primeras ediciones del máster con el fin de evaluar su grado de satisfacción con la formación recibida, así como su situación profesional. Los resultados mostraron un grado elevado de satisfacción con el programa y un alto nivel de inserción profesional en empresas del sector [13]. El estudio demostró que el programa de formación no sólo reunía los métodos de aprendizaje activo requeridos por el EEES, sino que los participantes los valoraron positivamente para cubrir las necesidades profesionales.

No obstante, en los últimos años hemos sido testigos de cómo el aumento del coste del desarrollo de medicamentos, la dis-

minución del reembolso, el aumento de las exigencias para la aprobación y comercialización de nuevos fármacos y la reducción de la protección de patentes han dificultado el desarrollo de nuevos medicamentos por parte de la industria farmacéutica y biotecnológica. Esta situación ha llevado a un cambio de paradigma con el fin de enfrentar estos desafíos. Por ello, la industria farmacéutica está redireccionando su modelo de negocios hacia uno más colaborativo [14] y perfeccionando su estrategia de desarrollo de medicamentos mediante enfoques innovadores tales como la medicina personalizada o la bioinformática [15,16]. Además, el estudio citado se realizó en el momento de máxima repercusión de la crisis económica y consideramos de interés ver la situación profesional una vez amortiguada. Así pues, las necesidades profesionales del sector han cambiado. En consecuencia, los resultados del estudio de Bosch et al. [13] requerían una reevaluación y actualización. Paralelamente, en mayo de 2018 tuvo lugar en París la novena Conferencia de Ministros de Educación Superior donde se solicitó la necesidad continua de adaptar los sistemas de educación superior para hacer frente a las demandas de un mundo que se encuentra en permanente cambio [17]. Respondiendo ante dicha demanda y teniendo en cuenta los cambios en la industria farmacéutica y biotecnológica, creímos de interés realizar un nuevo estudio para determinar si es necesario adaptar nuestro programa de formación para hacer frente a las nuevas necesidades de dicho sector.

El presente trabajo tiene como objetivo conocer la experiencia, la opinión, y el grado de inserción laboral de los egresados, con el fin de evaluar si el programa de formación en investigación biofarmacéutica aporta las competencias requeridas actualmente en el sector profesional. Se pretende, por un lado, determinar la capacidad de adaptación de dicho curso a la situación actual y, por otro lado, orientarlo hacia el futuro mediante la consideración de los egresados y de su experiencia profesional.

El objetivo del programa era formar profesionales en la investigación de medicamentos y de productos biotecnológicos

PERSONAS Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio transversal basado en un cuestionario en línea que recopilaba información acerca de la experiencia y la opinión de los egresados, así como de su situación profesional. Para ello, se usó un cuestionario utilizado en un estudio previo [13], al cual se añadió dos preguntas dirigidas a recoger propuestas de mejora que pudieran guiar futuras ediciones.

Participantes

Egresados del programa de investigación farmacéutica tanto del itinerario profesional de 5º curso de la licenciatura en Biología como del Máster en Industria Farmacéutica y Biotecnológica de la Universitat Pompeu Fabra entre los años 2002 y 2017. Los antiguos alumnos son los que poseen la información más actualizada sobre las exigencias del mercado laboral [18].

Cuestionario

El cuestionario constó de 4 dominios: (1) características más atractivas del programa de formación. Se preguntaba sobre las características del curso que les habían impulsado a realizarlo; (2) grado de satisfacción acerca de la formación recibida. Se recogió información sobre la opinión de los egresados sobre los diferentes métodos empleados en la formación (clases teóricas, seminarios de casos, aprendizaje basado en problema y prácticas profesionales); (3) grado de inserción laboral. En esta parte se recogía información sobre la situación profesional actual de los egresados y su satisfacción al respecto. El grado de satisfacción se determinó mediante una escala de 0 a 10, indicando el 0 un grado de satisfacción nulo y el 10 un grado de satisfacción elevado; y (4) propuestas de mejora. Se solicitó que plantearan los aspectos que podían mejorar el programa de formación.

Como plataforma para la recogida de información se utilizó Google Form ya que permite contestar el cuestionario en línea, hace más atractiva la participación para el participante y permite recopilar la

información obtenida de forma eficiente, facilitando así el proceso de análisis de datos.

Con el objetivo de obtener el mayor número de respuestas posibles se decidió reenviar el cuestionario de manera sucesiva hasta en cuatro ocasiones a aquellos egresados que todavía no habían respondido.

Muestra del estudio

No se realizó un cálculo del tamaño de la muestra formal, ya que se consideró toda la población posible. Esta quedó definida por el total de egresados del programa de investigación farmacéutica tanto del itinerario profesional de 5º curso de la licenciatura en Biología de la UPF como del Máster en Industria Farmacéutica y Biotecnológica de la misma universidad, entre los años 2002 y 2017. Esta formación la siguieron 495 estudiantes, en 10 promociones de licenciatura (2002-2012) y 11 de máster (2006-2017). Cuarenta y siete estudiantes cursaron tanto el itinerario como el máster, por lo que el número real fue 448. Sin embargo, sólo se disponía de la dirección electrónica actual de 290 estudiantes (64,7%) que habían accedido a proporcionarla con el fin de seguir recibiendo información acerca del programa de formación. Por lo tanto, el cuestionario finalmente se envió a estos 290 egresados que constituyeron la población del estudio.

Análisis de datos

En primer lugar, se introdujeron las respuestas recogidas en una hoja de cálculo Excel. De los resultados obtenidos de las preguntas de satisfacción, se calcularon las medias, las medianas, las desviaciones estándares y los rangos. Seguidamente, para representar las puntuaciones de forma gráfica se emplearon diagramas de caja. La caja central del diagrama está delimitada en su parte superior por el primer cuartil (Q1) y en su parte inferior por el tercer cuartil (Q3), por lo tanto, ésta representa el 50% de los datos. En el interior de la caja se aprecia una línea continua, correspondiente a la mediana (Q2), y una cruz, co-

Se recogió información sobre el grado de satisfacción con la formación y la inserción profesional

respondiente a la media. Los segmentos que se extienden de la caja, también llamados “bigotes”, representan los intervalos, y los círculos colindantes representan los valores atípicos. Para el análisis de las preguntas que tenían diferentes respuestas posibles, se calculó el porcentaje de antiguos alumnos correspondientes a cada posible respuesta, con el fin de determinar la proporción de encuestados que había escogido cada respuesta respecto al total. Finalmente, las respuestas obtenidas de las preguntas abiertas se analizaron manualmente. De este modo, se agrupó las respuestas obtenidas en diferentes apartados y suba-

partados para calcular la frecuencia de respuestas a cada uno de ellos.

RESULTADOS

De los 290 egresados contactados, 150 (51,7%) respondieron el cuestionario. En la tabla 1 se describe el perfil de los que participaron. Como se observa, principalmente se trata de mujeres, formadas en Biología, que cursaron el Máster.

En la figura 1 se muestran las características del programa de formación que les impulsaron a elegirlo. La posibilidad de realizar prácticas laborales en instituciones del sector fue el motivo por el cual la

La mayoría de los egresados tenían formación en biología

Tabla 1. Características de los egresados que respondieron a la encuesta

	N	%
Total	150	51,7 ^a
Sexo		
Mujeres	116	77,3
Hombres	34	22,7
Formación		
Biología	99	66,0
Otros ^b	51	34,0
Modalidad cursada		
Licenciatura	46	30,7
Máster	76	50,7
Ambas	28	18,6

^a Sobre los 290 egresados de los que se disponía de información de contacto.
^b Biotecnología, bioquímica, ciencias biomédicas, farmacia, medicina, microbiología, nanotecnología, química.

mayoría (46,7%) lo escogió. Las expectativas profesionales fueron determinantes para una parte importante (37,3%). El programa académico y la metodología docente fueron las características menos valoradas a la hora de tomar su decisión.

En la figura 2 se muestra la satisfacción de los antiguos estudiantes en relación a diferentes aspectos del curso. La satisfacción global del programa de formación obtuvo una media de 7,8 (rango: 1-10). Con una puntuación de 8,6 (rango: 1-10), el apartado mejor valorado fue el período de prácticas en instituciones del sector. En contrapunto, el apartado que indi-

có un menor grado de satisfacción fue el correspondiente a las clases teóricas (media: 7,1; rango: 2-10). Estas puntuaciones están acordes con los datos obtenidos que indican que el 91,3% de los egresados elegirían de nuevo este programa de formación y el 96,7% lo recomendaría. De los trece estudiantes que contestaron que no elegirían de nuevo el programa, ocho respondió que sí que lo recomendaría.

En el momento en que se realizó la encuesta, sólo el 2% de los participantes se encontraba en situación de desempleo, frente al 98% que disponía de un trabajo remunerado. De los laboralmente acti-

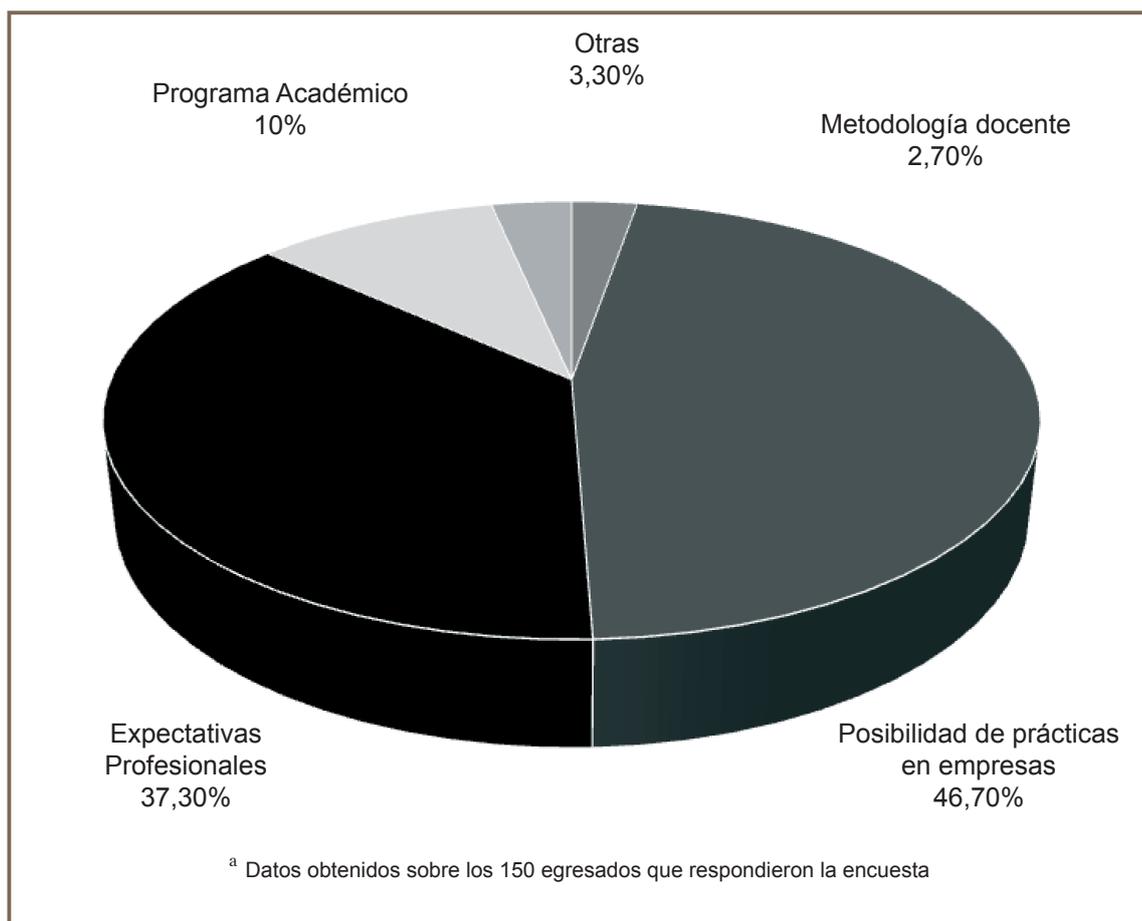


Figura 1. Principales motivos que impulsaron a los estudiantes a elegir el programa (2002-2017)

vos, un 74,8% trabajaba en el sector privado dedicado a la investigación y desarrollo farmacéutico y un 25,2% trabajaba en el sector público (universidades, hospitales, institutos de investigación e institutos de educación secundaria). El grado de contribución del programa de formación a su inserción laboral recibió una puntuación media de 7,9 (rango: 1-10). Los antiguos estudiantes mostraron estar satisfechos con su situación laboral actual (media: 8,4; rango: 3-10).

En el último apartado del cuestionario, se les pidió que indicaran qué aspectos del programa mejorarían, a fin de poder orientar las futuras innovaciones docentes. A pesar de que se trataba de una pregunta abierta, se pudieron agrupar las diferentes respuestas obtenidas en cuatro bloques principales. De este modo, las secciones que, según los encuestados, necesitaban mejorar fueron: la orientación profesional, las clases teóricas y las prácticas laborales (Tabla 2). El cuarto bloque co-

respondió a los estudiantes que consideraron que no era necesario realizar ninguna mejora porque ya estaban satisfechos con el programa de formación (27,8%). Se obtuvieron un total de 112 respuestas y en algún caso un mismo estudiante propuso más de una sugerencia; por el contrario 43 estudiantes (28,7%) no anotaron ninguna sugerencia de mejora. El apartado que más propuestas de mejora recibió fue el correspondiente a las clases teóricas (50%). Concretamente, los egresados consideraron muy necesaria la especialización y la actualización de los contenidos teóricos. En cuanto a los estudiantes que demandaron una mejora en el período de las prácticas (35,7%), la mayoría indicó la necesidad de abordar un cambio en la organización durante el período de asignación de prácticas. Finalmente, un 14,3% de los egresados solicitaron la necesidad de disponer de más información sobre las diferentes salidas profesionales, con el fin de mejorar la orientación recibida durante el programa de formación.

Tabla 2. Sugerencias destacadas por los egresados a fin de mejorar el programa de formación en investigación farmacéutica de la UPF^a (2002-2017)

	N	%
Clases teóricas	56	50,0
Especialización de los contenidos	21	18,8
Actualización	12	10,7
Organización	10	8,9
Actividades prácticas	8	7,1
Otros	5	4,5
Prácticas laborales	40	35,7
Organización de la asignación	8	7,1
Oferta	7	6,2
Seguimiento del profesorado	7	6,2
Prácticas en el extranjero	5	4,5
No cumplieron expectativas	4	3,6
Mayor duración	4	3,6
Rotaciones en departamentos	3	2,7
Sin especificar	2	1,8
Orientación profesional	16	14,3
^a Sobre un total de 112 sugerencias		

El estudio mostró un elevado grado de satisfacción y de inserción profesional

DISCUSIÓN

El presente trabajo presenta los resultados obtenidos tras los quince años en los que la UPF ha ofrecido el programa de formación en investigación y desarrollo de medicamentos, con el fin de evaluar dicho curso. Además, presenta propuestas de mejora para orientar futuros cambios en dicha actividad docente.

Para poder ofrecer un programa de formación en investigación farmacéutica es imprescindible disponer de la cercanía de un tejido empresarial de este sector, que les permita a los estudiantes realizar una formación práctica. Teniendo en cuenta que, en España, esta disponibilidad se limita básicamente a Barcelona, Madrid y Pamplona, actualmente existe una escasa oferta de estos programas de formación. Es poco frecuente que dichos programas publiquen sus resultados de su experiencia, por lo que consideramos que los presentados en este artículo son de interés en el ámbito de la docencia en investigación y desarrollo de medicamentos y pueden ayudar a orientar aque-

llos que se planteen iniciar un programa similar.

En general, el programa fue valorado muy positivamente, especialmente respecto al período de formación práctica. De hecho, el período de prácticas fue el motivo por el cual la mayoría de los estudiantes escogieron el programa, mostrando el valor que le atribuyen a las prácticas laborales frente a otros aspectos, como el programa académico o la metodología empleada. Además, los egresados manifestaron que las prácticas laborales habían contribuido de manera directa en su inserción profesional, demostrando que favorecen la integración de los estudiantes en el mundo laboral. Así pues, las prácticas laborales son muy valoradas por los estudiantes en este tipo de programas de formación debido a que promueven, por un lado, la integración del conocimiento y, por otro, el desarrollo de las competencias que dicho sector profesional requiere. Esta idea se ve claramente reforzada por el gran número de egresados que actualmente disponen de un trabajo remunerado en em-

presas del sector. Al comparar los resultados obtenidos con los obtenidos en el estudio previo [13], apreciamos un aumento de la ocupación laboral. En consecuencia, dicho aumento es un buen indicador de que el programa cubre las necesidades actuales del sector. Aunque no se puede establecer una relación directa ni este aspecto fue estudiado de forma específica, consideramos que el cambio de la situación económica y un descenso de la incertidumbre empresarial puede haber contribuido también a la mejora observada de la inserción laboral.

Los estudiantes manifestaron la necesidad de perfeccionar ciertas secciones del curso de formación. Respecto a las clases teóricas, demandaron una mayor especialización de los contenidos teóricos. En este sentido, el máster pretende dar una formación polivalente alejada de la especialización en los múltiples perfiles profesionales que ofrece el sector biofar-

macéutico. Así pues, la complejidad característica de dicho sector dificulta que éste pueda tratarse de forma detallada en los planes de estudio actuales [13]. A pesar de que las prácticas laborales buscan compensar dicha falta de especialización, los egresados manifestaron la necesidad de profundizar en los contenidos teóricos. Entre las soluciones propuestas por los estudiantes destacaban el aumento de horas dedicadas a las clases teóricas y la implantación de asignaturas optativas encaminadas a realizar una formación específica según la orientación de interés. Estas sugerencias deberán tenerse en cuenta en ediciones futuras.

Por otra parte, los egresados manifestaron la necesidad de llevar a cabo una actualización de los contenidos teóricos. Actualmente, el sector muestra un aumento de la demanda de profesionales especializados tanto en el ámbito farmacéutico como en el empresarial [19]. Considerando que

Los participantes aportaron diversas sugerencias para mejorar el programa

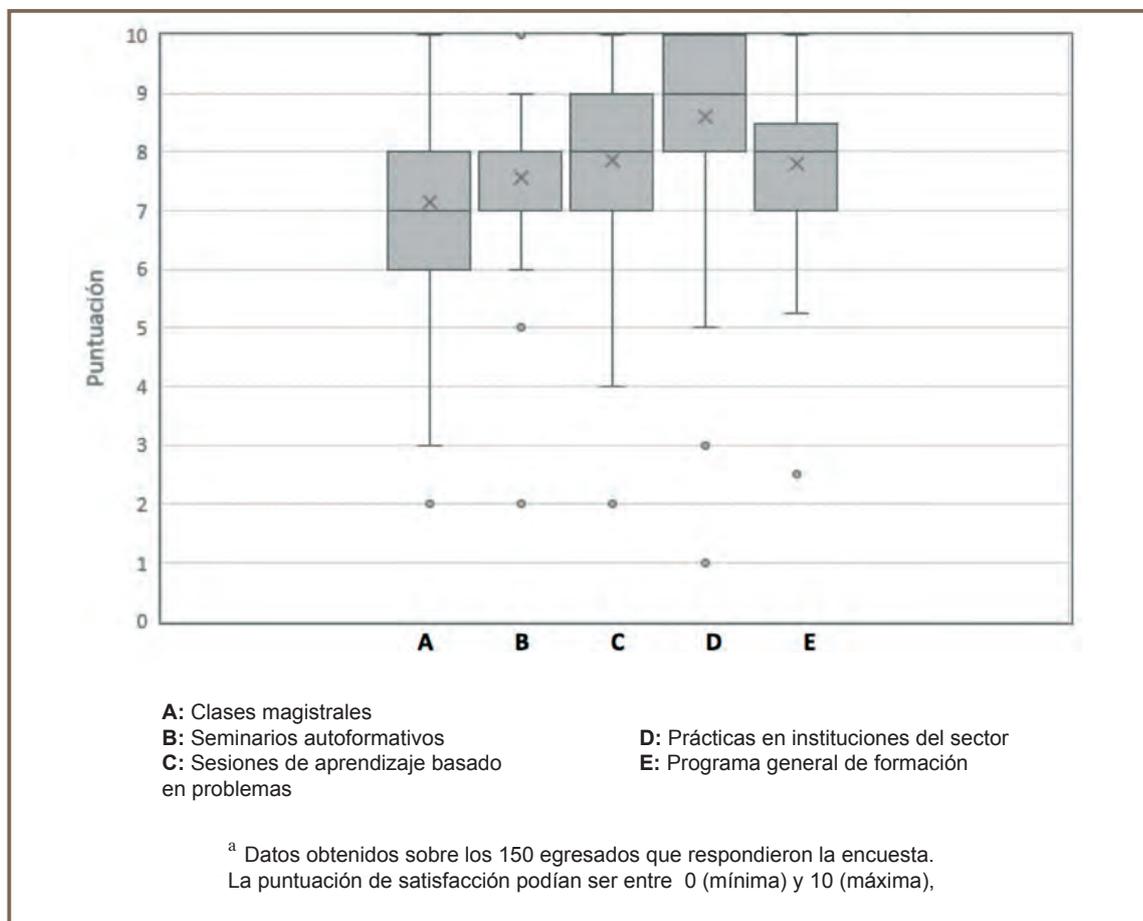


Figura 2. Grado de satisfacción expresado por los egresados frente al programa de formación en investigación farmacéutica de la UPF^a (2002 - 2017)

la formación científica queda cubierta por el grado, el máster podría aportar la formación empresarial. Por esta razón, los egresados propusieron añadir más contenidos de gestión, propiedad intelectual, finanzas, acceso al mercado (*market access*), emprendimiento y marketing. Todos estos aspectos se han ido incorporando a los programas de las asignaturas en los últimos años. Además, a pesar de que valoraban la presencia de diferentes ponentes, cada uno de ellos especializado en su área, consideraban que esto podía convertirse en un problema cuando había poca coordinación entre ellos, ya que resultaba en cierta superposición de los contenidos de las clases. Así pues, sugirieron incrementar la coordinación entre el profesorado.

Respecto a las prácticas laborales, la mayoría de los egresados indicó la necesidad de mejorar la gestión y la planificación del período de asignación de prácticas, y propusieron adelantar el proceso para que todos los estudiantes pudieran empezar las prácticas en las fechas marcadas. En cuanto a la propuesta de realizar un seguimiento durante la estancia práctica en las empresas, los egresados mencionaron que les hubiera gustado recibir una atención más personalizada y sentirse acompañados durante el proceso. De hecho, en ocasiones, la ausencia de un plan efectivo de seguimiento puede desfavorecer el valor formativo del período de prácticas, ya que el estudiante puede estar realizando tareas que no tengan nada que ver con las funciones profesionales para las cuales se le está preparando [20]. En consecuencia, los egresados señalaron que dicho inconveniente se hubiera podido solventar si hubieran recibido una mayor tutorización por parte del profesorado.

Por otra parte, señalaron que, a pesar de apreciar el hecho de disponer de representantes de las diferentes áreas de la industria biofarmacéutica como profesorado, la implantación de un rotatorio por los diferentes departamentos de la industria hubiera sido muy ventajosa. Generalmente, los estudiantes no saben con claridad

en qué área quieren especializarse debido a su falta de experiencia. Por ello, la realización de un rotatorio por los diferentes departamentos de una empresa, les permitiría conocer sus habilidades y gustos sobre cada área en concreto y, por lo tanto, averiguar en cuál de ellas quieren especializarse. El rotatorio que realizan los estudiantes del Grado de Medicina es un ejemplo actual que demuestra los resultados beneficiosos de dicha actividad práctica. Sin embargo, dicha demanda contrasta con la petición de especializar los contenidos teóricos. La posibilidad de la rotación por los departamentos es de una gran complejidad para ser asumida por las empresas participantes y podría reducir al mismo tiempo el conocimiento y la integración en los equipos profesionales.

A pesar de que cinco estudiantes sugirieron internacionalizar la estancia práctica, actualmente el máster en investigación farmacéutica ofrece la posibilidad de realizar prácticas fuera de España. La realización de prácticas internacionales supone una ventaja competitiva a la hora de acceder al mercado laboral, ya que permiten perfeccionar los idiomas, a la vez que se obtiene experiencia laboral [21]. Por ello, es primordial fomentar la implantación de las prácticas internacionales en la educación universitaria.

Finalmente, los egresados expusieron la necesidad de recibir orientación profesional. La actual complejidad del mundo laboral y la consecuente amplia oferta de itinerarios tanto formativos como profesionales, dificulta la toma de decisiones por parte del alumnado. Por esta razón, la orientación universitaria es considerada como un factor de calidad docente [22-24].

Como limitación del presente trabajo, encontramos la falta de anonimidad de la encuesta, ya que, probablemente, algunos egresados se abstuvieron de contestar por la falta de confidencialidad. Es probable que una encuesta que hubiera ofrecido condiciones de mayor anonimato no sólo hubiera incrementado el grado de participación si no que hubiera propor-

cionado resultados más veraces [25]. Dicho tema fue planteado durante el diseño del estudio, pero se prefirió primar la validez de los datos, de manera que los resultados obtenidos pudieran ser publicados. No obstante, se prometió mantener la confidencialidad de las respuestas y los profesores del máster se comprometieron a no acceder a las respuestas individualizadas. Otra posible limitación del estudio es inherente a las encuestas de este tipo, como es el hecho del sesgo en los que respondieron, lo que puede magnificar los resultados en una dirección determinada. Sin embargo, el nivel de crítica con algunos aspectos del máster, sugiere que la muestra que participó en la encuesta tenía el suficiente sentido crítico para que no puedan considerarse una población excesivamente complaciente con el programa educativo.

CONCLUSIONES

Como en el estudio realizado previamente [13], se ha constatado un grado elevado de satisfacción con la formación recibida por parte de los antiguos alumnos del programa de formación farmacéutica. Asimismo, se ha confirmado la elevada tasa de inserción laboral y, según su opinión, la importante contribución del programa de formación en su proyección profesional. Paralelamente, los egresados demandaron una formación más especializada, una mayor orientación profesional y una mejor coordinación durante el proceso de asignación de prácticas. En definitiva, la aplicación de dichas recomendaciones contribuirá de forma importante a que se mantenga la calidad del programa de formación en el futuro.

AGRADECIMIENTOS

Ruth Toledo realizó este estudio como parte de su Trabajo Final de Grado (Grado en Biología Humana, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona) que desarrolló junto con otras actividades en la Fundación Dr. Antoni Esteve. Los autores quieren expresar su agradecimiento a todos los egresados del programa de formación sobre investigación farmacéutica que se describe en este artículo. En especial se agradece a los que aceptaron respon-

der los cuestionarios de evaluación, así como al personal docente, asistencial y de servicios del Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud y de la Facultad de Ciencias de la Salud y de la Vida de la Universitat Pompeu Fabra. También se desea reconocer la colaboración de los docentes y tutores de las diferentes entidades colaboradoras durante las prácticas.

RESUMEN

Antecedentes

Desde 2002 la Universitat Pompeu Fabra ha impartido un programa de formación de investigación farmacéutica, primero en la Licenciatura de Biología y después en el Máster Universitario de Industria Farmacéutica y Biotecnológica. La enseñanza combina la formación teórica con prácticas profesionales en instituciones del entorno biofarmacéutico.

Objetivos

Se evaluó la experiencia, la opinión, y el grado de inserción laboral de los egresados para determinar la capacidad de adaptación del programa a las necesidades del sector y orientar futuras innovaciones docentes.

Metodología

Se envió un cuestionario por correo electrónico a 290 egresados (2002-2017) de los que se disponía de su dirección electrónica. Se preguntó su opinión sobre la formación recibida, su trabajo actual y sus sugerencias de mejora del programa.

Resultados

Más de la mitad de los egresados contestaron ($n=150$; 51,7%). La puntuación media del programa fue de 7,8 sobre 10. El 98% disponía de trabajo remunerado, el 74,8% trabajaba en el sector privado y el 25,2% en el público. La contribución del programa a su trabajo actual se puntuó con 7,9. Para mejorarlo sugirieron: modificar el contenido de las clases teóricas (50%), mayor especialización de determinados temas; mejorar el proceso de asignación de las prácticas (35,7%) y recibir más información sobre la orientación profesional (14,3%).

Conclusión

El estudio ha mostrado un grado elevado de satisfacción con la formación del programa, una alta tasa de inserción la-

boral y una importante contribución a su proyección profesional. La opinión de los egresados ha permitido recomendaciones que contribuirán a mejorarlo.

REFERENCES

1. Scott, C.L.: *The futures of learning 1: Why must learning content and methods change in the 21st century?* UNESCO Education Research and Foresight, Paris. [ERF Working Papers Series, No 13], 2015.
2. Blouin, R.; Riffée, W.; Robinson, E.; Beck, D.; Green, C.; Joyner, P.; Persky, A.M.; Pollack, G.M.: *Roles of innovation in education delivery.* *American Journal of Pharmaceutical Education*, 2009; 73 (8): artículo 154.
3. Fejes, A.: *The Bologna process. Governing higher education in Europe through standardisation.* *Revista Española de Educación Comparada*, 2006; 12: 203-231
4. *Real Decreto 1393/2007, de 29 de octubre, por el que se establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales.*
5. Vidal Prado, C.: *El Espacio Europeo de Educación Superior y su implantación en las universidades españolas.* *Revista Catalana de Dret Públic*, 2012; 44: 253-283.
6. Olmedo Moreno, E.: *Enfoques de aprendizaje de los estudiantes y metodología docente: Evolución hacia el nuevo sistema de formación e interacción propuesta en el EEES.* *Revista de Investigación Educativa*, 2013; 31: 411-429.
7. Bozu, Z.; Canto, P.: *El profesorado universitario en la sociedad del conocimiento: competencias profesionales docentes.* *Revista de Formación e Innovación Educativa Universitaria*, 2009; 2: 87-97.
8. Dolmans, D.; De Grave, W.; Wolfhagen, I.; van der Vleuten, C.: *Problem-based learning: future challenges for educational practice and research.* *Medical Education*, 2005; 39: 732-741.
9. Rodicio, M.L.; Iglesia, M.: *La formación en competencias a través del Practicum: un estudio piloto.* *Revista de Educación*, 2011; 354: 99-124.
10. Robledo Ramón, P.; Fidalgo Redondo, R.; Arias Gundín, O.; Álvarez Fernández, L.: *Percepción de los estudiantes sobre el desarrollo de competencias a través de diferentes metodologías activas.* *Revista de Investigación Educativa*, 2015; 33: 369-383.
11. Carrió, M.; Agell, L.; Baños, J.E.; Moyano, E.; Larramona, P.; Pérez, J.: *Benefits of using a hybrid problem-based learning curriculum to improve long-term learning acquisition in undergraduate biology education.* *FEMS Microbiology Letters*, 2016; 363: fnw159.
12. Aramburu, J.; Bosch, F.; Pérez, J.; Sentí, M.; Baños, J.E.: *Los itinerarios profesionales en Biología: un ejemplo de formación académica orientada a la inserción profesional.* *Educación Médica*, 2006; 9: 221-228.
13. Bosch, F.; Navarro, A.; García-Martín, L.; Baños, J.E.: *Formación en investigación y desarrollo de medicamentos: diez años de experiencia (2002-2012).* *Revista de la Fundación Educación Médica*, 2015; 18:103-108.
14. Au, R.: *The paradigm shift to an "open" model in drug development.* *Applied & Translational Genomics*, 2014; 3: 86-89.
15. Scheen, A.J.: *L'industrie pharmaceutique face à la médecine personnalisée: changement de paradigme dans le développement des nouveaux médicaments.* *Revue Médicale de Liège*, 2015; 70: 237-241.
16. Usha, T.; Shanmugarajan, D.; Goyal, A.; Kumar, C.; Middha, S.: *Recent updates on computer-aided drug discovery: time for a paradigm shift.* *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2018; 17: 3296-3307.
17. EHEA Ministerial Conference Paris May 2018. *Statement of the fifth Bologna policy forum.* Paris May 25th 2018. Disponible en <http://www.ehea2018.paris/Data/ElFinder/s2/Communique/BPFStatement-withAnnex.pdf> Consultado el 13 de octubre de 2018.
18. Rivera, O.; Paredes, Y.; Coaquera, D.; Maquera, G.: *Seguimiento del egresado e integración en el mercado laboral de la E.A.P. de farmacia y bioquímica de la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann.* *Revista Médica Basadrina*. 2016; 1: 24-28.
19. Chumney, E.; Ragucci, K.; Jones, K.: *Impact of a dual PharmD/MBA degree on graduates' academic performance, career opportunities, and earning potential.* *American Journal of Pharmaceutical Education*, 2008; 72(2): artículo 26.
20. Ballesteros Velázquez, B.; Manzano Soto, N.; Moriano, J.: *Seguimiento y evaluación en la UNED del sistema de prácticas de los alumnos en empresas.* *Revista Electrónica de Investigación y Evaluación Educativa*, 2014; 7: 1 Disponible en www.uv.es/RELIEVE/v7n1/RELIEVEv7n1_1.htm . Consultado el 13 de octubre de 2018.
21. Martínez, F.: *La formación universitaria versus las necesidades empresariales en el marco del EEES.* *La Cuestión Universitaria*. 2009; 5: 180-190.
22. López Franco, E.; Oliveros, L.: *La acción tutorial de la función docente universitaria.* *Revista Española de Orientación y Psicopedagogía*, 1999; 10:83-98.
23. Apodaca, P.; Lobato C. (eds.): *Orientación universitaria y evaluación de la calidad.* Bilbao, Servicio de Publicaciones de la Universidad del País Vasco, 1997.
24. González López, I.; Martín Izard, J.: *La orientación profesional en la universidad, un factor de calidad según los alumnos.* *REOP*, 2004; 15: 299-315.
25. Reips, U.: *Encuestas a empleados a través de Internet: Conceptos y descubrimientos.* *Investigación y Marketing*; 2009; 91:1-4 .

Historiofarmacoetimología de la bacitracina

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

No es usual que los nombres de pacientes se utilicen para denominar enfermedades o fármacos. Así, entre la multitud de epónimos usados en medicina, encontramos la *enfermedad de Lou Gehrig* para referirse a la esclerosis lateral amiotrófica en recuerdo de un famoso jugador de béisbol, Henry Louis “Lou” Gehrig, del equipo de los New York Yankees, que falleció por su causa en 1941. La enfermedad de *Hartnup*, un trastorno asociado al transporte de aminoácidos que cursa con dermatosis pelagroide, fotosensibilidad cutánea y ataxia cerebelosa periférica, debe su nombre a una familia inglesa en la que se describió. La *enfermedad de Mortimer* o lupus vulgar múltiple sin ulceración recuerda el nombre de una paciente que la sufrió y cuyo médico, Jonathan Hutchinson, lo empleó para describirla. Finalmente, la *enfermedad de Machado-Joseph* o ataxia espinocerebelosa tipo III se llamó así por las familias de ascendencia portuguesa en las que fue descrita en la década de 1970.

En farmacología aun es más extraordinario que un fármaco recuerde al paciente con el que se vinculó su descubrimiento. Una excepción es la bacitracina, a la que dedicamos el presente artículo.

ETIMOLOGÍA

El nombre *bacitracina* proviene de la combinación de los términos *Bacillus* y *Treacy*, el apellido de la paciente de quien se extrajo la muestra que permitió descubrir finalmente el fármaco. Quizá por motivos de simplificación, *Treacy* acabó en *Tracy* para conformar la denominación final del antibiótico, con el sufijo tradicional añadido a las nuevas entidades químicas (*Baci - trac - in*). Esta situación de confusión ha hecho que no sea inhabitual que al hablar del origen de este nombre se haga referencia a Margaret Tracy y no a Margaret Tracey en muchas publicaciones [1-3].

La bacitracina (Figura 1) es una mezcla de metalopolipéptidos que producía el llamado inicialmente *Bacillus subtilis* variante Tracy I, que hoy se conoce como *Bacillus licheniformis* [4]. Es activa especialmente frente a la mayoría de bacterias grampositivas, especialmente frente a *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* [4]. En mayor o menor grado también son sensibles a este fármaco *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium difficile*, *Neisseria meningitidis* y *gonorrhoeae*, y *Treponema pallidum*.

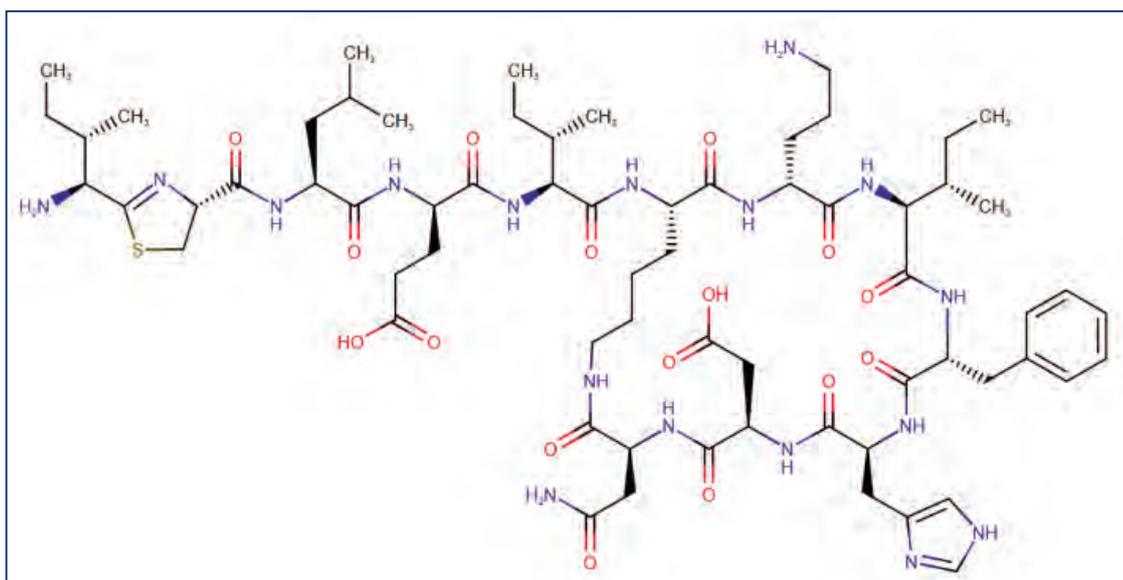


Figura 1. Fórmula de la bacitracina

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

Actúa inhibiendo la síntesis de los peptidoglicanos de la pared bacteriana.

ASPECTOS HISTÓRICOS

En 1943 Margaret Treacy, una niña de siete años, acudió al servicio de urgencias del Presbyterian Hospital de Nueva York, un centro médico asociado de la Universidad de Columbia. Había sido atropellada por un camión mientras jugaba cerca de su casa en Upper Manhattan. La fractura abierta de tibia que había sufrido se había infectado, por lo que se procedió a tomar una muestra de tejido que se envió para el análisis microbiológico [5].

Balbina A. Johnson (Figura 2), directora del laboratorio de investigación bacteriológica del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Columbia, atendió la petición. Desde hacía algún tiempo, y probablemente

bajo la influencia de los resultados publicados en aquel entonces por Florey y Chain sobre la capacidad bactericida del *Penicillium notatum*, su grupo de investigación estaba buscando pruebas del antagonismo bacteriano en las mezclas de microorganismos presentes en heridas contaminadas de forma accidental [6]. El interés se debía a la observación de un hecho curioso. Habían visto que algunos organismos que aparecían en las placas de agar sangre sembradas directamente a partir de muestras tisulares del tejido lesionado desaparecían cuando se realizaban cultivos conjuntos de las mismas muestras. Este extraño hecho ocurría con mayor frecuencia cuando los cultivos contenían un número importante de bacilos grampositivos aeróbicos formadores de esporas [7].

En el tejido proveniente del desbridamiento de la herida de Margaret Tracey, Johnson observó que la muestra contenía *Staphylococcus aureus*.



Figura 2. Balbina A. Johnson (1897-1970), descubridora de la bacitracina, en 1958.

Al día siguiente, se dio cuenta de que este había desaparecido en presencia del *Bacillus subtilis*. Lo comentó con el cirujano Frank L. Meleney y llegaron a la conclusión de que la desaparición de los estafilococos tenía algo que ver con la presencia de la otra bacteria. Comprobaron que el bacilo tenía una potente acción antibiótica de amplio espectro y pertenecía a una cepa específica, por lo que le llamaron *Bacillus subtilis* variante Tracey I, usando el nombre de la niña de la que provenía la muestra. Filtraron el cultivo bacteriano y comprobaron que no era tóxico al inyectarlo a animales de laboratorio, por lo que iniciaron el proceso de concentración y purificación. Los primeros estudios mostraron una elevada capacidad bactericida contra estreptococos hemolíticos en infecciones experimentales; incluso cuando lo administraban en el centro de forúnculos y lesiones de carbunco en humanos tenía un efecto terapéutico positivo [6]. El equipo de Johnson y Meleney se puso en marcha para poder obtener el principio activo del filtrado.

Dada su limitada experiencia en aislar sustancias, se pusieron en contacto con Hans Clarke, profesor de bioquímica, que asignó a Herbert Anker para ayudarles en esta tarea. Anker pudo extraer el principio activo con alcohol butílico y obtuvo una preparación altamente concentrada del nuevo antibiótico, que tenía un aspecto amarillento y amorfo al evaporar la solución [8]. Su inyección a animales de laboratorio no mostró efecto tóxico. Toda la información recogida formó parte del artículo publicado el 12 de octubre de 1945 en *Science* [7] (Figura 3) en el que escribían:

One strain isolated from tissue debrided from a compound fracture of the tibia was particularly active. We name this growth-antagonistic strain for the patient, "Tracy I". When cell-free filtrates of broth cultures of this bacillus proved to possess strong antibiotic activity and to be non-toxic, further study seemed warranted. We have called this active principle
"Bacitracin".

A continuación, iniciaron los intentos para obtener una mayor cantidad que la que había obtenido Anker producida por el mero filtrado en el laboratorio. Esta posibilidad no fue fácil. Inicialmente lo intentaron los laboratorios Lederle, pero no lo consiguieron al perder la mayoría del

antibiótico en el proceso de extracción [9]. Finalmente, los laboratorios Ben Venue de Bedford, Ohio, lo obtuvieron, después de seis meses de trabajo, al cambiar el medio de cultivo. Así, los investigadores pudieron disponer de la suficiente cantidad para administrarla a un grupo amplio de pacientes. En 1947, Meleney y Johnson publicaron la primera experiencia clínica en infecciones quirúrgicas y mostraron que el 88 % de los pacientes respondía favorablemente [6]. Un resumen de los primeros estudios clínicos realizados en infecciones quirúrgicas, cutáneas, oftalmológicas, neurológicas, amebiasis, neumonías y otras infecciones se publicó en una revisión poco después [9]. La bacitracina fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en 1948. En los años siguientes diversos estudios confirmaron su utilidad en diferentes situaciones clínicas [10-13].

Sin embargo, pronto se descubrió su nefrotoxicidad [14] y su uso empezó a limitarse al tratamiento tópico, que es en el que prácticamente solo se emplea en la actualidad.

INTERÉS ACTUAL DE LA BACITRACINA

La bacitracina tiene un efecto bactericida sobre la mayoría de bacterias grampositivas debido a su efecto inhibitorio sobre la formación de pared bacteriana. No se ha establecido la resistencia bacteriana, pero se cree que la de estafilococos, estreptococos y enterococos es muy baja [4]. Se utiliza de forma aislada o asociada a polimixina B y neomicina.

Sus efectos nefrotóxicos y la producción de tromboflebitis en la administración por vía endovenosa prácticamente excluyen su administración sistémica. Su limitada absorción dérmica y mucosa permite su administración en enfermedades cutáneas, oftálmicas y óticas. Se emplea especialmente para tratar lesiones cutáneas menores como las causadas por arañazos, cortes o quemaduras. Puede causar sensibilización y, eventualmente, anafilaxis. Se ha utilizado en la diarrea por *Clostridium difficile*, aunque su eficacia es inferior a la de la vancomicina [4].

La bacitracina también se ha utilizado en veterinaria como antibiótico añadido al alimento para prevenir las infecciones. Su escasa absorción oral limita de forma importante su presencia en la carne para el uso en alimentación humana [15].

A gift of \$15,000 has been made by the Harshaw Chemical Co., of Cleveland, to Western Reserve University for the furtherance of research in inorganic

chemistry. The fund will support two fellowships in a three-year program of research under the direction of Dr. Harold S. Booth, professor of chemistry.

SPECIAL ARTICLES

BACITRACIN: A NEW ANTIBIOTIC PRODUCED BY A MEMBER OF THE B. SUBTILIS GROUP^{1,2}

In the study of the bacterial flora of contaminated civilian wounds in the Presbyterian Hospital Unit (under the direction of the Subcommittee on Surgical Infections, National Research Council), it was found that at times organisms appeared on the blood agar plates following direct plating of the injured tissue that were not recovered from broth cultures made at the same time from the same material. This occurred most frequently when the broth cultures contained a large number of aerobic Gram-positive sporulating rods.

Many of these strains had some degree of inhibiting action on subsequent plantings of the Gram-positive cocci which appeared with them on the direct plate. One strain isolated from tissue debrided from a compound fracture of the tibia was particularly active. We named this growth-antagonistic strain for the patient, "Tracy I." When cell-free filtrates of broth cultures of this bacillus proved to possess strong antibiotic activity and to be non-toxic, further study seemed warranted. We have called this active principle "Bacitracin."

The antibiotic is formed when the strain is grown in shallow layers of tryptone broth, beef infusion broth, Savita or Amigen broth or in a synthetic medium. So far it has not been formed to any appreciable extent in submerged growth. The maximum titer is obtained if the antibiotic is harvested after three to five days incubation at 37° C. A heavy surface pellicle is formed, but the decanted medium contains the antibiotic which can be extracted with normal butanol and concentrated by steam distillation *in vacuo*. Further purification results in a grayish-white powder. It has not been obtained in the pure form to date.

"Bacitracin" is filterable through a Berkefeld or Chamberland filter. It is a neutral substance and is not precipitable from the original harvest by manipulating the pH. It differs in this respect from Gramicidin,³ Subtilin⁴ and Gramicidin S.⁵ It can not

be extracted by ether, chloroform, acetone or ethyl acetate. It is water soluble and withstands heating for 15 minutes at 100° C. without significant loss of titer. It does not hemolyze human or sheep's red blood cells in saline suspension. It is stable in acid solution, but unstable in alkaline solution above pH9. It resists digestion with pepsin or trypsin.

There have been no acute or delayed symptoms of toxicity when the relatively impure material, concentrated by butanol extraction to 50 to 100 times the potency of the original harvest, has been injected repeatedly by the subcutaneous or intraperitoneal routes (mice, guinea pigs) or by the intravenous route (rabbits). There has been no sign of local irritation when such preparations were injected subcutaneously into human volunteers or when applied locally to human infections or on the human conjunctiva. Blood levels have been obtained following human subcutaneous injections.

A standard "unit" for assaying potency has not yet been established. It has been convenient to designate as one "unit" the amount which when diluted 1:1024 in a series of two-fold dilutions in 2 cc of beef infusion broth, completely inhibits the growth of a stock strain of Group A hemolytic streptococcus when the inoculum used to seed the tubes is 0.1 cc of a 10⁻⁹ dilution of an overnight culture in blood broth. The original harvest contains as a rule two to four units per cc. Material has been obtained which assayed ten units per cc when harvested from a synthetic medium. Table I gives the dilutions of one unit which result

TABLE I
BACTERIOSTATIC ACTION OF "BACITRACIN"

Organisms	Dilutions of 1 unit giving complete bacteriostasis
<i>B. Aem. streptococcus</i>	
Group A, B, C, G	512-1024
Group D	16-64
Nonhemolytic streptococcus	0-64
<i>Pneumococcus</i>	
Types I, II and III	512-1024
<i>Staphylococcus aureus</i>	16-64
Other Gram-positive micrococci	16-56
<i>C. welchii</i>	512-768
<i>C. septicum</i>	512
<i>C. ordalii</i>	512
<i>C. histolyticum</i>	128
<i>C. sporogenes</i>	256

in complete bacteriostasis of some of the organisms which have been tested under suitable experimental conditions.

¹ G. F. Gause and M. G. Brazzini Kova, *Am. Rev. Societ. Med.*, 2: 134-148, December, 1944.

¹ Preliminary report.
² The work described in this paper was done under a contract, recommended by the Committee on Medical Research, between the Office of Scientific Research and Development and Columbia University.
³ R. J. DuBos, *Jour. Exp. Med.*, 70: 1-10, July, 1939.
⁴ E. F. Jansen and D. J. Hirschmann, *Arch. Biochem.*, 4: 297-309, July, 1944.

Figura 3. Primera página de la publicación de Johnson et al.[7] en la revista Science donde se describe el descubrimiento de la bacitracina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Skinner HA. The origin of medical terms. Baltimore: William and Wilkins Co.; 1961.
2. Cowen DL, Segelman AB. Antibiotics in historical perspective. Merck and Co.; 1981.
3. Haubrich WS. Medical meanings. A glossary of words origins. Philadelphia: American College of Physicians; 1997.
4. Kluytmans J, Murk JL. Bacitracin and gramicidin. En: Grayson ML, ed. Kucers' the use of antibiotics. Vol 1. Nueva York: CRC Press; 2010. p. 975-979.
5. Smith PA. One girl's mishap led to the creation of the antibiotic bacitracin. Margaret Treacy was the namesake for a breakthrough medication. Smithsonian Magazine. June 2017.
6. Meleney FL, Johnson B. Bacitracin therapy. The first hundred cases of surgical infections treated locally with the antibiotic. JAMA. 1947; 133(10): 675-680
7. Johnson BA, Anker H, Meleney FL. Bacitracin: a new antibiotic produced by a member of the B. subtilis group. Science. 1945; 102(2650): 376-377.
8. Anker HS, Johnson BA, Goldberg J, Meleney FL. Bacitracin: methods of production, concentration, and partial purification, with a summary of the chemical properties of crude bacitracin. J Bacteriol. 1948; 55(2): 249-255.
9. Meleney FL, Johnson BA. Bacitracin. Am J Med. 1949; 7(6): 794-806.
10. Meleney FL, Johnson BA, Teng P. Further experiences with local and systemic bacitracin in the treatment of various surgical and neurosurgical infections and certain related medical infections. Surg Gynecol Obstet. 1952; 94(4): 401-425.
11. Meleney FL, Johnson BA. Alimentary tract antiseptics with oral bacitracin and neomycin. Antibiot Annu. 1956-1957: 244-252.
12. Miller JL, Slatkin MH, Johnson BA. Evaluation of bacitracin in local treatment of pyogenic infections. Arch Derm Syphyol. 1949; 60(1): 106-120.
13. Miller JL, Slatkin MH, Johnson BA. Local use of bacitracin. J Invest Dermatol. 1948; 10(3): 179-188.
14. Miller JH, McDonald RK, Shock NW. The effect of bacitracin in renal function. J Clin Invest. 1950; 29(4): 389-395.
15. Butaye P, Devriese LA, Haesebrouck F. Antimicrobial growth promoters used in animal food: Effects of less well known antibiotics on Gram-positive bacteria. Clin Microbiol Rev. 2003; 16(2):175-188.

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.

SUSCEPTIBLES

Francisco Sala
Instituto de Neurociencias
Universidad Miguel Hernández/ CSIC

En su artículo de esta sección en el número anterior de AFT, el profesor Antonio G. García comentaba el uso bastante generalizado de los términos *tolerancia* y *severidad*, en lugar de los más apropiados *tolerabilidad* y *gravedad*, al referirse a los medicamentos y a las enfermedades, respectivamente. Podríamos añadir que si severo se refiere a signos y síntomas, estaría indicado usar los adjetivos **fuerte**, **intenso**, **agudo**, u otros (náuseas fuertes, prurito intenso, dolor agudo..., no severos). En ocasiones incluso admitiría el término **extenso** (soriasis extensa, y no severa). En todo caso, el Profesor García manifestaba su mayor grado de **tolerancia**, ahora sí, hacia quienes se expresan en un estilo médico-literario ciertamente mejorable desde el punto de vista del idioma español.

Me adhiero a esa posición y por lo tanto me declaro **no susceptible**, en el sentido del “quisquilloso”, “picajoso” o del que se ofende con facilidad, tendencia esta que, por cierto, cada vez se observa más en todos los ámbitos. No obstante, sí que he de confesarme **susceptible de** percibir, sin más, las curiosas maneras en que se usa nuestra lengua; obsérvese que en este caso, la susceptibilidad se refiere a la “capacidad de recibir la acción o el efecto que se expresa a continuación”, tras la preposición “de”; con otras palabras, hay expresiones que me suenan bien, y otras no tanto. Y todo ello también viene a propósito de lo que me parece un uso más extenso del recomendable de las palabras **susceptible y susceptibilidad**.

En el párrafo anterior entrecomillábamos las acepciones que recoge el DRAE y por eso me

resulta tan extraño (por lo menos a mí) escuchar o leer expresiones como: “*los IECA son susceptibles de inhibir diversas enzimas*”, “*la carbamacepina puede producir ataques agudos de porfiria en personas susceptibles*”, “*las aminopenicilinas son susceptibles a la beta-lactamasa*”, “*la mayor parte de los microorganismos gram-negativos no son susceptibles al linezolid*”, “*existe una susceptibilidad genética a la obesidad*”, “*los pacientes con depresión son más susceptibles a sentimientos de baja autoestima*”, “*los animales transgénicos que carecen de receptores de TNF muestran un aumento de la susceptibilidad a la isquemia cerebral*”, “*los individuos susceptibles a los resfriados*”. Los ejemplos son numerosos y variados.

Puesto que no encuentro fácilmente **DE QUÉ** son susceptibles los mencionados (qué efectos son capaces de recibir), tampoco puedo dejar de imaginarme a todos esos sujetos humanos, animales o fármacos, todos tan susceptibles, tan quisquillosos, tan tremendamente agraviados, en ese estado de ofendido permanente tan a la moda de hoy en día en algunas redes sociales; y aunque la imagen como esperpento tiene su gracia, no conviene mantenerla mucho, ya que al final todo acaba resultando confuso. Muy probablemente, en los casos anteriores se está traduciendo con pereza el término inglés *susceptible* por el español **susceptible**. Así de fácil... ¡y de torpe!, porque el significado de ambas palabras no es exactamente el mismo, estamos ante un nuevo caso de ‘falsa amistad’ de las palabras.

La RAE es consciente de que el problema de lo **susceptible** no solo está presente en el am-

Correspondencia

Francisco Sala
Instituto de Neurociencias. Universidad Miguel Hernández. Campus de San Juan.
San Juan (Alicante)
fsala@umh.es

biente médico, y en su *'Diccionario panhispánico de dudas'* concede merecida atención a la cuestión. Indica que el adjetivo "susceptible" se debe emplear seguido por "de" + la acción/efecto que se **recibe pasivamente** (atentos, no la que se realiza *activamente*, en cuyo caso habría que emplear el adjetivo "capaz"). Tampoco debe usarse nunca la preposición "a", ya que en ese caso los adjetivos adecuados serían: **propenso, proclive, predispuesto, sensible, expuesto o vulnerable**... ¡Y esas últimas son precisamente las mejores traducciones del término inglés *susceptible*!

Usando dichas recomendaciones, las expresiones anteriores no solo quedarían más elegantes, sino que se entenderían mucho mejor: "los IECA son **capaces** de inhibir diversas enzimas", "la *carbamacepina* puede producir *ataques agudos de porfiria* en personas **predispuestas**", "las *aminopenicilinas* son **sensibles a la beta-lactamasa**", "la mayor parte

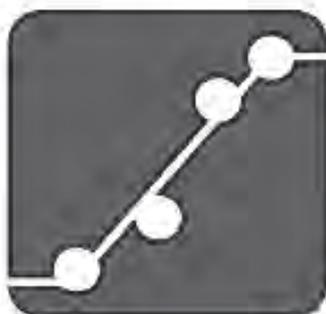
*de los microorganismos gram-negativos son resistentes (no **sensibles**) al linezolid*", "existe una **predisposición genética a la obesidad**", "los pacientes con depresión son más **proclives a sentimientos de baja autoestima**", "los animales transgénicos que carecen de receptores de TNF muestran un aumento de la **vulnerabilidad a la isquemia cerebral**", "los individuos **propensos a los resfriados**"...

Hagamos de abogados del diablo y reparémos en que, si nos empeñáramos, podríamos mantener la "susceptibilidad" en algunas de las expresiones anteriores, pero sería al precio de tener que añadir más palabras: por ejemplo, "los individuos **ESPECIALMENTE susceptibles DE padecer resfriados**", ya que susceptibles de padecer resfriados somos todos, o casi, pero afortunadamente no todos somos propensos.

En resumen, parece prudente mantener distancia con las susceptibilidades.

la SEF informa

LA SEF INFORMA



Sociedad Española de Farmacología

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

C/ Girona nº 52, pral. 2ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

e-mail: socesfar@socesfar.com

<http://www.socesfar.com>

Socios Corporativos

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

Hazte *Socio de la SEF*

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO **MIEMBRO**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

DATOS PERSONALES

NOMBRE

DOMICILIO

LICENCIATURA/GRADO:

AÑO DOCTORADO:

POBLACIÓN

CÓDIGO POSTAL

TELÉFONO

CORREO-E

FIRMA

FECHA

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

BANCO O CAJA DE AHORROS

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

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

NOMBRE

FIRMADO

FECHA

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

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

Cuotas anuales:

Socio:.....40 Euros

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

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

SUCNR1, una nueva diana farmacológica para la fibrosis intestinal

Jesús Cosín-Roger^{a,c}

Dolores Ortiz-Masía^b, Dulce Macías-Ceja^a, Laura Gisbert^c, Pedro Salvador^c, Sara Calatayud^c, María

Dolores Barrachina^c

^a- FISABIO, Hospital Dr. Peset, Valencia, Spain. ^b- Department of Medicine, University of Valencia, Spain.

^c- Department of Pharmacology, University of Valencia, Spain

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente al tracto gastrointestinal. Esta patología está comúnmente asociada a complicaciones como abscesos, estenosis, fístulas e incluso cáncer de colon (1,2). A pesar de todos los avances realizados hasta la fecha, todavía no existe un tratamiento farmacológico que permita la curación total de la EC, de ahí la necesidad de conocer con mayor detalle los mecanismos moleculares implicados y poder identificar nuevas dianas farmacológicas que permitan erradicar la patología.

La fibrosis intestinal es una complicación que aparece como consecuencia de una inflamación intestinal crónica y recurrente (3). Precisamente, en aquellas zonas inflamadas, como consecuencia de la hipoxia, estrés oxidativo y necrosis se producen importantes cambios metabólicos asociados con la acumulación de un metabolito del ciclo de Krebs denominado succinato (4, 5). Recientemente, se ha demostrado que este metabolito puede activar la cascada de inflamación. Concretamente, cuando el succinato se acumula se libera de la mitocondria al espacio extracelular donde se une selectivamente a un receptor de membrana denominado SUCNR1 o GPR91. Este receptor se encuentra expresado en numerosos tipos celulares tales como células inmunes, epiteliales o fibroblastos y su activación induce la activación de rutas pro-inflamatorias (6, 7). Curiosamente, se han detectado elevados niveles de succinato en condiciones patológicas como por ejemplo en la obesidad o artritis reumatoide (8). En este estudio, analizamos la relevancia del receptor del succinato SUCNR1 en la fibrosis intestinal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Obtención de resecciones intestinales

Se obtuvieron resecciones quirúrgicas intestinales procedentes de la mucosa dañada de pacientes con EC con patología severa refractaria que han perdido respuesta a la segunda línea de tratamiento farmacológico, presentando un comportamiento estenosante (B2 de acuerdo a la clasificación de Montreal) o comportamiento penetrante (B3 de acuerdo con la clasificación de Montreal). Como tejido control, se obtuvieron resecciones quirúrgicas de mucosa no dañada de pacientes con carcinoma colorectal. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Manises y del Hospital de Sagunto. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes que participaron en el presente estudio.

Aislamiento y cultivo de fibroblastos primarios

Los fibroblastos intestinales primarios se obtuvieron a partir de resecciones intestinales humanas o a partir de colon de ratón. En ambos casos, el tejido fue cortado en pequeños fragmentos e incubados con HBSS-EDTA durante 30 minutos a 37°C con el fin de eliminar las células epiteliales. A continuación, tras hacer un lavado con PBS, los pequeños fragmentos de tejido se digieren con colagenasa I (1mg/ml), hialuronidasa (2mg/ml) y DNasa (1µl/ml) durante 30 minutos a 37°C. Por último, se realizan dos lavados de los tejidos con medio de cultivo de los fibroblastos, se depositan los explantes en placas Petri y se mantienen en cultivo con medio DMEM alta glucosa suplementado con Suero Fetal Bo-

vino 20%, Penicilina/Estreptomicina (100µg/ml), Anfotericina B (2µg/ml) y Ciprofloxacino (16µg/ml) durante unas 3 semanas aproximadamente con el fin de que los fibroblastos primarios consigan salir del tejido, adherirse a la placa Petri y proliferar. Los fibroblastos utilizados para los experimentos fueron entre el pase 3 al pase 8 y, en función del experimento, fueron tratados con diferentes concentraciones de succinato (0, 0.1, 0.5, 1 o 5 mM) o TGF-β (5ng/ml) durante 24 horas.

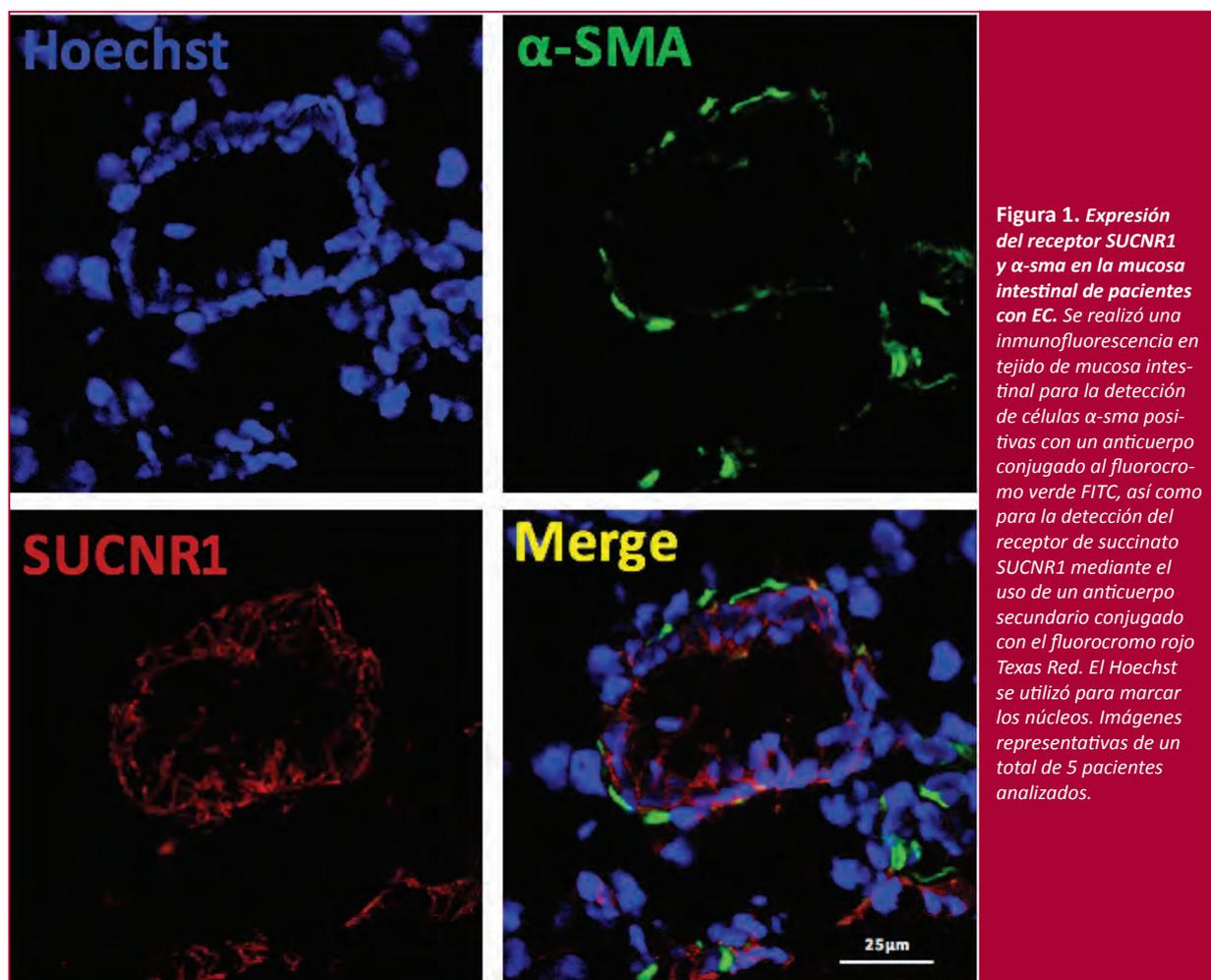
Modelo murino de fibrosis intestinal

La fibrosis intestinal in vivo se indujo usando un modelo de trasplante heterotópico. Brevemente, se obtienen fragmentos de 1cm de colon procedentes tanto de ratones salvajes o wild-type (WT) como de SUCNR1-/- KO, se lavan con 0.9% de NaCl con el fin de eliminar las heces y se realiza un trasplante subcutáneo de los mismos en la espalda de ratones receptores WT. Los ratones receptores se anestesian con isoflurano, se depila un área pequeña de

la espalda y se realizan dos incisiones perpendiculares al eje del cuerpo, de modo que los trasplantes se introducen y la herida se cierra mediante puntos de sutura. Después de 7 días de la cirugía, los ratones receptores se sacrifican mediante dislocación cervical y se obtienen los injertos, los cuales se congelan para la posterior extracción de RNA y proteína y se fijan para su posterior análisis histológico. Como tejido control, se obtiene un segmento adyacente del colon de cada ratón donante, referido como trasplante de día 0.

RESULTADOS

El receptor del succinato, SUCNR1, se expresa tanto en células epiteliales intestinales como en células de la lámina propia. Además, algunos fibroblastos intestinales (células α-sma positivas) también expresan este receptor (Figura 1), lo que demuestra que, a parte de otras células, específicamente los fibroblastos intestinales expresan SUCNR1.



Además, tras el análisis de la expresión génica de SUCNR1 y dos marcadores de fibrosis intestinal (α -sma y col1a1), se obtuvo una correlación significativa y positiva entre la expresión

del receptor del succinato SUCNR1 y la expresión tanto de α -sma como de col1a1 en la mucosa intestinal de pacientes con EC (Figura 2).

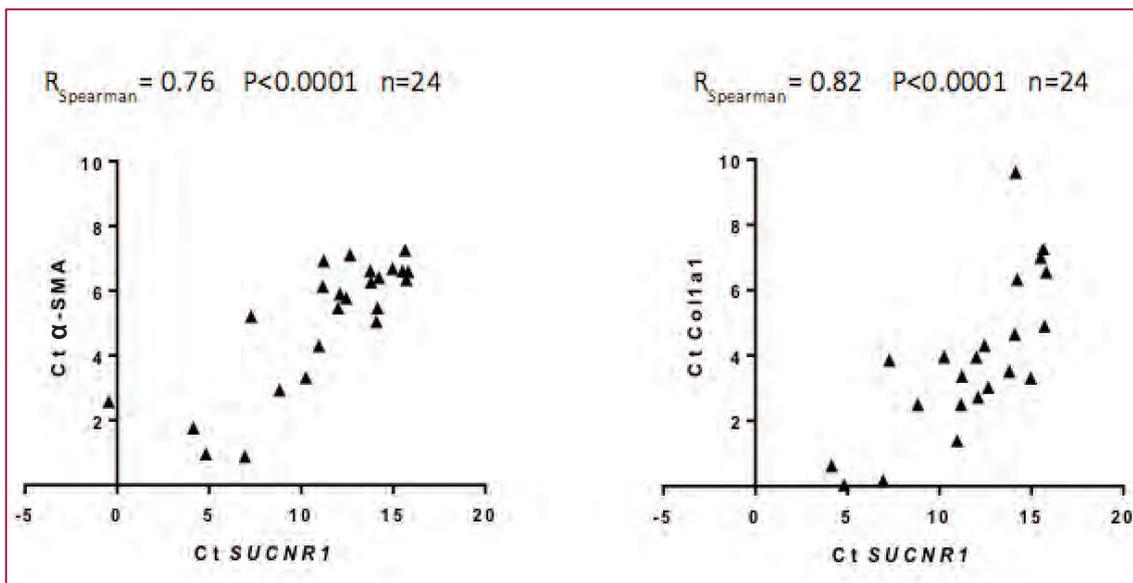


Figura 2. Correlación entre la expresión del receptor de succinato SUCNR1 y la expresión de α -sma y col1a1. Se cuantificó la expresión génica tanto del receptor SUCNR1 como de dos marcadores profibróticos (α -sma y col1a1) mediante PCR cuantitativa en la mucosa intestinal de pacientes con EC. Se obtuvo una correlación significativa y positiva entre la expresión de SUCNR1 con la expresión de α -sma y con la expresión de col1a1.

Tras el aislamiento y cultivo de fibroblastos intestinales primarios obtenidos de mucosa no dañada de pacientes con carcinoma colorrectal y de mucosa dañada de pacientes con EC, se cuantificó la expresión del receptor del succinato SUCNR1 en dichos fibroblastos. Tal y

como se muestra en la Figura 3, los fibroblastos obtenidos de pacientes con EC expresan significativamente más receptor de succinato en comparación con los fibroblastos obtenidos de pacientes con cáncer de colon.

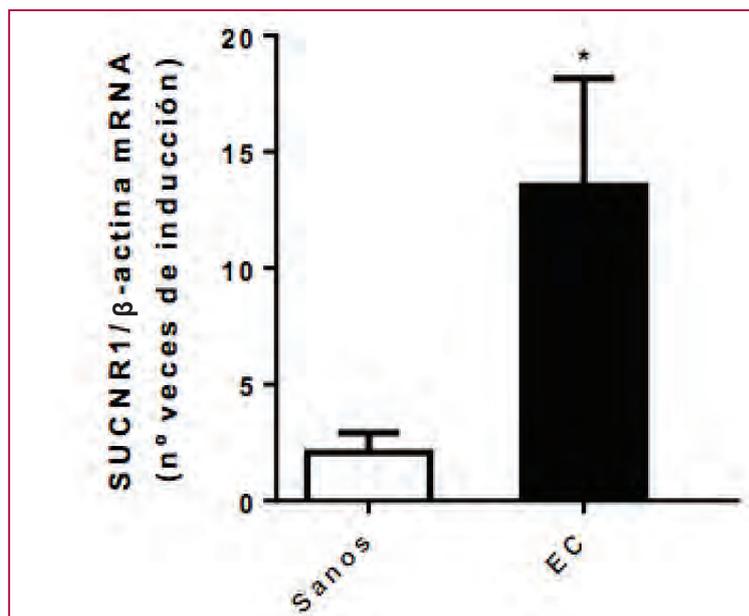


Figura 3. Expresión génica de SUCNR1 en fibroblastos intestinales primarios. Se aislaron los fibroblastos intestinales de pacientes con cáncer de colon y con EC y se cuantificó la expresión génica de SUCNR1 mediante PCR cuantitativa. Los datos se han representado como la media \pm error estándar de la media. N=5 experimentos independientes. * P<0.05 respecto a la expresión de SUCNR1 en los fibroblastos procedentes de la mucosa no dañada de pacientes con cáncer de colon.

El tratamiento de fibroblastos intestinales primarios con diferentes concentraciones de succinato (0, 0.1, 0.5, 1 y 5mM) indujo un incremento significativo en la expresión del receptor de succinato SUCNR1, α -sma, TGF- β y col1a1 (Figura 4A). Además, el tratamiento de fibroblastos obtenidos de ratones salvajes (WT) con 1mM de succinato reprodujo los resultados obtenidos con fibroblastos intestina-

les primarios humanos. En cambio, en los fibroblastos obtenidos de ratones carentes en el receptor del succinato (SUCNR1-/- KO) el tratamiento con succinato no indujo un incremento en la expresión de col1a1 (Figura 4B). Por lo tanto, queda demostrado que el receptor del succinato SUCNR1 es el responsable de la inducción de la expresión de marcadores profibróticos por parte del succinato.

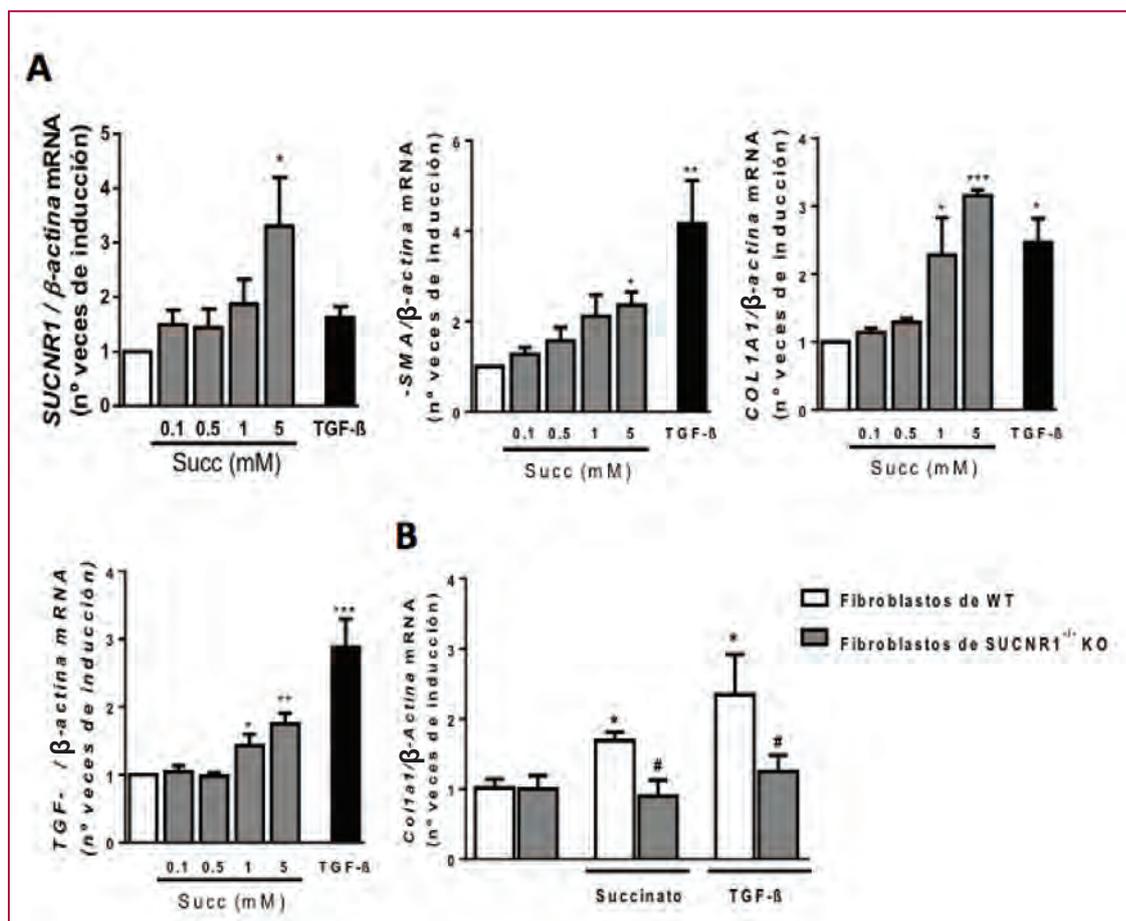


Figura 4. Efecto del succinato en fibroblastos intestinales primarios humanos y murinos. Se aislaron los fibroblastos primarios tanto a partir de resecciones intestinales de pacientes de EC como de colon de ratones WT o SUCNR1-/- KO y se trataron con diferentes concentraciones de succinato (0, 0.1, 0.5, 1 y 5 mM) o TGF- β (5ng/ml) durante 24 horas. A continuación, se extrajo el RNA mensajero y se cuantificó la expresión génica de SUCNR1, α -sma, col1a1 y TGF- β mediante PCR cuantitativa. Los datos se han representado como media \pm error estándar de la media. N=5 experimentos independientes. A) * P<0.05 o ** P<0.01 respecto a los fibroblastos vehículo. B) * P<0.05 respecto a los fibroblastos obtenidos de WT tratados con vehículo y # P<0.05 respecto a los respectivos fibroblastos obtenidos de WT tratados con succinato 1mM o TGF- β (5ng/ml)

Por último, se analizó la relevancia del receptor del succinato SUCNR1 in vivo mediante un modelo murino de fibrosis intestinal. Tal y como se observa en la Figura 5A, los injertos procedentes de los ratones WT a los 7 días del trasplante poseen una acumulación de colágeno junto con un engrosamiento significativo de la capa de colágeno (teñido de rojo tras la tinción de Sirius Red). En cambio, los injertos procedentes de los ratones SUCNR1^{-/-} apenas poseen una capa de colágeno engrosada sin haber diferencias entre los injertos de 0 días con los injertos de 7 días. Además, estos resultados fueron reforzados cuando se analizó

la expresión génica del receptor del succinato y de marcadores de fibrosis, tales como el α -sma, col1a1 y vimentina. Tal y como se muestra en la Figura 5B, los injertos procedentes de los WT a los 7 días de la cirugía presentan un incremento significativo en la expresión del receptor SUCNR1, así como también en la expresión de α -sma, col1a1 y vimentina. Sin embargo, los injertos procedentes de los ratones SUCNR1^{-/-} presentan una reducción significativa en la expresión de α -sma, col1a1 y vimentina en comparación con los injertos de 7 días procedentes de ratones WT.

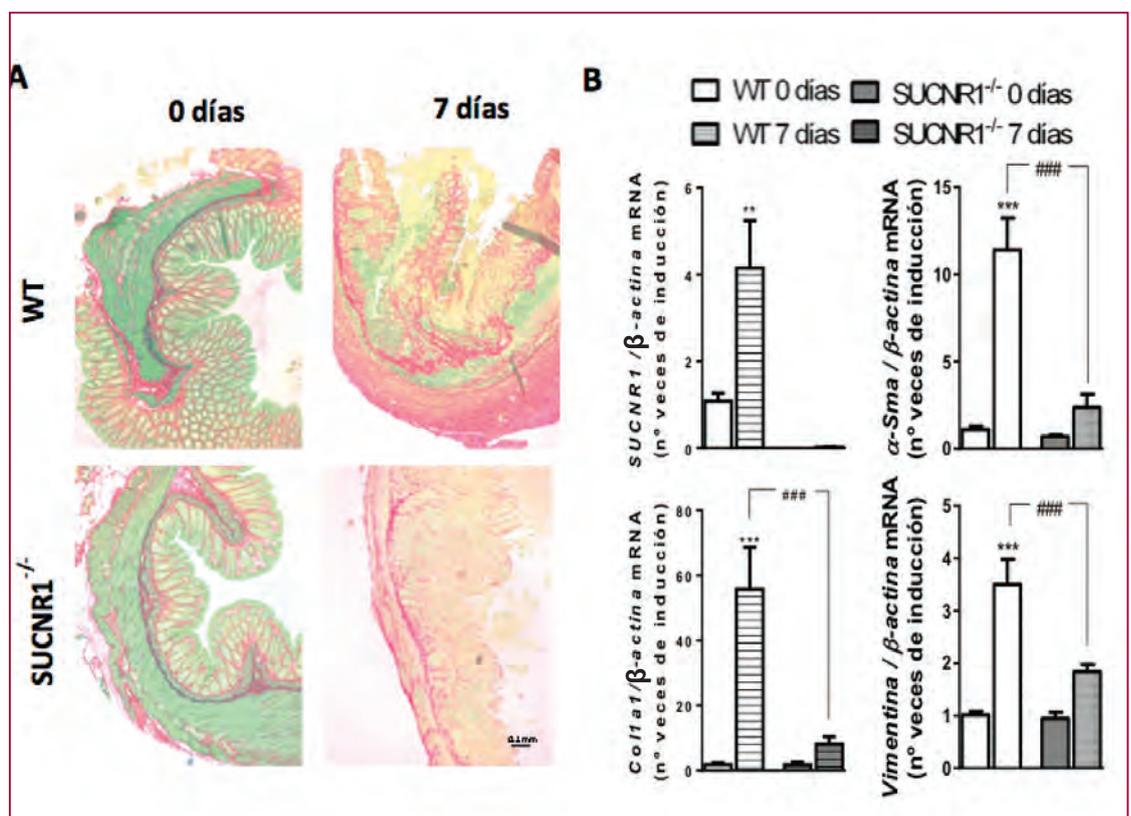


Figura 5. Relevancia del SUCNR1 en la fibrosis intestinal in vivo. La fibrosis intestinal se indujo in vivo mediante un modelo basado en el trasplante heterotópico de un injerto de intestino en un ratón receptor. A) La deposición de colágeno se analizó en los injertos tanto de día 0 como día 7 procedentes tanto de ratones WT como de SUCNR1^{-/-} mediante la tinción con Sirius Red. Las imágenes son representativas de un total de 5 ratones analizados por grupo. B) Se extrajo el RNA mensajero de los injertos tanto de día 0 como día 7 procedentes de ratones WT y SUCNR1^{-/-} y se cuantificó la expresión génica de SUCNR1, α -sma, col1a1 y vimentina mediante PCR cuantitativa. Los resultados se representan mediante la media \pm error estándar de la media. N=5 experimentos independientes. ** P<0.01 y *** P>0.001 respecto los injertos procedentes de ratones WT de día 0. ## P<0.01 y ### P<0.001 respecto los injertos procedentes de ratones WT de día 7.

CONCLUSIÓN

Nuestros resultados demuestran que los fibroblastos intestinales de pacientes con EC expresan el receptor del succinato SUCNR1 y existe una correlación positiva y significativa entre la expresión del SUCNR1 y la expresión de diversos marcadores profibróticos, tales como el colágeno y α -sma. Además, el tratamiento con succinato induce la expresión de marcadores profibróticos en

fibroblastos intestinales primarios, efecto que está mediado por su receptor SUCNR1. Por último, nuestros resultados también confirman la relevancia de dicho receptor en la fibrosis intestinal in vivo, ya que la carencia de este receptor protege frente a la fibrosis intestinal en el modelo murino empleado. Por lo tanto, el receptor SUCNR1 podría ser una posible diana farmacológica para el tratamiento de la fibrosis intestinal en pacientes con EC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rieder, F., Zimmermann, E. M., Remzi, F. H. & Sandborn, W. J. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut* 62, 1072-1084 (2013).
2. Li, C. & Kuemmerle, J. F. Mechanisms that mediate the development of fibrosis in patients with Crohn's disease. *Inflam. Bowel Dis.* 20, 1250-1258 (2014).
3. Rieder, F., Fiocchi, C. & Rogler, G. Mechanisms, Management, and Treatment of Fibrosis in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 152, 340-350 e346 (2017).
4. Mills, E. & O'Neill, L. A. Succinate: a metabolic signal in inflammation. *Trends Cell Biol.* 24, 313-320 (2014).
5. Corcoran, S. E. & O'Neill, L. A. HIF1alpha and metabolic reprogramming in inflammation. *J. Clin. Invest.* 126, 3699-3707 (2016).
6. Gilissen, J., Jouret, F., Pirotte, B. & Hanson, J. Insight into SUCNR1 (GPR91) structure and function. *Pharmacol. Ther.* 159, 56-65 (2016).
7. Van Diepen, J. A., et al. SUCNR1-mediated chemotaxis of macrophages aggravates obesity-induced inflammation and diabetes. *Diabetologia* 60, 1304-1313 (2017).
8. Serena, C., et al. Elevated circulating levels of succinate in human obesity are linked to specific gut microbiota. *ISME J.* (2018).

La administración espinal de la quimiocina CCL4 puede activar mecanismos anticonceptivos en ratones

Mario García-Domínguez, Ana Lastra, Alina Aguirre, Agustín Hidalgo, Luis Menéndez, Ana Baamonde

Laboratorio de Farmacología. Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo. Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA). Universidad de Oviedo. DIRECCIÓN: C/ Julián Clavería 6. 33006 Oviedo. Asturias.

INTRODUCCIÓN

Las quimiocinas son un subtipo de citocinas, con un tamaño de unos 70-80 aminoácidos y un peso molecular relativamente bajo (7-14 kDa). Hasta la fecha se han descrito más de 50 miembros de esta familia (1) que se pueden unir a 19 tipos de receptores (2). Estas moléculas pueden desempeñar funciones quimiotácticas sobre leucocitos (3), participar en procesos angiogénicos y organogénicos (4, 5, 6) o contribuir a la modulación de la transmisión nociceptiva (7, 8).

No existen muchos estudios relacionados con el papel jugado por la CCL4 en el procesamiento nociceptivo. Se ha descrito previamente que esta quimiocina puede producir una acción hipernociceptiva a nivel periférico en ratones con dolor neuropático (9) y que puede actuar como hiperalgésica a nivel espinal en un modelo de dolor neuropático provocado por un proceso diabético experimental (10). En contraste, recientemente hemos mostrado que la administración sistémica de dosis muy bajas de CCL4 puede provocar analgesia mediada por linfocitos CD4+ circulantes y opioides endógenos en ratones (11) y, en el presente trabajo, mostramos cómo la administración intratecal de CCL4 puede inhibir la nocicepción térmica en ratones sanos a través de mecanismos completamente diferentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales. Se utilizaron ratones macho Swiss CD-1 de 6-8 semanas de edad (30-40 g) criados en el Bioterio de la Universidad de Oviedo. Todos los procedimientos experimentales fueron aprobados por el Comité Ético de Experimentación Animal de la Universidad de Oviedo.

Fármacos y vías de administración. La CCL4 (ProSpec) se disolvió en una solución madre de agua destilada con 0,1% de BSA a 200 µg/ml y las diluciones posteriores se realizaron en suero salino. El DAPTA (Tocris), la naloxona (Tocris) y la atropina (Sigma-Aldrich) se disolvieron en agua destilada a 2, 4 y 10 mg/ml respectivamente y las diluciones subsiguientes se realizaron en suero salino. El AM251 (Tocris), la bicuculina (Sigma-Aldrich), el faclofén (Tocris) y el SR144528 (Tocris) se disolvieron en DMSO (a 20 mg/ml los dos primeros y 10 mg/ml los dos últimos) y las diluciones se realizaron en agua destilada. El L-NMMA (Sigma-Aldrich), el amino adipato (Sigma-Aldrich), la ciclofosfamida (Sigma-Aldrich) y la minociclina (Sigma-Aldrich) se disolvieron en suero salino. La administración intratecal (i.t.), se realizó por punción espinal en ratones ligeramente anestesiados siguiendo el método descrito anteriormente (11).

Recuento de células sanguíneas. El recuento de linfocitos, monocitos y neutrófilos se realizó mediante el analizador diferencial de hematología Abacus Junior Vet (Diatron). Unos 100 µl de sangre/ratón se recogieron

en un tubo Eppendorf con 10 μ l de EDTA (0,5 M, pH=8) tras provocar una hemorragia en la vena facial al pinchar con una aguja de 23G junto al ángulo caudal mandibular en ratones anestesiados con isoflurano (3%) (11).

Placa caliente unilateral (PCU). Los ratones se sujetaron por la parte posterior del cuello apoyando la planta de una de las patas traseras sobre una placa a 49°C (IITC, Life Science) y se midió el tiempo hasta su retirada. Se realizó una medida previa de las latencias 4-6 h antes del ensayo para habituar los ratones a la prueba (datos no mostrados). Durante el experimento, se realizaron dos medidas en cada pata con un intervalo de 1 min y, se calculó la media aritmética de los valores obtenidos en ambas patas (11).

Expresión de Fos en la médula espinal. Los ratones se trataron con solvente o CCL4 y 1 h después se anestesiaron con isoflurano y se colocó la planta de la pata trasera derecha sobre la superficie de la placa caliente a 49°C durante 30 s. Una hora más tarde, los

ratones se anestesiaron, se sacrificaron y se extrajo la zona lumbar de la médula espinal. Las médulas se fijaron en paraformaldehído durante 24 h, se criopreservaron con sacarosa y se realizaron cortes de 50 μ m con un micrótopo de congelación (11). Las secciones se bloquearon durante 2 h con suero bovino fetal al 12% y Tritón X-100 al 0,1% y se incubaron con el anticuerpo primario (1:8000, Synaptic Systems) durante toda la noche a 4°C. Al día siguiente, las preparaciones se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente en cámara húmeda con anticuerpo secundario (Alexa 488, 1:500, Life Technologies). Tras lavar, se colocaron en portaobjetos gelatinizados (Super-Frost Plus), se secaron a temperatura ambiente y se montaron con medio Fluoromount-G (SouthernBiotech). Tras obtener imágenes de los 5 cortes con mayor marcaje en cada experimento, se hizo un recuento del número de neuronas que expresan la proteína Fos en las láminas I-II del asta dorsal de la médula.

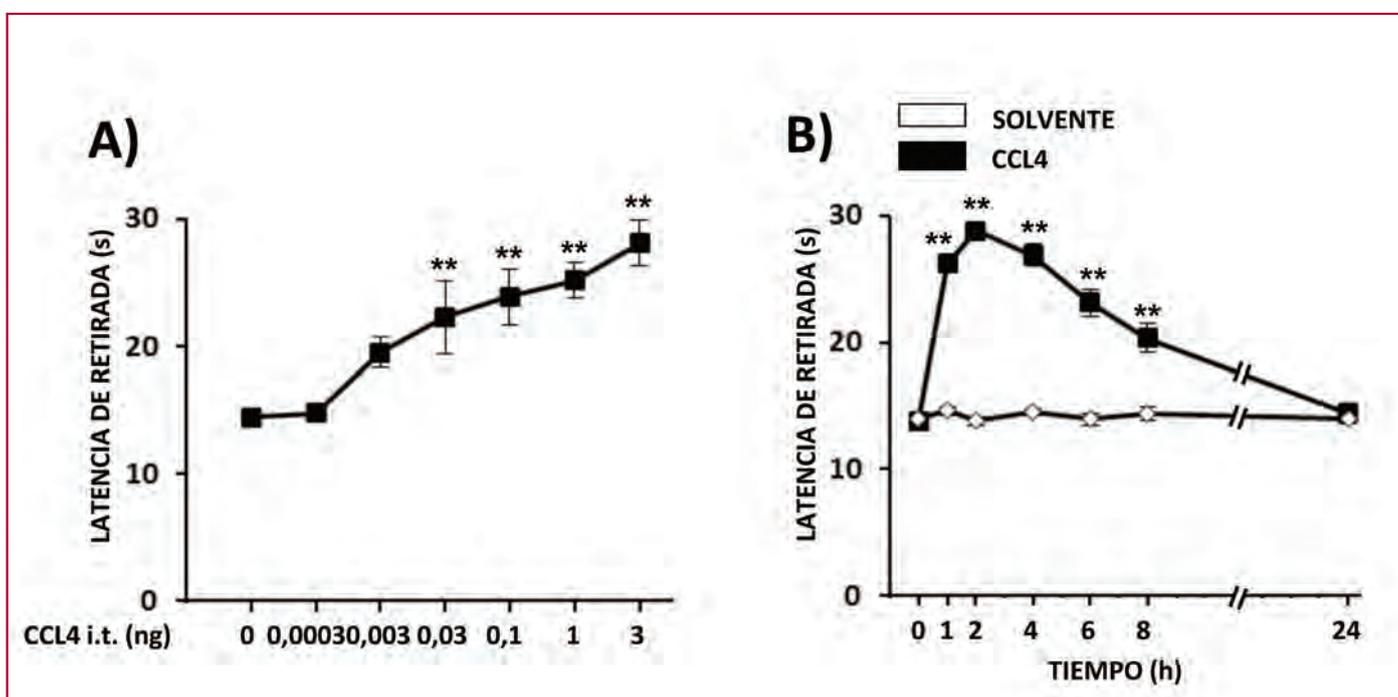


Figura 1. A) Efecto analgésico medido en la prueba de la PCU tras la administración i.t. de CCL4 (0,0003-3 ng; 1 h antes) (N=5-8). B) Curso temporal de la analgesia medida en la prueba de la PCU tras la administración i.t. de 3 ng de CCL4 (N=5-6). Se representan las medias y sus errores estándar. En A) **p<0,01, comparado con el grupo tratado con solvente, test de Dunnett. En B) ***p<0,01, comparado con las medidas realizadas a tiempo 0, test de Dunnett.

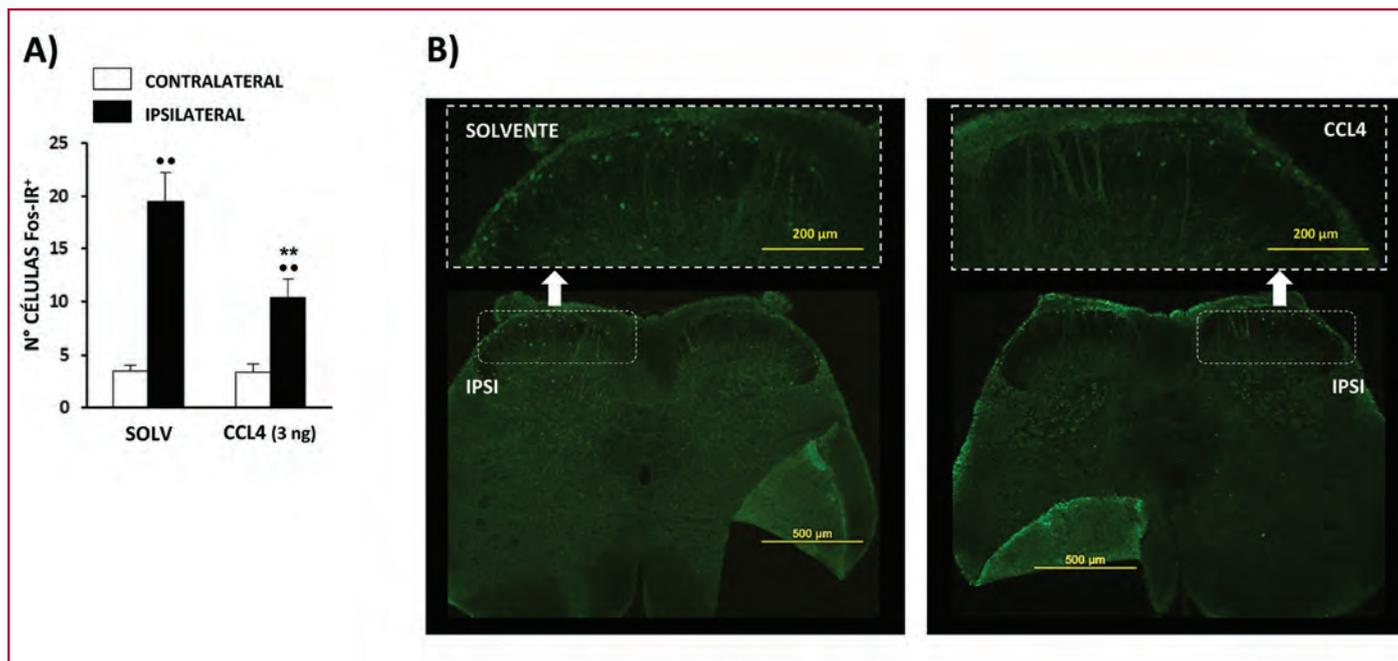


Figura 2. Inhibición de la expresión de la proteína Fos en las láminas I-II del asta dorsal de la región lumbar de la médula espinal de ratones tratados con CCL4 y sometidos a un estímulo nociceptivo térmico en la pata. A) Número de células que expresan Fos en el lado ipsilateral o contralateral de ratones tratados con solvente (N=5) o CCL4 (N=6). ●●p<0,01, comparado con el valor obtenido en el asta dorsal contralateral correspondiente, **p<0,01, comparado con el asta dorsal ipsilateral del grupo tratado con solvente, test de Bonferroni. B) Ejemplos representativos de la expresión de Fos obtenida en la médula espinal de ratones tratados con solvente o CCL4. En ambos casos, el recuadro superior corresponde a la ampliación de la zona superficial del asta dorsal ipsilateral.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La inyección i.t. de CCL4 produjo analgesia dependiente de la dosis en la prueba de la PCU 1 h tras su administración (Fig. 1A). El máximo aumento de las latencias de retirada se obtuvo 1-4 h tras la inyección, se mantuvo parcialmente a las 8 h y desapareció 24 h después (Fig. 1B). Al margen de los resultados obtenidos en el ensayo de comportamiento, la inhibición de la expresión de la proteína Fos en neuronas espinales de ratones sometidos a estimulación térmica apoyó, como correlato histológico, la acción antinociceptiva producida por la CCL4 (Figs. 2A y 2B).

Dado que los linfocitos circulantes participan en la acción antinociceptiva producida tras la administración sistémica de CCL4 (11), se valoró si la reducción en el número de leucocitos circulantes tras el tratamiento con ciclofosfamida pudiera afectar a la analgesia producida por CCL4 a nivel espinal. Sin embargo, a pesar de que este tratamiento provocó una disminución significativa (en torno al 65%) de todos los tipos celulares valorados (Fig. 3A), la analgesia evocada tras la administración espinal de CCL4 no se modificó

(Fig. 3B), mostrando su independencia de las células blancas circulantes. La coadministración del antagonista selectivo de receptores CCR5, DAPTA, inhibió la analgesia espinal producida por CCL4, apoyando la implicación de los CCR5 espinales en dicho efecto (Fig. 3C).

Aunque la analgesia producida por la administración sistémica de CCL4 resultó debida a la activación de receptores opioides δ (11), la coadministración intratecal de naloxona junto con CCL4 no modificó la acción analgésica espinal de esta quimiocina (Fig. 4A). Del mismo modo, el hecho de que la analgesia espinal producida por CCL4 no se modificara tras la coadministración de antagonistas de receptores CB1, AM251 (Fig. 4B), o CB2, SR144528 (Fig. 4C) descartó la activación de mecanismos cannabinoides. La posible participación del óxido nítrico (NO) quedó también descartada dada la ineficacia del inhibidor de NO-sintetasa, L-NMMA, para modificar el efecto antinociceptivo producido por CCL4 (Fig. 4D). Finalmente, se evaluó la posibilidad de que pudiesen estar implicados mecanismos gabaérgicos. Aunque el bloqueo

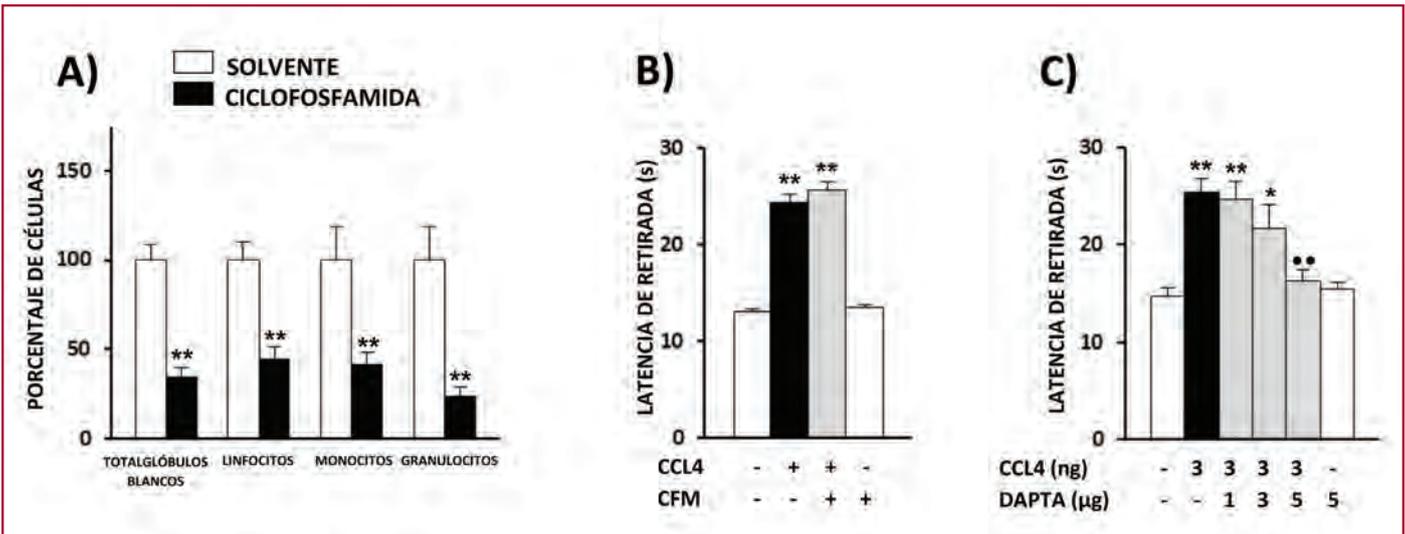


Figura 3. A) Efecto del tratamiento con ciclofosfamida o suero salino sobre el número de diferentes tipos de leucocitos circulantes (N=6-9). B) Efecto de la depleción producida por ciclofosfamida sobre la analgesia evocada por CCL4 en la prueba de la PCU (N=6-9). C) Efecto de la coadministración del antagonista de receptores CCR5 DAPTA (N=5-8) sobre la analgesia provocada por CCL4 en la prueba de la PCU. Se representan las medias y sus errores estándar. En A) **p<0,01, comparado con el grupo tratado con solvente, test de Bonferroni. En B) y C) *p<0,05, **p<0,01, comparado con el grupo tratado con solvente, ••p<0,01, comparado con el grupo tratado con CCL4, test de Newman-Keuls.

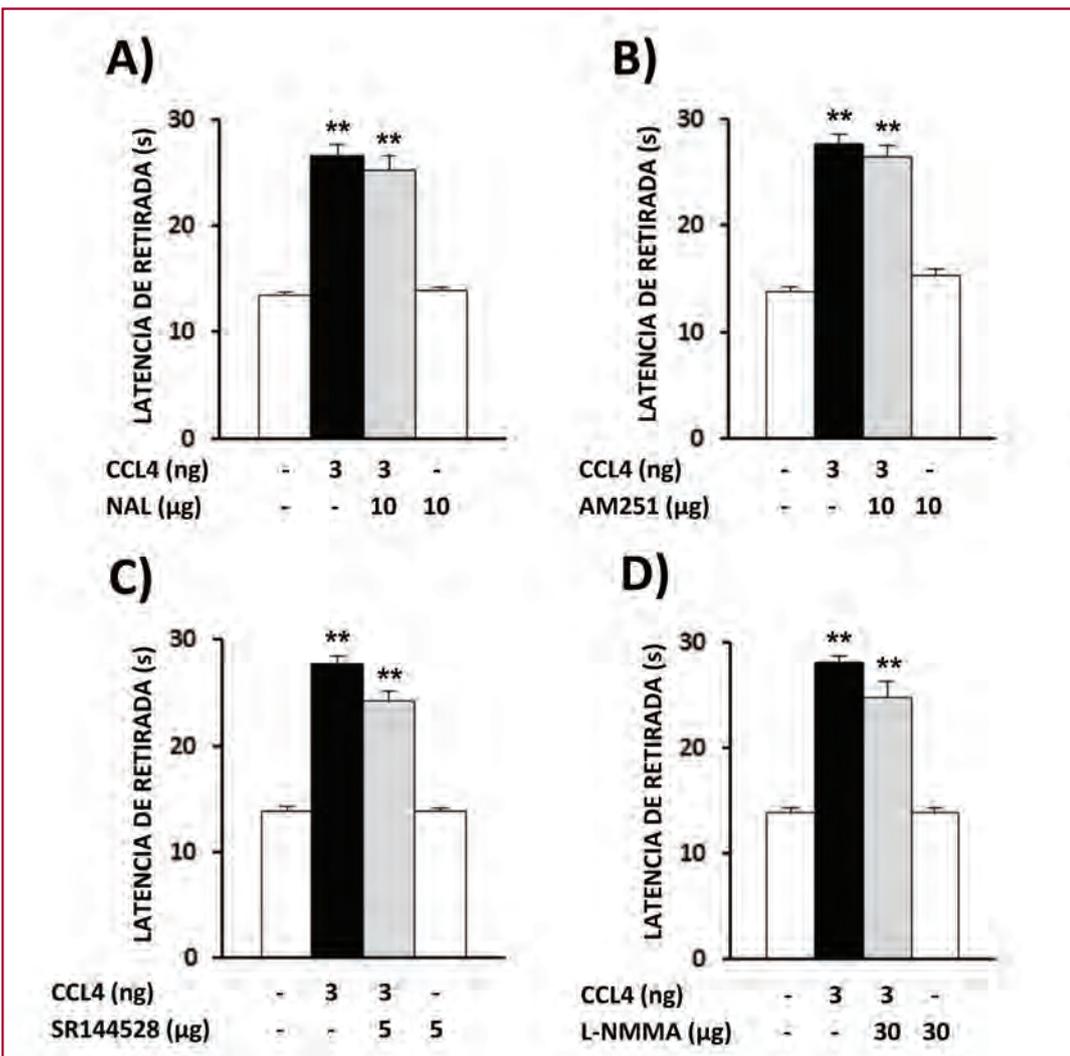


Figura 4. Ausencia de efecto sobre la analgesia evocada por CCL4 en la prueba de la PCU de la coadministración del antagonista opioide naloxona (A), el antagonista de receptores cannabinoides CB1 AM251 (B), CB2 SR144528 (C) o del inhibidor de la NO-sintetasa L-NMMA (D). Se representan las medias y sus errores estándar (N=5-8). **p<0,01, comparado con el grupo tratado con solvente, test de Newman-Keuls.

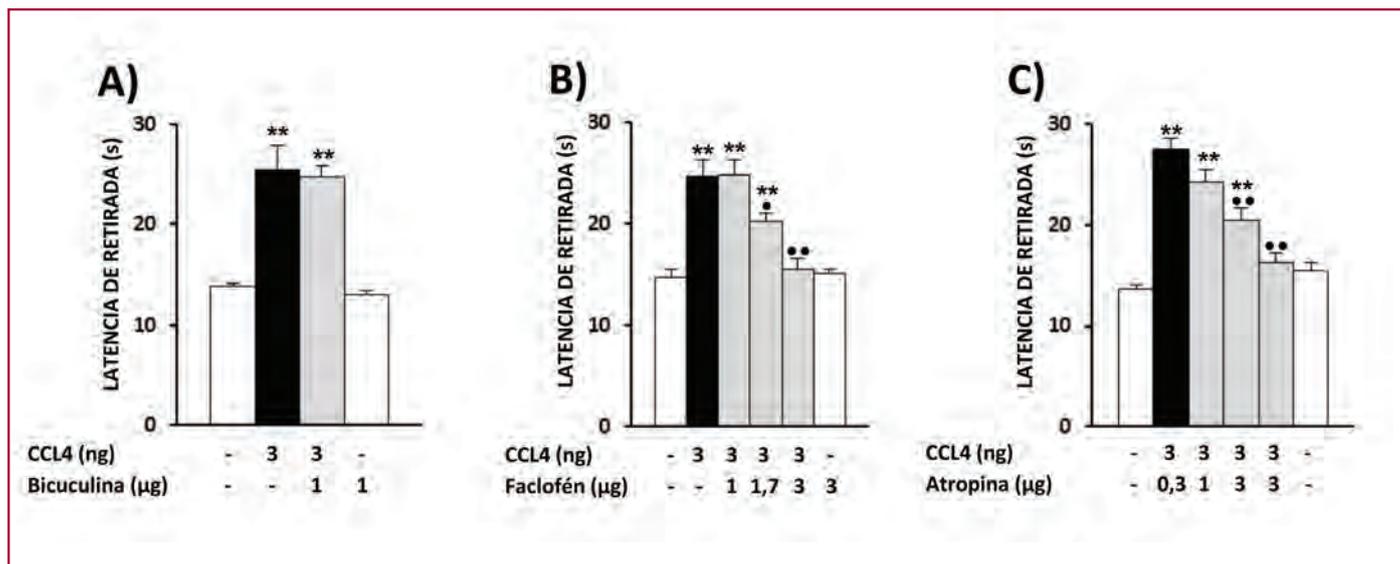


Figura 5. Efecto sobre la analgesia evocada por CCL4 en la prueba de la PCU de la coadministración del antagonista de receptores GABAA bicuculina (A), GABA-B faclofén (B) o del antagonista de receptores muscarínicos atropina (C). Se representan las medias y sus errores estándar (N=5-8). **p<0,01, comparado con el grupo tratado con solvente, ●p<0,05, ●●p<0,01, comparado con el grupo tratado con CCL4, test de Newman-Keuls.

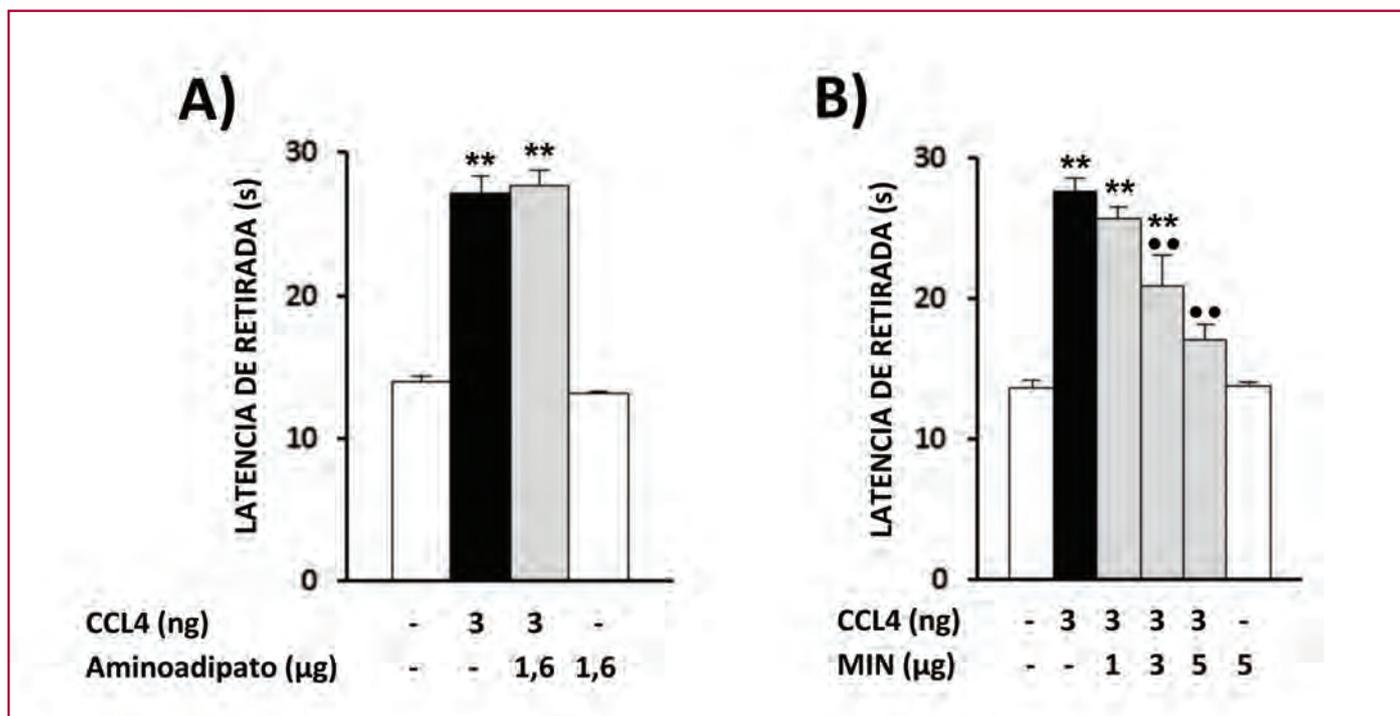


Figura 6. Efecto sobre la analgesia evocada por CCL4 en la prueba de la PCU de la coadministración del inhibidor de la activación astroglial aminoadipato (A) y el inhibidor microglial minociclina (B). Se representan las medias y sus errores estándar (N=5-8). **p<0,01, comparado con el grupo tratado con solvente, ●●p<0,01, comparado con el grupo tratado con CCL4, test de Newman-Keuls.

de los receptores GABAA por bicuculina no modificó la analgesia producida por CCL4 (Fig. 5A), la coadministración espinal del antagonista de receptores GABAB flaclofén provocó una disminución dependiente de la dosis del efecto analgésico producido por esta quimiocina (Fig. 5B).

Puesto que algunos trabajos previos recogían la posibilidad de que la activación de mecanismos analgésicos a través de receptores GABAB pudiera guardar relación con la activación de receptores muscarínicos (12), se ensayó el efecto del antagonista muscarínico atropina. Apoyando esta idea, la administración espinal de atropina produjo la inhibición de la acción analgésica debida a la administración intratecal de CCL4 (Fig. 5C).

Dada la importante expresión de CCR5 a nivel de las células gliales (13), se realizaron experimentos con los inhibidores selectivos de la activación de astrogliá, amino adipato, y microglía, minociclina, para determinar si estos tipos celulares pudieran estar involucrados en la acción analgésica de la CCL4. Mientras que el amino adipato (Fig. 6A) no modificó la acción antinociceptiva producida por CCL4, la coadministración del inhibidor microglial, minociclina inhibió la acción de esta quimiocina, apoyando la participación de las células microgliales (Fig. 6B).

CONCLUSIONES

Nuestros resultados muestran que la administración intratecal de CCL4 en ratones sanos puede inhibir la activación de las neuronas nociceptivas espinales y evocar analgesia en respuesta a estímulos nociceptivos térmicos a través de la activación de receptores CCR5 de la médula. A diferencia de lo que ocurre con la analgesia obtenida tras la administración sistémica de esta quimiocina (11), este efecto no está relacionado ni con leucocitos circulantes ni con el sistema opioide endógeno. Además, es independiente de la activación de receptores cannabinoides, de la síntesis de NO o de la estimulación del receptor GABAA. Por el contrario, los receptores GABAB y muscarínicos espinales, así como las células microgliales, parecen implicados en los efectos antinociceptivos provocados por la administración intratecal de CCL4.

AGRADECIMIENTOS

Proyecto (SAF2017-86799-R) del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (MINECO) y FEDER (Unión Europea). M.G.D. es beneficiario de una beca FPU predoctoral (FPU13/04585, MEC, España). A.A. está contratada por el Instituto Universitario de Oncología de Asturias (IUOPA). El IUOPA cuenta con el apoyo de la Obra Social Fundación Cajastur-Liberbank (Asturias, España).

BIBLIOGRAFÍA

1. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1843:2563-2582
2. Stone MJ, Hayward JA, Huang C, et al. *J. Int J Mol Sci*. 2017;18
3. Griffith JW, Sokol CL, Luster AD. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:659-702
4. McGrath KE, Koniski AD, Maltby KM, et al. *Dev Biol*. 1999;213:442-456
5. Sarvaiya PJ, Guo D, Ulasov I, et al. *Oncotarget*. 2013;4:2171-2185
6. Nagarsheth N, Wicha MS, Zou W. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:559-572
7. White FA, Bhangoo SK, Miller RJ. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4:834-844
8. Cook AD, Christensen AD, Tewari D, et al. *Trends Immunol*. 2018;39:240-255
9. Saika F, Kiguchi N, Kobayashi Y, et al. *Eur J Pain*. 2012;16:1271-1280
10. Rojewska E, Zychowska M, Piotrowska A, et al. *Front Immunol*. 2018;9:494
11. García-Domínguez M, Lastra A, Folgueras AR, et al. *Mol Neurobiol*. 2018
12. Pan HL, Wu ZZ, Zhou HY, et al. *Pharmacol Ther*. 2008;117:141-161
13. Laudati E, Currò D, Navarra P, Lisi L. *Neurochem Int*. 2017;108:100-108

Normas para los autores de colaboraciones

Basadas en las "normas uniformes para los originales enviados a las revistas biomédicas", redactadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT) es una revista de educación continuada que persigue informar y formar a los profesionales del medicamento, sobre los aspectos más actuales de la farmacoterapia. Por ello, publica solo artículos de revisión y actualización sobre los más variados aspectos de las propiedades de los fármacos, siempre en el contexto de su aplicación en la profilaxis y terapéutica de las enfermedades humanas. La información y contenido de sus distintas secciones se fundamentará en estudios serios y objetivos y se apoyará siempre en el más completo rigor científico. Todas sus secciones se editarán en lengua castellana.

Los trabajos deben ser inéditos y no estar en fase de publicación, o haberse publicado, en ninguna otra revista. Se redactarán siguiendo las instrucciones a los autores que se describen más abajo y se remitirán por **correo electrónico** a la siguiente dirección: luis.gandia@uam.es

Los manuscritos se acompañarán de una carta en la que se especificará que el trabajo no ha sido publicado, ni está en fase de publicación, en ninguna otra revista.

Los trabajos deben atenerse a las secciones de la revista, ajustarse en su confección a las normas dadas más abajo y redactarse en forma clara y concisa. Una vez aceptados, quedan como propiedad de los editores y no podrán ser reimpresos sin autorización de los mismos. Asimismo, los editores se reservan el derecho de realizar los cambios necesarios para conseguir una mayor homogeneidad en lo referente a la corrección, expresión y claridad idiomática de los mismos. En los trabajos sólo se utilizarán los nombres genéricos de los fármacos, en minúsculas.

La Redacción acusará recibo de los originales. En el plazo más breve posible (entre uno y dos meses), comunicará a sus autores la aceptación o no del trabajo, la fecha aproximada de su publicación y la sugerencia de posibles modificaciones. La responsabilidad del contenido de los trabajos recaerá exclusivamente sobre los autores que los firman.

Artículos originales

Los artículos con referencias al tratamiento de enfermedades concretas, harán énfasis en el tratamiento farmacológico, farmacocinética y pautas terapéuticas. Las referencias a la descripción de la enfermedad y a su diagnóstico deben ser mínimas (una página inicial, a lo sumo); el protagonista debe ser el medicamento y las alusiones a la enfermedad deben ser las mínimas para poder razonar las distintas opciones terapéuticas.

La extensión de los artículos no debe superar las 15 páginas a máquina, y unas 5 figuras o tablas. Constarán de las siguientes secciones:

Portada: Contendrá el título del trabajo en letras mayúsculas, iniciales del nombre de cada autor seguidas del o de los apellidos; departamento, servicio y centro en el que se ha realizado.

Presentación: Consistirá en una corta frase de no más de ocho líneas mecanografiadas, distinta del resumen, que resaltará el interés del trabajo e inducirá a su lectura. Se escribirá en hoja aparte.

Texto: El texto del trabajo debe iniciarse en hoja aparte y redactarse siguiendo una secuencia lógica en hojas consecutivas. Se organizará con epígrafes y subtítulos que faciliten su lectura.

Resumen: Se iniciará su redacción en hoja aparte y su extensión no será superior a las 200 palabras. Esta página debe ir al final, antes de la bibliografía.

Bibliografía: : Se citará en el texto mediante numeración correlativa, según el orden de aparición en el mismo. En la relación bibliográfica las referencias aparecerán, igualmente, con la numeración correlativa, con el mismo orden de aparición que en el texto, SIN ALFABETIZAR. Las citas bibliográficas deben seleccionarse escrupulosamente (20 como máximo), sin que la necesaria limitación (por razones de espacio) merme la calidad y el rigor científico de los trabajos.

Las referencias de artículos de revistas incluirán: apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, publicación (sin abreviaturas), año, volumen, primera y última página. Ejemplo:

Baron, E.J.; Gates, J.W.: Primary plate identification of group A beta-hemolytic streptococci utilizing a two-disk technique. Journal of Clinical Microbiology, 1979; 10: 80-84.

Las referencias de libros incluirán: apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, editor/es la (si lo hay), editorial, lugar y año de publicación y páginas. Ejemplo:

Sabath, L.D.; Masten, J.M.: Análisis de los agentes antimicrobianos. En: Lennette, E. H.; Spaulding, E. H.; Truant, J. (ed.): Manual de Microbiología Clínica. Salvat, Barcelona, 1981, pp. 437-440.

Frases para entresacar: En otra hoja aparte, se reseñarán cinco frases entresacadas del texto, que resalten los aspectos más relevantes del mismo.

Iconografía: Las tablas, figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas, fotografías, etc., deben numerarse con números ordinales, utilizando, tanto en el texto como en su título, la palabra completa "sin abreviaturas" (V.G.: tabla 1, figura 3). Las tablas, en formato word, llevarán su título (a continuación del número correspondiente) en su parte superior. Las figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas y fotografías portarán su título, a continuación del número correspondiente en su parte inferior. Cada uno de estos materiales iconográficos se remitirá en formato digital (jpeg, tiff, eps), separados del artículo, en un archivo de imagen con una resolución de 300 ppp (puntos por pulgada).

Nota importante: no pegar las imágenes en un documento de word, puesto que reduce notablemente su calidad. Enviar siempre en los formatos anteriormente especificados.

Contacto:

Luis Gandía Juan.

Redactor Jefe.

Instituto Teófilo Hernando

Facultad de Medicina. UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4

28029-Madrid

Tlfo.: 91 497 53 96 Fax: 91 497 31 20

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



Antonio García García

Catedrático emérito del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Presidente de la Fundación Teófilo Hernando.

Una reflexión sobre la formación de jóvenes universitarios en el área de la I+D del Medicamento en el IFTH/UAM

El ejercicio de la educación y formación de jóvenes universitarios en el contexto de la farmacología y la I+D del medicamento, ha sido para mi una experiencia maravillosa durante casi medio siglo. Me siento afortunado porque, tras mi jubilación administrativa, se me permita continuar esta actividad como catedrático emérito de farmacología de la Universidad Autónoma de Madrid.

Con mis colaboradores, hemos podido dar vida a la Fundación Teófilo Hernando y al Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, aquí en la UAM. Y junto con el Departamento de Farmacología y Terapéutica hemos perfeñado másteres y cursos especializados que han conducido a la sólida formación teórico-práctica de jóvenes universitarios en las múltiples facetas y entornos de la I+D del medicamento, a nivel preclínico, clínico, regulador y de marketing. El hecho de que en las dos últimas décadas hayamos contribuido a la inserción laboral de más de 800 alumnos de nuestros dos másteres y cursos, nos llena de orgullo y satisfacción a mis colaboradores y a mi.

Somos de la UAM y se nos llena la boca al confesarlo. Porque la UAM es un crisol de ciencias, saberes, experiencia educativa y formación de profesionales para la sociedad. Hago esta reflexión para que los jóvenes recién licenciados en carreras biomédicas, así como los estudiantes de doctorado y posdoctorandos, sepan que nuestros másteres y cursos son un camino atractivo para la formación y la inserción laboral en este fantástico mundo del medicamento, que tanto dolor mitiga y tanta vida da a los pacientes.

Si quieres informarte con más concreción, visita la web IFTH en www.ifth.es.

Antonio García García
Catedrático Emérito de Farmacología
Médico Farmacólogo Clínico
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid
Presidente de la Fundación Teófilo Hernando

39TH

SPANISH SOCIETY OF PHARMACOLOGY MEETING

- 3 - 5 JULY 2019
- LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

WWW.SEF2019.COM



ORGANIZA



COLABORA

