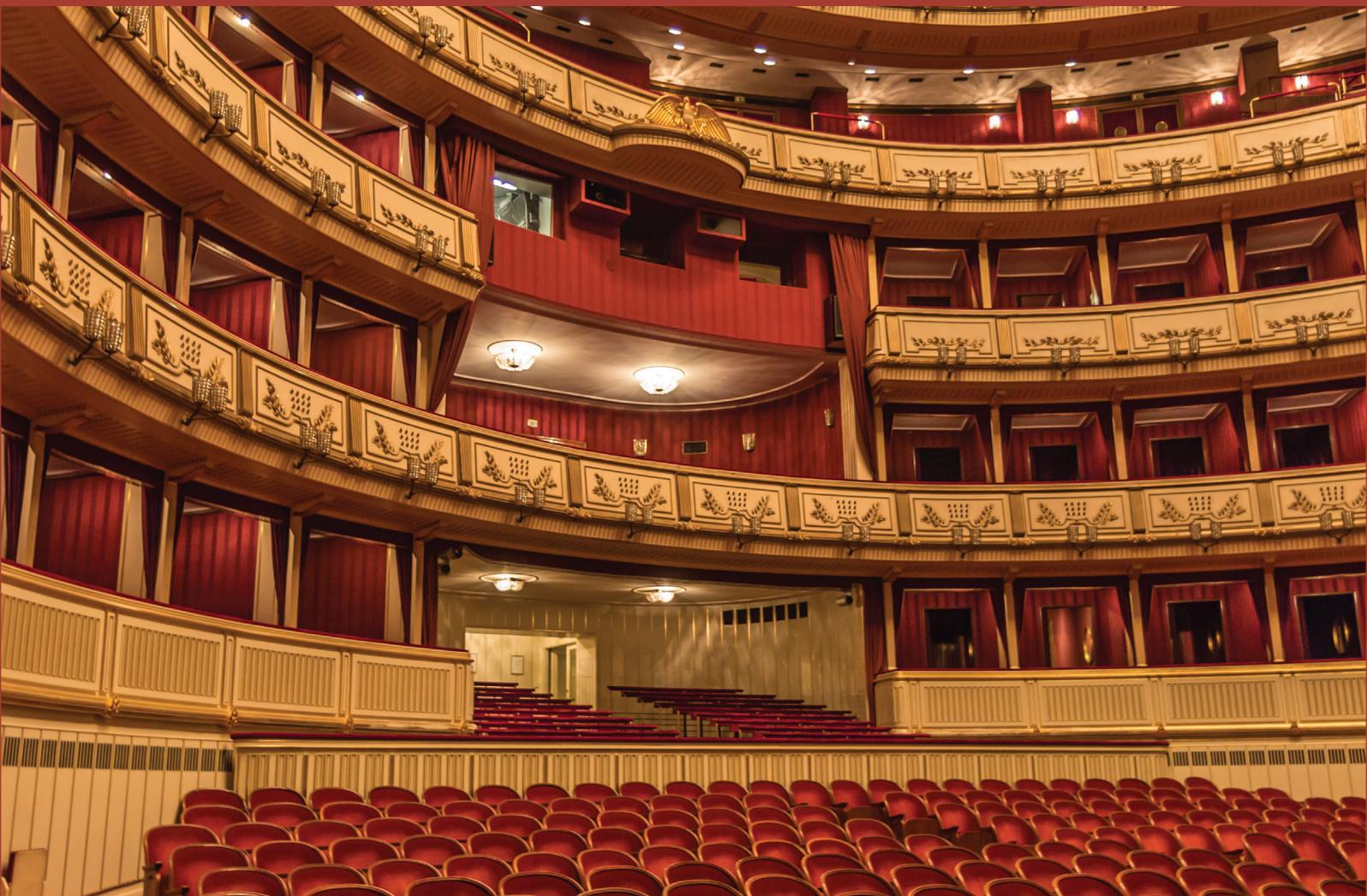


*actualidad en*  
***farmacología***  
***y terapéutica***

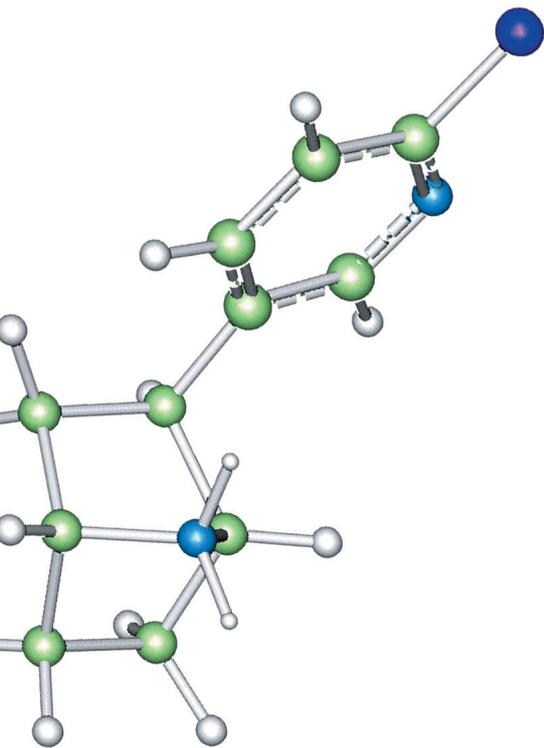
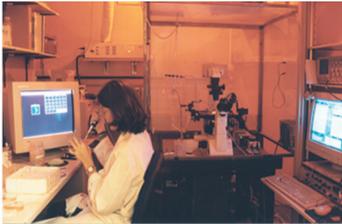
***aft***

VOL.17 Nº2  
JUNIO 2019  
REVISTA  
TRIMESTRAL

# El efecto placebo en la ópera: el caso de L'elisir d'amore



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



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

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

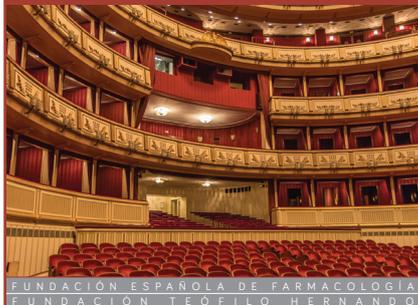
[www.ifth.es](http://www.ifth.es)

**Instituto Fundación Teófilo Hernando**

Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Madrid  
Avda. Arzobispo Morcillo, 4  
28029 Madrid  
Telf./fax: +34 911 923 700  
[info@ifth.es](mailto:info@ifth.es)

**I F** TEÓFILO HERNANDO

El efecto placebo en la ópera:  
el caso de L'elisir d'amore



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA  
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

#### CONSEJO DE REDACCIÓN

##### PRESIDENTE

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

##### REDACTOR JEFE

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

##### SECRETARÍA

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

#### COORDINADORES DE SECCIONES

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

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

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

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

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

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

#### DISEÑO Y PUBLICIDAD

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

#### MAQUETACIÓN Y EDICIÓN

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

#### DISTRIBUCIÓN

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

#### FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

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

#### FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

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

Juan José García Vieitez

Nuria Godessart Marina

Francisco Ciruela Alférez

Luis Gandía Juan

#### 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:

Ricardo Caballero Collado

##### Tesorero:

Juan Manuel Duarte Pérez

##### Patronos:

Eva Delpón Mosquera

Joaquín Mateo Chacón

Catalina Alarcón de la Lastra

Teresa Millán Rusillo

#### FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Consejo de Patronato

##### Presidente:

Antonio García García

##### Vicepresidente:

Julio Ancochea Bermúdez

##### Director:

Arturo García de Diego

##### Patrona secretaria:

Manuela García López

##### Administración

M<sup>ra</sup> José Cieza Nava

##### Patronos:

Francisco Abad Santos

José María Arnaiz Poza

Jesús Frías Inieta

Luis Gandía Juan

Paloma Hernando Helguero

Miguel Puerro Vicente

Josep Vergés Milano

FUNDACIONES

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

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

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

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

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

AFT es una revista independiente y abierta a todas las opiniones, pero no se identifica necesariamente con todas las opiniones publicadas. ISSN: 1698-4277

# Vol 17 Nº2

# Índice

El efecto placebo en la ópera:  
el caso de L'elisir d'amore



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA  
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDEZ



59

## EDITORIAL DE LA PRESIDENTA

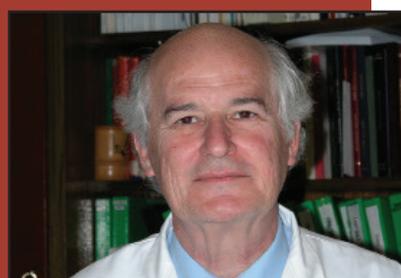
El problema de los medicamentos sin interés comercial

59

61

## EDITORIAL DEL DIRECTOR

Colesterol, estatinas y riesgo coronario



63

## EDITORIAL INVITADO

100 años de la Farmacología, 100 años de la Universidad de Concepción, a propósito del centenario.

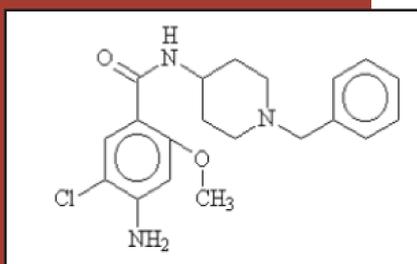
61

67

## FARMACOTERAPIA

67 Inhibición de la ruta de interleucina 36 para el tratamiento de la psoriasis general pustulosa

69 Dosis máximas de estatinas pueden evitar el uso de los inhibidores de la PCSK9



72

## CULTURA Y FÁRMACOS

El efecto placebo en la ópera: el caso de L'elisir d'amore

75

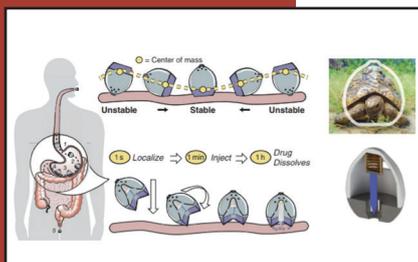
75

## CASOS FARMACOTERÁPICOS

75 Disonía iatrogénica

78 Falta de respuesta molecular mayor por bajos niveles plasmáticos del imatinib

# Junio 2019



84



104

79

## ENSAYOS CLÍNICOS COMENTADOS

Seguridad cardiovascular de la lorcaserina en el tratamiento de la obesidad

84

## FRONTERAS EN TERAPÉUTICA

SOMA, un innovador sistema de liberación de medicamentos biológicos por vía oral

86

## FARMACOVIGILANCIA

Notas de la AEMPS

98

## ERRORES DE MEDICACIÓN

98 Errores de medicación por problemas en la interpretación de la prescripción y uso de abreviaturas

99 Versatis 5% apósito adhesivo medicamentoso (lidocaína)

100 Brilique 60 mg y 90 mg comprimidos recubiertos con película (ticagrelor)

101 Visado de inspección para medicamentos urgentes

102

## EL FÁRMACO Y LA PALABRA

Condiciones y rutinas

104

## LA SEF INFORMA

42 La SEF

106

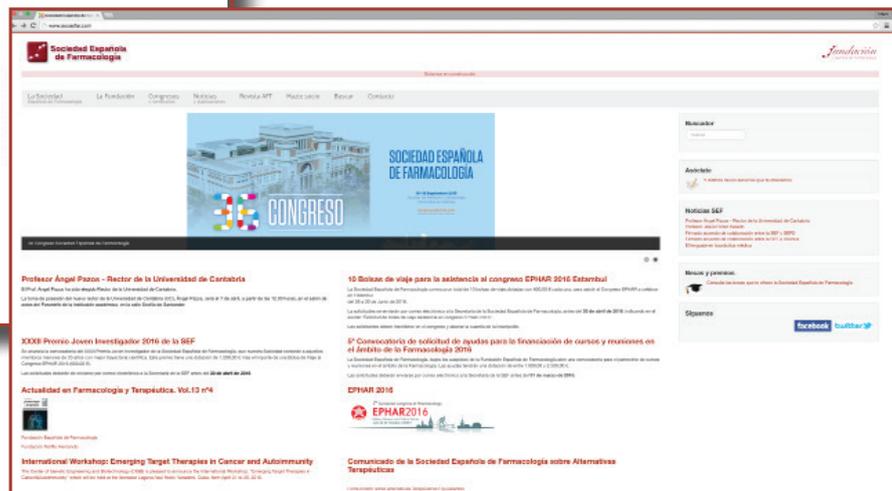
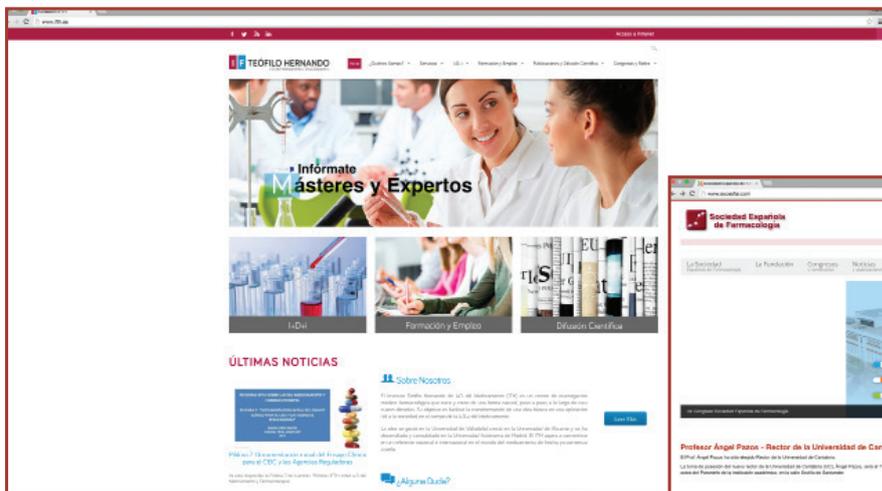
## NORMAS PARA LOS AUTORES

Descárguese en formato electrónico la revista



# actualidad en farmacología y terapéutica

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





Mª Jesús Sanz

Catedrática del  
Departamento de  
Farmacología. Universidad  
de Valencia.

En España se han detectado casi 600 presentaciones de medicamentos que podrían tipificarse como medicamentos sin interés comercial (MESIC)

## El problema de los medicamentos sin interés comercial

*Queridos amigos/socios: Aprovecho estas líneas para abordar un tema candente e importante en el ámbito de la salud: el **desabastecimiento de medicamentos**. En concreto, la legislación española se refiere a los «medicamentos sin interés comercial» (MESIC) como aquellos para los que existe ausencia o insuficiencia de suministro en el mercado nacional, siendo necesarios para el tratamiento de determinadas enfermedades o patologías. Ello viene derivado bien de la imposición de nuevas exigencias regulatorias, la aplicación de precios de referencia, la modificación de los procesos para aplicar la serialización de envases, las restricciones eventuales derivadas de la farmacovigilancia, la comercialización de competidores genéricos o biosimilares, o la mera disminución de la demanda debido a la obsolescencia del medicamento. El pasado año hubo 1.332 notificaciones de problemas de suministro, un 44 % más que en 2017. Este hecho, no es solo relevante en nuestro país sino que también afecta a nuestros vecinos de la Unión Europea, por ejemplo en el Reino Unido, en los últimos cinco años, ha habido un aumento del 130 % en dichas notificaciones. El problema obviamente reside en la repercusión que este hecho tiene en los pacientes afectados. Aunque muchos de estos problemas se han resuelto con la sustitución del medicamento concreto por parte del farmacéutico o el médico, al cambiar la prescripción por fármacos con similar actividad terapéutica, en un 10 % de estos casos no existe esta posibilidad, lo que se traduce en un verdadero riesgo para el afectado. En muchos de estos casos se requiere la fabricación o comercialización excepcional de medicamentos iguales a los no disponibles, o incluso la importación de medicamentos desde el extranjero.*

Un estudio reciente (Esteve Sala et al. BMJ Open. 9:e023054; 2019) ha detectado casi 600 presentaciones de medicamentos en España que podrían tipificarse como MESIC. Casi la mitad de la muestra estudiada correspondía a presentaciones autorizadas hace 50 años o más. Los grupos según la clasificación ATC donde los MESIC tipificados tienen mayor presencia son los antiinfecciosos, los antineoplásicos y los medicamentos que actúan sobre los órganos de los sentidos. También se comprobó la influencia de la vía de administración y así se detectó una elevada presencia de formas

inyectables en el grupo de los MESIC. Las causas fundamentales de su desabastecimiento fueron principalmente debidas a su producción, a su regulación o a ambas, en este último caso, la mayoría.

En resumen, se ha detectado que en España existe un grupo de presentaciones de interés terapéutico con escaso interés comercial y cuya viabilidad está amenazada. Ello ha llevado a la ausencia o insuficiencia de suministro de alguno de estos fármacos en el mercado y parece sólo cuestión de tiempo que el problema vaya en aumento. Teniendo en

**La Sociedad Española de Farmacología (SEF) apoyará iniciativas encaminadas a que se genere una normativa específica que regule determinadas presentaciones de interés terapéutico con escaso interés comercial.**

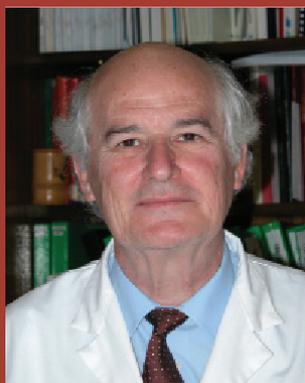
cuenta que continúan siendo necesarios para el tratamiento de determinadas enfermedades o patologías, como sociedad científica especializada en el ámbito del medicamento y sin ánimo de lucro, la Sociedad Española de Farmacología (SEF) cree oportuno posicionarse a este respecto y apoyar iniciativas encaminadas a que se genere una normativa específica que regule esta importante situación que afecta directamente a la salud de los ciudadanos.

En otro orden de cosas, comunicaros también que en la última reunión de nuestra Junta Directiva, se acordó conceder todas las bolsas de viaje solicitadas para la asistencia al 39 Con-

greso de la SEF así como subvencionar la mayoría de las ayudas destinadas a la realización de actividades en el campo de la Farmacología. Recordaros, asimismo, que en el seno del Congreso, concretamente el día 5 de julio, se procederá a la votación para la renovación de una parte de la Junta Directiva, se cubrirán los cargos de Presidente, Vicepresidente, Vocal y Secretario. Esperamos veros en Las Palmas de Gran Canaria.

Un afectuoso saludo y, aunque queda aún un poco, felices y merecidas vacaciones de verano.

*María Jesús Sanz*



**Antonio García García**

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

# Colesterol, estatinas y riesgo coronario

Hace unas semanas, en una reunión gastronómica de amigos, el profesor Amaro García Díez llamó nuestra atención sobre un artículo de revisión que ponía en tela de juicio la relación causa-efecto entre los niveles elevados de colesterol en sangre y el riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular (ECV). La revisión se publicó en otoño pasado (U. Ravaskov y col. Expert Review of Clinical Pharmacology, 2018; 11: 959-970) y en pocos meses ha recibido más de 70.000 consultas. No me extraña que los comensales de la reunión, doctores José María Pajares García, Ricardo Moreno Otero y yo quedáramos sorprendidos por el contenido de la revisión que nos resumía el doctor García Díez. Poner en duda la vasta literatura de décadas, que asocia colesterol y riesgo coronario y atribuye a las estatinas la acción mitigadora de dicho riesgo, es como luchar poco menos que contra molinos de viento. Sin embargo, al leer el artículo de revisión, muy bien documentado con sus 107 citas bibliográficas, uno piensa que los argumentos esgrimidos para poner en duda el dogma no tienen nada de estafalarios.

Los autores lo inician con una cita de Karl Popper afirmando que las hipótesis no pueden probarse, pero si falsificarse; de hecho, una hipótesis que no sea susceptible de falsificación, no puede tildarse de científica, asegura. El dogma se inició en los años 1960 cuando los autores del afamado “Estudio Framingham sobre el Corazón” siguieron durante 30 años a una cohorte de sujetos y concluyeron que la disminución de 1 mg/dL de colesterol circulante se asociaba de hecho a un aumento del riesgo coronario. Apoyándose (curiosamente) en esta conclusión, en 1990 una declaración

conjunta de la “Asociación Americana del Corazón” y el “Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre” interpretó al revés las conclusiones del Framingham; así, aseveraban que la bajada del 1% en el CT conducía a la reducción aproximada del 2% en el riesgo de enfermedad coronaria. Es decir, los autores de esta declaración utilizaron de forma fraudulenta y equívoca las conclusiones del Framingham, según los autores de la revisión que comento.

Partiendo de este equívoco, Ravaskov y col. analizan 107 artículos originales y revisiones de la literatura para llegar a la conclusión siguiente: <<La idea de que el nivel elevado de colesterol en sangre es la causa principal de la ECV es imposible; ello es así porque los individuos con niveles bajos padecen aterosclerosis tanto como los que lo tienen alto. Es más, el riesgo de padecer ECV es similar en ambos grupos. La hipótesis del colesterol se ha mantenido viva durante décadas debido a que los autores de revisiones han utilizado criterios estadísticos dudosos, excluyendo los resultados de ensayos clínicos negativos e ignorando numerosas observaciones contradictorias>>.

Es cierto que los numerosos estudios hechos en sujetos jóvenes y de mediana edad conceden un valor predictivo de futura ECV a los niveles altos de CT o cLDL. Pero “asociación” no es lo mismo que “causalidad”, pues existen otros muchos factores de riesgo cardiovascular del tipo de estrés mental, factores de coagulación, inflamación, infecciones y alteraciones del endotelio vascular. Estos otros factores deben investigarse con mayor intensidad.

Una reciente y cuidada revisión plantea dudas sobre la relación de causalidad entre el colesterol elevado en sangre y el riesgo coronario.

**Los aspectos “cardioprotectores” de las estatinas se deben más a sus acciones antiinflamatorias y sobre la pared vascular, que a sus efectos hipolipemiantes.**

Hay otro aspecto en el que los autores de la revisión hacen énfasis a saber, los efectos adversos de las estatinas. Recuerdo que cuando llegaron al mercado, el profesor Alberto Sols, a la sazón director del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, me decía sorprendido que cómo iba a ser compatible la inhibición de la síntesis del colesterol con la seguridad de las estatinas. Afirmaba esto sobre la base de que el colesterol era necesario para la síntesis de múltiples hormonas esteroideas, así como de todas las membranas celulares. En los ensayos clínicos, la frecuencia de miopatías por estatinas es baja. Sin embargo, recuerdo que una vez comercializada, la potente cerivastatina tuvo que ser retirada del mercado porque produjo varias muertes debido a la obstrucción glomerular renal por las proteínas liberadas como resultado de la lesión muscular. Así pues, los efectos adversos de las estatinas son más relevantes cuando se considera su uso clínico actual en millones de pacientes.

A lo largo de mi vida profesional me he metido de lleno en un buen número de polémicas farmacoterápicas. Analizar la literatura, con sus contrasentidos y sus limitaciones, es un atractivo ejercicio intelectual. A veces los datos, aunque superen ese fatídico valor estadístico de la  $P < 0,05$ , nos inclinan a emitir un juicio favorable o desfavorable. En cualquier estudio clínico, un determinado fármaco puede producir un efecto que, sin embargo, puede ser clínicamente irrelevante. Cuando un amigo me pregunta si debe tomar estatinas porque tiene 210-220 mg de CT, categóricamente le digo que no. En cualquier caso, esos amigos prefieren muchas veces el consuelo de un comprimido al esfuerzo de una liviana dieta y un ligero ejercicio.

Quizás los médicos deberíamos pensar más en mitigar la prescripción que en fomentarla. Desde luego, es más fácil y rápido contentar al paciente con una receta que razonarle por qué no es necesario que tome una determinada medicación. En este sentido, vienen a colación algunos estudios de seguimiento de pacientes que han sufrido un infarto de mio-

cardio. El paciente abandona el hospital con una prescripción de por vida del antiagregante plaquetario aspirina a bajas dosis, una estatina, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina tipo enalapril y un gastroprotector. En particular, los beta-bloqueantes tienen un efecto cardioprotector, mitigando la “agresividad” cardíaca de la adrenalina y la noradrenalina en situaciones de estrés. Sin embargo, sus efectos adversos deterioran la calidad de vida (bradicardia, fatiga, intolerancia al ejercicio, hipotensión, impotencia). Por ello, se están haciendo estudios de seguimiento postinfarto para determinar que pacientes necesitan la medicación beta-bloqueante de por vida y cuáles no. En España, el Centro Nacional de Enfermedades Cardiovasculares (CENIC) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC) están haciendo uno de estos interesantes estudios.

Otro ejemplo se relaciona con los inhibidores de tirosina cinasa, imatinib, dasatinib, nilotinib y ponatinib. A principios de este siglo, esta medicación convirtió la leucemia mieloide crónica (LMC), una enfermedad mortal a corto plazo, en una enfermedad crónica. Hay pacientes que están tomando estos medicamentos durante casi dos décadas y que hacen vida normal. Sin embargo, hace poco se planteó la cuestión de suprimir la medicación y dar por curado al paciente de su LMC. Algunos estudios ya publicados demuestran que al menos un 30% no recaen cuando se les suprime la medicación. Está claro que estos pacientes mejorarán su calidad de vida, mermada por los efectos adversos de los tinib. Aparte claro está, del ahorro que supone la supresión de una medicación tan cara como los tinib.

En la comida de El Espolón los profesores Amaro García Díez, Ricardo Moreno Otero, José María Pajares García y yo hablamos ampliamente de este tema, que sacó a colación Amaro. Pero el fruto de esta reunión “científico-médica” no fue solo para la parte cortical intelectual de nuestros cerebros. El pescadito frito y el arroz con bogavante también satisfizo la parte más autonómico-vegetativa de nuestro sistema nervioso.

Dr. Jorge Fuentealba  
Arcos, PhD

Universidad de  
Concepción

Presidente de la Sociedad  
de Farmacología Chile

# 100 años de la Farmacología, 100 años de la Universidad de Concepción, a propósito del centenario

He querido compartir con Uds. un intento, un ejercicio, un experimento, que permita caminar en conjunto por los 100 años de la Universidad de Concepción y de la Farmacología. Seguramente cuando en los albores de 1900, un grupo de destacados vecinos de la ciudad de Concepción, pergeñaban en sus reuniones sociales la necesidad de desprenderse del centralismo capitalino de Santiago, fueron hombres preclaros al pensar que el motor de ese cambio debía ser el *“Desarrollo Libre del Espíritu”*, en su más amplio sentido, y en la profundidad amplia del concepto de Universidad, el conocimiento de la universalidad. Bajo estos preceptos, la Universidad de Concepción nació a la vida cívica en 1919, y cuatro carreras se hacían eco de ello, Dentística, Pedagogía en Inglés, Química Industrial y carrera de Farmacia; estas últimas fueron, las primeras del área científica que vieron la luz allá por marzo de 1919.

Mientras la incipiente institución penquista luchaba por desprenderse de las amarras burocráticas que la capital imponía, la farmacología moderna comenzaba a dar sus pasos más fundamentales, y Sir John Newport Langley sentaba las bases de sus “sus-

tancias receptivas” (Med Hist. 2004 Apr;48(2):153-74.) que en los 60s se transformarían en receptores específicos, proponiendo las bases de la teoría de receptores, y los conceptos de sistema nervioso autónomo; conceptos esenciales para Newport Langley, que le permitiría alcanzar el entendimiento de las acciones de la pilocarpina y la nicotina en células nerviosas y glándulas salivales más tarde.

Nació la Universidad de Concepción sin la autorización reglamentaria de la Capital, y esa acción rebelde y progresista de los ciudadanos penquistas caracterizará su espíritu hasta el día de hoy. Así su desarrollo avanzaba tal vez lento, pero a paso firme; y en paralelo los “factores alimenticios” (1900), descritos por Frederick Hopkins, delineaban la importancia que tendrían las vitaminas, como elementos terapéuticos, debido a que su carencia provocaba ciertas enfermedades.

Mientras que en un mundo post Primera Guerra Mundial, donde Chile encaminaba su vida política bajo la dirección del Presidente Arturo Alessandri Palma, el planeta se revolucionaba con el descubrimiento de Alexander Fle-

ming, la penicilina, aislada y purificada más tarde por Howard Florey y Boris Chain. Mientras, Don Enrique Molina Garmedia, primer Rector de la Universidad y uno de sus fundadores, mencionaba en su discurso del décimo aniversario:

*“Es pues, esta una ocasión propicia para evocar un recuerdo de lo hecho y repasar a grandes rasgos la jornada realizada. El nacimiento de esta Universidad fue como la fructificación de una buena semilla en terreno largamente preparado”*

Ya en esos tiempos, los primeros farmacéuticos de la UdeC, impregaban pequeños trozos de papel mantequilla, con las formulaciones que se podían preparar desde fuentes naturales y que aliviarían los espasmos estomacales y otras dolencias de su población; hoy en día, se esconden como tesoros sagrados, entre las páginas de antiguos tratados de farmacología, como por ejemplo el Tratado de Farmacia Práctica Haeger, editado en 1942, e indicado para “Farmacéuticos, Droguistas, Médicos y Funcionarios de Sanidad”, el cual consulto con curiosidad frecuentemente, ya que es un preciado regalo de una *“Farmacéutica-Bibliotecaria”*, en mi época de estudiante de grado .

Así las cosas, en el viejo continente Don Santiago Ramón y Cajal, ya Nobel junto a Golgi (1906), con su privilegiada pluma dibujaba la diversidad de estructuras celulares, que le daría las bases a la neurofisiología y un entendimiento a la futura neurofarmacología, dándose el tiempo, **como es el hacer del buen maestro**, para escribir, entre otros: “Reglas y consejos sobre la investigación científica: tónicos de la voluntad”, que tuve el privilegio de recibir como un regalo de titulación de mi Doctorado, de las manos de Don Pedro Sánchez, en una edición de 1949, y que considero un desafío filosófico a los jóvenes investigadores, de cómo abordar la investigación científica; decía Cajal a los Jóvenes científicos:

*“De atributos intelectuales no hay que hablar, pues damos por supuesto que el aficionado a las tareas del laboratorio goza de un regular entendimiento, de no despreciable*

*imaginación, y sobre todo de esa armónica ponderación de facultades que vale mucho más que el talento brillante, pero irregular y desequilibrado”*

Mientras en el mundo, Sir Henry Dale recibía el Nobel de Medicina (1936) por sus estudios del impulso nervioso y la purificación de la acetilcolina (ACh); más tarde sus estudios sobre los alcaloides del cornezuelo del centeno, terminaría por consagrar su carrera científica. En Concepción, la Universidad (1930) creaba su Instituto de Biología poniendo su mirada científica en la riqueza de la naturaleza y el estudio de sus ecosistemas, lo que se alineaba con lo que en el mundo ocurría. Ejemplo de ello era el microbiólogo de suelos, Gerhard Domagk, quien demostraba que el prontosil, podía aliviar las infecciones causadas por estreptococos comunes, lo que constituye el nacimiento de las sulfamidas. Ya en este tiempo del camino, en los estertores de la segunda guerra mundial, el segundo anhelo de estos ciudadanos penquistas preclaros se hace realidad, y el Hospital Clínico (hoy Hospital Regional Guillermo Grant Benavente) finaliza su construcción (1942) y viene a potenciar el desarrollo clínico y científico de la UdeC.

En paralelo, en 1940 se establece el mecanismo de acción de las sulfaminas, se abren las puertas a la revolución de la quimioterapia de síntesis y el químico suizo Albert Hofmann sintetiza el LSD en 1943; mientras, cinco años más tarde (1948), Corina Vargas se convierte en la primera Decana de Latinoamérica, y toma la dirección de la Facultad de Educación en la UdeC; poco antes (1942), Selman Abraham Waksman descubre la estreptomina, y nuevamente la naturaleza regala a la humanidad una fuente natural de compuestos químicos con utilidad terapéutica: los actinomicetos.

El mundo entra con un segundo aire en la década de los 50s, y Chile mantenía un 78% de analfabetismo; Carlos Ibáñez del Campo, asume un segundo periodo presidencial, y en 1956, David Stichkinn Branover iniciaba su mandato como Rector de la Universidad; mientras en Inglaterra Sir James Black realiza sus emblemáticos trabajos para el desarro-

llo de los beta-bloqueantes, que posteriormente lo hacen merecedor del Premio Nobel (1988), a los que sumó el propranolol (1962) y la cimetidina (1972).

Corre el año 1959, y la Universidad establece una política de potenciación de la ciencia y crea sus principales institutos de Investigación en diversas áreas del conocimiento, de los cuales derivarán la mayoría de sus actuales facultades de ciencias. Entramos en la década de los 60 y dos nuevos Rectores rigen los destinos de la UdeC, Don Ignacio González Ginouvés (1962) y Don Edgardo Enríquez Frödden (1969). Es la década en que el mundo se revoluciona con las sustancias de abuso, y el amor libre y la paz se convierten en la bandera de populares revoluciones, coronadas, por ejemplo, con el tema "*All you need is love*" (1967) escrita por Lennon-McCartney.

Mientras que la farmacología ha luchado por mejorar la calidad de vida de la humanidad, las personas de raza negra luchan en Estados Unidos de Norteamérica por reivindicar sus derechos humanos, atropellados entre otras importantes cosas, con supuestos fines científicos y farmacológicos (Caso Tuskegee 1932-1972), y que obligan al Presidente Clinton, a pedir disculpas públicas a nombre de la nación, en 1997. Tal vez sin la "*...armónica ponderación de facultades...*" recomendada por Cajal, la Farmacología obnubilada por sus éxitos, intenta sin mucha ponderación, resolver revolucionariamente hasta los más pequeños problemas que aquejan al hombre, y la talidomida (comercializada entre 1957 y 1963), fue un traumático golpe, que contribuiría a cambiar los estándares para el desarrollo seguro de nuevos fármacos. Como contrapartida, la década del 60 marca el inicio en el uso de los anticonceptivos orales, que representan un hito relevante en la terapéutica actual.

Chile ve asomarse la década de los 70, sin muchas mejoras en su analfabetismo, ni en sus niveles de pobreza; la educación es aún privilegio de pocos, el ambiente político comienza progresivamente a enardecerse, y la UdeC se ve afectada como todos, por un "*blackout*" social, cultural y científico del que costará cerca de 20 años despertarse

(1973-1989); sin embargo, la UdeC no olvidará sus orígenes revolucionarios, liberales y contestatarios, y sus cuerpos vivos lo demostrará con fuerza. Don Carlos Von Pleassing Baentsch asume la Rectoría de la Universidad, son tiempos difíciles; sin embargo, el camino continuo, las carreras del área de la salud comienzan a consolidarse, producto de que a comienzos de los 80, la Universidad cambia su política de institutos de investigación, por Facultades, que se transformaran en componentes fundamentales, en la organización de las carreras profesionales. El descubrimiento de la estructura del ADN, el advenimiento de la biología molecular y la genética en su estado moderno, más el desarrollo informático que potencia la química médica, intentan destronar desafortadamente al farmacólogo clásico, a ese romántico científico que busca en la naturaleza nuevas moléculas que le ayuden a entender la fisiología del cuerpo humano, ahora vastamente conocida. Y la naturaleza, esta vez submarina, nos entrega ejemplos magníficos, que regocijan hasta al más humilde aficionado al laboratorio (como dice Cajal en sus Tónicos de la Voluntad), y descubrimos las toxinas bloqueantes de los canales de calcio voltaje-dependientes, encontradas en los caracoles marinos (*Conus sp*), las microalgas proporcionan potentes antitumorales como el trabectedin (*Ecteniasida turbinata*), la biología molecular nos ayuda a entender los mecanismos de selectividad de una nueva familia de inhibidores selectivos de la COX-2, y revoluciona nuevamente la terapéutica con el desarrollo de los medicamentos biológicos, y los anticuerpos monoclonales humanizados.

Y cuando queremos reaccionar, el rector Don Augusto Parra Muñoz (1990-1998), sucesor de Von Pleassing en la Rectoría, entrega el mando de la Institución al Ingeniero Civil Mecánico, Sergio Lavanchy Merino, quien luego de 20 años dirigiendo a la UdeC, cede el testimonio centenario al Dr. Carlos Saavedra Rubilar, un físico, que tiene como misión iniciar el camino de la ahora ya, centenaria institución, la tercera de Chile, presente entre una veintena de Universidades latinoamericanas que compiten por los Rankings, pero que en el sur del mundo, permitió el desarrollo de la Primera mujer Decana (Corina Vargas de

Medina), la sexta abogada titulada en Chile (Inés Enriquez Drödden) y la primera chilena en Doctorarse en ciencias químicas en el MIT (Hilda Cid Araneda), como ejemplos rupturistas que refuerzan la naturaleza libre de su espíritu fundacional.

Una Universidad comprometida con su sociedad, agradecida de ella y consciente de sus desafíos, y las retribuciones que necesita entregar, con un Rol Público impreso en su ADN, muchos ejemplos podremos dar en la actualidad, pero en lo que nos atañe, podremos decir que así como El País fue pionero en la generación de un Formulario Nacional de Medicamentos (1967), la UdeC ha sido pionera en la creación del único Centro Regional para el desarrollo de estudios de Bioequivalencia (2009), un modelo aprendido por este autor en el Instituto Teófilo Hernando del I+D+i, en la Universidad Autónoma de Ma-

drid, y que hasta el día de hoy, se preocupa por garantizar la equidad en el acceso a medicamentos de calidad.

Han sido 100 años vertiginosos, 100 años a veces duros, difíciles. Sin embargo, así como la Farmacología nos ha brindado grandes hitos para el desarrollo de la Humanidad, la Universidad de Concepción se prepara para aportar otros 100 años al desarrollo del Espíritu, del País, de la Ciencia y de la Farmacología.

**Dr. Jorge Fuentealba Arcos, PhD**

*Universidad de Concepción*

Presidente de la Sociedad de Farmacología  
Chile

# Inhibición de la ruta de interleucina 36 para el tratamiento de la psoriasis general pustulosa

## INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad crónica, autoinmune y de componente inflamatorio [1]. Existen diferentes tipos de psoriasis: psoriasis vulgaris o en placas, guttata o en gotas, eritrodérmica y pustulosa. La psoriasis pustulosa es una enfermedad rara, de causa desconocida que se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre alta, fatiga, erupciones cutáneas eritematosas episódicas con formación de pústulas cutáneas estériles y leucocitosis neutrófila [2]. La psoriasis pustulosa puede estar localizada en regiones concretas del cuerpo, como en el caso de la psoriasis pustulosa palmo-plantar o ser generalizada, que puede causar la muerte de los pacientes [3]. Aunque su etiología es desconocida, diferentes infecciones o diversos medicamentos podrían desencadenar brotes de psoriasis pustulosa [3].

Recientemente se ha descubierto que en la psoriasis pustulosa generalizada se produce una activación sistemática de la expresión de las interleucinas IL-1 e IL-36 [4]. Además, en algunos pacientes con esta patología se han encontrado mutaciones que causan la pérdida de función en el gen IL36RN que codifica para un antagonista del receptor de la interleucina 36 (IL36Ra). Este receptor antagoniza tres interleucinas (IL-1F6, IL-1F8 and IL-1F9) involucradas tanto en la activación de las señales pro-inflamatorias como la vía de señalización del factor NFkB [5]. Por ello, la mutación IL36RN provoca la activación

de la cascada de señalización de esas tres citoquinas y sus rutas pro-inflamatorias [6]. Asimismo, la mutación en el gen CARD14 de un aspartato por una histidina en la posición 176 genera una proteína anormalmente activa que supone un factor de predisposición para la psoriasis pustulosa generalizada y psoriasis vulgar. CARD14 (del inglés “caspase recruitment domain family member 14”) codifica una proteína que participa en apoptosis y activa la señalización de NFkB en los queratinocitos. Dicha mutación genera una proteína constitutivamente activa que mantiene la ruta de NFkB continuamente activada [7].

Un ensayo clínico llevado a cabo por el grupo de investigación liderado por el Dr. Christian Thoma, de la compañía Boehringer Ingelheim International [8], ha evaluado la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética, la farmacogenómica en pacientes con psoriasis pustulosa activa generalizada de BI 655130, un anticuerpo monoclonal para el receptor de la interleucina 36 [8]. Se trata de un ensayo de prueba de concepto de fase I, abierto, multicéntrico en pacientes con psoriasis pustulosa generalizada. El ensayo incluyó 7 pacientes que presentaban psoriasis pustulosa y fueron tratados con una dosis única, intravenosa de BI 655130, a una dosis de 10 mg/kg de masa corporal con un seguimiento de 20 semanas (ClinicalTrials.gov, nº NCT02978690). La variable principal que se evaluó fue la seguridad y la tolerabilidad del fármaco.

Aunque su etiología es desconocida, diferentes infecciones o diversos medicamentos podrían desencadenar brotes de psoriasis pustulosa

### Correspondencia:

Carmen OVEJERO BENITO  
Servicio de Farmacología  
Clínica, Hospital Universitario  
de la Princesa

**La eficacia de BI 655130 independientemente de la presencia de la mutación IL36RN sugiere que la ruta de la interleucina-36 puede jugar un papel patogénico en los pacientes con psoriasis pustulosa generalizada**

Al inicio del ensayo la gravedad de la enfermedad fue evaluada en todos los pacientes mediante la escala GPPGA (evaluación global física de la psoriasis pustulosa generalizada) basada en la evaluación de la gravedad de las pústulas, del eritema y de la escala generalizada de lesiones de psoriasis. Cada componente consta de una escala de 5 puntos, siendo el 0 la menos grave y 4 la más grave, y se calcula la media. Todos los pacientes mostraron un valor de 3 en la escala GPPGA (enfermedad moderada) con una gravedad de pústulas de 2 a 4 (pústulas moderadas a muy densas). Tres pacientes presentaron la mutación IL36RN en homocigosis, uno además mostraba una mutación en heterocigosis de CARD1 y 4 no presentaron ninguna de las mutaciones estudiadas [8].

Después de la infusión del fármaco del estudio, todos los pacientes manifestaron efectos secundarios leves o moderados pero ningún efecto adverso grave. De ellos, 5 alcanzaron un GPPGA de 0 o 1 (la piel totalmente libre de pústulas) durante la primera semana, y en todos los pacientes a las 4 semanas, independientemente de la presencia de la mutación IL36RN [8].

También se evaluó el estado de los pacientes con el uso del GPPASI (índice de severidad y área de extensión de la psoriasis pustulosa generalizada), una adaptación del valor del PASI en que el componente de la induración se sustituye por un componente pustuloso que puede variar desde 0 (menos grave) a 72 (más grave). Entre los pacientes del estudio, la media del porcentaje de mejora en la evaluación GPPASI desde el momento basal fue del 59% a la primera semana, 73,2% a la segunda semana y el 79,8% en la cuarta semana. Las pústulas desaparecieron totalmente en 3 pacientes 48 horas después del tratamiento, en 5 pacientes en la primera semana, y en 6 pacientes en la segunda semana. Los valores de GPPGA, GPPASI y la gravedad de las pústulas se mantuvieron durante la semana 20. Asimismo se observó una reducción de la media del nivel de proteína C reactiva en la semana 2 (de  $69.4 \pm 57.0$  mg/dL a  $4.5 \pm 7.5$  mg/dL) y se mantuvo hasta la semana 4, cuando se realizó la última medida [8].

**Esta prueba de concepto sugiere que la inhibición del receptor de la interleucina 36 con el inhibidor BI 655130 reduce la gravedad de la psoriasis pustulosa en un periodo de 20 semanas de forma eficaz y bien tolerada por los pacientes**

Los autores concluyeron que la eficacia de BI 655130 independientemente de la presencia de la mutación IL36RN sugiere que la ruta de la interleucina-36 puede jugar un papel patogénico en los pacientes con psoriasis pustulosa generalizada que tienen distintos background genéticos, incluidos aquellos con la mutación en la diana. Esta prueba de concepto sugiere que la inhibición del receptor de la interleucina 36 con el inhibidor BI 655130 reduce la gravedad de la psoriasis pustulosa en un periodo de 20 semanas [8] de forma eficaz y bien tolerada por los pacientes.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet* 2015; 386: 983-94.
2. Al About DM, Kumar S. Pustulosa Psoriasis, in: StatPearls, StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537002/> (accessed March 15, 2019).
3. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustulosa psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2018; 32: 1645-51.
4. Johnston A, Xing X, Wolterink L, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustulosa psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 109-20.
5. Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustulosa psoriasis. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 432-7.
6. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustulosa psoriasis. *N Engl J Med* 2011; 365: 620-8.
7. Sugiura K. The genetic background of generalized pustulosa psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. *J Dermatol Sci* 2014; 74: 187-92.
8. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, et al. Inhibition of the interleukin-36 pathway for the treatment of generalized pustulosa psoriasis. *N Engl J Med* 2019; 380: 981-3.

# Dosis máximas de estatinas pueden evitar el uso de los inhibidores de la PCSK9

**86% de los pacientes podría alcanzar la meta de colesterol-LDL (c-LDL) < 70 mg/dL con el tratamiento de estatinas (elevando la dosis de atorvastatina desde 20 mg hasta 80 mg), y añadiendo ezetimiba cuando la estatina no fuera suficiente**

## INTRODUCCIÓN

De acuerdo a los resultados de estudios recientes (1-2), la gran mayoría de pacientes puede alcanzar los niveles de colesterol normales únicamente tomando estatinas y ezetimiba, por lo que no necesitan tomar inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9).

Se realizó una simulación del tratamiento óptimo en una amplia muestra de pacientes que necesitaba disminuir sus lípidos, y el estudio mostró que 86% de los pacientes podría alcanzar la meta de colesterol-LDL (c-LDL) < 70 mg/dL con el tratamiento de estatinas (elevando la dosis de atorvastatina desde 20 mg hasta 80 mg), y añadiendo ezetimiba cuando la estatina no fuera suficiente. Después de alcanzar las dosis máximas de las terapias orales, únicamente 14% requerirá tomar un inhibidor de la PCSK9 para llegar a los valores meta (<70 mg/dL) (1-2).

Para este análisis utilizaron la base de datos MarketScan Research para identificar una cohorte contemporánea y representativa de los pacientes estadounidenses con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (denominada cohorte basal). La base de datos MarketScan Research es una base de datos administrativa de Truven Health Analytics, compañía de análisis de datos que es parte de la unidad de salud IBM Watson.

De los 105.269 pacientes (57,2% del género masculino, edad media 65,1 años) con

enfermedad cardiovascular aterosclerótica diagnosticada, 53,2% estaba recibiendo estatinas antes del estudio, y únicamente 25,5% había alcanzado los niveles de c-LDL <70 mg/dL (1). La enfermedad cardiovascular aterosclerótica se definió como un síndrome coronario agudo reciente, u otra enfermedad coronaria, como enfermedad cerebrovascular isquémica, o enfermedad arterial periférica. Sorprende que la mitad de los pacientes con antecedente de infarto de miocardio o derrame cerebral no estaban tomando una estatina (1).

La simulación del estudio supuso que el tratamiento se fue intensificando para lograr un c-LDL <70 mg/dL, aumentando hasta la dosis máxima las estatinas, luego añadiendo ezetimiba, y finalmente el inhibidor de la PCSK9 alirocumab (Praluent®) cuando fuera necesario para alcanzar los valores meta (1-2).

Los investigadores utilizaron un modelo de simulación tipo Monte Carlo, aplicado a una gran cohorte, para determinar cuántos pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica requerirían de una terapia adicional para ser considerados como completamente tratados. La simulación Monte Carlo es una técnica matemática computarizada que permite a los investigadores construir modelos que realizan un análisis de riesgo al adaptar una diversidad de posibles resultados para cualquier factor que tenga un grado de incertidumbre inherente, como la respuesta a los tratamientos.

A partir de esta cohorte basal “real” se generó una población a estudiar (de un millón de pacientes, llamada cohorte de simulación) mediante un muestreo aleatorio que permitía el reemplazo de los individuos (método de *bootstrap*). El objetivo consistía en generar una cohorte con las mismas proporciones de los pacientes en Estados Unidos, con respecto a cuántos tenían enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular o arterial periférica, haciéndola más representativa de toda la población.

**De 14% de los pacientes que requirieron un inhibidor de la PCSK9, 12% alcanzó los valores objetivo al agregar la dosis más baja de alirocumab**

La estimación de los parámetros estadísticos mediante *bootstrap* permite que la población de muestra represente una buena aproximación de la distribución de la población general. Para este estudio, la gran cohorte elegida por *bootstrap* permitió múltiples repeticiones de los individuos y la simulación de diversos efectos, como llevar los tratamientos hasta la dosis máxima. El modelo es muy sofisticado, debido a que incorpora la variabilidad de los individuos, ya que no todos los pacientes logran la misma reducción de c-LDL con estatinas o ezetimiba.

**Aunque alirocumab fue el inhibidor de la PCSK9 utilizado en el estudio de simulación, los resultados también pueden aplicarse a evolocumab**

En la cohorte de simulación, antes del aumento en las dosis del tratamiento, 51,5% de los pacientes estaba usando monoterapia con estatinas, y 1,7% una combinación de estatinas y ezetimiba. Como se había mencionado, solo 25,2% estaban alcanzando un nivel de c-LDL <70 mg/dL.

A todos los pacientes que no estaban recibiendo ningún tratamiento de inicio se les indicó una estatina (20 mg de atorvastatina), y se estimó su efecto en el c-LDL. Cuando se requirió un tratamiento adicional (es decir, estaban por encima de la meta), se aumentó la dosis a 80 mg de atorvastatina, y cuando eso no fue suficiente se agregó ezetimiba al tratamiento y, si esto no daba resultado, se añadía alirocumab (75 mg, aumentado hasta 150 mg, si fuera necesario).

Únicamente con la monoterapia de estatinas a dosis máximas, 67,3% de los pacientes alcanzó el nivel óptimo de c-LDL, 18,7% requirió añadir ezetimiba, y 14% alirocumab (1).

De 14% de los pacientes que requirieron un inhibidor de la PCSK9, 12% alcanzó los valores objetivo al agregar la dosis más baja de alirocumab, y solo 2% precisó utilizar la dosis más alta. Después de este último paso, únicamente 0,7% de la cohorte basal no alcanzó un c-LDL <70 mg/dL (1).

En una editorial (3) se resalta que, aunque este trabajo está sujeto a limitaciones por ser una simulación, existe una gran oportunidad para mejorar los resultados del tratamiento (c-LDL) en la población con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, utilizando la terapia hipolipemiente oral, y también indica que, si se intensifican los esfuerzos para el uso correcto de estos medicamentos, el papel de los inhibidores de la PCSK9 en esta población sería únicamente para 15%.

Suponiendo que existe una intolerancia total hacia las estatinas en 10% de los pacientes (es decir, que ni siquiera podían tomar la dosis más baja), y una intolerancia parcial en 10%, descubrimos que solo aumentaríamos la proporción de pacientes que necesitarían ezetimiba en 0,9%, y el número de pacientes que necesitan un inhibidor de la PCSK9 aumentaría de 14% a 20% (2).

Los investigadores también probaron otras metas de tratamiento, y encontraron una necesidad singularmente baja de utilizar los inhibidores de la PCSK9 en todos los pacientes que recibían terapia oral optimizada. Sin embargo, en algunos escenarios hubo necesidad de emplear los inhibidores de la PCSK9 en >30% de los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (4).

Aunque alirocumab fue el inhibidor de la PCSK9 utilizado en el estudio de simulación, los resultados también pueden aplicarse a evolocumab (Repatha®). Los hallazgos del estudio son similares a los publicados recientemente en una carta del Departamento de Asuntos de Veteranos, quienes mostraron que sin ningún cambio en la terapia actual, 24,5% de los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica sería candidato para el tratamiento con evolocumab utilizando los criterios de inclusión y exclusión de FOURIER (5). Esto representa-

ría un costo anual de 2080 millones de dólares. Sin embargo, si se emplearan las dosis máximas de estatina y ezetimiba, 60% de estos pacientes alcanzaría un c-LDL <70 mg/dL con 10% requiriendo el uso de un inhibidor de la PCSK9. La elevación de las dosis de estatinas y el uso de ezetimiba reduciría este porcentaje en 60%, lo que implica un costo total de 838 millones de dólares.

### CONCLUSIÓN

La mayor parte de los pacientes con patología cardiovascular pueden conseguir reducir suficientemente el colesterol con tratamiento oral con estatinas y ezetimiba, por lo que solo unos pocos requerirán el tratamiento con alirocumab o evolocumab.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, Reynolds MR, Sanchez RJ, Sasiela WJ. Simulation of lipid-lowering therapy intensification in a population with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2017; 2 (9): 959-66.
2. Cannon CP, Sanchez RJ, Klimchak AC, Khan I, Sasiela WJ, Reynolds MR, Rosenson RS. Simulation of the impact of statin intolerance on the need for ezetimibe and/or proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor for meeting low-density lipoprotein cholesterol goals in a population with atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2019; 123 (8):1202-7.
3. Smith SC Jr. Defining potential use of nonstatin therapies to lower blood cholesterol levels. *JAMA Cardiol*. 2017; 2 (9):946-7.
4. Beck DL. Las dosis máximas de hipolipemiantes orales pueden evitar el uso de los inhibidores de la PCSK9 - Medscape - 21 de agosto de 2017. Disponible en: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5901782>
5. Virani SS, Akeroyd JM, Nambi V, y cols. Estimation of eligibility for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and associated costs based on the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk): Insights from the department of Veterans Affairs. *Circulation* 2017; 135: 2572-4.

Josep E. Baños<sup>1</sup>,  
Elena Guardiola<sup>1</sup> y  
Magí Farré<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Medicina.  
Universitat de Vic – Universitat  
Central de Catalunya

<sup>2</sup> Servicio de Farmacología  
Clínica, Hospital Universi-  
tari Germans Trias i Pujol,  
Badalona

<sup>3</sup> Departamento de  
Farmacología, Terapéutica  
y Toxicología. Universitat  
Autònoma de Barcelona

# El efecto placebo en la ópera: el caso de *L'elisir d'amore*

Josep E. Baños, Elena Guardiola y Magí Farré

## EL EFECTO PLACEBO

Desde hace siglos es de sobras conocida la ubicuidad del efecto placebo en cualquier intervención médica. A pesar de las múltiples referencias históricas en contextos médicos y no médicos, su empleo, en el sentido en el que lo aplicamos en la actualidad, es mucho más reciente y se ha atribuido al conocido artículo de Pepper<sup>1</sup> *A note on the placebo*, publicado en 1945, el inicio del interés moderno por el tema, a pesar de que el uso del término placebo en medicina se remonta a 1785<sup>2</sup>. En la actualidad la mayoría de los autores aceptan la definición de efecto placebo propuesta por Shapiro y Shapiro<sup>3</sup>: “Efecto terapéutico psicológico o psicofisiológico inespecífico producido por un placebo” siendo placebo “una sustancia o procedimiento que carece de acción específica para la condición tratada”.

La aparición del efecto placebo requiere varias condiciones. En primer lugar, deriva de la ausencia de un efecto fisiopatológico específico en la condición tratada. En segundo, la utilización de placebos puros precisa de la creencia del individuo en su efecto<sup>4</sup>. La eficacia de los placebos no siempre responde a una única causa. En algunos casos, se debe a la propia evolución de la enfermedad hacia su mejoría o curación; en otros, a la utilización por parte del paciente de tratamientos concomitantes que pueden mejorar la enfermedad sin que se perciba su eficacia, lo que hace que se atribuya la mejoría al fármaco prescrito inicialmente. En otros casos, circunstancias concomitantes, no conocidas, pueden afectar a la evolución de la enfermedad, y puede atribuirse la eficacia

al tratamiento con placebo por su coincidencia temporal.



**Figura 1.** Gaetano Donizetti (1797-1848). (Wikimedia Commons. . [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gaetano\\_Donizetti\\_2.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gaetano_Donizetti_2.jpg). [public domain])

## EL EFECTO PLACEBO EN LA ÓPERA

Los temas médicos en las óperas no son infrecuentes. En una reciente revisión sobre la presencia de los médicos en estas obras, Soriano analizó 493 óperas y observó que en 53 de ellas aparecían médicos o pacientes<sup>5</sup>. En

### Correspondencia:

Josep E. Baños

Casa de Convalescència.

Dr. Junyent 1, 08500 Vic

josepeladi.banos@uvic.cat

dos, además, se utilizaban tratamientos que pueden considerarse como placebos, *Les Contes d'Hoffmann*, de Jacques Offenbach (1881) y, especialmente, *L'elisir d'amore* (Gaetano Donizetti, 1832). En la primera, el doctor Milagro administra un placebo a una cantante que sufre pérdidas de conocimiento cuando canta, probablemente por una arritmia a causa de un prolapso mitral<sup>6</sup>. Sin embargo, no tiene un efecto positivo y la cantante fallece en una de sus actuaciones. Una situación distinta aparece en *L'elisir d'amore*.

## Los temas médicos no son infrecuentes en las óperas

En el presente artículo presentamos un ejemplo del efecto placebo claramente descrito en la ópera *L'elisir d'amore*, compuesta por Gaetano Donizetti y estrenada en 1832 (Figuras 1 y 2), muy conocida por su famosa aria *Una furtiva lagrima*.



**Figura 2.** Portada del libreto de *L'elisir d'amore* de Gaetano Donizetti (Wikimedia Commons. [commons.wikimedia.org/wiki/File:L%27elisir\\_d%27amore\\_poster.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:L%27elisir_d%27amore_poster.jpg). [public domain])

### L'ELISIR D'AMORE

En *L'elisir d'amore* se muestra al doctor Dulcamara (Figura 3), un curandero itinerante, que viaja de pueblo en pueblo con gran boato y espectáculo vendiendo sus pócimas

que, según él, curan cualquier afección a las 24 h de ingerirlas. Convence al incauto Nemorino de que su empleo le permitirá que Adina, la mujer que ama pero que le desprecia, se enamore de él. En realidad, la pócima contiene vino de Borgoña barato, naturalmente sin ninguna posibilidad de ejercer el efecto que Dulcamara promete. Tras ingerirlo, varias mujeres le pretenden, lo que Nemorino atribuye a la pócima, cuando en realidad se debe a que han sabido que éste ha heredado una gran fortuna de su tío, hecho que él aún ignora. Pero lo más importante es que Adina aprecia el amor sincero de Nemorino y le hace saber que le ama, tras descartar a un pretendiente anterior por su egoísmo. La obra acaba con un final feliz, los dos amantes juntos, que entonces son incluso ricos, y largas colas en el tenderete de Dulcamara para comprar la pócima, que todos reconocen como de gran eficacia y hace que le encumbren como gran médico.

La obra de Donizetti tiene un indudable valor pedagógico para mostrar las características de la administración de un placebo y las circunstancias que pueden derivar de ello. En primer lugar, la importancia de la presentación y de la insistencia en su eficacia, tal como Dulcamara realiza en la escena quinta del primer acto<sup>7</sup>:

“Oíd, oíd, rústicos campesinos; atentos y no digáis ni una palabra.

Ya supongo e imagino que lo mismo que yo sabéis que soy aquel gran médico, doctor enciclopédico, llamado Dulcamara, cuya virtud distinguida y su infinito portento son conocidos en el universo...

y otros lados. [...]

¿Queréis, jóvenes galantes, tener siempre amantes?

¡Compradme mi específico, que por poco lo doy!

Mueve al paralítico,

sana al apopléjico,

al asmático, al asfisiado,

al histérico, al diabético,

restablece el tímpano,

robustece al raquíptico,

y hasta cura el dolor de hígado,

que últimamente está muy de moda”.

Nemorino compra la pócima y la ingiere seguro de su eficacia para convencer a su deseada Adina y enamorarla de la misma forma que él lo está de ella. Ésta es la segunda característica propia del efecto placebo: el convencimiento de quien lo toma de su eficacia.

Más adelante, Nemorino comprueba la eficacia del remedio cuando las jóvenes del pueblo empiezan a manifestarle su amor. Él lo atribuye a los efectos de la pócima cuando, en realidad, las jóvenes se sienten atraídas por la fortuna que Nemorino acaba de heredar sin que él lo sepa. Este presunto efecto de atracción sexual es pues debido a una circunstancia concurrente que se manifiesta en la dirección que él esperaba, pero que naturalmente no se debe a ningún efecto de la pócima. Esta creencia en los efectos positivos del preparado se refuerza aún más cuando Adina también le manifiesta su amor. En realidad, lo que ha ocurrido es que ella ha dejado a su pretendiente, un militar egoísta que Adina rechaza. Entonces, aprecia el amor sincero de Nemorino, se enamora de él y se lo manifiesta. Es una prueba más, para Nemorino, de la eficacia del remedio. En farmacología clínica, tales efectos concomitantes, que pueden oscurecer la eficacia real de un tratamiento, aconsejan el empleo de los diseños comparativos, especialmente a doble ciego, que intentan observar los efectos inespecíficos que aparecen a lo largo del tratamiento y permiten establecer su eficacia real.

En resumen, creemos que *L'elisir d'amore* muestra las características típicas del efecto placebo y puede ser útil como instrumento docente para mostrar y debatir con los estudiantes las características de este efecto:

la asunción inicial de la eficacia de un tratamiento, la importancia de que un paciente lo reciba mientras cree que es una terapéutica activa y la confusión con los efectos positivos que aparecen por circunstancias sobrevenidas e inesperadas. La ópera puede pues considerarse como un ejemplo más de la utilidad de las humanidades y del arte en la docencia de la farmacología clínica, como algunos autores ya han sugerido en el caso de la enseñanza en otras áreas de la medicina<sup>6-8</sup>.



**Figura 3.** Giuseppe Frezzolini (1789-1861), bajo que interpretó al doctor Dulcamara en el estreno de *L'elisir d'amore* el 12 de mayo de 1832 (litografía de Josef Kriehuber, 1840) (Wikipedia. [https://en.wikipedia.org/wiki/Giuseppe\\_Frezzolini#/media/File:Giuseppe\\_Frezzolini\\_Litho.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Giuseppe_Frezzolini#/media/File:Giuseppe_Frezzolini_Litho.jpg). [public domain])

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Pepper OHP. A note on the placebo. *Am J Pharmacol*. 1945; 117:409.
2. Motherby G. A new medical dictionary; or general repository of physic. 2ª ed. London: J. Johnson; 1785.
3. Shapiro AK, Shapiro E. The powerful placebo. Baltimore, Londres: John Hopkins University Press; 1997.
4. Evans E. Placebo: The belief effect. London: Harper Collins Pub; 2003.
5. Soriano JB. On doctors and their operas. A critical (and lyrical) analysis of medicine in opera. *Chest*. 2018; 14(2):409-415.
6. Dauber LG. Death in opera: a case study, "Tales of Hoffmann" - Antonia. *Am J Cardiol*. 1992; 70(7):838-840.
7. Rodríguez Cerdán D. *L'elisir d'amore* de G. Donizetti. This is opera. *El bel canto*. Madrid: Prisa Media, 2016.
8. Blasco PG, Moreto G, Levites MR. Teaching humanities through opera: Leading medical students to reflective attitudes. *Family Med*. 2005; 37(1): 18-20.
9. Levin SR, Cai F, Noronha N, Wald HS, Daniel MM. Diseases, doctors, and divas: Cultivating reflective capacity in preclinical medical students through a critical examination of opera. *Journal for Learning through the Arts*. 2017; 13(1):1-16.
10. Yp JY, Aluthge D, Galvan L. The 'L' in PLME: a broad approach to medical education. *Rhode Island Med J* (2013). 2015; 98(7): 23-25.

Marina Moga Lozano<sup>1</sup>, Silvia

Moga Lozano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacología y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. <sup>2</sup>Médico de Familia, Centro de Salud Torre del Mar, Distrito Sanitario Axarquía. Málaga.

## Distonía iatrogénica

### HISTORIA CLÍNICA:

#### DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Sensación de no poder controlar la lengua y tener que apretar las mandíbulas, no otra sintomatología asociada.

#### ANTECEDENTES FAMILIARES:

No antecedentes familiares de interés.

#### ANTECEDENTES PERSONALES:

HTA. Adenocarcinoma de pulmón estadio IV (N3M1) con progresión D11. Adenocarcinoma de útero de alto grado de malignidad realizándose histerectomía total con doble anexectomía y linfadenectomía pélvica bilateral por laparoscopia hace en noviembre/18. La paciente está tomando flatoril a demanda tras la última intervención llevando una semana tomándolo cada 8/h.

#### EXPLORACIÓN FÍSICA:

Buen estado general, normocoloreada, normohidratada, eupneica, nerviosa, afebril. TA 130/70. Fc 75 lpm. Sat O2 98%. Neurológico: Escala de Glasgow 15, consciente, orientada, funciones superiores conservadas, pares craneales normales, sensación subjetiva de cierre mandibular y movimiento involuntario de lengua, fuerza y sensibilidad conservada y simétrica, coordinación estática y dinámica normal, marcha normal. Cabeza y cuello: no soplos carotídeos. Auscultación cardiopulmonar: rítmico, no soplos y murmullo vesicular conservado; Abdomen: blando, depresible no doloroso, no se palpan masas ni megalias, ruidos hidroaéreos presentes. Pruebas complementarias: ECG: ritmo sinusal a 75 lpm. Hemograma,

coagulación y bioquímica incluyendo calcio normal.

#### EVOLUCIÓN:

Se pauta akinetón 2 mgr oral/8h con mejoría significativa tras la primera pastilla hasta quedar totalmente asintomática a los 3-4 días y se contraíndica el uso de flatoril así como de fármacos con misma actuación sobre los receptores dopaminérgicos.

#### JUICIO CLÍNICO:

Distonía iatrogénica.

#### DISCUSIÓN:

El medicamento compuesto por la asociación de dos principios activos, malato de cleboprida como antiemético y procinético, y simeticona como antiflatulento, es ampliamente utilizado en España, como tratamiento preventivo del meteorismo en las exploraciones radiológicas del tubo digestivo, así como en el tratamiento sintomático de trastornos funcionales de la motilidad gastrointestinal, náuseas y vómitos post operatorios que cursen con flatulencia<sup>(1)</sup>.

En concreto, el principio activo cleboprida pertenece al grupo fármaco terapéutico de medicamentos funcionales gastrointestinales propulsivos con código ATC: A03FA06. Por su estructura química (4-Amino-5-cloro-2-metoxi-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]bemzamida), se engloba dentro del grupo de fármacos de las benzamidas, y actúa bloqueando los receptores D2 de la dopamina en el área gatillo quimiorreceptora, interfiriendo con la integración de los impulsos emetógenos aferentes. A nivel periférico, el bloqueo de los receptores D2 produce un incremento del peristaltismo intestinal (efecto procinético)<sup>(1)(2)</sup>.

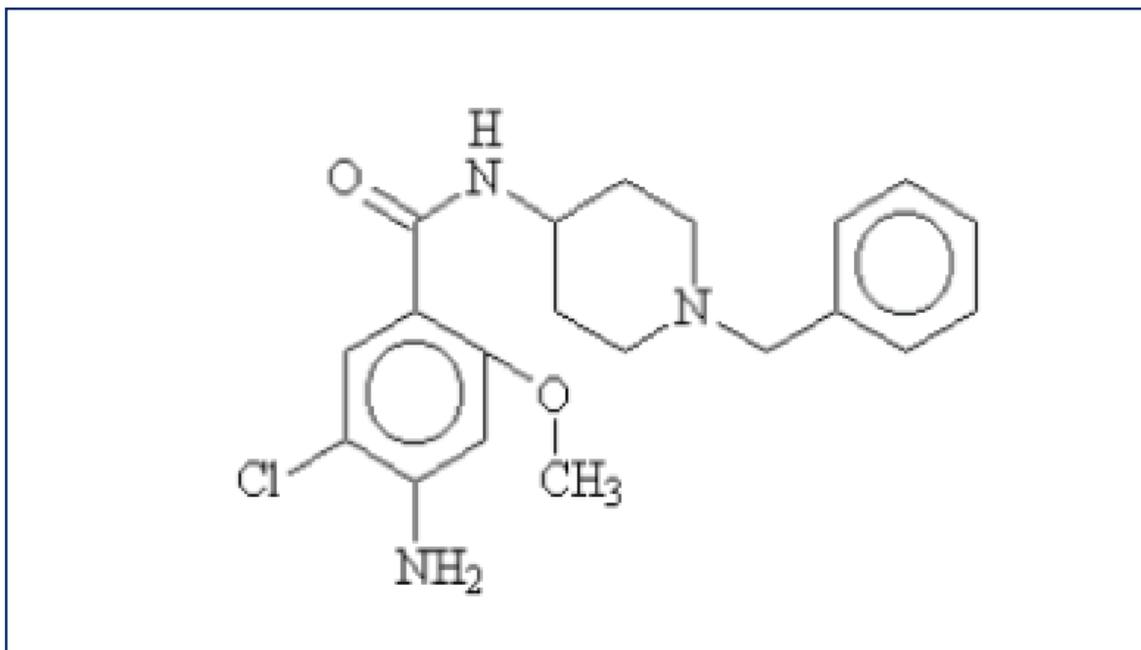


Figura 1. Imagen de la molécula cleboprida:

La cleboprida, debido a su actividad a nivel central y mediante bloqueo de los receptores dopaminérgicos de la vía nigroestriada puede producir como Reacción Adversa Medicamentosa (RAM) trastornos extrapiramidales, así como distonías, ambas consideradas como RAM rara y con una frecuencia recogida en ficha técnica de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ . Esta RAM se posiciona como la

primera causa de parkinsonismo secundario por detrás de la enfermedad de parkinson<sup>(3)</sup>. En la población geriátrica son más frecuentes las discinesias tardías y el parkinsonismo, y relacionándose ambas con el tratamiento prolongado<sup>(1)</sup>. Las distonías también han sido notificadas con más frecuencia en cuello, lengua o cara.

**Tabla 1.** Efectos adversos derivados del uso de cleboprida/simeticona<sup>(1)</sup>

TRASTORNOS ENDOCRINOS	<i>Muy raras:</i> Hiperprolactinemia
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	<i>No conocida:</i> Náuseas, vómitos, estreñimiento
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO	<i>No conocida:</i> Reacciones de hipersensibilidad, tales como erupción cutánea, picor, edema de la cara o de lengua, dificultad respiratoria
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	<i>Raras:</i> Trastornos extrapiramidales, parkinsonismo, distonías, discinesia, discinesia tardía, sedación, temblor, somnolencia.
TRASTORNOS DEL APARATO REPRODUCTOR Y DE LA MAMA	<i>Muy raras:</i> Galactorrea, ginecomastia, disfunción eréctil, amenorrea

El parkinsonismo inducido por fármacos, se caracteriza por presentar signos clásicos de parkinsonismo tales como el temblor, marcha festinante, salivación, rigidez, facies inexpressiva, movimientos discinéticos y acatisia. El denominado parkinsonismo inducido por fármacos cursa con los mismos signos clásicos de un cuadro parkinsoniano de temblor, rigidez, bradicinesia y alteración de los reflejos posturales que resulta ser potencialmente reversible respondiendo bien al tratamiento con anticolinérgicos como el biperideno. Los factores de riesgo para el desarrollo del parkinsonismo inducido por fármacos son la edad, sexo femenino, la dosis y duración del tratamiento, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y enfermedad extrapiramidal de base<sup>(5)</sup>. La distonía se define como un trastorno del movimiento que se caracteriza por con-

tracciones de los músculos de manera sostenida y que van a originar movimientos repetitivos de torsión que generalmente cursan con dolor. Las distonías iatrogénicas suelen presentarse al poco tiempo de empezar el tratamiento o al aumentar la dosis. El mecanismo por el que los fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos ocasionan distonías agudas no es bien conocido, aunque existe la hipótesis que plantea que las distonías son debidas a un desequilibrio del sistema dopaminérgico-colinérgico de los ganglios basales lo que conllevaría, y para dar fuerza a esta hipótesis, la rápida respuesta a un anticolinérgico como por ejemplo el biperideno<sup>(4)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. AEMPS. Ficha técnica Flatoril [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS). Available from: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/56078/56078\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/56078/56078_ft.pdf)
2. Flórez J. Farmacología humana. 5a. 2008. 845, 846 p.
3. Shin H, Chung J. Drug-Induced Parkinsonism Epidemiology of Drug-Induced Etiology of Drug-Induced Parkinsonism. 2012;15-21.
4. Velázquez-Pérez JM, Marsal-Alonso C. Trastornos del movimiento inducidos por fármacos. Rev Neurol. 2009;48(SUPPL. 1):57-60.
5. Diaz LB, Lizarralde LZ, Eguzkiza AC, Morcillo EZ. Cartas al Director Parkinsonismo inducido por clonazepam. Rev Española Enfermedades Dig. 2011;103:163-4.

# Falta de respuesta molecular mayor por bajos niveles plasmáticos del imatinib

## HISTORIA CLÍNICA:

Se trata de un paciente caucásico de 52 años de edad, a quien se diagnosticó de leucemia mieloide crónica Ph+ el 24 de septiembre del 2014. El día 17 de agosto del 2017 el paciente inicia el tratamiento de tercera línea (primera línea: hidroxiurea; segunda línea: nilotinib) con imatinib mesilato (Glivec®), con una dosis de 300 mg/día por la mañana. Tras 2 meses del tratamiento con imatinib, se evalúa la respuesta molecular del paciente al tratamiento. El paciente no se encuentra en la respuesta molecular mayor (RMM) (RM2.0; Bcr-abl mayor: 0.5% (0.4% IS [escala internacional])/21.800 copias Abl). A parte de la respuesta al tratamiento, se mide los niveles plasmáticos del imatinib. La concentración plasmática del imatinib en valle (Cmin) tiene un valor de 677,52 ng/mL. Tras 6 meses del tratamiento, el paciente sigue en RM2.0 (Bcr-abl mayor: 0.27% (0.2% IE)/73.300 copias Abl), sin conseguir la respuesta molecular mayor. A los 6 meses, se vuelve a determinar el nivel plasmático del imatinib en valle (Cmin) se obtiene un valor de 594,30 ng/mL.

Según la bibliografía, los niveles plasmáticos del imatinib en valle, con una dosis de 400 mg/día, deberían estar en el rango de 1000-3000 ng/mL para asegurar la eficacia del tratamiento. La Cmin más baja se asocia con falta de RMM al tratamiento. En este caso clínico, los niveles plasmáticos de imatinib (300 mg/día), tras 6 meses del tratamien-

to, con una Cmin de alrededor de 600 ng/mL, están muy por debajo de los rangos de eficacia recomendados por la bibliografía para imatinib (>1000 ng/mL y <3000 ng/mL). Dado que el paciente no está en la RMM (siendo RM 2.0), se recomienda subir la dosis del imatinib para obtener eficacia del tratamiento. Entonces se sube la dosis a 400 mg/día y a los 3 meses se vuelve a evaluar tanto la respuesta al tratamiento como los niveles plasmáticos del imatinib. Tras 3 meses del tratamiento con imatinib 400 mg/día, el paciente entra en RMM (RM3.0) y representa una concentración en valle del imatinib (Cmin) de 1056,57 ng/mL.

## CONCLUSIÓN:

Imatinib tiene relación concentración-respuesta bien definida. Se conoce que la concentración plasmática en valle, necesaria para obtener buena respuesta al tratamiento debería representar una Cmin mayor a 1000 ng/mL. La falta de la RMM al tratamiento con imatinib, se ha asociado a una concentración plasmática en valle inferior a 1000 ng/mL. Como se pudo observar, después se subir la dosis del imatinib de 300 a 400 mg/día, se obtuvo una respuesta al tratamiento satisfactoria (RMM). En todo caso, es altamente recomendable volver a monitorizar los niveles del imatinib en valle más a menudo, para confirmar la relación dosis-respuesta.

Aneta WOJNICZ

# Seguridad cardiovascular de la lorcaserina en el tratamiento de la obesidad

Irene BLANCO  
BARTOLOMÉ

Hospital Universitario  
La Princesa, Universidad  
Autónoma de Madrid

*Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, et al; CAMELLIA-TIMI 61 Steering Committee and Investigators. Cardiovascular safety of lorcaserin in overweight or obese patients. N Engl J Med 2018;379: 1107-17.*

La lorcaserina es un agonista selectivo del receptor de la serotonina (5-HT<sub>2C</sub>), que regula el apetito a través de la vía anorexigénica de la proopiomelanocortina

## INTRODUCCIÓN

En este artículo se revisa un ensayo clínico recientemente publicado que evalúa la seguridad cardiovascular de la lorcaserina en el tratamiento de la obesidad (1). La obesidad es una enfermedad crónica en la que hay una excesiva acumulación de grasa causada por un gran conjunto de factores genéticos, epigenéticos, biológicos, hormonales y comportamentales (2). Según la Organización Mundial de la Salud, un Índice de Masa Corporal (IMC) que es igual o superior a 25 kg/m<sup>2</sup> se considera sobrepeso, mientras que un IMC igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup> se considera obesidad (3). Un aumento del IMC se relaciona con mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades musculoesqueléticas e incluso algunos cánceres (3).

Antes de establecer las medidas para la pérdida de peso, para los autores de la guía de manejo de obesidad de AHA/ACC/TOS (4), hay que valorar, además de las comorbilidades, los antecedentes familiares, el estilo de vida y los intentos previos de pérdida de peso. Los pacientes con un IMC inferior a 30 kg/m<sup>2</sup> sin otros factores de riesgo deberían recibir recomendaciones de evitar la ganancia de peso. Sin embargo, si tienen sobrepeso junto a otros factores de riesgo cardiovascular u obesidad, sí sería necesario comenzar un plan de bajada de peso. En ese caso, el primer paso sería controlar las comorbilidades y modificar el estilo de vida (reducción calórica y/o ejercicio físico), pero, para obtener los resultados esperados, necesitamos que el paciente ten-

ga motivación para ello. Si pierde menos de un 5-10% del peso o hay historia de fracasos, se pueden valorar coadyuvantes farmacológicos (IMC  $\geq$  30 o  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> con comorbilidad) o quirúrgicos (IMC  $\geq$  40 o  $\geq$  30-35 kg/m<sup>2</sup> con comorbilidades). A largo plazo, se debe hacer un seguimiento para alargar los efectos de la intervención (4) (5).

La lorcaserina es un agonista selectivo del receptor de la serotonina (5-HT<sub>2C</sub>), que regula el apetito a través de la vía anorexigénica de la proopiomelanocortina (POMC). Está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) (1). No es así por parte de la Agencia Europea del Medicamento, que en 2013 postuló que, aunque reducía el peso modestamente, la lorcaserina tenía un riesgo potencial de producir tumores, alteraciones psiquiátricas y valvulopatías (6).

Hasta ahora, ninguna estrategia farmacológica para la reducción de peso había demostrado seguridad o beneficio cardiovascular (1). Por ello, en este ensayo clínico se investiga la seguridad y eficacia de la lorcaserina en pacientes con sobrepeso y obesidad.

El estudio clínico es aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se estudian 12.000 pacientes con un IMC  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> con enfermedad aterosclerótica establecida o con varios factores de riesgo cardiovascular. Se aleatorizaron para recibir lorcaserina (dos dosis de 10 mg diarias) o placebo, en proporción 1:1. Se estratificaron de acuerdo a su riesgo

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

En este estudio, se muestra que lorcaserina no se asocia con incrementos de riesgo cardiovascular con respecto a placebo

cardiovascular (según si tienen enfermedad establecida o sólo factores de riesgo cardiovascular) y se repartieron de forma equilibrada en los dos grupos. Todos los participantes tuvieron acceso a un programa de dieta y ejercicio con dietista. Se estimó que eran necesarios 460 eventos para cumplir el margen de no inferioridad definido por la FDA: 1,4 para lorcaserina vs. placebo, usando un intervalo de confianza unilateral superior del 95%. Se usó el análisis por intención de tratar.

Se registró una mediana de 3,3 años de seguimiento. Los pacientes de cada grupo tenían una mediana de edad de 64 años y de IMC de 35 kg/m<sup>2</sup>. Un 12% al año de pacientes del grupo de lorcaserina abandonaron el estudio y un 12,7% en el grupo control. La mayoría de los abandonos fueron por decisión propia y no por efectos adversos.

**LORCASERINA Y PÉRDIDA DE PESO**

En los dos grupos, la mediana del peso inicial es de 102 kg. Tras un año de estudio, se observa una reducción significativamente superior en el grupo de lorcaserina con respecto al grupo placebo. Respectivamente, pierden más de un 5% de peso un 38,7% y un 17,4% de pacientes; más de un 10% de peso, un 14,6% y un 4,8% (tabla 1). Ambas comparaciones cuentan con una p<0.001. Hay una diferencia estadísticamente significativa durante los primeros 40 meses del estudio. Aproximadamente, de cada 10 personas tratadas con lorcaserina, 2 se beneficiarían de, al menos, un 5% de reducción de peso y 1 de una reducción de, al menos, un 10%.

**Tabla 1.** Reducción de peso con lorcaserina comparada con placebo.

	Lorcaserina (N=5135)	Placebo (N=5083)	Reducción absoluta de riesgo	Número necesario a tratar
Pérdida de peso superior al 5%*	38,7%	17,4%	21,3 %	5 personas
Pérdida de peso superior al 10%*	14,6%	4,8%	9,8 %	11 personas

*\*Resultados tras un año de estudio; estadísticamente significativos*

Cabe mencionar a favor de la lorcaserina que en algunos estudios obtuvo resultados significativos en la reducción de presión arterial, lípidos y función renal

**LORCASERINA Y RIESGO CARDIOVASCULAR**

Lorcaserina cumple los criterios de seguridad cardiovascular de la FDA. En este estudio, se muestra que lorcaserina no se asocia con incrementos de riesgo cardiovascular con respecto a placebo. Los autores especifican que sólo obtuvieron significación estadística en este aspecto en el grupo de pacientes clasificados inicialmente con alto riesgo cardiovascu-

lar. Al analizar todos los pacientes (tabla 2), sea cual sea su riesgo inicial, aunque se reduzca el riesgo (0,3%), no es significativo ni clínica ni estadísticamente.

Cabe mencionar a favor de la lorcaserina que en algunos estudios obtuvo resultados significativos en la reducción de presión arterial, lípidos y función renal (7).

**Tabla 2.** Comparación del riesgo cardiovascular con lorcaserina y placebo

	Lorcaserina (N=6000)	Placebo (N=6000)	Reducción absoluta de riesgo
Muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus al final del estudio	6,1%	6,2%	0,1%
Muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, angina inestable o necesidad de revascularización coronaria	11,8%	12,1%	0,3%

*\*Resultados tras un año de estudio; estadísticamente significativos*

### EFFECTO EN HIPERTENSIÓN PULMONAR Y VALVULOPATÍAS

En 3270 pacientes se obtuvo un ecocardiograma al inicio y al año para evaluar la aparición o progresión de valvulopatías (según definiciones de la FDA). Además, se estudia los nuevos eventos o progresión de hipertensión pulmonar previa en 1638 pacientes. A pesar de

que parece que con lorcaserina los pacientes, aunque asintomáticos, tienden a tener nuevos eventos o progresión de valvulopatías o hipertensión pulmonar (tabla 3), no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos al respecto. Sería interesante hacer nuevos estudios para llegar a conclusiones sobre el efecto del medicamento sobre estas patologías.

**Tabla 3.** Incidencia de valvulopatías e hipertensión pulmonar con lorcaserina

	Lorcaserina*	Placebo*	Odds ratio (IC 95%)	Fracción etiológica
Valvulopatías *	30 / 1624	22 / 1646	1,39 (0,80-2,42)	0,28
Hipertensión pulmonar	13 / 813	8 / 825	1,66 (0,68-4,03)	0,40

\*Número de eventos/total de pacientes estudiados en un año de estudio. Se tienen en cuenta nuevos eventos y progresión de las valvulopatías o hipertensión pulmonar

### LORCASERINA EN PACIENTES DIABÉTICOS

A pesar de que la hipoglucemia ocurre ya de base, sobre todo en los pacientes diabéticos, se ha observado que aumenta significativamente el riesgo de hipoglucemia grave complicada (tabla 4), por lo que sí parece relevante clínicamente valorar este punto. Excepto un paciente, todos los eventos de este grado ocurrieron en pacientes diabéticos en tratamiento con sulfonilureas o insulina. Del mismo modo, en otro estudio (8) la lorcaserina demuestra reducir un 0,33% la hemoglobina glicosilada

(HbA1c) en diabéticos en un año, lo que, siendo estadísticamente significativo, no es clínicamente relevante.

En la tabla 4 podemos observar que un 30% de hipoglucemias severas y casi un 70% de los casos de hipoglucemia severa complicada se deben al grupo de lorcaserina. Habría que ver individualmente si se debe a la lorcaserina o al manejo de dosis de los medicamentos antidiabéticos.

**Tabla 4.** Incidencia de hipoglucemias con lorcaserina

	Lorcaserina (N=5995)	Placebo (N=5992)	Odds ratio	Fracción etiológica
Hipoglucemias	232	202	1,15	0,13
Leve	97	90	1,08	0,07
Moderado	100	93	1,08	0,07
Severo	22	15	1,47	0,32
Severo con complicaciones serias*	13	4	3,25	0,69
- Requiriendo hospitalización	11	2	5,51	0,82
- Riesgo para la vida/ _discapacitante	2	2	1	0
- Causando muerte	0	0	-	-

\* estadísticamente significativo

Por ello, en pacientes diabéticos habrá que valorar riesgos, además de hacer un seguimiento exhaustivo de los niveles glucémicos y de su medicación habitual si se les pauta lorcaserina. Sin embargo, aunque estadísticamente no

significativo, en pacientes con prediabetes o normoglucemia, la lorcaserina parece reducir el riesgo de contraer diabetes en comparación con placebo (19 y 23%, respectivamente) (8).

La lorcaserina demuestra reducir un 0,33% la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en diabéticos en un año, lo que, siendo estadísticamente significativo, no es clínicamente relevante

El manejo de pacientes con sobrepeso u obesidad es multidisciplinar debido a que este padecimiento se relaciona con aumento del riesgo cardiovascular y de padecer diabetes, enfermedades musculoesqueléticas e incluso algunos cánceres

Parece razonable que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) no dé su aprobación al fármaco. Para ello, tendría que demostrar ser similar o superior a los que ya existen y tener menos interacciones y riesgos

**INTERACCIONES Y PRECAUCIONES**

Según la ficha técnica (9), lorcaserina puede interactuar con muchos medicamentos, por lo que se requiere usarlo con precaución. Interacciona con medicamentos que afectan vías de la serotonina: antidepresivos como triptanos, inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAOs), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC) y otros medicamentos para tratar la pérdida de peso. Además, aumenta la exposición de medicamentos sustratos del CYP2D6, como metoprolol, ondansetron, paroxetina, propafenona, timolol o tramadol. Por último, también interacciona con medicamentos para tratar la dis-

función eréctil. Además, está contraindicado en pacientes con insuficiencia grave hepática o renal y en pacientes embarazadas.

**OTROS FÁRMACOS PARA LA REDUCCIÓN DE PESO**

En España, están aprobados 3 fármacos para reducir el peso, que se recogen en la tabla 5. Estos fármacos no tienen efectos adversos graves; destacan los síntomas gastrointestinales y cefaleas. Los tres parecen mejorar el control glucémico (10) e incluso mejorar el riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos en el caso de liraglutida (11). Sería interesante realizar estudios comparativos entre estos fármacos y lorcaserina para poder optimizar su uso.

**Tabla 5.** Fármacos para reducción del peso aprobados en España

Liraglutida	Análogo de GLP-1
Naltrexona/Bupropión	Agonista de los receptores opioides/ inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina
Orlistat	Inhibidor de lipasa intestinal

**CONCLUSIONES**

El manejo de pacientes con sobrepeso u obesidad es multidisciplinar debido a que este padecimiento se relaciona con aumento del riesgo cardiovascular y de padecer diabetes, enfermedades musculoesqueléticas e incluso algunos cánceres. Es importante resaltar la importancia de la modificación del estilo de vida, pues con ello se puede conseguir hasta un 5-10% de reducción de peso. Lamentablemente, esto no siempre es posible y necesitamos recurrir a fármacos o cirugía. Como veíamos antes, aunque la lorcaserina demuestra que, junto a dieta y ejercicio, puede ayudar a reducir el peso de los pacientes significativamente más que sólo modificando el estilo de vida, va a ayudar a reducir más de un 5% en 1 de cada 4 pacientes y más de un 10% en 1 de cada 10 pa-

cientes estudiados. No es tan relevante clínicamente, teniendo en cuenta que la reducción del riesgo cardiovascular ni es estadísticamente significativa ni tampoco tiene relevancia clínica. Además, hay que tener especial cuidado en pacientes diabéticos, que representan el 56,8% de la población estudiada, porque tienen riesgo de sufrir hipoglucemias severas. Muchos pacientes, asimismo, al ser pluripatológicos, también toman otros medicamentos que podrían interactuar con lorcaserina.

Por todo ello, parece razonable que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) no dé su aprobación al fármaco. Para ello, tendría que demostrar ser similar o superior a los que ya existen y tener menos interacciones y riesgos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, et al; CAMELLIA-TIMI 61 Steering Committee and Investigators. Cardiovascular safety of lorcaserin in overweight or obese patients. *N Engl J Med* 2018;379: 1107-17.
2. Pilitsi E, Farr OM, Polyzos SA, Perakakis N, Nolen-Doerr E, Papatheanasiou AE, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation. *Metabolism*. 2019; 92: 170-92.
3. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. [Online].; 2018 [cited 2018 noviembre 15].
4. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014; 129 (25 Suppl 2): S102-38.
5. Díez I, Martínez C, Sánchez-Santos R, Ruiz JC, Frutos MD, De la Cruz F., Torres AJ, en nombre de la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad y de las enfermedades metabólicas (SECO). Recomendaciones de la SECO para la práctica de la cirugía bariátrica y metabólica (Declaración de Vitoria-Gasteiz, 2015). *BMI* 2015; 5: 842-5.
6. EMA. Withdrawal of the marketing authorisation application for Belviq (lorcaserin). 2013.
7. Unamuno X, Frübeck G. Lorcaserin: balancing efficacy with potential risks. *Lancet* 2018; 392: 2239-40.
8. Bohula EA, Scirica BM, Inzucchi SE, et al; CAMELLIA-TIMI 61 Steering Committee Investigators. Effect of lorcaserin on prevention and remission of type 2 diabetes in overweight and obese patients (CAMELLIA-TIMI 61): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 2269-79.
9. [http://www.ispch.cl/sites/default/files/lorexan\\_10mg.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/lorexan_10mg.pdf). [Online]. [cited 2018 diciembre 1].
10. Benaigesa D, Pedro-Botet J, Flores-Le Rouxa JA, Climent E, Godaya Benaiges A. Pasado, presente y futuro de la farmacoterapia para la obesidad. *Clin Investig Arterioscler*. 2017; 29: 256-64.
11. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22.
12. Kjaergard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the BMJ. *BMJ* 2002; 325:249.
13. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017; 29 (S1): S3-S14.

# SOMA, un innovador sistema de liberación de medicamentos biológicos por vía oral

**El SOMA supera una de las barreras más problemáticas de los medicamentos biológicos: la administración por vía oral**

Los medicamentos biológicos son fármacos producidos por un sistema viviente. Si pensamos en la insulina, por ejemplo, esta se obtiene de manera recombinante, que significa poner el gen de la insulina en un plásmido bacteriano para que el microorganismo lo exprese y sintetice a través de su maquinaria biológica. Para que el medicamento final mantenga de manera reproducible sus características de actividad y calidad, es necesario controlar minuciosamente los parámetros de crecimiento y proceso de estos microorganismos.

Además de estos problemas, a nivel farmacéutico, los medicamentos biológicos sufren de otro impedimento. Estos fármacos son principalmente proteínas, como en el caso de las vacunas, y debido a sus características químicas sufren de baja estabilidad en medios acuosos y en particular en presencia de ácidos. Por eso, se suelen administrar por vía intravenosa o subcutánea, ya que si ingeridos por vía oral no aguantarían al pH gástrico. No obstante, la administración oral de medicamentos es la favorita para los pacientes, porque no necesita de agujas o de procedimientos dolorosos para su cumplimiento.

En un nuevo estudio estadounidense, los investigadores han diseñado y fabricado un nuevo dispositivo, llamado SOMA (*self-orienting millimeter-scale applicator*), que permitiría la administración de medicamentos biológicos por vía oral, garantizando su eficacia. El SOMA es un dispositivo constituido por una cáscara curva de policaprolactona (PCL) y una lámina de acero inoxidable en la funda. El PCL es un éster polimérico, generalmente utilizado para formas farmacéuticas de liberación modifica-

da. Este se hidroliza lentamente, protegiendo el dispositivo de su disolución instantánea. Además, el aparato tiene una forma peculiar; está inspirado por la carcasa de la tortuga leopardo, que por su forma permite al animal levantarse correctamente cuando se vuelca involuntariamente. En la misma manera, el SOMA, una vez ingerido, se dispone en la superficie del estómago manteniendo su eje.

El fármaco (insulina, en el caso de este estudio) está situado en una pequeña punta biodegradable (*millipost*) en el interior del SOMA, junto a óxido de polietileno de bajo peso molecular a alta presión. Eso permite cargar insulina a una concentración 100 veces más alta de su solubilidad en agua, además de garantizar su estabilidad por hasta 16 semanas. En cuanto entra una pequeña cantidad de agua en el SOMA, esta disuelve una mezcla de sacarosa e isomaltosa que libera un muelle en la parte alta del dispositivo. El muelle empuja la punta hasta la membrana gástrica y allí inyecta el fármaco, que se disuelve y puede llegar al torrente circulatorio.

En resumen, se trata de una administración gástrica diferente de la intestinal, que suele ser diana de las formas farmacéuticas gastroresistentes. Esta es una ventaja porque la absorción intestinal tiene mucha variabilidad debido a sus diferentes tiempos de vaciado. Como consecuencia, el SOMA permite un control fino y reproducible del tiempo de entrega del fármaco. Además, la pared gástrica no tiene nociceptores, se cura muy rápidamente y sin repercusión de pequeñas perforaciones, y es más espesa de la intestinal (4-6 mm contra 0.1-0.2 mm). Por eso resulta ser mejor diana

Coordinado por:

**Dr. Cristóbal de los Ríos**

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

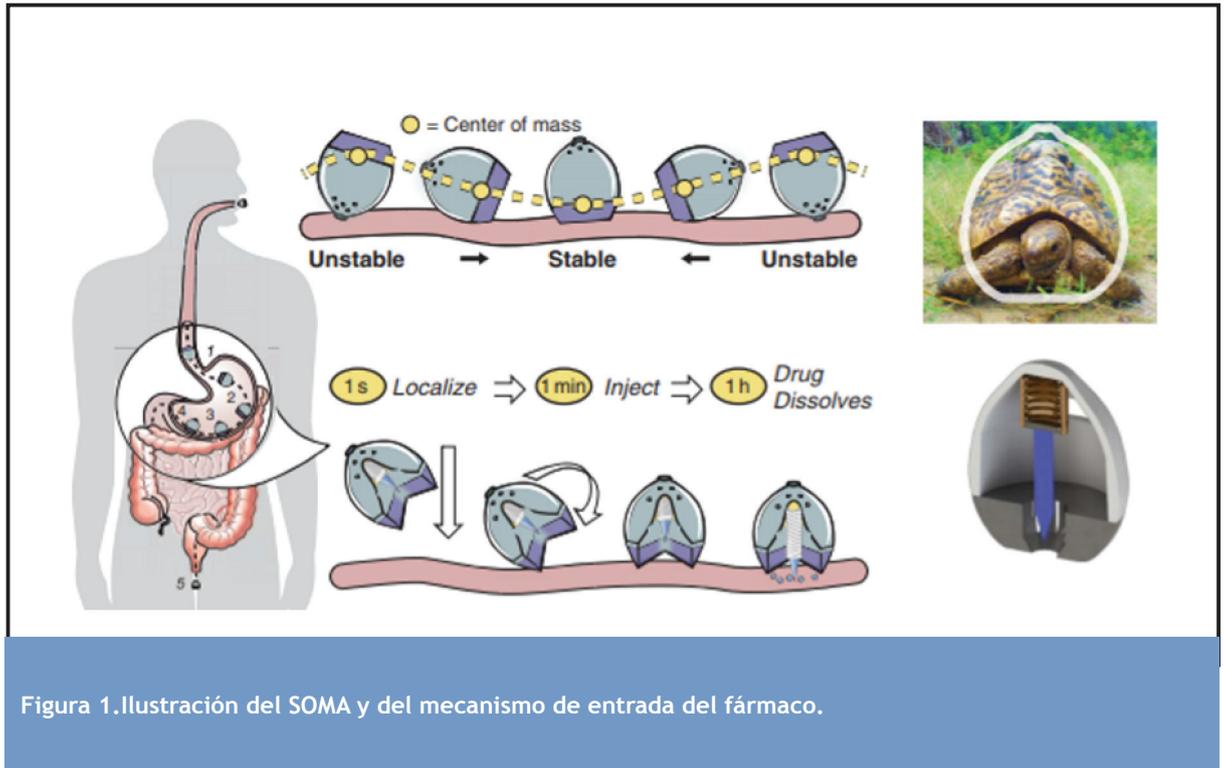


Figura 1. Ilustración del SOMA y del mecanismo de entrada del fármaco.

para la inserción del *millipost* y la inyección del fármaco. La eficacia y el mecanismo de funcionamiento del SOMA han sido comprobados en cerdos por vía endoscópica, donde también se ha visto que libera insulina por 30 horas, un largo periodo de tiempo que significaría menos administraciones y mejor cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes. El SOMA no solo ha demostrado su eficacia en la administración de insulina, sino que también abre

nuevas posibilidades para la administración de otros medicamentos biológicos, superando una de las barreras más problemáticas hasta ahora de este ámbito: la administración por vía oral de fármacos inestables a las condiciones fisiológicas

*Francesco Calzaferri*  
*Instituto Teófilo Hernando*  
*Universidad Autónoma de Madrid*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abramson A et al. (2019) An ingestible self-orienting system for oral delivery of macromolecules. *Science* 363: 611-615.

## *Vitamina D: casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría*

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 19 de marzo de 2019  
Referencia: MUH (FV), 2/2019

**Es bien conocido que los medicamentos que contienen vitamina D pueden producir hipercalcemia**

**estos casos están relacionados con errores que se pueden producir tanto en la prescripción, como en la dispensación o en la administración del medicamento**

Con el fin de evitar casos graves de hipercalcemia en pediatría y en pacientes adultos debidos a sobredosificación, la AEMPS recuerda las presentaciones disponibles para cada grupo y recomienda:

A los prescriptores:

- Seleccionar para cada situación la presentación del medicamento adecuada, asegurándose de que en la receta quedan anotadas con claridad la dosis por toma y la frecuencia de administración.
- Explicar a los pacientes/padres la pauta de administración y los síntomas derivados de la sobredosis de vitamina D.

A los farmacéuticos:

- Comprobar la presentación y pauta posológica y revisar con los padres/pacientes dicha pauta para asegurar su correcta comprensión

Es bien conocido que los medicamentos que contienen vitamina D pueden producir hipercalcemia. A pesar de ello siguen notificándose al Sistema Español de Farmacovigilancia casos graves debidos a la sobredosificación de medicamentos que contienen una forma de vitamina D como único principio activo.

Concretamente, los casos notificados se relacionan con sobredosificación de preparados con colecalciferol en niños y calcifediol en adultos. Según los datos disponibles en las notificaciones, estos casos están relacionados con errores que se pueden producir tanto en la prescripción, como en la dispensación o en la administración del medicamento.

### **CASOS DE HIPERCALCEMIA EN PEDIATRÍA**

Se han notificado casos graves de hipercalcemia en recién nacidos y lactantes, asociados a la utilización de colecalciferol. En todos estos casos se habían administrado a los niños do-

sis diarias muy superiores a las recomendadas para prevenir el déficit de vitamina D. Llama la atención que en algunos casos se utilizaba una presentación para adultos, no autorizada para su uso en pediatría.

Se recuerda que, para su uso en pediatría, colecalciferol como monofármaco está comercializado como:

- Gotas orales para administración diaria: Deltius® y Thorens® 10.000 UI/ml (1 gota contiene 200 UI); Vitamina D3 Kern Pharma 2.000 UI/ml (3 gotas ó 0,1 ml contienen 200 UI).
- Ampollas bebibles para administración cada 6-8 semanas según la edad del niño: Videsil® 25.0000 UI solución oral. Su uso debe reservarse para aquellos casos en los que no es posible la administración diaria.

Por otra parte, se dispone de soluciones orales de Deltius® y Thorens® en frascos unidosis de 2,5 ml,

**Se han notificado casos graves de hipercalcemia en adultos. En todas las ocasiones el paciente había utilizado una pauta de administración con una mayor frecuencia de dosificación que la recomendada en la ficha técnica del producto.**

que contienen 25.000 UI y no están indicadas para niños; sólo están indicadas para adultos debido a su alta concentración.

#### **CASOS DE HIPERCALCEMIA EN ADULTOS**

Se han notificado casos graves de hipercalcemia en adultos asociados a la administración de calcifediol (comercializado como Hidroferol®). En todas las ocasiones el paciente había utilizado una pauta de administración con una mayor frecuencia de dosificación que la recomendada en la ficha técnica del producto.

La disponibilidad comercial de diversas presentaciones de calcifediol para adultos (Hidroferol®), que tienen pautas de administración diferentes (diaria, semanal, mensual o única) pueden contribuir a la aparición de estos errores con daño para el paciente. En particular, los errores más frecuentes se han debido a la utilización diaria de presentaciones que deben pautarse solamente una vez al mes.

Como recordatorio, se incluyen a continuación las presentaciones comercializadas de calcifediol para adultos (Hidroferol®):

- Administración diaria: Hidroferol® gotas orales: 6000 UI/ml (25 gotas) (240 UI/gota).
- Administración mensual: Hidroferol® 0,266 mg cápsulas y solución oral: 16.000 UI por cápsula ó ampolla bebible.
- Administración única: Hidroferol® choque 3 mg solución oral: 180.000 UI por ampolla bebible.

La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios:

#### **Médicos prescriptores:**

- Seleccionar la presentación del medicamento adecuada para cada situación.

- Asegurarse de que en la receta aparecen anotados con claridad tanto la presentación, como la dosis por toma y la frecuencia de administración. Confirmar que se está administrando correctamente el producto en las visitas médicas sucesivas.
- En el caso de recién nacidos y lactantes: explicar con claridad a los padres, tutores o cuidadores la pauta de administración del medicamento prescrito y asegurarse de que se ha entendido correctamente.
- En el caso de adultos: explicar con claridad a los pacientes la pauta de administración del medicamento prescrito, haciendo especial hincapié en la frecuencia de administración del mismo, asegurándose de que el paciente la comprende.
- Explicar los riesgos derivados de la sobredosis de vitamina D e instruir acerca de los síntomas sugestivos de la misma.

#### **Farmacéuticos:**

- Comprobar que la presentación y la frecuencia de administración son adecuadas para la situación, antes de la dispensación.
- En el momento de la dispensación, revisar con los padres/pacientes que conocen con exactitud la pauta posológica prescrita.

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

## *Uso de elvitegravir/cobicistat durante el embarazo: riesgo de fracaso terapéutico y transmisión de la infección VIH de madre a hijo*

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 26 de marzo de 2019  
Referencia: MUH (FV), 3/2019

**Elvitegravir (actúa impidiendo la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) del VIH-1 en el ADN genómico del huésped con el consiguiente bloqueo de la formación de provirus del VIH-1 y de la propagación de la infección viral)**

Un estudio realizado en mujeres embarazadas ha mostrado una menor exposición a elvitegravir y a cobicistat durante el segundo y tercer trimestre del embarazo en comparación con el periodo posparto. Esto podría provocar fracaso virológico y mayor riesgo de transmisión de la infección por VIH de la madre al hijo.

Se recomienda:

- No iniciar tratamiento con elvitegravir/cobicistat durante el embarazo.
- Cambiar a un tratamiento alternativo en caso de embarazo

Elvitegravir es un antiretroviral inhibidor de la integrasa (actúa impidiendo la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) del VIH-1 en el ADN genómico del huésped con el consiguiente bloqueo de la formación de provirus del VIH-1 y de la propagación de la infección viral) indicado, en combinación con otros antiretrovirales, para el tratamiento de la infección por el VIH-1. Se encuentra actualmente comercializado formando parte de dos combinaciones a dosis fijas: Genvoya® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) y Stribild® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxil).

Cobicistat inhibe selectivamente la actividad de la isoenzima CYP3A del citocromo P450, potenciando la exposición sistémica a sustratos del CYP3A (como elvitegravir) que tienen una biodisponibilidad oral limitada y una semivida corta.

Recientemente, el análisis de los datos farmacocinéticos procedentes del estudio IMPAACT P1026s (International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials) ha mostrado en mujeres embarazadas una menor exposición a cobicistat y elvitegravir durante el segundo

(2T) y tercer trimestre (3T) del embarazo en comparación con el periodo posparto.

El IMPAACT P1026s es un estudio en curso, prospectivo en el que se reclutaron mujeres infectadas por el VIH, embarazadas de 20 semanas o más, a las que se les administraba una vez al día elvitegravir y cobicistat en combinación con emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato (Stribild®) o tenofovir alafenamida (Genvoya®).

En relación con el periodo posparto, los datos del estudio muestran:

- Elvitegravir: la concentración máxima diaria no fue significativamente diferente en el 2T; en el 3T fue un 28% inferior, estadísticamente significativa. Las concentraciones a las 24 horas tras la dosis fueron significativamente inferiores: un 81% en el 2T y un 89% en el 3T.
- Cobicistat: la concentración máxima diaria fue significativamente inferior: un 28% en el 2T y un 38% en el 3T. Las concentraciones a las 24 horas tras la dosis también fueron significativamente inferiores: un 60% en el 2T y un 76% en el 3T.

- El porcentaje de mujeres con supresión viral (definido en el estudio como ARN del VIH-1 <50 copias/ml) en el 2T, 3T y posparto fue de 76.5%, 92.3% y 76% respectivamente. No se observó correlación entre la supresión viral y la exposición a elvitegravir.
- No iniciar tratamiento con elvitegravir/cobicistat durante el embarazo.
- Cambiar a un régimen terapéutico alternativo en caso de embarazo.

En base a estos datos y teniendo en cuenta que la reducción de la exposición a elvitegravir podría provocar fracaso virológico y mayor riesgo de transmisión de la infección por VIH de la madre al hijo, la AEMPS recomienda:

Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos con elvitegravir y cobicistat (que pueden consultarse en el Centro de Información online de medicamentos de la AEMPS) se actualizarán para incorporar esta nueva información de seguridad.

## *Soluciones de Hidroxietil-Almidón (HEA): inicio del programa de acceso controlado*

Información para profesionales sanitarios. Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 28 de marzo de 2019. Referencia: MUH (FV), 4/2019

**Únicamente podrán prescribir estos medicamentos los médicos que hayan realizado una sesión informativa online**

Como continuación de la nota informativa MUH (FV) 12/2018, la AEMPS informa sobre la implantación del programa de acceso controlado para las soluciones de HEA con fecha 16 de abril de 2019.

A partir de esta fecha, el suministro de estos medicamentos se realizará únicamente a los hospitales/centros sanitarios validados y únicamente podrán prescribir estos medicamentos los médicos que hayan realizado una sesión informativa online.

Se recuerda además a los profesionales sanitarios la obligación de seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas, establecidas en sus fichas técnicas.

La AEMPS ha venido informando de las restricciones en las condiciones de uso autorizadas para las soluciones de HEA debido al incremento de riesgo de insuficiencia renal y de mortalidad en ciertos pacientes y de la decisión de mantener estos medicamentos comercializados bajo un programa de acceso controlado (ver notas informativas MUH (FV) 18/2013, MUH (FV) 29/2013, MUH (FV) 1/2018 y MUH (FV) 12/2018).

Este programa se pondrá en marcha el próximo 16 de abril y su objetivo fundamental es asegurar que los médicos que prescriben es-

tos medicamentos conocen las condiciones de uso autorizadas, especialmente sus contraindicaciones, indicación autorizada, así como la dosificación y duración de tratamiento recomendadas.

Para ello, los médicos potenciales prescriptores deberán confirmar que han realizado una sesión informativa on-line sobre los aspectos anteriormente mencionados (validación del médico) para poder utilizar estos medicamentos. Asimismo, será necesario que cada centro sanitario tenga un responsable del PAC (validación del centro) para que los laboratorios

titulares de la autorización de soluciones de HEA puedan suministrarle estos medicamentos.

### 1. Fecha efectiva de inicio del Programa de Acceso Controlado

El PAC entrará en vigor el 16 de abril de 2019. A partir de esta fecha, hospitales, centros sanitarios y médicos no podrán adquirir y/o prescribir soluciones de HEA sin estar validados en el PAC.

### 2. Validación del médico - Sesión informativa

Todos los médicos que vayan a prescribir soluciones de HEA después del 16 de Abril de 2019, deberán completar la sesión informativa obligatoria que informa sobre los riesgos y las condiciones autorizadas de uso, cuyo contenido está disponible en línea en la siguiente dirección: <https://academy.esahq.org/volumetherapy>.

Una vez realizado, el médico recibirá por correo electrónico un certificado de que ha recibido la información necesaria para la correcta prescripción.

Los servicios del hospital que utilicen o prevean utilizar estos medicamentos colaborarán para que todo su personal médico haya recibido su validación.

### 3. Validación del hospital/centro sanitario – Coordinador del PAC

Cada centro sanitario designará un profesional sanitario que coordine este programa. El coordinador se responsabilizará de facilitar la información sobre el programa de acceso controlado y la necesidad de realizar la sesión informativa a los servicios que utilicen estos medicamentos, trabajando de forma coordinada con el Servicio de Anestesia y Reanimación, el Servicio de Farmacia Hospitalaria y el Servicio de Farmacología Clínica.

Asimismo, organizará la sistemática para que el servicio de farmacia del centro conozca los servicios clínicos en los que existen médicos validados para prescribir estos medicamentos.

Además, debe firmar y enviar a los laboratorios titulares por correo electrónico (hea@pac-es.es) una carta estándar por la que se compromete a desarrollar las actividades indicadas anteriormente. Este es un requisito indispensable para el suministro de estos medicamentos a partir del próximo 16 de abril.

Una vez recibida, se podrán suministrar los medicamentos con HEA al hospital/centro sanitario.

La carta estándar de compromiso la facilitarán los laboratorios titulares a la Gerencia del hospital/centro sanitario; también podrá descargarse de la página web de la AEMPS (sección CIMA).

Será responsabilidad de los servicios clínicos/médicos prescriptores el uso de las soluciones de HEA dentro de las condiciones de uso autorizadas.

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.

Los servicios del hospital que utilicen o prevean utilizar estos medicamentos colaborarán para que todo su personal médico haya recibido su validación

Cada centro sanitario designará un profesional sanitario que coordine este programa

### Referencias

1. **Comisión Europea: Decisión de ejecución de la Comisión de 17.7.2018 y anexos, relativa a las autorizaciones de comercialización de los medicamentos para uso humano que contienen la sustancia activa «hidroxietilalmidón (HEA), soluciones para perfusión». Disponible en: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho26498.htm>**

## *Publicación de información de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos*

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 9 de abril de 2019  
Referencia: MUH (FV), 5/2019

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) pone a disposición del público, a través de su página web, información sobre los casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano notificados en España.

**Una reacción adversa es una respuesta nociva y no intencionada a un medicamento y todos los medicamentos pueden producirlas, con mayor o menor frecuencia**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publica en su página web información sobre los casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano registrados en la base de datos española de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (FEDRA) desde 1983. La actualización de los datos se realizará trimestralmente.

Esta información se pone a disposición de los profesionales sanitarios y demás ciudadanos dando cumplimiento a lo que indica la legislación y como ejercicio de transparencia, ya que gracias a su colaboración se dispone de estos datos.

Cuando un ciudadano o un profesional sanitario notifica una sospecha de reacción adversa a través del sistema de notificación espontánea, estos datos se registran en una base de datos denominada FEDRA. A través de un análisis adecuado de los mismos se contribuye a un mejor conocimiento de la seguridad de los medicamentos tras su comercialización. Es preciso leer detenidamente la información que se aporta en la página web para su correcta interpretación.

El informe muestra el número total de casos notificados por grupos de edad y por sexo del paciente, así como la distribución de los casos

por reacción adversa tanto por términos médicos agrupados como por términos médicos más concretos. Además de los datos globales, también se puede consultar por el principio activo que contienen los medicamentos disponibles en España.

Debe tenerse en cuenta que:

- La información que se muestra no debe utilizarse para tomar decisiones sobre si se debe cambiar o suspender un tratamiento, ya que sólo se trata de casos en los que se sospecha que el medicamento puede estar relacionado.
- Las sospechas de reacciones adversas que se muestran pueden ser reacciones adversas ya conocidas para el medicamento y estar descritas en su ficha técnica y en el prospecto ([www.aemps.gob.es/cima](http://www.aemps.gob.es/cima))
- Una reacción adversa es una respuesta nociva y no intencionada a un medicamento y todos los medicamentos pueden producirlas, con mayor o menor frecuencia.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a través del formulario electrónico disponible en [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es) o de cualquier otro medio puesto a disposición por los centros autonómicos de farmacovigilancia.

## *Alemtuzumab (Lemtrada®): restricciones de uso provisionales por motivos de seguridad*

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 12 de abril de 2019  
Referencia: MUH (FV), 6/2019

**Alemtuzumab (Lemtrada®) es un anticuerpo monoclonal autorizado desde 2013, para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR)**

**Recientemente, en la revisión periódica de los datos de seguridad de alemtuzumab, se han identificado casos de reacciones adversas graves de tipo cardiovascular y otras mediadas inmunológicamente, algunos de ellos mortales**

- Debido a la aparición de casos graves de reacciones adversas cardiovasculares y de mecanismo inmunológico relacionadas con el uso de alemtuzumab (Lemtrada®), se ha iniciado una revisión del balance beneficio-riesgo en sus indicaciones autorizadas.
- Como medida temporal mientras se realiza esta revisión, se ha restringido la indicación de alemtuzumab y se recomienda a los profesionales sanitarios la monitorización antes y durante la perfusión del medicamento, así como durante todo el tratamiento.

Alemtuzumab (Lemtrada®) es un anticuerpo monoclonal autorizado desde 2013, para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética (ver ficha técnica de Lemtrada).

Recientemente, en la revisión periódica de los datos de seguridad de alemtuzumab, se han identificado casos de reacciones adversas graves de tipo cardiovascular y otras mediadas inmunológicamente, algunos de ellos mortales.

La gravedad de los casos identificados ha motivado el inicio de una revisión detallada de la información disponible a nivel europeo, con el fin de determinar si es necesario modificar las condiciones en las que este medicamento está autorizado (procedimiento de arbitraje europeo).

Mientras esta revisión se lleva a cabo, se han adoptado medidas provisionales restringiendo la indicación autorizada para tratamientos que se inicien a partir de ahora a:

“Pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido, al menos, dos

tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) o para los que el tratamiento con cualquier otro TME esté contraindicado o no sea adecuado”.

Para los pacientes actualmente en tratamiento con alemtuzumab, se recomienda la monitorización de las constantes vitales antes y durante la perfusión intravenosa del medicamento. En caso de observarse cambios clínicamente significativos en las mismas, es necesario suspender la perfusión y vigilar al paciente. Además, debe evaluarse la función hepática antes y durante el tratamiento con alemtuzumab; en el caso de aparición de síntomas clínicos o valores analíticos alterados, solo se debe readministrar el medicamento tras una cuidadosa valoración.

Los pacientes que durante el tratamiento desarrollen signos relacionados con la activación inmunológica deben ser evaluados inmediatamente y descartar la posible aparición de linfocitosis hemofagocítica.

Los casos identificados están relacionados con las siguientes reacciones adversas:

- Condiciones de tipo inmunológico: daño hepático incluyendo elevación de transaminasas y hepatitis autoinmune, en algu-

nos casos con desenlace mortal, así como linfocitosis hemofagocítica. Esta última puede aparecer desde unos meses hasta cuatro años después del inicio del tratamiento con alemtuzumab.

- Reacciones adversas cardiovasculares con una relación temporal estrecha con la perfusión de alemtuzumab (entre 1 y 3 días tras la misma): casos de hemorragia pulmonar alveolar, infarto de miocardio, ic-tus (isquémico y hemorrágico), disección arterial cervicocéfálica.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- En el caso de nuevos tratamientos con alemtuzumab, seguir estrictamente la indicación ahora restringida indicada anteriormente.
- En los pacientes en tratamiento:
  - Monitorizar las constantes vitales antes y durante la perfusión de alemtuzumab. En el caso de aparición de cambios clínicamente significativos, suspender la perfusión.

- Monitorizar la función hepática durante el tratamiento. En caso de aparición de sintomatología o valores analíticos alterados, valorar cuidadosamente la readministración del medicamento.
- Evaluar con urgencia a los pacientes que desarrollen sintomatología que pudiera estar relacionada con linfocitosis hemofagocítica.
- Informar a los pacientes tratados con alemtuzumab sobre los signos y síntomas de daño hepático, enfermedad cardiovascular o linfocitosis hemofagocítica para que en caso de su aparición busquen atención médica inmediata.

Esta nueva información de seguridad se incorporará próximamente a la ficha técnica y el prospecto de Lemtrada.

La AEMPS comunicará a los profesionales sanitarios las conclusiones de la revisión en marcha o cualquier nueva información relevante relacionada con este asunto.

## *Ácido desoxicólico (Belkya®): riesgo de necrosis en el lugar de inyección del producto*

Se han notificado casos de necrosis (incluida necrosis arterial) en el lugar de inyección, alrededor de la zona de tratamiento submentoniana en pacientes tratados con ácido desoxicólico.

Belkya debe inyectarse en la zona media del tejido adiposo subcutáneo preplatismal en la región submentoniana. Se debe evitar la inyección intradérmica, intramuscular o intravascular.

Una técnica de inyección incorrecta puede aumentar el riesgo de ulceración cutánea o necrosis.

Si se produce ulceración o necrosis en el lugar de inyección, nunca se deberá volver a administrar Belkya.

**Belkyra (ácido desoxicólico) está indicado para el tratamiento de la convexidad o plenitud de moderada a grave asociada con la grasa submentoniana en adultos, cuando la presencia de grasa submentoniana tiene un impacto psicológico importante en el paciente**

Belkyra (ácido desoxicólico) está indicado para el tratamiento de la convexidad o plenitud de moderada a grave asociada con la grasa submentoniana en adultos, cuando la presencia de grasa submentoniana tiene un impacto psicológico importante en el paciente.

Durante el periodo post-comercialización de Belkyra se han notificado casos de ulceración y necrosis (algunos de ellos graves, entre los que se incluyen casos de necrosis arterial) en el lugar de inyección del producto. En la mayoría de los casos se puso de manifiesto que la aparición de los primeros síntomas/necrosis tuvo lugar dentro de la primera semana tras la administración.

En algunos de estos casos, la aplicación de una técnica de inyección incorrecta (por ejemplo inyección superficial, inyección intravascular o no utilización de una plantilla de marcaje) pudo jugar un papel en la aparición de las lesiones mencionadas.

Se debe inyectar Belkyra en la zona media del tejido adiposo subcutáneo preplatismal en la región submentoniana. Se debe evitar la inyección intradérmica, intramuscular o intravascular. No se debe extraer la aguja de la grasa subcutánea durante la inyección, ya que esto podría aumentar el riesgo de exposición intradérmica y de potencial ulceración cutánea y necrosis. Si se produce ulceración o necrosis en el lugar de inyección, nunca se deberá volver a administrar Belkyra.

Se actualizará la información de producto (ficha técnica y prospecto) y se elaborará material informativo de seguridad (información sobre prevención de riesgos) para incluir toda esta nueva información.

Sólo deben administrar Belkyra médicos con formación, experiencia en el tratamiento y conocimientos adecuados de la anatomía submentoniana. En los países en los que la normativa lo permita, Belkyra puede ser administrado por profesionales sanitarios con formación adecuada, bajo la supervisión de un médico.

## *Biotina: interferencia en las pruebas de laboratorio*

**La biotina está indicada en la profilaxis y tratamiento de la deficiencia de la misma**

La biotina está indicada en la profilaxis y tratamiento de la deficiencia de la misma (dosis de 30 µg a 10 mg por día), tratamiento del déficit múltiple de carboxilasa dependiente de biotina (dosis de 5 a 10mg por día), prevención de daños en la piel, cabello y uñas (30 µg por día) y en terapia de reemplazo de vitaminas en nutrición parenteral (dosis según niveles de la vitamina en el organismo).

Se ha observado una potencial interferencia en los test de laboratorio con los productos de administración oral que contienen  $\geq 150$  µg de biotina por dosis y productos parenterales con  $\geq 60$  µg por dosis. La interferencia potencia el riesgo de obtener resultados falsos en inmunoensayos que involucran un reactivo biotinilado (es decir, inmunoensayos que utilizan la interacción estreptavidina-biotina).

El riesgo de interferencia es mayor en niños y pacientes con insuficiencia renal y se incrementa con dosis altas de biotina.

Al interpretar las pruebas de laboratorio, se debe tener en cuenta la posible interacción, especialmente si existe una falta de coherencia con la presentación clínica, por ejemplo, en los resultados de las pruebas de tiroides que simulan una enfermedad de Graves en pacientes asintomáticos que ingieren biotina o en los falsos negativos de las pruebas de troponina realizadas a pacientes con infarto de miocardio. Por esta razón, en los casos de que se sospeche de la posible interferencia, deben emplearse pruebas alternativas siempre que estén disponibles y consultar al personal de laboratorio cuando se soliciten pruebas de laboratorio en pacientes que ingieren biotina.

## Canaglifocina, dapaglifocina, empaglifocina: riesgo de gangrena de Fournier (fascitis necrotizante perineal)

**Se han notificado casos de gangrena de Fournier asociados a toda la clase de iSGLT2**

Los inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) están indicados para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Actualmente en España se encuentran comercializados los siguientes medicamentos con iSGLT2:

- Con canagliflozina: Invokana®.
- Con canagliflozina y metformina: Vokanamet®.
- Con dapagliflozina: Edistride® y Forxiga®.
- Con dapagliflozina y metformina: Xigduo® y Ebymect®.
- Con empagliflozina: Jardiance®.
- Con empagliflozina y metformina: Synjardy®.
- Con empagliflozina y linagliptina: Glyxambi®.

Se han notificado casos de gangrena de Fournier asociados a toda la clase de iSGLT2. Aunque la diabetes mellitus constituye *per se* un factor de riesgo para el desarrollo de este tipo de gangrena, algunos de los casos notificados se consideran posiblemente relacionados con el uso de iSGLT2.

La gangrena de Fournier ocurre casi exclusivamente en varones. Sin embargo, en asociación con los iSGLT2 también han sido notificados casos en mujeres.

La gangrena de Fournier es una infección rara pero grave y potencialmente mortal para el paciente. La infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la aparición de la fascitis necrotizante.

Indique a los pacientes que busquen atención médica urgente si experimentan dolor intenso, aumento de la sensibilidad a la palpación, eritema o hinchazón en el área genital o perineal acompañado de fiebre o malestar general.

Ante la sospecha de gangrena de Fournier, interrumpa la administración del iSGLT2 e instaure inmediatamente el tratamiento que corresponda (incluyendo antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

## ▼ Adalgur (tiocolchicósido y paracetamol): riesgo de genotoxicidad

**Estudios pre-clínicos indican que existe riesgo de genotoxicidad asociado a la administración sistémica de tiocolchicósido**

Hallazgos en estudios preclínicos indican que existe riesgo de genotoxicidad asociado a la administración sistémica de tiocolchicósido. Estudios no clínicos han puesto de manifiesto la inducción de aneuploidía por uno de los metabolitos del tiocolchicósido a concentraciones cercanas a las observadas en pacientes humanos que tomaban la dosis máxima recomendada por vía oral (8 mg dos veces al día).

La aneuploidía es un factor de riesgo conocido para teratogenicidad, embriofetotoxicidad/aborto espontáneo y alteración de la fertilidad masculina, así como un factor de riesgo potencial para el desarrollo de cáncer. El riesgo aumenta con la exposición a largo plazo de este principio activo.

**El uso de tiocolchicósido está contraindicado en el embarazo, la lactancia y en mujeres con capacidad de gestación que no utilicen un método anticonceptivo eficaz**

El uso de tiocolchicósido está contraindicado en el embarazo, la lactancia y en mujeres con capacidad de gestación que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.

Al objeto de evitar un posible embarazo y el consiguiente riesgo para el feto, las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras toman el medicamento.

Por último, se recuerda a los profesionales sanitarios que el uso del tiocolchicósido por vía sistémica está indicado exclusivamente

para el tratamiento coadyuvante a corto plazo de las contracturas musculares dolorosas de patología espinal en adultos y adolescentes a partir de los 16 años de edad. Se deberán respetar en todo momento las dosis diarias máximas, así como la duración del tratamiento recomendadas (16 mg al día durante 7 días como máximo por vía oral).

Se dispone de materiales informativos sobre seguridad para profesionales sanitarios y para pacientes que pueden consultarse en el siguiente enlace: <https://cima.aemps.es/cima/materiales.do> (información sobre prevención de riesgos de tiocolchicósido).

*Belimumab (▼ Benlysta): incremento del riesgo de episodios psiquiátricos graves (depresión, ideación/comportamiento suicida o autolesión)*

**Se ha observado en ensayos clínicos un incremento del riesgo de episodios psiquiátricos graves (depresión, ideación/comportamiento suicida, suicidio o autolesión) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en tratamiento con belimumab más tratamiento estándar**

Belimumab está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad a pesar del tratamiento estándar.

Se ha observado en ensayos clínicos un incremento del riesgo de episodios psiquiátricos graves (depresión, ideación/comportamiento suicida, suicidio o autolesión) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en tratamiento con belimumab más tratamiento estándar. Esto incluye los resultados obtenidos recientemente en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (BEL115467), de un año de duración, llevado a cabo en 4.003 pacientes con LES.

A petición de las autoridades reguladoras, se realizó en la fase de post-comercialización, un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo (BEL115467) con el objetivo de evaluar la mortalidad por cualquier causa, así como una serie de acontecimientos adversos preestablecidos de interés especial, entre estos, ciertos episodios psiquiátricos graves. El estudio está actualmente en curso. En este estudio no se ex-

cluyó a pacientes con antecedentes clínicos de trastornos psiquiátricos/trastornos del estado de ánimo.

Los datos obtenidos a un año se han conocido recientemente y muestran un incremento del riesgo de acontecimientos adversos graves en pacientes tratados con Benlysta en comparación con pacientes tratados con placebo en cuanto a depresión (0.3% vs 0.1%), ideación/comportamiento suicida o autolesión (0.7% vs 0.2%).

Antes de iniciar el tratamiento con Benlysta, los prescriptores deberán evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión, ideación/comportamiento suicida o autolesión de cada paciente, considerando su historial médico y su estado psiquiátrico actual. También se debe vigilar durante el tratamiento en todos los pacientes la aparición de nuevos signos asociados a estos riesgos.

Los prescriptores deben advertir a los pacientes/cuidadores que busquen inmediatamente asistencia médica en caso de que el paciente experimente depresión/empeoramiento de la depresión, ideación/comportamiento suicida o autolesión.

## *Tofacitinib (▼Xeljanz): aumento del riesgo de embolismo pulmonar y mortalidad*

Xeljanz (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de:

- La artritis reumatoide (AR) y la artritis psoriásica (APs), en combinación con metotrexato (en el caso de la indicación de AR, tofacitinib puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento con metotrexato no sea adecuado). En ambos casos la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día.
- La colitis ulcerosa (CU). En este caso la dosis recomendada es de 10 mg dos veces al día durante las primeras 8 semanas de tratamiento (fase de inducción), seguida de 5 mg dos veces al día (fase de mantenimiento).

El A3921133 es un ensayo clínico abierto para evaluar la seguridad de tofacitinib 5 mg dos veces al día y de tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con un anti-TNF en pacientes con AR. Este estudio, que constituye un requerimiento de las agencias reguladoras de medicamentos, fue diseñado para evaluar el riesgo de acontecimientos cardiovasculares con tofacitinib en pacientes de 50 años de edad o mayores que tuvieran al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, como por ejemplo: ser fumador; tener hipertensión o hipercolesterolemia; padecer diabetes mellitus; tener antecedentes, personales de infarto de miocardio o familiares de enfermedad coronaria; presentar AR con afectación extra-articular. Todos los pacientes que se incluyeron en el estudio recibían tratamiento de base con dosis estables de metotrexato.

En una revisión preliminar de los datos del estudio A3921133, un comité externo de monitorización de datos de seguridad observó una diferencia estadística y clínicamente relevante en la incidencia de embolismo pulmonar (EP) en el grupo de tratamiento con tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con el

grupo control activo con anti-TNF. La incidencia global por persona/año en el grupo de tofacitinib 10 mg dos veces al día es más de 5 veces superior a la del grupo control de anti-TNF y aproximadamente 3 veces mayor a la observada en otros estudios dentro del programa clínico de tofacitinib. Además, la mortalidad debida a cualquier causa en el grupo de tofacitinib 10 mg dos veces al día fue superior a la de los grupos de tofacitinib 5 mg dos veces al día y de anti-TNF.

A la vista de lo anterior, Pfizer está modificando el estudio A3921133 para que los pacientes en tratamiento con tofacitinib 10 mg dos veces al día pasen a tomar tofacitinib 5 mg dos veces al día durante el periodo que reste del estudio. En la Unión Europea no está autorizada la dosis de 10 mg dos veces al día de tofacitinib para el tratamiento de la AR.

Por ello se recuerda que la dosis autorizada para tofacitinib para la indicación de AR es de 5 mg dos veces al día. Además, en todos los pacientes en tratamiento con tofacitinib, independientemente de la indicación para la cual haya sido instaurado el medicamento, deberán monitorizarse los signos y síntomas relacionados con el EP. Asimismo, se recomendará a los pacientes que en caso de aparición de síntomas sugestivos soliciten atención médica de inmediato.

**La mortalidad debida a cualquier causa en el grupo de tofacitinib 10 mg dos veces al día fue superior a la de los grupos de tofacitinib 5 mg dos veces al día y de anti-TNF**

**se recuerda que la dosis autorizada para tofacitinib para la indicación de AR es de 5 mg dos veces al día**

## Errores de medicación por problemas en la interpretación de la prescripción y uso de abreviaturas

### CARACTERÍSTICAS DEL ERROR

Durante el período 1 enero al 30 de junio de 2018, se han recibido en el Portal de Uso Seguro de Medicamentos 237 errores de medicación (EM) con causa en los problemas en la interpretación de la prescripción y el uso de abreviaturas, de los que en 17 ocasiones se produjo daño al paciente.

En cuanto a la distribución por ámbito asistencial, 124 (52%) se notificaron desde Atención Primaria, 85 (36%) desde Atención Hospitalaria, 24 (10%) desde la Red de Farmacias Centinela y 4 (2%) desde los Centros Sociosanitarios. Según el origen del error, para los 17 casos (7,17%) con daño al paciente: 8 se produjo en la administración por el paciente, 4 en la prescripción, 4 en la administración por profesionales sanitarios y 1 en la dispensación.

### Algunos de los casos con daño al paciente:

- Paciente al que se prescribe fentanilo intranasal una dosis de 400 mcg para dolor irruptivo y se estaba administrando, por error, cuatro dosis (1.600 mcg). Parece ser, que confundió la indicación de realizar “4 pulsaciones para purgar el sistema” con la dosificación que se debía administrar. El paciente presentó un cuadro de neurotoxicidad con confusión y delirium.

- Paciente al que se prescribe Terbasmin® TH cada 6 horas “si presenta pitos o fatiga”, pero lo interpreta, por error, como pauta de tratamiento de mantenimiento, sin leer «si pitos o fatiga». Presentó palpitaciones y malestar general.
- Paciente al que se prescribe 10 mg de metadona solución oral 10 mg/ml (1%) y el profesional en lugar de administrar 10 mg le administra, por error, 100 mg; es decir, se le administró 10 ml en lugar de 1 ml que corresponderían a los 10 mg. La paciente requirió ingreso en UCI durante un día y medio.

### RECOMENDACIONES

- **Los problemas en la interpretación de la prescripción y el uso de abreviaturas no estandarizadas siguen siendo, una vez más, una de las causas de errores de medicación que, en un porcentaje considerable, ocasionan daño al paciente.**
- **El profesional debe cerciorarse que el paciente ha comprendido bien la prescripción tanto la dosis como la forma de administrarlo, para tratar de evitar este tipo de errores.**

#### 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.

# Versatis 5% apósito adhesivo medicamentoso (lidocaína)

## CARACTERÍSTICAS DEL ERROR

Hemos tenido conocimiento, durante el periodo de 1 de enero al 13 de septiembre de 2018, a través de diferentes Unidades Funcionales de Gestión de Riesgos, de seis errores de medicación con el medicamento VERSATIS® 5% (lidocaína en parches). El error se produjo, en todos los casos, por la prescripción del medicamento para indicaciones no aprobadas en la ficha técnica. Según la ficha técnica, Versatis® está indicado para el alivio sintomático del dolor neuropático asociado a infección previa por herpes zoster (neuralgia posherpética, NPH) en adultos. Los casos notificados fueron los siguientes:

1. Se prescribe Versatis® para una trocánteritis en las consultas de rehabilitación.
2. Prescripción de parches de lidocaína para tratamiento de dolor en región lumbar, 1 cada día, 12 horas.
3. Paciente con antecedentes de alergia a lidocaína le recetan parches de Versatis® por dorsolumbalgia en consultas de rehabilitación.
4. Paciente atendida en urgencias del Hospital por lumbociática, entre las recomendaciones al tratamiento se incluye la aplicación de Versatis® parches.
5. Residente con fuerte dolor de espalda a la que se prescribe una dosis de diclofenaco IM. Cuando el médico y enfermera acuden a ponérselo, se dan cuenta que tiene puesto un parche de lidocaína en lugar de Transtec® que tenía pautado. La paciente se lo autoadministraba, porque parece ser que alguien del personal le indicó que era lo mismo y que se lo pusiese.

6. Paciente anciana polimedicada, con diagnóstico de dolor crónico no oncológico de origen degenerativo osteoarticular. En tratamiento por la unidad del dolor por lumbociatalgia mediante dispositivos locales denervación, mórficos y coadyuvantes del dolor. En la última revisión se añade como tratamiento, por su queja de dolor en rodillas, parches de Versatis® 1 al día 12 horas, en cada rodilla.

Ante este tipo de práctica y/o error, que va en aumento, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, el pasado 31 de agosto, emitió una resolución donde establece las nuevas condiciones de dispensación del medicamento Versatis® 5%. En ella se indica que a partir del 1 de octubre, en el ámbito del SNS, será necesario el visado de inspección. Posteriormente se ha ampliado el plazo a partir del 1 de noviembre (Intranet Farmacia: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Paginas/noticiaVERSATIS.aspx>).

De este modo, se asegura que la utilización de este fármaco se adecúa a las indicaciones terapéuticas recogidas en la ficha técnica.

## RECOMENDACIONES:

- **Prescribir el medicamento atendiendo a las indicaciones aprobadas en la ficha técnica.**
- **Difundir, entre los profesionales sanitarios, las nuevas condiciones de dispensación de Versatis® desde el 1 de noviembre de 2018, que será necesario el visado de inspección**

# Brilique 60 mg y 90 mg comprimidos recubiertos con película (ticagrelor)

Hemos tenido conocimiento a través de dos Unidades Funcionales de Gestión de Riesgos de Atención Hospitalaria y una de Atención Primaria de tres errores con el medicamento BRILIQUE® debido a la falta de administración. En los tres casos las consecuencias fueron muy graves para el paciente. Los casos notificados han sido los siguientes:

1.- Paciente que sufre un infarto agudo de miocardio, requiere la implantación de un stent y recibe doble antiagregación durante su ingreso en un hospital privado. Al alta, recibe un informe y las recetas de los medicamentos prescritos, entre los que estaba Brilique® (ticagrelor). Acude a la farmacia y no lo compra por el precio. Acude al centro de salud a pedir las recetas y el médico se las hace y las cursa para inspección, sin darse cuenta de que vienen de un hospital privado (rechazable). Esto se comunica al marido una semana después, cuando vuelve a recoger la receta y no le da tiempo a volver a la consulta en ese momento. El paciente sufre un nuevo reinfarto por obstrucción del stent, se introduce un nuevo stent en el anterior, pero la paciente, bastante deteriorada, sufre el desenlace fatal.

2.- Paciente en tratamiento ambulatorio con Brilique® (ticagrelor) 1 comp cada 12 horas, ingresa en hospital y se le prescribe electrónicamente como administración diaria. A los tres días la enfermera avisa al médico porque no le han administrado todas las dosis ya que en la hoja de administración de la enfermera aparece como descanso. El paciente prolonga su hospitalización.

3.- Paciente dado de alta desde el Hospital tras una doble angioplastia compleja,

con indicación de doble antiagregación con aspirina y Brilique® (ticagrelor). Se le dio el alta a domicilio con las correspondientes recetas y acudió a su centro de salud a solicitar visado de ticagrelor. Al no poder obtener el visado en el momento no se ha tomado el fármaco. Tres días después desarrolla un infarto con disfunción ventricular grave que requirió angioplastia primaria a ambos vasos, con trombos extensos en ambos vasos tratados y que puede atribuirse a no tomar ticagrelor. El suceso ha causado un daño grave al paciente y puede atribuirse a la demora en el visado de un fármaco imprescindible.

## RECOMENDACIONES

- **Informar a los pacientes, al alta, la importancia de instaurar el tratamiento prescrito lo antes posible para evitar complicaciones graves.**
- **Informar al paciente tanto del precio como de los trámites que fueran necesarios para obtener el medicamento.**
- **Informar al paciente de las consecuencias graves de no administrarse el medicamento.**
- **Realizar revisiones periódicas del funcionamiento de los sistemas de prescripción electrónica, para evitar errores en las hojas de administración de los medicamentos.**
- **Implicar y concienciar a todos los profesionales sanitarios que participen en el proceso de tratamiento de estos pacientes, para anticiparse ante posibles errores de medicación.**
- **Proporcionar al alta, además del informe y la receta, la medicación de visado de inspección para siete días.**

# Visado de inspección para medicamentos urgentes

## CARACTERÍSTICAS DEL ERROR

Hace unos años se tuvo conocimiento, a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Especializada, de un error de medicación producido por interrupción del tratamiento antiagregante, PLAVIX 75 mg (principio activo: clopidogrel) tras el alta hospitalaria. En este caso se ha requerido intervención para mantener la vida del paciente. El caso fue el siguiente:

Paciente que se le da el alta hospitalaria desde cardiología tras implante de stent farmacoactivo. Se le entrega el informe clínico y la receta de clopidogrel ya que en el hospital se le indica la necesidad de tratamiento con clopidogrel durante un año. La paciente no lo ha tomado ya que, según refiere, no ha conseguido el visado de la receta por parte de la inspección, pues tardaban 11 días. A los 9 días después del alta, acude a urgencias del hospital por síndrome coronario agudo por trombosis del stent, que requirió angioplastia con stent e ingreso hospitalario.

Es importante recordar que existen Instrucciones del Servicio Madrileño de Salud relacionadas con la continuidad de tratamiento farmacológico al alta (Resolución de la Viceconsejería de Asistencia Sanitaria por la que se dictan instrucciones para mejorar la continuidad asistencial del tratamiento farmacológico entre Atención Primaria y Hos-

pitalaria. Año 2008). En ellas se indica que, para pacientes ingresados en el hospital se deberá hacer entrega de la primera prescripción en receta médica oficial junto con el informe. El médico de atención primaria deberá conciliar la medicación para mejorar la seguridad del tratamiento, la adherencia al mismo y la comprensión por parte del paciente. En casos de pacientes atendidos en urgencias se facilitará el tratamiento adecuado en cantidad suficiente para que el paciente mantenga su tratamiento hasta que pueda contactar con su médico de familia.

## RECOMENDACIONES

- **Para mejorar la adherencia al tratamiento en los pacientes que precisan un medicamento con visado de inspección y de esta forma disminuir los posibles reingresos y la morbilidad asociada a la no adherencia del tratamiento, se propone proporcionar al alta, además del informe y la receta, la medicación de visado de inspección para siete días y para 48 horas para el resto de medicación.**
- **En estos casos, en los que se prescribe un medicamento de visado, es fundamental informar al paciente de los trámites necesarios a realizar para conseguir la autorización del tratamiento en el menor plazo de tiempo posible.**

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.

## CONDICIONES Y RUTINAS

Francisco Sala  
Instituto de Neurociencias  
Universidad Miguel Hernández/ CSIC

Lo que relato a continuación es el recuerdo de una animada conversación entre varios pacientes (A, B, C...) que presencié hace pocas semanas en la sala de espera de un ambulatorio. Ciertamente la escena podría ser bastante colorista, pero dejo de lado las descripciones y me limito a consignar el diálogo.

*A - Pues a mí me han dejado bastante preocupado, porque siempre me he tenido por una persona metódica, y que ahora me digan que tengo un desorden ...*

*B - A lo mejor querían decir otra cosa.*

*C - No lo tome a mal, pero yo apostaría a que solo querían decir que tenía una enfermedad, un trastorno o algo así.*

*A - Claro, si eso es lo que yo pensaba, pero es que dicho así parece que hasta tenga yo la culpa.*

*B - Siempre ha sido difícil entender a los médicos.*

*A - Antes no se les entendía porque usaban palabras muy técnicas...*

*C - Ahora también.*

*A - Sí, claro. Pero es que ahora tampoco se sabe muy bien lo que quieren decir cuando usan palabras sencillas que todos creemos comprender.*

*D - Tiene usted razón. Sin ir más lejos, el otro día le dijeron a mi hermana que tenía una condición...*

*B - ¿Una condición?*

*D - Así es. La dejaron bastante confusa, porque pensando que todos tenemos nuestras propias condiciones, no acababa ella de ver qué podía haber de malo en tener una...*

*E - Yo quiero pensar que, como decía usted hace un rato, es que no se atreven a decirnos que tenemos una enfermedad o un padecimiento o lo que sea, porque suena a veces duro, e intentan suavizarlo usando otras palabras...*

*C - Será eso que llaman eufemismos...*

*B - Pues no sé yo... ¿a ver qué les parece injuria como eufemismo? Porque la semana pasada mi nieta se cayó de la bici, la trajimos aquí para que la curasen, y le decían que tenía muchas pequeñas injurias...*

*A - No me lo puedo creer...*

*B - Sí, hasta a la niña le sonó fuerte, y les preguntó preocupada si es que había insultado a alguien.*

*C - ¡Criatura!*

*D - Pues yo diría que hablan tan raro para marcar territorio y para que no les entendamos del todo.*

*C - O tal vez crean que estamos aburridos, porque a mí me mandan a hacerme analíticas de rutina cada tres por dos...*

### Correspondencia

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

Me llamaron por altavoz a la consulta y no pude seguir escuchando la tertulia. Cuando yo acabé, ellos también se habían dispersado, y ahí quedó la cosa. Sin embargo, la conversación suscitó varias reflexiones.

Como expresa la cabecera de esta sección, en ella tratamos de recoger la forma que consideramos más correcta de escribir los términos médicos, evitando en la medida de lo posible los anglicismos innecesarios. Así que no se trata de oponerse sistemáticamente a los anglicismos, o a los barbarismos en general. Es bien sabido que las lenguas son algo vivo y que están constantemente adaptándose al uso que de ellas hacemos los hablantes, con resultados en muchos casos imprevisibles y sorprendentes. Y hay sobrada constancia de que todas las lenguas se enriquecen con palabras provenientes de otras, habitualmente contemporáneas y contiguas. Por ejemplo, ¿en qué quedaría el español actual si suprimiéramos de golpe todas las palabras árabes en su origen?

Por eso, luchar sin criterio contra la influencia de una lengua tan hegemónica en el ámbito científico como el inglés puede resultar no solo ingenuo e inútil sino también desaconsejable. El lenguaje está precisamente para poder comunicarnos mejor, para expresar cosas o conceptos con la mayor precisión, y si para ello es necesario, o simplemente conveniente, asimilar palabras del inglés, ¡bienvenidas sean! Sin embargo hay muchas otras, como algunas del diálogo anterior que, siendo genuinamente españolas, se están ‘torciendo’ para darles otro significado, proveniente del inglés, que ayuda poco a la comunicación... aunque también pueda dar lugar a ciertas chanzas. Comentemos brevemente algunas.

El uso del término ‘desorden’ para referirse a trastornos, afecciones, alteraciones o simplemente enfermedades (en inglés *disorder*) ya fue comentado por el Profesor García en un número anterior (AFT, vol. 4, nº 2); se puso orden.

Algo parecido ocurre con el uso de ‘condición’ como traducción perezosa del inglés *condition*, cuando su acepción más frecuente en el ambiente médico corresponde a enfermedad, anomalía, dolencia, padecimiento, etcétera. Así resulta mucho más claro entender que se padece una “**afección bronquial**” y no una “condición bronquial”, o que nos enfrentamos a una “**enfermedad** resistente al tratamiento” y no a una “condición intratable” (*intractable condition*). Bien es cierto, que en algunas condiciones (¡vaya, ahora sí!), la palabra ‘condición’ puede ser más adecuada que ‘enfermedad’. Por ejemplo, si nos referimos a ciertas enfermedades crónicas bien controladas (como la hipertensión arterial), a discapacidades físicas (como la sordera o la ceguera), o a algunas deficiencias mentales (como el autismo y otros).

Respecto a lo de la ‘injuria’ (del inglés *injury*), habrá que admitir que hasta resulta ofensivo teniendo a mano palabras tan claras como ‘herida’, ‘lesión’, ‘traumatismo’, ‘daño’... Así, por ejemplo, la niña del diálogo anterior no quedó injuriada al caerse, sino más bien con **lesiones o heridas**; y las mujeres que fuman durante el embarazo tampoco injurian al feto, que seguro que sería capaz de sobrellevarlo, sino que le causan un **daño** real.

Por último, las rutinas son costumbres o hábitos que realizamos de manera más o menos automática, así que la palabra ‘rutina’ no está del todo mal empleada en el diálogo anterior, ya que las ‘analíticas de rutina’ a las que se refería se realizaban periódicamente y de manera ordinaria, casi automática. Pero dado que en español, la palabra ‘rutina’ tiene una connotación peyorativa, oponiéndose de algún modo a lo reflexivo, lo creativo y lo novedoso, quizás esté más indicado hablar de **análisis sistemáticos, habituales u ordinarios**. Y ahora no digo analítica, porque este último adjetivo sustantivado no es más que un intento de acortar la expresión ‘prueba analítica’, ¡pero ya teníamos la palabra análisis que era más corta! Y mejor dejarlo aquí porque esto se está alargando...

# 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](mailto: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 NACIMIENTO

#### 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: [socesfar@socesfar.es](mailto:socesfar@socesfar.es)

# Normas para los autores de colaboraciones

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

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

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

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

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

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

## Artículos originales

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Contacto:

**Luis Gandía Juan.**

**Redactor Jefe.**

**Instituto Teófilo Hernando**

**Facultad de Medicina. UAM.**

**Avda. Arzobispo Morcillo, 4**

**28029-Madrid**

**Tlfo.: 91 497 53 96 Fax: 91 497 34 53**

**c.e.: [luis.gandia@uam.es](mailto:luis.gandia@uam.es)**

39<sup>TH</sup>

# SPANISH SOCIETY OF PHARMACOLOGY MEETING

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

[WWW.SEF2019.COM](http://WWW.SEF2019.COM)



ORGANIZA



COLABORA



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS  
DE GRAN CANARIA

