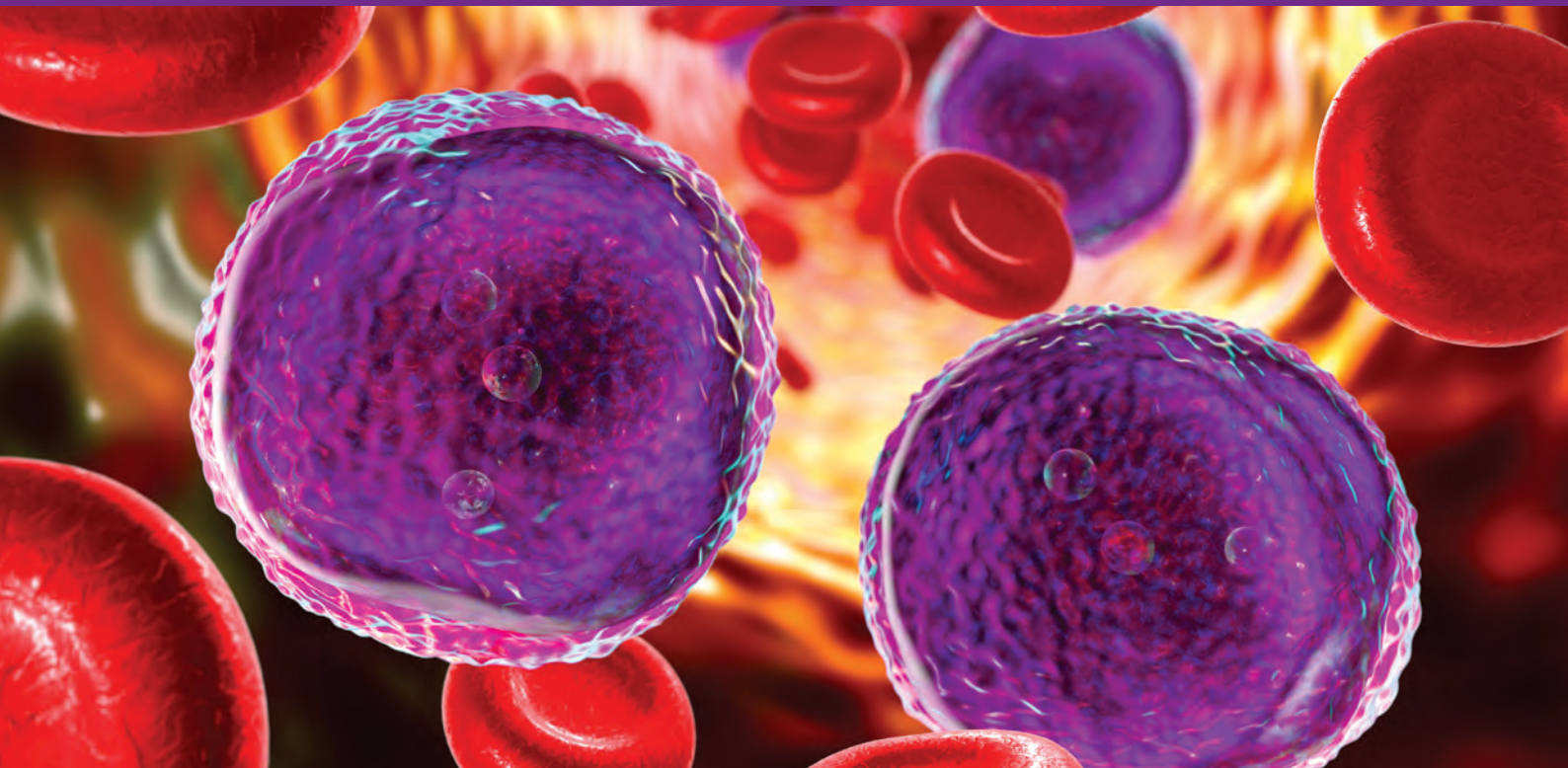


actualidad en
farmacología
y terapéutica

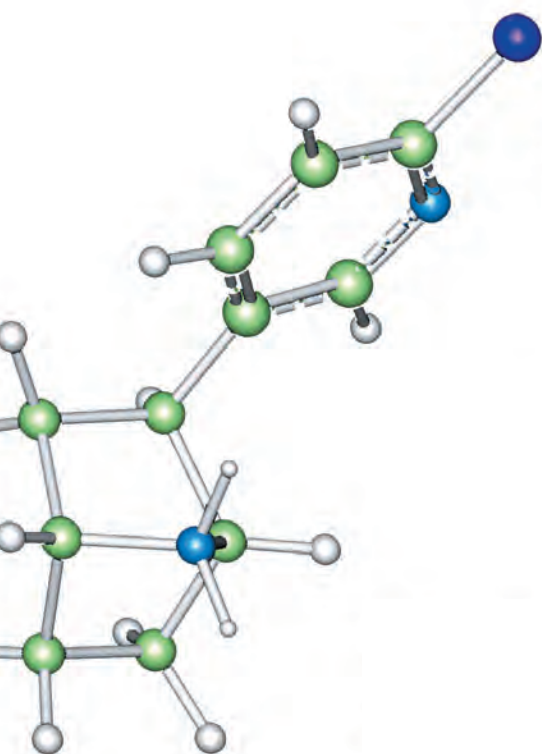
aft

VOL.17 Nº3
SEPTIEMBRE 2019
REVISTA
TRIMESTRAL

**Discontinuación del tratamiento
en leucemia mieloide crónica,
¿un nuevo objetivo para nuestros
pacientes?**



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



Trabajamos para mejorar la **calidad** de vida

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

www.ifth.es

Instituto Fundación Teófilo Hernando

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

Avda. Arzobispo Morcillo, 4

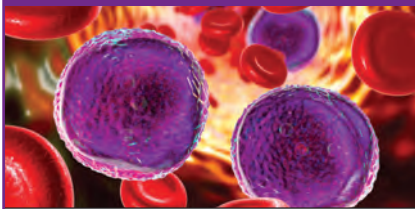
28029 Madrid

Tel./fax: +34 911 923 700

info@ifth.es

I F TEÓFILO HERNANDO

**Discontinuación del tratamiento
en leucemia mieloide crónica,
¿un nuevo objetivo para nuestros
pacientes?**



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

**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
<http://www.socesfar.com>

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

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

actualidad en
**farmacología
y terapéutica**

CONSEJO DE REDACCIÓN

PRESIDENTE

Antonio García García
c.e. agg@uam.es

REDACTOR JEFE

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

SECRETARÍA

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

COORDINADORES DE SECCIONES

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

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

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

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

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

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

DISEÑO Y PUBLICIDAD

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

MAQUETACIÓN Y EDICIÓN

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

DISTRIBUCIÓN

Estrella García de Diego
c.e. estrella.garcia@ifth.es

Junta Directiva de la SEF

Presidenta:

María Jesús Sanz Ferrando

Vicepresidenta:

María Isabel Loza García

Secretario:

Ricardo Caballero Collado

Tesorero:

Juan Manuel Duarte Pérez

Vocales:

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^{ra} José Cieza Nava

Patronos:

Francisco Abad Santos

José María Arnaiz Poza

Jesús Frías Iniesta

Luis Gandía Juan

Paloma Hernando Helguero

Miguel Puerro Vicente

Josep Vergés Milano

FUNDACIONES

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

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

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

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

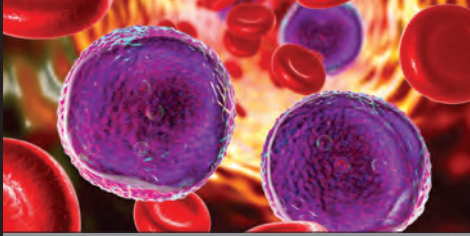
AFT se distribuye a los socios de la SEF y a los profesionales del medicamento, preferentemente.

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 N.º 3

Índice

Discontinuación del tratamiento en leucemia mieloide crónica, ¿un nuevo objetivo para nuestros pacientes?



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDEZ



115

115

EDITORIAL DE LA PRESIDENTA

¡¡¡¡¡GRACIAS!!!!!!!!!!!!

117

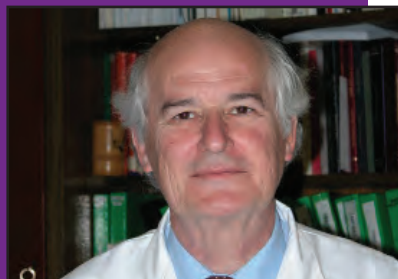
EDITORIAL DEL DIRECTOR

La cena de la Gaviota

120

EDITORIAL INVITADO

Las nuevas Guías americanas (AHA/ACC/HRS) sobre el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular



117

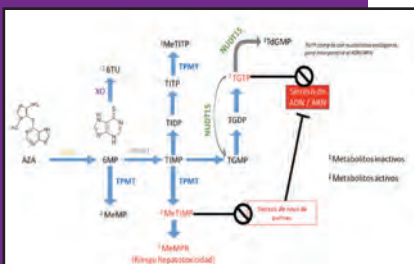
124

FARMACOTERAPIA

124 Discontinuación del tratamiento en leucemia mieloide crónica, ¿un nuevo objetivo para nuestros pacientes?

129 Suspendiendo la aspirina tras la intervención coronaria percutánea

131 Sevoflurano como analgésico/anestésico tópico en heridas crónicas dolorosas: un nuevo ejemplo de reposicionamiento farmacológico



135

FARMACOGENÉTICA

Ajuste de dosis de azatioprina y 6-mercaptopurina de acuerdo con el genotipo de TPMT y NUDT15

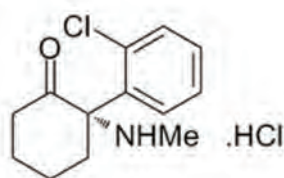
135

138

CASOS FARMACOTERÁPICOS

Uso de valproico en mujer en edad fértil

Septiembre 2019



143

FRONTERAS EN TERAPÉUTICA

143 Ácido Bempedoico como alternativa terapéutica combatiendo la hipercolesterolemia

145 Esketamina, un nuevo fármaco para la depresión grave

143

146

FARMACOVIGILANCIA

Notas de la AEMPS

156

ERRORES DE MEDICACIÓN

156 Metotrexato: nuevas medidas para evitar reacciones adversas por errores en su administración

158 Visado de inspección para medicamentos urgentes

159 Agentes antitrombóticos

160 Lynparza (Olaparib): riesgo de errores de medicación con la nueva forma farmacéutica

104

161

EL FÁRMACO Y LA PALABRA

161 Sumisión del abstract

161 Escribir ciencia en superlativo

162 Agonismos y agonías

164

LA SEF INFORMA

166 Jóvenes investigadores

172

NORMAS PARA LOS AUTORES

104

Dosis, formulación y envase	Cápsulas 50 mg	Comprimidos 150 mg	Comprimidos 100 mg
Dosis recomendada	400 mg dos veces al día Mañana Tarde S x S x Dosis total diaria: 800mg	300 mg dos veces al día Mañana Tarde 2 x 2 x op 150 op 150 Dosis total diaria: 600mg	Solo debe usarse para reducir dosis de comprimidos op 100
Ajuste de dosis (ej. por reacciones)	Las reducciones de dosis se consiguen utilizando menos cápsulas de 50mg Dosis inicial reducida: 200 mg (4 x 50mg cápsulas) dos veces al día (dosis total diaria: 400mg)	Las reducciones de dosis se consiguen usando comprimidos de 100mg (ver el siguiente panel)	Dosis inicial reducida: 250mg (1 x 150mg comprimido y 1 x 100mg comprimido) dos veces al día (dosis total diaria: 500mg) Para reducciones

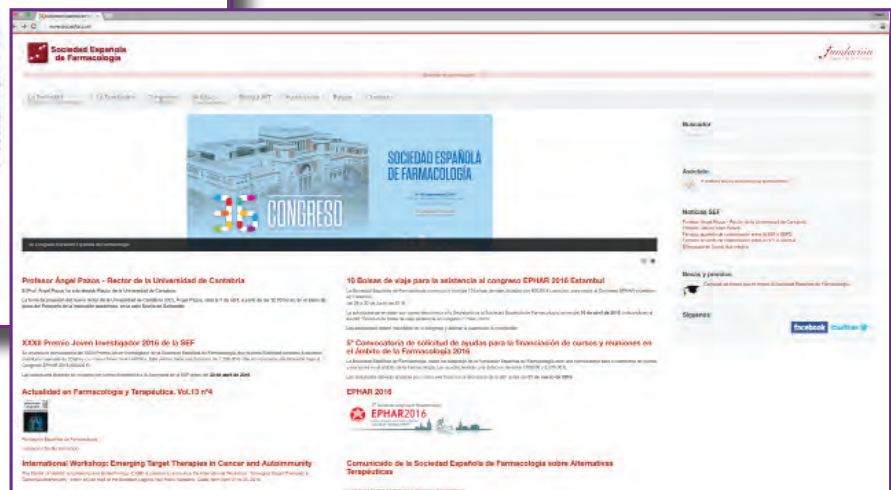
Dosis, formulación y envase	Cápsulas 50 mg	Comprimidos 150 mg	Comprimidos 100 mg
Dosis recomendada	400 mg dos veces al día Mañana Tarde S x S x Dosis total diaria: 800mg	300 mg dos veces al día Mañana Tarde 2 x 2 x op 150 op 150 Dosis total diaria: 600mg	Solo debe usarse para reducir dosis de comprimidos op 100
Ajuste de dosis (ej. por reacciones)	Las reducciones de dosis se consiguen utilizando menos cápsulas de 50mg Dosis inicial reducida: 200 mg (4 x 50mg cápsulas) dos veces al día (dosis total diaria: 400mg)	Las reducciones de dosis se consiguen usando comprimidos de 100mg (ver el siguiente panel)	Dosis inicial reducida: 250mg (1 x 150mg comprimido y 1 x 100mg comprimido) dos veces al día (dosis total diaria: 500mg) Para reducciones

Descárguese en formato electrónico la revista



actualidad en farmacología y terapéutica

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





Mª Jesús Sanz

Catedrática del
Departamento de
Farmacología. Universidad
de Valencia.

**Gracias a todos
por la confianza
depositada en
nuestro equipo a
lo largo de estos
5 años**

iiiiiiiiiiii GRACIAS!!!!!!!!!!!!!!!

Queridos amigos/socios: En primer lugar y en nombre de la Junta Directiva quisiera agradecer la confianza depositada en nuestro equipo a lo largo de estos casi 5 años. Ha sido un honor para todos nosotros y especialmente para mí, representar y presidir nuestra Sociedad en este tiempo. No ha sido tarea fácil, y si bien hemos pasado por momentos difíciles, también hemos tenido otros muy gratificantes. Haciendo balance y repasando el programa que propusimos cuando presentamos nuestra candidatura, ha sido satisfactorio comprobar que la mayoría de los objetivos propuestos se han alcanzado. A lo largo de este tiempo hemos intentado que la SEF se erija en un auténtico líder de opinión en lo que respecta al medicamento y su entorno. A modo de ejemplo me gustaría destacar que en 2015 acudimos y participamos activamente en el “First European Medical Societies Roundtable on Biosimilars” que tuvo lugar en Bruselas. En 2016 presentamos una ponencia titulada “Consideraciones de la Sociedad Española de Farmacología sobre la Farmacovigilancia, Trazabilidad e Inmunogenicidad de biosimilares desde la perspectiva biomédica” en la “Roundtable on Biosimilars: Pharmacovigilance, Traceability, Immunogenicity” que organizó el Prof. Francisco Zaragoza en Madrid. Posteriormente se escribió un artículo en nuestra revista sobre la Intercambiabilidad de Anticuerpos Biosimilares. No hemos descuidado otros temas como el reposicionamiento de fármacos, los comentarios sobre las subastas Terapéuticas y el modelo aplicado en Andalucía, el uso de AINES en pacientes con patologías cardiovasculares, los comentarios de la SEF sobre la Guía Farmacoterapéutica de referencia para la prescripción en receta del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) o el posicionamiento de nuestra Sociedad sobre la Homeopatía como pseudociencia.

También nos sentimos orgullosos de haber instaurado el Premio a la trayectoria científica en Farmacología, otorgando este premio a ilustres Farmacólogos de nuestra Sociedad como los Profesores Jesús Flórez, Antonio García, Jesús García-Sevilla, Juan Tamargo, Maribel Cadavid, Paco Zaragoza y este año a Esteban Morcillo. Como siempre decimos, el reconocimiento es algo que no se puede exigir porque solo los demás pueden concederlo. Además de ser grandes farmacólogos que cuentan con grandes aportaciones científicas, todos

tienen una calidad humana excepcional, su dedicación a nuestra Sociedad durante tantos años han hecho que ésta sea más grande. Sin duda, son un ejemplo a seguir.

Pero quizás del logro del que estamos más satisfechos es el de la internacionalización de nuestra Sociedad. En 2015 nuestro Congreso anual celebrado en Valencia contó con la participación de más de 10 centros de prestigio internacional. En 2016 nuestra Sociedad organizó un simposio en el seno del Con-

Felicitar y desear todo lo mejor a nuestro nuevo presidente, Valentín Ceña, y su equipo en esta etapa que comienzan. Contarán siempre con nuestro apoyo incondicional

greso de la EPHAR en Estambul. En 2017 se celebró en Barcelona el primer congreso de la SEF que contó como invitada a la Sociedad Británica de Farmacología. En 2018, en Santiago de Compostela, asistieron como invitadas las Sociedades Griega, Italiana y Portuguesa de Farmacología y este año, en el Congreso de la SEF celebrado en Las Palmas de Gran Canaria, las Sociedades Alemana, Holandesa y Chilena acudieron a nuestra invitación. Pero tampoco hemos descuidado nuestros lazos con Iberoamérica. En 2015 la SEF estuvo presente en el Congreso Internacional de “Immunopharmacology” que organizó en junio en Cuba la IUPHAR junto con la Sociedad Cubana de Farmacología y en 2016 en el XXI Latinoamerican Congress of Pharmacology que tuvo lugar en Foz de Iguassu, Brasil. Con todo ello creemos que la SEF se ha posicionado a nivel internacional y hoy en día se ha convertido en la cuarta potencia farmacológica a nivel europeo. Estoy segura que nuestro nuevo Presidente, el Prof. Valentín Ceña, seguirá en esta senda, ya que todos nuestros miembros, sobre todo los más jóvenes, lo necesitan.

También hemos intentado incrementar la visibilidad de la SEF en distintos aspectos relacionados con la formación en Farmacología, con los más jóvenes y con los que ya no lo son tanto. Hemos intentado potenciar el intercambio de experiencias docentes en todos los ámbitos de nuestra disciplina y, además, no sólo en los aspectos relacionados con la enseñanza de Grado, sino también en el Postgrado y Doctorado favoreciendo su desarrollo y colaboraciones.

Hasta ahora he relacionado todos los aspectos positivos de esta andadura, pero también he

de reconocer que hemos tenido problemas y que algunos objetivos no han sido alcanzados.

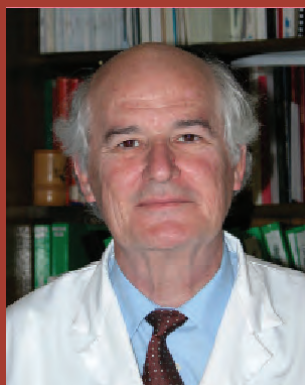
El mayor problema ha residido en la menor financiación recibida. Estos años se han desarrollado en un contexto de dificultad económica en el ámbito del medicamento al que la Sociedad no ha sido ajena. Este es un aspecto importante que tendrá que ser abordado en un futuro. Intentamos reducir gastos y como consecuencia de ello, tuvimos que cambiar la sede de la Sociedad de Barcelona a Madrid. Desde aquí, quisiera dar las gracias al Departamento de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid por ofrecerse como sede de la SEF. Asimismo, tenemos que tener una versión en inglés de nuestra página Web con el fin de incrementar nuestra visibilidad internacional. Si hemos cometido errores en este tiempo, aprovecho para pedir disculpas, pero no os quepa duda de que hemos aunado todos nuestros esfuerzos para que esta desafiante empresa crezca y vaya a mejor.

Para finalizar quisiera felicitar y dar la bienvenida al nuevo Presidente de la Sociedad, el Prof. Valentín Ceña que ha conformado un gran equipo y que contará con nuestro apoyo en todo lo que necesite.

Daros de nuevo a todos las gracias por el apoyo y la confianza recibidos en estos años y también a todos y cada uno de los miembros de esta Junta Directiva por llevar adelante esta gran misión.

Con todo cariño,

María Jesús Sanz



Antonio García García

Instituto Teófilo Hernando
Departamento de
Farmacología y Terapéuti-
ca. Universidad Autónoma
de Madrid.

**Profesores
y alumnos
doctorandos se
reunieron en La
Gaviota, para
culminar con una
cena marinera la
edición número
18 de la Escuela
de Farmacología
“Teófilo
Hernando”,
de la UIMP**

La cena de la Gaviota

El jueves de la primera semana de julio de 2019, acudimos a la cena de la Gaviota 22 alumnos y 8 profesores. La mayoría de los alumnos eran jóvenes estudiantes de doctorado que hacían sus tesis en universidades españolas o extranjeras; también los profesores eran de aquí y allá. Una cena de treinta personas no tiene por qué ser digna de mención. Todas las cenas son parecidas: un cumpleaños, parabienes, una despedida, una bienvenida, la cena de trabajo; se habla de banalidades, se ríen los chistes y las gracias de los que llevan la batuta cantante, se dan los besos de despedida y hasta otra ocasión. Pero aquella noche, en el Puerto de Pescadores de Santander, en el Restaurante La Gaviota, hubo ciertamente risas, chistes y conversaciones superficiales. Pero también los profesores, intercalados estratégicamente entre los alumnos, hablamos de neurociencia, neurotransmisión y neurofarmacología en torno al Alzheimer precoz, tema en el que se centró la XVIII edición de la Escuela de Farmacología “Teófilo Hernando” de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo (UIMP). El ambiente amistoso era propicio para pronunciar unas palabras con sentido, más allá de las convencionales que se oyen rutinariamente en este tipo de “cenas de trabajo”.

Cuando al final de la cena Francesco di Virgilio (Universidad de Ferrara) inició la ronda de discursos profesionales, se hizo un profundo y respetuoso silencio. Confesó su preocupación por la tendencia a la disgregación de la

idea de Europa, capitalizada por voces extremistas y nacionalistas, para acabar con el ejemplo enriquecedor y estimulante de la Escuela de Farmacología Teófilo Hernando en la que, en un ambiente informal y amistoso, el fluido intercambio de ideas constituye una excelente fuerza de cohesión entre jóvenes y veteranos científicos. Una verdadera esperanza para una Europa con futuro.

Michael Duchon (University College London) llevó al trabajo de laboratorio su improvisado discurso. La belleza del método experimental puede ocultarse tras el frecuente experimento fallido, sentenció. Sin embargo, los resultados inesperados son un acicate para diseñar nuevas hipótesis y protocolos. Con muy acertadas palabras, Miguel Medina (Centro de Alzheimer “Reina Sofía”) confesó su sorpresa por el extraordinario ambiente científico de la Escuela, y la gran participación activa de los alumnos. Abundó en el tema del experimento fallido y en lo mucho que nos enseña.

Tobías Engel (Royal College of Surgeons of Ireland) hizo énfasis en la investigación enfocada al esclarecimiento de una determinada enfermedad. En este contexto, Manuela García López (Universidad Autónoma de Madrid) resaltó la necesidad de abordar los problemas mediante aproximaciones pluridisciplinares; en este sentido, Juan Fortea (Hospital de la Santa Creu i Sant Pablo) clamó por la estrecha interacción entre ciencia básica y aplicada, una necesidad inexcusable que

**La Escuela
discurrió
por los
derroteros
habituales
de la buena
neurociencia,
el ambiente
amistoso y una
excelente
interacción en-
tre alumnos
y profesores,
en el
incomparable
marco de La
Magdalena**

está cristalizando en el marco de los Institutos de Investigación Sanitaria, apuntó Luis Gandía (Universidad Autónoma de Madrid).

Cuatro estudiantes de doctorado, que fueron galardonados con un diploma de honor por sus extraordinarias, incisivas e inteligentes preguntas, realizadas a distintos profesores a lo largo de la semana, también expresaron sus opiniones sobre la Escuela. Así, Marcos Galán destacó las nuevas dianas terapéuticas identificadas, para desarrollar nuevos fármacos para el alzheimer. Inés Baeza sugirió que, si las enfermedades complejas se trataban con una combinación de fármacos, también en el alzheimer podría dar resultados esta estrategia. Alicia Muñoz resaltó los nuevos y numerosos conocimientos frontera que había adquirido, un estímulo para desarrollar su tesis doctoral. Y, por último, Isabel Gameiro mostró cierto escepticismo respecto a la idea ahora en boga de diagnosticar precozmente el alzheimer y comenzar a tratarlo años antes de que comiencen los primeros síntomas. De todo lo estupendamente bueno que había oído y sentido en aquella edición 18 de la cena de la Gaviota, destaqué en mis palabras el canto a la amistad que tan bien retratara el poeta cubano José Martí: <<Cultivo una rosa blanca / en junio como en enero / para el amigo sincero / que me da su mano franca. / Y para el cruel que me arranca / el corazón con que vivo, / cardo ni ortiga cultivo; / cultivo la rosa blanca.>>

La Escuela de Farmacología “Teófilo Hernández” la creamos en 1996, cuando el entonces rector de la UIMP, José Luis García Delgado nos lo pidió. Desde entonces, Luis Gandía y yo hemos organizado 18 ediciones de la Escuela, con temáticas diversas, pero siempre haciendo énfasis en el descubrimiento de nuevos fármacos para tratar las enfermedades humanas. En los últimos años, haciéndonos eco de la palabra “internacional” que lleva la UIMP, hemos tratado que a la Escuela acudan científicos de renombre de los EEUU y Europa (que siempre los ha tenido como profesores) y alumnos de todo el mundo (que ha tenido pocos, pero si algunos de Latinoamérica y Europa,

fundamentalmente). Por ello, desde hace un quinquenio la Escuela se imparte en inglés con temáticas centradas (pero no exclusivas) en neurociencia, neuropsicofarmacología y enfermedades del sistema nervioso, el ictus, alzheimer, parkinson, depresión, esquizofrenia, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad bipolar, traumatismos craneoencefálicos, neuroprotección, neuroregeneración, diseño y descubrimiento de fármacos, química médica.

En dos décadas, hemos tenido como profesores y alumnos a un gran número de universidades españolas y extranjeras, así como de centros de investigación punteros. Cuando iniciamos la Escuela contábamos en sus primeras ediciones con más de 100 alumnos matriculados, la mayoría estudiantes de grado. En julio pasado, en la edición 18 de la Escuela, contamos con 10 profesores y 25 alumnos, de dentro y fuera de España, en su mayoría estudiantes de doctorado. La Escuela ha evolucionado hacia la especialización, con un criterio de mejores profesores y alumnos, pero menos concurrida. Uno se plantea, mirando hacia atrás, si vale la pena seguir.

Y es que la vida cansa. El camino es largo y tortuoso y la lucha para esquivar las piedras del camino puede llegar a ser agotadora. Así debió sentirlo don Miguel de Unamuno cuando escribió su epitafio: <<Méteme, Padre eterno / en tu pecho, misterioso hogar. / Dormiré allí, pues vengo deshecho / del duro bregar>>. Esta sensación de cansancio y agotamiento la retrató como nadie, en un impresionante soneto, don Francisco de Quevedo: <<Miré los muros de la patria mía, / si un tiempo fuertes ya desmoronados / de la carrera de la edad cansados / por quien caduca ya su valentía. / Salíme al campo: vi que el sol bebía / los arroyos del hielo desatados, / y del monte quejosos los ganados / que con sombras hurtó su luz al día. / Entré en mi casa: vi que amancillada / de anciana habitación era despojos, / mi báculo más corvo y menos fuerte. / Vencida de la edad sentí mi espada, / y no hallé cosa en que poner los ojos / que no fuera recuerdo de la muerte>>.

El inicio de la Escuela, un lunes de julio de cada año, marca el final de una etapa de preparación que dura prácticamente todo el año. Tras dos décadas de brega, con profesores que invitas y aceptan, pero luego te dicen que tienen otro compromiso; con la incertidumbre de los alumnos y su procedencia; con la idea de una internacionalización de la Escuela (sobre todo para los alumnos) difícil de establecer; con la necesidad de buscar apoyos monetarios, aunque es verdad que la UIMP cubre la mayoría de los costes. Pero este platillo negativo de la balanza se equilibra con las muchas cosas positivas que acontecen a lo largo de la semana en que se celebra la Escuela: escuchar a los jóvenes doctorandos, cada tarde, las presentaciones de su trabajo, con ilusión, entusiasmo y una buena dosis de nerviosis-

mo; oyendo las insistentes y profundas preguntas que estos jóvenes formulaban a los profesores en sus charlas matinales; viendo en las pausas para el café las conversaciones entre alumnos que se han conocido por vez primera en la Escuela, o entre alumnos y profesores; sintiendo las poesías que leen los alumnos (y algunos profesores) al final de sus presentaciones; y bebiendo en las sugenerencias que me hicieron los alumnos sobre nuevos temas para la próxima Escuela, uno respira hondo y concluye que el platillo positivo de la balanza pesa más que el negativo. Y comienza a pergeñar el programa de la XIX Escuela de Farmacología "Teófilo Hernando", para la última semana de julio de 2020. La cena de la Gaviota inclinó la balanza en la dirección correcta, venciendo la del desánimo.



“Para hacer ciencia en España hay que tener 2-3 veces más coraje que el que se necesita en los países avanzados de nuestro entorno, científica y tecnológicamente hablando. Sin embargo, sí que se puede. Es preciso suplir el deficit económico inversor (2-3 veces menor) con el gusto por el fármaco y el esclarecimiento de su mecanismo de acción. El libro editado por Lilly sobre un análisis de la ciencia española es excelente, pues detecta la enfermedad e identifica el remedio.”

Juan Tamargo.

Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Las nuevas Guías americanas (AHA/ACC/HRS) sobre el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente en la clínica diaria. Su prevalencia aumenta con la edad y pasa de <1% en pacientes de 50-60 años hasta un 5-15% en pacientes de 80 o más años. La FA disminuye la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio, incrementa las hospitalizaciones, quintuplica el riesgo de accidentes cerebrovasculares y duplica la mortalidad por insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica o muerte súbita (1,2).

En fechas recientes se ha publicado una actualización de las Guías de la AHA/ACC/HRS (American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society) publicadas en 2014 (3). En esta nueva versión destaca la actualización realizada en base a la evidencia científica más reciente en tres aspectos: a) el tratamiento anticoagulante, b) la utilización de la ablación con catéter y c) la oclusión de la orejuela de la aurícula izquierda (OAI). De hecho, en estas Guías se ha subido la calificación de ambos tratamientos no farmacológicos. Las principales recomendaciones se resumen en la Tabla 1, en la que se incluyen tanto la clase de recomendación (CR), que valora el beneficio/riesgo, como el nivel de evidencia (NE) que la avala.

Las recomendaciones se clasifican en: I (potente: beneficio >>> riesgo); IIa (moderada: beneficio >> riesgo); IIb (débil: beneficio \geq riesgo); III (sin beneficio: beneficio = riesgo); y III (contraindicación: riesgo > beneficio). El NE se subdivide en: A [existe un sólida evidencia científica procedente de más de 1 ensayo clínico controlado (ECC) o de un meta-análisis de ECCs]; B-R: evidencia procedente de 1 o más ECCs o del meta-análisis de ECCs de moderada calidad; B-NR: evidencia de moderada calidad procedente de estudios no aleatorizados o del meta-análisis de los mismos; C-LD: estudios observacionales aleatorizados o no, o registros con limitaciones en su diseño/ejecución o meta-análisis de los mismos; y C-EO: la evidencia se basa en opiniones de expertos.

1. Anticoagulantes orales. La FA aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos, sistémicos o cerebrales, habiéndose demostrado que los fármacos anticoagulantes son los únicos que reducen la mortalidad en pacientes con FA, razón por la que representan la primera opción terapéutica. Las Guías de la AHA/ACC/HRS recuerdan que la selección del tratamiento anticoagulante más idóneo debe basarse en el riesgo de tromboembolismo del paciente, independientemente de si la FA es paroxística, persistente o permanente.

Es importante mencionar que en estas Guías se habla exclusivamente de tratamiento anticoagulante y se ha omitido el término antitrombótico utilizado en la versión previa. Además, se recalca la necesidad de individualizar el tratamiento anticoagulante sobre la base de una toma de decisiones compartida con el paciente tras analizar los riesgos absolutos y relativos de sufrir un accidente cerebrovascular y/o una hemorragia y las preferencias del paciente.

Durante más de 50 años, los antagonistas de la vitamina K (AVK) representados en España por el acenocumarol (Sintrom) y la warfarina, han sido los fármacos de elección en la prevención del ictus y tromboembolismo sistémico en pacientes con FA. Sin embargo, estos fármacos presentan múltiples limitaciones, tales como: un lento comienzo/desaparición de sus efectos, una gran variabilidad interindividual en la respuesta anticoagulante, un estrecho rango terapéutico por lo que es necesario monitorizar de forma periódica su acción anticoagulante y de realizar múltiples ajustes de dosis para optimizar el tiempo de protrombina y la razón normalizada internacional (INR, que debe mantenerse entre 2.0-3.0) y presentan numerosas interacciones (algunas potencialmente graves) con otros fármacos, medicamentos herbales y suplementos dietéticos.

En los últimos años se han comercializado varios nuevos anticoagulantes orales directos (ACODs) que inhiben el factor IIa-trombina (dabigatrán) o el factor Xa (apixabán, edoxabán y rivaroxabán) como una alternativa a los AVK. Todos los ACODs han demostrado en estudios aleatorizados que no son inferiores a la warfarina (INR entre 2-3) para prevenir el riesgo del tromboembolismo sistémico e ictus, e incluso el apixabán era superior a la warfarina en la prevención del embolismo sistémico e ictus. Además, los ACODs reducen el riesgo de hemorragias mayores y la incidencia de ictus hemorrágico más que la warfarina. Por todo lo anterior, las nuevas Guías de la AHA/ACC/HRS recomiendan los ACODs en vez de la warfarina en pacientes con FA no valvular (FANV) que presentan una puntuación en la escala CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 en varones ó ≥ 3 en mujeres. Esta escala permite estimar el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular en pacientes con FA.

Obsérvese que los ACODs se recomiendan específicamente en pacientes con FANV. En las guías

de 2019 de la AHA/ACC/HRS se define la FANV como aquella que aparece en pacientes que presentan una estenosis mitral moderada-grave (que potencialmente requiere una intervención quirúrgica) o una válvula artificial mecánica cardiaca. Si fuera necesario realizar un tratamiento anticoagulante a largo plazo en estos pacientes el fármaco recomendado es la warfarina. Sin embargo, casi el 20% de los pacientes incluidos en los ECCs de fase 3 realizados con los ACOs en pacientes con FA presentaban diversas valvulopatías, incluyendo estenosis mitral leve, regurgitación mitral, estenosis o regurgitación aórtica, aórtica y regurgitación tricuspídea.

Un problema es que hasta un 30% de los episodios de FA pueden ser asintomáticos. Por ello, las Guías mantienen la recomendación de que en pacientes en los que la FA persiste durante más de 48 horas o en los que se desconoce el tiempo que el paciente ha estado en FA se debe mantener la anticoagulación durante al menos 3 semanas antes y 4 semanas después de realizar la cardioversión de la FA a ritmo sinusal. Esta recomendación es independiente de sea cual sea el valor de la escala de riesgo CHA₂DS₂-VASC o del método utilizado para la cardioversión (eléctrica o farmacológica) del paciente.

Otra novedad de las nuevas Guías de 2019 es la recomendación de evaluar la función renal y hepática del paciente antes de iniciar el tratamiento con un ACOD y posteriormente, al menos, anualmente. En pacientes con insuficiencia renal leve-moderada la monitorización de la función renal debe permitir ajustar la dosis del ACOD y redefinir el riesgo del paciente. Las Guías indican que en pacientes con FANV que están insuficiencia renal crónica en fase terminal (aclaramiento de creatinina <15 ml/min) o en diálisis, podría prescribirse apixabán (o warfarina). Sin embargo, en estas circunstancias no recomiendan administrar dabigatrán, rivaroxabán o edoxabán por la falta de evidencia de que el beneficio supere al riesgo.

Por último, las Guías recomiendan no utilizar la combinación de anticoagulantes orales y antiagregantes porque ello aumenta el riesgo de sangrado y que deben evitarse los antiagregantes plaquetarios en pacientes con FA que no presentan otra indicación que justifique su utilización.

Tabla 1. Principales novedades de las Guías de 2019 de la AHA/ACC/HRS

RECOMENDACIÓN	CR	NE
Cuando se inicia la anticoagulación oral en un paciente con FA que sea candidato al tratamiento con ACODs, éstos son preferibles a un AVK	I	A
Se recomiendan los ACODs (dabigatrán, rivaroxabán, apixaban y edoxaban) frente a la warfarina en pacientes con FA, excepto en los que presentan estenosis mitral moderada-grave o una válvula cardíaca mecánica	I	A
En pacientes con FA y una puntuación en la escala CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 en hombres ó ≥ 3 en mujeres, se recomiendan los siguientes anticoagulantes:		
• Warfarina	I	A
• Apixaban, Dabigatrán y Rivaroxabán	I	B
• Edoxabán	I	B-R
Se recomienda utilizar un ACOD en pacientes con FA no-valvular en los que no es posible mantener con warfarina el INR en rango terapéutico	I	C-EO
En pacientes con FA de ≥ 48 horas de duración o de duración desconocida, se recomienda la anticoagulación con warfarina (INR 2-3), un inhibidor directo de la trombina o del factor Xa durante al menos 3 semanas antes y 4 semanas después de la cardioversión, independientemente de la puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc o del método (eléctrico o farmacológico) utilizado para restaurar el ritmo sinusal	I	B-R
En pacientes con FA y válvulas mecánicas cardíacas se recomienda warfarina	I	B
ACOD: anticoagulante oral directo. AVK: antagonistas de la vitamina K. INR: índice normalizado internacional. OAI: oclusión de la aurícula izquierda. SCA: síndrome coronario agudo.		

2. Ablación con catéter de la FA. Las Guías indican que la ablación con catéter está indicada en pacientes seleccionados con FA sintomática, insuficiencia cardíaca y reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo para reducir la mortalidad y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Esta recomendación se basa en los resultados del estudio CASTLE-AF (*Ablación con catéter vs. Standard Conventional Treatment in Patients With LV Dysfunction and AF*) realizado en pacientes FA paroxística o persistente sintomática, con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 35\%$ que no respondían o los fármacos antiarrítmicos están contraindicados y eran portadores de un desfibrilador implantable (4). Tras un seguimiento de 37.8 meses, el grupo tratado con ablación presentaba una reducción significativa en el objetivo primario de muerte total u hospitalización por insuficiencia cardíaca y en la mortalidad cardiovascular y mejoraba la función ventricular. Además, más pacientes del grupo de ablación permanecían en ritmo

sinusal. Otro estudio comparó la ablación con la amiodarona en pacientes con FA persistente e insuficiencia cardíaca, observando que tras 2 años de seguimiento se observaban menos recurrencias de la FA, hospitalizaciones y mortalidad en el grupo tratado con ablación (5). Sin embargo, ambos estudios presentan importantes limitaciones, ya que incluían un reducido número de pacientes muy seleccionados por lo que son necesarios nuevos estudios que permitan extrapolar los resultados a la población general.

3. Cierre de la orejuela auricular izquierda. Las Guías de 2019 recomiendan el cierre percutáneo de la OAI en pacientes con FA en los que está contraindicada la anticoagulación crónica por el alto riesgo de hemorragias o la pobre adherencia al tratamiento. La evidencia se basa en el meta-análisis de 2.406 pacientes incluidos en los estudios PROTECT AF (*Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation*) y PREVAIL (*Prospect-*

tive Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy) que presentaban un aumento del riesgo de ictus y de sangrado. En ellos, el cierre de la OAI reducía el riesgo de ictus hemorrágico, embolismo sistémico y muerte cardiovascular o inexplicable; sin embargo, el número de ictus isquémicos aumentaba en el grupo de cierre de la OAI, aunque este aumento desaparecía cuando se excluían los eventos que acontecían durante el procedimiento (6).

Las Guías recomiendan también la oclusión/excisión quirúrgica de la OAI en pacientes con historia de FA y riesgo de complicaciones tromboembólicas postoperatorias que van a ser sometidos a cirugía cardíaca por otros motivos. Friedman et al (7) analizaron retrospectivamente una cohorte de 10.524 pacientes (edad \geq 65 años), de la base de datos de la Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery que habían sido sometidos a cirugía cardíaca y en los que se realizó una oclusión quirúrgica de la OAI. Tras un seguimiento medio de 2.6 años se observó que la oclusión quirúrgica de la OAI se asociaba con menos reingresos por tromboembolismo (ictus, accidente isquémico transitorio o embolismo sistémico) y menos mortalidad total, aunque no se observaban diferencias en la tasa de ictus hemorrágicos. Sin embargo, son necesarios estudios aleatorizados para confirmar estos resultados.

4. Reconocimiento del papel de los factores de riesgo. La FA es un fenotipo común a numerosas comorbilidades. La obesidad produce un remodel-

lado eléctrico y estructural de la pared auricular que facilita la persistencia de la arritmia y un factor de riesgo de ictus isquémico, tromboembolismos y muerte en pacientes con FA. En pacientes obesos (índice de masa corporal >27 kg/m²) con FA sintomática la reducción del peso corporal \geq 10% reducía recurrencias y síntomas de la FA (8). Resultados similares fueron observados en diversos estudios observacionales, lo que confirma que el control del peso corporal debe formar parte del abordaje integral de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con FA.

Reflexiones finales. La evidencia científica confirma que los ACODs presenta mayor seguridad y eficacia que los antagonistas de la vitamina K. Sin embargo, España es uno de los países europeos en los que menos se prescriben estos fármacos, observándose marcadas diferencias en el grado de prescripción entre las distintas Comunidades Autónomas, existiendo algunas en las que ponen demasiadas trabas que sólo pueden explicarse por razones economicistas, olvidando los ingentes costes económicos, sociales e individuales que el ictus (primera causa de muerte en la mujer y de incapacidad permanente en España) y los tromboembolismos sistémicos conllevan. La ablación con catéter y la oclusión de la OAI se consolidan como alternativas, aunque es evidente que son necesarios nuevos estudios prospectivos en población general (no en individuos seleccionados) para conocer su seguridad y eficacia en la vida real.

BIBLIOGRAFÍA

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, et al; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Developed in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1-76.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al; 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 Guideline for Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2019;140:e125-e151.
- Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:417-427.
- Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation*. 2016;133:1637-1644.
- Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S, et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2614-23.
- Melduni RM, Schaff HV, Lee H-C, et al. Impact of left atrial appendage closure during cardiac surgery on the occurrence of early postoperative atrial fibrillation, stroke, and mortality: a propensity score-matched analysis of 10 633 patients. *Circulation*. 2017;135:366-78.
- Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2159-69.

Valentín GARCÍA GUTIÉRREZ¹, Alejandro LUNA²

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS. Universidad de Alcalá.

² Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal

Discontinuación del tratamiento en leucemia mieloide crónica, ¿un nuevo objetivo para nuestros pacientes?

Los avances en la biología y el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) han marcado grandes hitos en la historia de la medicina de precisión contra el cáncer

INTRODUCCIÓN

La posibilidad de discontinuación de tratamiento en leucemia mieloide crónica es una realidad en un grupo seleccionado de pacientes.

RESUMEN:

El pronóstico de los pacientes con leucemia mieloide crónica ha cambiado drásticamente, pasando de una esperanza de vida de 3-5 años a una supervivencia global similar a la de la población general. Sin embargo, hasta el momento, los pacientes debían continuar con el tratamiento de forma indefinida, repercutiendo negativamente en muchos aspectos. Recientemente estamos asistiendo a un hecho insólito en la patología, como es la posibilidad de discontinuación de tratamiento en grupos seleccionados de pacientes. En esta revisión se tratarán los datos que conocemos en la actualidad de cómo debe realizarse la selección y monitorización posterior de pacientes así como las posibles implicaciones que la discontinuación aportará.

Los avances en la biología y el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) han marcado grandes hitos en la historia de la medicina de precisión contra el

cáncer. La LMC ha sido la primera neoplasia maligna humana asociada, hace casi 60 años, a una anomalía cromosómica constante, la translocación t (9; 22) (q34; q11), que da como resultado la formación de un derivado del cromosoma 22 más corto (denominado 'Cromosoma Filadelfia [Ph]). Entre los años 60 y 90, una serie de estudios fundamentales revelaron que la translocación resultó, en el cromosoma Ph, en un gen de fusión BCR-ABL1 que codifica una tirosina cinasa desregulada que parecía ser necesaria y suficiente para inducir leucemia. Al ser causada por una sola proteína desregulada que exhibe una ganancia de función "farmacológica" y expresarse en células leucémicas pero no en células normales, la LMC se considera un paradigma para la medicina de precisión. Como tal, la LMC se convirtió en la primera neoplasia maligna humana para quien el "sueño" de la terapia dirigida se hizo realidad (Mughal et al. 2016). El estudio IRIS fue el ensayo clínico con el que imatinib (el primer inhibidor de tirosin cinasa disponible en oncología) obtuvo la indicación para el tratamiento de pacientes con LMC en primera línea. La última actualización de este ensayo, tras 10 años de seguimiento, mostró una SG de los pacientes asignados al brazo de imatinib similar a la de la población ge-

Correspondencia:

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

La LMC se convirtió en la primera neoplasia maligna humana para quien el “sueño” de la terapia dirigida se hizo realidad

Con todos estos datos, la posibilidad de discontinuación del tratamiento es hoy en día un objetivo en un porcentaje importante de pacientes con LMC

neral (Hochhaus et al. 2017). Sin embargo, aproximadamente el 40% de los pacientes no responderán de forma adecuada a imatinib (bien por resistencia o intolerancia), motivo por el que se han desarrollado los denominados inhibidores de segunda generación (dasatinib, nilotinib y bosutinib) así como de tercera generación (ponatinib) (García-Gutiérrez and Hernández-Boluda 2019). Otro de los grandes avances de esta patología ha sido la posibilidad de monitorización de la respuesta con gran precisión. En la actualidad, todo paciente debe estar sometido a una monitorización molecular de BCR-ABL1 mediante técnicas de RT-PCR cuantitativa. El grado de respuesta molecular que alcance el paciente determinará la actitud terapéutica (Soverini, Bassan, and Lion 2019).

Recientemente un nuevo hito ha marcado el manejo de los pacientes con LMC que sin duda traerá importantes repercusiones para los pacientes. Así, en una patología en la que las recomendaciones eran la de continuar el tratamiento de forma indefinida, hemos conocido como un importante número de pacientes podrían discontinuar el tratamiento de forma segura. El primer ensayo clínico que mostró la posibilidad de discontinuación de tratamiento fue el ensayo del grupo francés STIM. Este estudio interrumpió el tratamiento en 100 pacientes que habían alcanzado una respuesta molecular profunda (RMP) mantenida durante al menos 2 años, mostrando como aproximadamente el 50% de estos pacientes pudo discontinuar el tratamiento. Es importante reseñar que la inmensa mayoría de los pacientes que experimentaron una pérdida de respuesta alcanzaron la respuesta previa tras la reintroducción del tratamiento (Etienne et al. 2017): 1) Tras conocerse los datos del estudio STIM, y con la vista puesta en el tremendo beneficio que podría aportar a los pacientes con LMC, se realizaron un buen número de ensayos clínicos para confirmar la posibilidad de la discontinuación de tratamiento (tabla 1). En general, estos ensayos confirmaron datos muy sólidos que podemos resumir en: se confirma que aproximadamente el 50% de los pacientes que alcanzan y mantienen una RMP

pueden discontinuar el tratamiento, 2) la gran mayoría de pacientes que pierden la respuesta lo hacen en los primeros 6 meses tras la discontinuación, 3) la probabilidad de discontinuación de tratamiento está en relación con el tiempo de exposición previa al tratamiento (siendo la mediana de exposición de 6 años aproximadamente). Gracias a los datos generados se han elaborado recomendaciones para la discontinuación en práctica clínica habitual (tabla 2) con las que distintos grupos han publicado su experiencia. Recientemente, nuestro Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica mostró como aproximadamente el 60% de los más de 200 pacientes seleccionados para una eventual discontinuación pudieron hacerlo de forma segura (Hernández-Boluda et al. 2018).

Con todos estos datos, la posibilidad de discontinuación del tratamiento es hoy en día un objetivo en un porcentaje importante de pacientes con LMC. Sin embargo, desafortunadamente, el número estimado de pacientes que podrán discontinuar finalmente el tratamiento se estima que sea únicamente del 20-30% de los pacientes que inician tratamiento con imatinib. Con la finalidad de poder aumentar el número total de pacientes que puedan discontinuar el tratamiento, se han realizado distintos ensayos con los denominados ITC2G. Si bien los ITC2G no se han comparado directamente frente a imatinib en el contexto de la discontinuación, conocemos como el número total de pacientes que potencialmente podrían discontinuar sería mayor, puesto que la probabilidad de alcanzar una RMP (requisito imprescindible para la discontinuación) es superior con el uso de ITC2G frente a imatinib (Baccarani 2017). De igual forma, el ensayo clínico ENESTfreedom sugiere como el tiempo de exposición al fármaco necesario para la discontinuación sería inferior al necesitado en caso de tratamiento con imatinib. Incluso, los ITC2G han demostrado como la discontinuación podría ser factible en pacientes que no respondieron de forma adecuada a imatinib en primera línea y tras ser tratados con ITC2G alcanzarán una RMP (Mahon et al. 2018). Tras la realización de distintos ensayos clínicos

de discontinuación que han involucrado a más de 500 pacientes, recientemente ha sido introducida la posibilidad de interrupción del tratamiento en la ficha técnica de nilotinib, siendo en la actualidad el único fármaco que incluye esta indicación (Ritchie 2019).

A pesar de todos los datos generados en los distintos ensayos clínicos, aún quedan pendientes importantes puntos que desconocemos y están siendo evaluados: 1) Desconocemos el grado de respuesta que los pacientes deben alcanzar previa a la discontinuación. Así, un estudio reciente ha mostrado como pacientes que “tan solo” habían alcanzado una respuesta molecular mayor (BCR-ABL1 >0.1%) podrían también interrumpir el tratamiento de forma segura (Clark et al. 2019). 2) Desconocemos los motivos que pudieran justificar por qué pacientes a priori similares se comportan de forma diferente tras la discontinuación. 3) A pesar de que la mayoría de pacientes que pierden la respuesta lo hacen en los primeros meses, se han observado pérdidas de respuesta tras años de la discontinuación, lo que obliga a un seguimiento estrecho prolongado (Ross et al. 2018). 4) Aproximadamente el 30% de los pacientes que interrumpen el tratamiento sufren efectos secundarios que se han denominado “síndrome de discontinuación” consistente en cuadro pseudogripal, que si bien es autolimitado en la mayoría de pacientes, también en casos esporádicos han llegado a ser invalidantes (Kota and Atallah 2019).

Por último, no debemos olvidar el punto de vista del paciente. Si bien es obvio que la discontinuación de tratamiento traería importantes beneficios a los pacientes, es importante considerar las inquietudes y situaciones personales de éstos. Hasta el momento no existen datos que haya demostrado un beneficio en la calidad de vida de los pacientes que discontinúan el tratamiento, a pesar que existen distintos motivos por los que el paciente se beneficiaría. Los motivos por los que los pacientes verán positivamente una eventual discontinuación son la sensación de sentirse curado, mejoría de los efectos secundarios relacionados con la medicación, interacciones farmacológicas con otros fármacos o el deseo de gestación. Sin embargo, distintos trabajos han mostrado como aproximadamente un tercio de los pacientes con LMC no estarían interesados en la discontinuación del tratamiento, siendo los motivos más frecuentes el miedo a sufrir una progresión o la necesidad de una monitorización más estrecha (Saglio et al. 2018).

En conclusión, la posibilidad de interrupción del tratamiento es una realidad en los pacientes con LMC, y debe ser considerada como un nuevo objetivo en un grupo de pacientes seleccionados. Necesitamos de nuevos estudios que nos ayuden a comprender los motivos por los que falla en algunos pacientes la discontinuación y así elaborar nuevas estrategias que incrementen el éxito de la interrupción del tratamiento.

Gracias a los datos generados se han elaborado recomendaciones para la discontinuación en práctica clínica habitual

Si bien es obvio que la discontinuación de tratamiento traería importantes beneficios a los pacientes, es importante considerar las inquietudes y situaciones personales de éstos

Tabla 1. Estudios prospectivos relacionados con discontinuación de ITK en pacientes con LMC

Estudio	Tratamiento previo a discontinuación	n	Respuesta pre-discontinuación	Definición de fracaso	Mediana de seguimiento	Porcentaje de remisión libre de tratamiento
STIM1	Imatinib con/sin interferon	100	MR5.0 durante al menos 2 años	Pérdida de MR5.0	77 meses	38% a los 60 meses
TWISTER	Imatinib con/sin interferon	40	MR4.5 durante al menos 2 años	Pérdida de MR5.0	42 meses	47% a los 24 meses
HOVON	Imatinib y citarabina	15	MR4.5 durante al menos 2 años	Pérdida de MR4.5	36 meses	33% a los 24 meses
A-STIM	Imatinib con/sin interferon	80	MR5.0 durante al menos 2 años	Pérdida de MMR	31 meses	61% a los 36 meses
ISAV study	imatinib tras fracaso de interferon o hidroxiurea	108	MMR al menos 18 meses	Pérdida de MMR	36 meses	52% a los 36 meses
KID study	Imatinib con/sin interferon	90	MR4.5 durante al menos 2 años	Pérdida de MMR	27 meses	59% a los 24 meses
Stop 2G-TKI	Dasatinib/Nilotinib en primera o segunda línea	60	MR4.5 durante al menos 2 años	Pérdida de MMR	47 meses	54% a los 48 meses
ENESTFreedom	Nilotinib en primera línea	190	MR4.5 durante 12 meses	Pérdida de MMR	96 semanas	49% a las 96 semanas
ESNESTop	Nilotinib en segunda línea	126	MR4.5 durante 12 meses	Pérdida de MMR	96 semanas	53% a las 96 semanas
DADI	Dasatinib segunda línea	63	MR4.0 durante al menos 1 año	Pérdida de MR4.0	44 meses	44% a los 36 meses
EURO-SKI	Cualquier ITK	758	MR4.0 durante al menos 1 año	Pérdida de MMR	27 meses	50% a los 24 meses

Tabla 2. Comparación entre recomendaciones de distintos grupos para discontinuación de tratamiento.

	Hughes	NCCN	ESMO
Evolución de LMC	Sólo CP	Sólo CP	Sólo CP
Riesgo (Sokal)	No alto		No alto
Respuesta a ITK	Óptima	No resistencia	Óptima
Tránsito BCR-ABL1	Típico	Medible	Medible
Duración del tratamiento	≥ 8 años	≥ 3 años	≥ 5 años
Respuesta molecular	≤ RM4.5	≤ RM4.0	≤ RM4.5
Duración de respuesta	≥ 2 años	≥ 2 años	≤ MR4 ≥ 2 años
Reinicio de ITK		Pérdida de RMM	
Sensibilidad de RT-qPCR	≤ RM4.5		
Frecuencia de seguimiento	Mensual los primeros 6 meses, posteriormente cada 2-3 meses	Mensual los primeros 6 meses, cada 6 semanas hasta el año, posteriormente trimestral	Mensual los primeros 6 meses, cada 6 semanas hasta el año, posteriormente trimestral
Tiempo de resultado de RT-qPCR	≤ 4 semanas	≤ 2 semanas	

En negrita, las 3 variables que apoyan la discontinuación con mayor evidencia. En blanco, campos sin definir en la guía de recomendación. Hughes (recomendación de expertos), NCCN: National Comprehensive Cancer Network. ESMO: European Society for Medical Oncology. LMC: Leucemia Mieloide Crónica. CP: Chronic Phase. RMM: Respuesta Molecular Mayor. ITK: Inhibido de Tirosin-Kinasa. RT-qPCR: reverse transcription quantitative polymerase chain reaction.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baccarani, M. 2017. "Treatment-Free Remission in Chronic Myeloid Leukemia: Floating between Expectation and Evidence." *Leukemia* 31 (4): 1015-16. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.20>.
2. Clark, Richard E., Fotios Polydoros, Jane F. Apperley, Dragana Milojkovic, Katherine Rothwell, Christopher Pocock, Jennifer Byrne, et al. 2019. "De-Escalation of Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy before Complete Treatment Discontinuation in Patients with Chronic Myeloid Leukaemia (DE-TINY): A Non-Randomised, Phase 2 Trial." *The Lancet. Haematology* 6 (7): e375-83. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30094-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30094-8).
3. Etienne, Gabriel, Joëlle Guilhot, Delphine Rea, Françoise Rigal-Huguet, Franck Nicolini, Aude Charbonnier, Agnès Guerci-Bresler, et al. 2017. "Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 35 (3): 298-305. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2914>.
4. García-Gutiérrez, Valentín, and Juan Carlos Hernández-Boluda. 2019. "Tyrosine Kinase Inhibitors Available for Chronic Myeloid Leukemia: Efficacy and Safety." *Frontiers in Oncology* 9: 603. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00603>.
5. Hernández-Boluda, Juan Carlos, Arturo Pereira, Irene Pastor-Galán, Alberto Alvarez-Larrán, Alisa Savchuk, José Manuel Puerta, José María Sánchez-Pina, et al. 2018. "Feasibility of Treatment Discontinuation in Chronic Myeloid Leukemia in Clinical Practice: Results from a Nationwide Series of 236 Patients." *Blood Cancer Journal* 8 (10): 91. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0125-0>.
6. Hochhaus, Andreas, Richard A. Larson, François Guilhot, Jerald P. Radich, Susan Bradford, Timothy P. Hughes, Michele Baccarani, et al. 2017. "Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia." *The New England Journal of Medicine* 376 (10): 917-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609324>.
7. Kota, Vamsi, and Ehab Atallah. 2019. "Musculoskeletal Pain in Patients With Chronic Myeloid Leukemia After Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Cessation." *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 19 (8): 480-87. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.05.007>.
8. Mahon, François-Xavier, Carla Boquimpani, Dong-Wook Kim, Noam Benyamini, Nelma Cristina D. Clementino, Vasily Shuvaev, Sikander Ailawadhi, et al. 2018. "Treatment-Free Remission After Second-Line Nilotinib Treatment in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From a Single-Group, Phase 2, Open-Label Study." *Annals of Internal Medicine* 168 (7): 461-70. <https://doi.org/10.7326/M17-1094>.
9. Mughal, Tariq I., Jerald P. Radich, Michael W. Deininger, Jane F. Apperley, Timothy P. Hughes, Christine J. Harrison, Carlo Gambacorti-Passerini, Giuseppe Saglio, Jorge Cortes, and George Q. Daley. 2016. "Chronic Myeloid Leukemia: Reminiscences and Dreams." *Haematologica* 101 (5): 541-58. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.139337>.
10. Ritchie, Ellen K. 2019. "Differentiating Factors in Treatment-Free Remission Trials: Impact of Study Design on Results and Clinical Applications." *Leukemia & Lymphoma* 60 (5): 1116-25. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1535114>.
11. Ross, David M., Tamas Masszi, Maria Teresa Gómez Casares, Andrzej Hellmann, Jesper Stentoft, Eibhlin Conneally, Valentin Garcia-Gutierrez, et al. 2018. "Durable Treatment-Free Remission in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Following Frontline Nilotinib: 96-Week Update of the ENESTfree-dom Study." *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 144 (5): 945-54. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2604-x>.
12. Saglio, Giuseppe, Giora Sharf, Antonio Almeida, Andrija Bogdanovic, Felice Bombaci, Jelena Čugurović, Nigel Deekes, et al. 2018. "Considerations for Treatment-Free Remission in Patients With Chronic Myeloid Leukemia: A Joint Patient-Physician Perspective." *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 18 (6): 375-79. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.04.005>.
13. Soverini, Simona, Renato Bassan, and Thomas Lion. 2019. "Treatment and Monitoring of Philadelphia Chromosome-Positive Leukemia Patients: Recent Advances and Remaining Challenges." *Journal of Hematology & Oncology* 12 (April).
14. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0729-2>.

Diana María
CAMPODÓNICO

Servicio de Farmacología
Clínica, Hospital Universi-
tario de la Princesa

Suspendiendo la aspirina tras la intervención coronaria percutánea

Dos nuevos estudios añaden más evidencia de que el tratamiento prolongado con terapia antiplaquetaria doble puede no ser necesario tras la ICP con stents actuales

INTRODUCCIÓN

Dos nuevos estudios asiáticos han mostrado que el tratamiento de corta duración (1 mes en un estudio y 3 meses en el otro) con terapia antiplaquetaria doble (TAD), o doble antiagregación con aspirina y un fármaco inhibidor del receptor P2Y12 como el clopidogrel, seguido de un tratamiento prologando con un inhibidor de P2Y12 en monoterapia (12 meses en ambos estudios), puede ser un régimen seguro y efectivo, para pacientes que han sido sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) con stents liberadores de fármacos de segunda generación.

Estos estudios -el ensayo STOPDAPT-2 (1) realizado en Japón y el SMART-CHOICE (2) de Corea- fueron publicados en JAMA el 25 de Junio. Previamente, fueron presentados en la reunión de College of Cardiology -a principios de este año-, y posteriormente publicados por theheart.org | Medscape Cardiology.

RESUMEN:

En ambos estudios, el hecho de acortar la duración de la doble antiagregación (de 6-12 meses según riesgo individual en las guías actuales, a 1-3 meses según los mencionados estudios), continuando luego con

fármacos inhibidores de P2Y12 en monoterapia, redujeron las complicaciones hemorrágicas, sin incrementar el riesgo de eventos isquémicos o de muerte.

Por lo tanto, añaden más evidencia de que el tratamiento prolongado con terapia antiplaquetaria doble puede no ser necesario tras la ICP con stents actuales, y que la retirada de la aspirina puede ser un mejor enfoque que discontinuar el fármaco inhibidor de P2Y12.

En una editorial que acompaña a las publicaciones de JAMA (3), Khaled M. Ziada, MD, y David J. Moliterno, MD, de la Universidad de Kentucky, refieren que las conclusiones de ambos informes son: “bienvenidas e importantes noticias”. Pero añaden: “si bien es posible acortar la duración de la TAD en casos seleccionados, la evidencia no es suficiente para descartar completamente el tratamiento con doble antiagregación tradicional o la monoterapia con aspirina en todos los pacientes. Todavía no se ha llegado a ese punto”.

El ensayo japonés STOPDAPT-2 (multicéntrico, abierto y randomizado) incluye 3045 pacientes sometidos a ICP, en 90 hospitales en Japón. Estos pacientes, fueron asignados al azar para recibir, ya sea 1 mes de

Correspondencia:

Diana María
CAMPODÓNICO
Servicio de Farmacología
Clínica, Hospital Universitario
de la Princesa

Después de una intervención coronaria percutánea, se recomienda mantener la doble antiagregación (aspirina y clopidogrel) a corto plazo (de 1 a 3 meses) y posteriormente continuar con clopidogrel en monoterapia

TAD seguido de monoterapia con clopidogrel (Plavix®) o 12 meses de TAD con aspirina y clopidogrel.

Los resultados demostraron que el grupo correspondiente a 1 mes de terapia antiplaquetaria doble cumplió criterio de no inferioridad, e inclusive de superioridad con respecto al grupo de 12 meses de terapia antiplaquetaria doble, para el evento primario del estudio, caracterizado por muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, trombosis del stent o hemorragia mayor o menor a los 12 meses. Dicho evento, ocurrió en 2,36% de los pacientes del grupo de 1 mes de TAD, y en 3.70% de los que recibieron 12 meses de TAD (p para superioridad = 0.04).

El evento secundario del estudio, que consiste en muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio, ictus isquémicos o hemorrágicos y trombosis del stent, ocurrió en el 1.96% del grupo de 1 mes de TAD, y en 2,51% del grupo de 12 meses de TAD, cumpliendo criterios de no inferioridad pero no de superioridad.

El evento hemorrágico mayor secundario (hemorragia mayor o menor) ocurrió en el 0,41% de los que recibieron 1 mes de TAD, y en el 1,54% de los que recibieron 12 meses de TAD, mostrando una clara superioridad (p=0,004).

En el ensayo coreano SMART-CHOICE (abierto, randomizado y de no inferioridad), en el que participan 33 hospitales en Corea e incluye 2993 pacientes sometidos a ICP, con

stents liberadores de fármacos, son asignados al azar para recibir, o bien aspirina más un fármaco inhibidor de la P2Y12 por 3 meses y posteriormente un inhibidor de la P2Y12 en monoterapia, o recibir TAD por 12 meses.

El evento primario –eventos cardio y cerebrovasculares mayores- consiste en muerte de cualquier causa, infarto de miocardio o ictus a los 12 meses. Este evento ocurrió en el 2.9% en el grupo de fármaco inhibidor de P2Y12 en monoterapia, y en el 2,5% del grupo TAD, cumpliendo criterios de no inferioridad (P=0,007).

La tasa de hemorragias que corresponden a sangrados del tipo 2 al 5, según el Bleeding Academic Research Consortium, fue significativamente menor en el grupo inhibidor de P2Y12 que en el grupo TAD (2,0% vs 3,4%; hazard ratio, 0,58; P = 0,02).

Podríamos concluir que, después de una intervención coronaria percutánea, se recomienda mantener la doble antiagregación (aspirina y clopidogrel) a corto plazo (de 1 a 3 meses) y posteriormente continuar con clopidogrel en monoterapia. No obstante, es importante destacar que, en las conclusiones de ambos estudios, mencionan el hecho de que es necesario realizar investigaciones adicionales en otros tipos de población diferente de la asiática, con antiagregantes de otros grupos, etc. Por lo que de momento esperaremos nuevos estudios, utilizando la conocida y tradicional aspirina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: The STOPDAPT-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 321 (24): 2414-2427. doi:10.1001/jama.2019.8145.
2. Hahn J, Song YB, Oh J, et al. Effect of P2Y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The SMART-CHOICE randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 321 (24): 2428-2437. doi:10.1001/jama.2019.8146.
3. Ziada KM, Moliterno DJ. Dual antiplatelet therapy: is it time to cut the cord with aspirin? *JAMA*. 2019 Jun 25;321(24):2409-2411. doi: 10.1001/jama.2019.7025.

Sevoflurano como analgésico/anestésico tópico en heridas crónicas dolorosas: un nuevo ejemplo de reposicionamiento farmacológico

**Manuel Gerónimo Pardo,
MD, PhD**

Especialista en Farmacología Clínica
Especialista en Anestesiología y Reanimación
Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete
sergepu@hotmail.com

**Carlos Jiménez-Roldán,
MD**

Especialista en Anestesiología y Reanimación
Unidad del Dolor
Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete
carlosjimenezroldan@hotmail.com

CASO CLÍNICO

Se trataba de una paciente mujer de 81 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial tratada con amlodipino y telmisartán, que seguía desde hacía 6 meses revisiones en consulta externa del Servicio de Cirugía Vasculár por la aparición de una úlcera vasculár en miembro inferior izquierdo muy dolorosa y resistente a los analgésicos de primer escalón; el dolor sí había sido controlado con fentanilo transmucoso y tramadol vía oral, pero ambos fármacos fueron suspendidos por la aparición de efectos indeseados a nivel gastrointestinal. Ante esta situación, los cirujanos vasculares derivaron a la paciente a la Unidad del Dolor para realizar tratamiento analgésico especializado.

En la primera visita se objetivó una úlcera con fibrina en el lecho, pero sin signos sugerentes de infección (Imagen 1), que causaba dolor de reposo somático y neuropático severo (8 sobre 10 en la escala verbal simple) que se exacerbaba con los desbridamientos (10 sobre 10), lo que interfería con el tratamiento curativo de la herida.

Tras ser informada, la paciente aceptó y firmó el consentimiento para ser tratada con sevoflurano tópico según el protocolo de uso fuera de indicación vigente en el Servicio de Cirugía Vasculár de nuestro hospital. La pri-

mera aplicación realizada en la consulta de la Unidad del Dolor consistió en la irrigación de 5mL sobre el lecho de la herida con cuidado de que el líquido no tocara los bordes. Esto resultó en un alivio completo del dolor de reposo (0/10) instaurado en unos 5 minutos, y que permitió realizar un curetaje de la fibrina con dolor aceptable (2/10). Según sensación subjetiva de la paciente, el efecto analgésico se prolongó por espacio de 8-10 horas. A partir de entonces la paciente fue tratada en su domicilio por personal de enfermería entrenado, y este perfil analgésico se repitió en cada aplicación diaria de sevoflurano durante los tres meses que tardó en curarse la herida y ser dada de alta por parte de la Unidad del Dolor. En este periodo de tiempo el tratamiento fue muy bien tolerado y no refirió la aparición de ningún efecto adverso a nivel local, como prurito, ni a nivel sistémico.

DISCUSIÓN

El sevoflurano es un derivado fluorado del éter dietílico perteneciente al grupo de los hidrocarburos halogenados (código ATC: N01AB08). Desde hace décadas es ampliamente empleado como anestésico general para la inducción y el mantenimiento anestésico por vía inhalatoria. Se presenta como un líquido volátil, lo que posibilita su vapo-

Correspondencia:

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



Figura 1. Aspecto de la herida a la primera evaluación en la Unidad del Dolor.

rización en las estaciones de anestesia. A nivel del sistema nervioso central ejerce efecto hipnótico dependiente de la dosis; sin embargo, a diferencia de otros fármacos hipnóticos empleados habitualmente en anestesia, como por ejemplo el propofol o el midazolam, el mecanismo de acción hipnótico del sevoflurano no está todavía claramente dilucidado ¹.

Además del efecto hipnótico, diversos trabajos experimentales han objetivado que también ejerce efecto analgésico a nivel central; por ejemplo, la inyección intratecal de sevoflurano en perros produjo un bloqueo sensitivo y motor reversible de características muy similares al producido por la inyección de anestésicos locales clásicos ². Sin embargo, a nivel periférico la situación es diferente, ya que clásicamente se considera que los anestésicos halogenados carecen de efecto analgésico a dicho nivel ³. Esta afirmación estaba basada en unos experimentos realizados sobre voluntarios sanos que inhalaban dosis subanestésicas de anestésicos inhalatorios durante breves períodos de tiempo, con el objetivo de evitar que apareciese el conocido efecto hipnótico y así pudieran responder a si experimentaban dolor tras los estímulos dolorosos a los que fueron sometidos posteriormente; dado que los sujetos experimentaron dolor, los investigadores concluyeron que estos anestésicos carecían de efecto analgésico periférico ^{4,5}. En

opinión de los autores esta conclusión es errónea, lo cual se debe a la metodología empleada. La perfusión sanguínea cutánea es mucho menor que la perfusión que recibe el sistema nervioso central, por lo que la inhalación de dosis subanestésicas durante períodos breves de tiempo debió de producir presiones parciales de anestésicos casi nulas en las terminaciones nerviosas libres de la piel. Para estudiar el efecto analgésico periférico de los anestésicos halogenados sería más conveniente administrarlos de manera tópica.

Esta vía de administración, la tópica, fue la empleada por un grupo de investigación para estudiar si el eventual efecto analgésico periférico de los halogenados influía sobre los valores de la concentración alveolar mínima que suprime la respuesta motora ante la incisión quirúrgica. Para ello irrigaron anestésicos sobre la piel íntegra de voluntarios sanos antes de someterlos a estímulos dolorosos, y hallaron que se producía un efecto analgésico leve-moderado ^{6,7}. Como ya se ha mencionado, esta línea de investigación no iba encaminada a investigar el eventual empleo de estos fármacos como anestésicos locales, y presumiblemente el efecto analgésico encontrado habría sido más intenso de no haber existido la barrera a la difusión que supone la piel íntegra. Y efectivamente, en un estudio en ratas en el que los anestésicos fueron inyectados por vía sub-

cutánea, evitando así la barrera cutánea, los investigadores hallaron que los anestésicos halogenados produjeron un efecto anestésico local en la zona del habón subcutáneo comparable en intensidad al efecto producido por la inyección de anestésicos locales clásicos, como por ejemplo lidocaína ⁸.

El caso presentado constituye un nuevo ejemplo del efecto analgésico periférico del sevoflurano empleado a nivel tópico sobre heridas dolorosas complejas. Durante la última década han sido comunicados diversos casos clínicos y algunas series de casos en los que el sevoflurano en particular ha sido empleado con éxito en tales situaciones. En líneas generales, tras la irrigación de una herida el efecto analgésico del sevoflurano aparece rápidamente, habitualmente en escasos minutos, es de gran intensidad, y su duración se prolonga por espacio de varias horas ⁹⁻¹¹. El efecto analgésico no presenta fenómeno de tolerancia, pues el perfil analgésico experimentado por un paciente es igual en cada ocasión, como ocurrió en nuestro caso, lo cual ha sido observado en pacientes tratados cada 24-48h durante meses ^{10,12,13}.

Hasta el momento esta estrategia se ha mostrado eficaz para el tratamiento del dolor de reposo causado por heridas crónicas de etiología vascular como la que presentaba nuestra paciente, tanto isquémicas ¹⁴ como venosas ^{10,13,15,16}, pero también en heridas de pie diabético ¹⁷ y en heridas tumorales ¹². Además, la calidad de las curas mejora, pues se reduce el dolor causado por el desbridamiento o limpieza de las heridas ^{11,14,16}.

En cuanto al tipo de dolor, la mayoría de los pacientes comunicados aquejaban de base dolor somático, pero también existe alguna experiencia muy favorable en el tratamiento de heridas con dolor de componente neuropático ^{13,17,18} como era el caso de nuestra paciente.

Una de las indiscutibles grandes ventajas de disponer de tratamientos analgésicos tópicos eficaces consiste en la posibilidad de reducir el consumo de analgésicos sistémicos, lo cual, a su vez, reduciría la probabilidad de aparición de efectos adversos. Esto es especialmente interesante referido a los pacientes con heri-

das crónicas, que suelen ser añosos y polimedicados. En el caso concreto del sevoflurano tópico se ha constatado dicha reducción en el consumo de analgésicos sistémicos ¹⁰, lo que resulta especialmente interesante referido a varios de los pacientes comunicados que habían sufrido previamente efectos adversos severos por opioides ^{12-15,18}.

En cuanto a seguridad del paciente tras la administración tópica, hasta el momento no ha sido comunicado ningún caso en el que haya producido los efectos clínicos sistémicos propios del sevoflurano administrado por vía inhalatoria (fundamentalmente hipnosis o depresión cardiovascular), incluso ante heridas amplias en las que se emplearon dosis relativamente elevadas para irrigar todo el lecho de la herida ¹². Sí han sido comunicados efectos no deseados locales, como eritema, irritación o prurito, que suelen ser leves y bien tolerados ^{11,15,16}. El más molesto es el prurito en la piel perilesional, que puede ser minimizado evitando que el sevoflurano alcance los bordes de la herida, tal y como fue aplicado a nuestra paciente.

Como ya se ha referido, no está claramente dilucidado el mecanismo de acción hipnótico del sevoflurano en particular y de la familia del éter y sus derivados halogenados en general ¹, a pesar de que han transcurrido más de 170 años desde que el éter comenzó a emplearse como anestésico general por vía inhalatoria. Con más motivo se desconoce el eventual mecanismo de acción analgésico periférico, ya que es una nueva indicación emergente. Es lógico pensar que el órgano diana son las terminaciones nerviosas libres, ya que vehiculizan las sensaciones termoalgésicas, pero resulta más difícil elucubrar sobre el posible mecanismo molecular. Considerando su rápido inicio de acción (con latencias de escasos minutos y, en ocasiones, de segundos) y que se muestra útil en el tratamiento del dolor neuropático, se podría especular con que estabiliza la membrana de las terminaciones nerviosas libres mediante inhibición de canales de sodio ¹⁹. Los autores somos conscientes de que esto es una mera especulación, y que el mecanismo de acción analgésico/anestésico periférico es actualmente un campo atractivo para la investigación.

Como conclusión, el anestésico general inhalatorio sevoflurano está siendo objeto de reposicionamiento farmacológico debido a su acción analgésica/anestésica a nivel periférico, lo que abre todo un nuevo campo de indicaciones que merecen ser estudiadas en profundidad para clarificar numerosos aspectos básicos, como por ejemplo las dosis a emplear o la frecuencia con que deben ser empleadas

en función del tipo de herida. Pero mientras se realizan los pertinentes estudios y ensayos clínicos, recomendamos valorar el empleo tópico de sevoflurano fuera de ficha técnica ante pacientes afectados de heridas complejas con dolor refractario a las medidas convencionales o que sufren efectos adversos severos causados por los analgésicos sistémicos convencionales.

BIBLIOGRAFÍA

- Solt K, Forman SA. Correlating the clinical actions and molecular mechanisms of general anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20(4):300-6. DOI:10.1097/ACO.0b103e32816678a5.
- García-Fernández J, Parodi E, García P, Matute E, A-Gómez de Segura I, Cediel R, Gilsanz F. Clinical actions of subarachnoid sevoflurane administration in vivo: a study in dogs. *Br J Anaesth* 2005;95(4):530-4. DOI: 10.1093/bja/aei205.
- Koblin DD. Mechanism of action. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. 5th ed. Filadelfia, USA: Churchill Livingstone, 2000: 48-73.
- Tomi K, Mashimo T, Tashiro C, Yagi M, Pak M, Nishimura S, Nishimura M, Yoshiya I. Alterations in pain threshold associated with subanesthetic concentrations of inhalation anesthetics in humans. *Br J Anaesth* 1993;70(6):684-6. DOI: 10.1093/bja/70.6.684.
- Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Bak P, Roth D, Fischer M, Bjerring P, Zbinden AM. Analgesic effect in humans of subanesthetic isoflurane concentrations evaluated by experimentally induced pain. *Br J Anaesth* 1995;75(1):55-60.
- Fassoulaki A, Skouteri I, Siafaka I, Sarantopoulos C. Local application of volatile anesthetics attenuates the response to a mechanical stimulus in humans. *Can J Anaesth* 2005;52(9):951-7. DOI: 10.1007/BF03022057.
- Skouteri I, Staikou C, Sarantopoulos C, Siafaka I, Fassoulaki A. Local application of halothane, isoflurane or sevoflurane increases the response to an electrical stimulus in humans. *Acta Anaesthesiol Belg* 2007;58(3):169-75.
- Chu CC, Wu SZ, Su WL, Shieh JP, Kao CH, Ho ST, Wang JJ. Subcutaneous injection of inhaled anesthetics produces cutaneous analgesia. *Can J Anaesth* 2008;55(5):290-4. DOI: 10.1007/BF03017206.
- Gerónimo Pardo M, Cortiñas Sáenz M. Eficacia analgésica del sevoflurano tópico en heridas. *Rev Soc Esp Dolor* 2018;25(2):106-11. DOI:10.20986/re-sed.2017.3617/2017.
- Imbernón-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuan-Alvarez M, Portero-Sanchez I, Merinero-Palomares R, Alcazar V. Pain and analgesic drugs in chronic venous ulcers with topical sevoflurane use. *J Vasc Surg* 2018;68(3):830-5. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.11.071.
- Martínez Monsalve A, Selva Sevilla C, Gerónimo Pardo M. Analgesic effectiveness of topical sevoflurane to perform sharp debridement of painful wounds. *J Vasc Surg* 2019;69(5):1532-7. DOI:10.1016/j.jvs.2018.08.175.
- Fernández Ginés D, Cortiñas-Sáenz M, Navajas-Gómez de Aranda A, Navas-Martínez MC, Morales-Molina JA, Sierra-García F, Mateo-Carrasco H. Palliative analgesia with topical sevoflurane in cancer-related skin ulcers: a case report. *Eur J Hosp Pharm* 2019;26(4):229-32. DOI: 10.1136/ejhpharm-2017-001421.
- Amores Valenciano P, Navarro Castillo A, Romero Cebrían MA, Gerónimo-Pardo M. Sevoflurano tópico como terapia de rescate de dolor refractario en úlceras venosas crónicas. *Emergencias* 2018;30(2):138.
- Martínez Monsalve A, Gerónimo Pardo M. Sevoflurano como analgésico local en herida isquémica de paciente cardiópata con insuficiencia respiratoria secundaria a morfina. *Heridas y Cicatrización* 2011;6:46-49.
- Gerónimo Pardo M, Martínez Monsalve A, Martínez Serrano M. Analgesic effect of topical sevoflurane on venous leg ulcer with intractable pain. *Phlebologie* 2011;40(2):95-97.
- Imbernón-Moya A, Blázquez C, Puebla A, Churruca M, Lobato A, Martínez M, Aguilar A, Gallego MA. Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane. *Int Wound J* 2016;13(5):1060-2. DOI: 10.1111/iwj.12474.
- Padilla del Rey ML, Gerónimo Pardo M, García Fernández MR, Cartagena Sevilla J. Amputación por úlcera de pie diabético con dolor incoercible, evitada con sevoflurano tópico. *Rev Soc Esp Dolor* 2019 [Este caso clínico ha aparecido ya publicado y su referencia completa es la siguiente: *Rev Soc Esp Dolor* 2019;26(4):253. DOI: 10.20986/re-sed.2018.3683/2018.] DOI: 10.20986/re-sed.2018.3683/2018.
- Fernández Ginés FD, Cortiñas Sáenz M, Fernández Sánchez C, Morales Molina JA. Sevoflurano tópico: una nueva opción terapéutica paliativa en las úlceras cutáneas. *MEDIPAL* 2017;24(2):104-8. DOI: 10.1016/j.medipa.2015.03.003.
- Barber AF, Carnevale V, Klein ML, Eckenhoff RG, Covarrubias M. Modulation of a voltage-gated Na⁺ channel by sevoflurane involves multiple sites and distinct mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(18):6726-31. DOI: 10.1073/pnas.1405768111.

Pablo ZUBIAUR,
Miriam SAIZ
RODRÍGUEZ,
Marcos NAVARES,
Gina MEJÍA,
Francisco ABAD SANTOS

Servicio de Farmacología
Clínica, Hospital Universi-
tario de la Princesa

Ajuste de dosis de azatioprina y 6-mercaptopurina de acuerdo con el genotipo de TPMT y NUDT15

Actualización de octubre de 2018 de la guía clínica del CPIC (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*).

La azatioprina es un profármaco de 6-mercaptopurina

Los metabolitos activos son responsables del efecto terapéutico del fármaco y de su toxicidad

Las tiopurinas son fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, esclerosis múltiple o lupus eritematoso sistémico. También están indicados para el tratamiento de distintos tipos de leucemias. Las tiopurinas son antimetabolitos análogos de las purinas, precursores fundamentales del ADN y ARN, esenciales para la división y crecimiento celular. Provocan la muerte celular, inhibiendo el crecimiento tumoral. En España hay dos fármacos de tipo tiopurina comercializados: 6-mercaptopurina y azatioprina (también está aprobada la tioguanina pero actualmente no está comercializada). La azatioprina es un profármaco de 6-mercaptopurina. Tras su administración, la azatioprina es metabolizada a 6-mercaptopurina por la glutatión-S transferasa (GST). La 6-mercaptopurina es metabolizada por la tiopurina metiltransferasa (TPMT) a distintos niveles a metabolitos activos e inactivos, aunque se cree que el efecto metabólico principal es inactivante. Los metabolitos activos son responsables del efecto terapéutico del fármaco y de su toxicidad (figura 1). La reacción adversa más preocupante que pueden producir las tiopurinas es la supresión medular, por lo que tradicionalmente se recomendaba iniciar el tratamiento a dosis bajas y ajustar la dosis gradualmente en base a la reducción de leucocitos en sangre.

Hace años, se describió que el fenotipo metabolizador de TPMT es un claro predictor de los niveles de metabolitos activos de las tiopurinas[1]. En 2011, el Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética Clínica (CPIC) publicó su guía sobre tiopurinas y ajuste de dosis de inicio en función del fenotipo metabolizador de TPMT. En esta guía se recomendaba reducir la dosis inicial cuando el paciente portaba alelos de pérdida de función de la enzima, con el objetivo de reducir la incidencia de toxicidad hematológica [2]. Desde entonces, el genotipado de TPMT se ha implementado en la práctica clínica en muchos centros [3]. En octubre de 2018, el CPIC publicó una actualización de la guía clínica [4]. En esta nueva versión, se mantiene el fenotipo de TPMT para el ajuste de dosis de tiopurinas y se incluye un nuevo marcador, NUDT15. Este gen codifica para la enzima nudix hidrolasa 15, que también participa en el metabolismo de las tiopurinas. Esta enzima actúa en sentido contrario al mecanismo de acción de las tiopurinas al transformar sus metabolitos activos en inactivos o en otros metabolitos intermedios (figura 1). El fenotipo metabolizador de NUDT15 es también un firme predictor de los niveles de metabolito activo.

Los polimorfismos de *TPMT* más relevantes en población española, por su prevalencia y/o impacto funcional, son: *TPMT*2* (rs1800462,

MIRIAM SAIZ
RODRÍGUEZ

Servicio de Farmacología
Clínica, Hospital
Universitario de la Princesa

Los polimorfismos de TPMT más relevantes en población española, son todos de pérdida de función y están presentes en casi el 100% de sujetos mutados en España

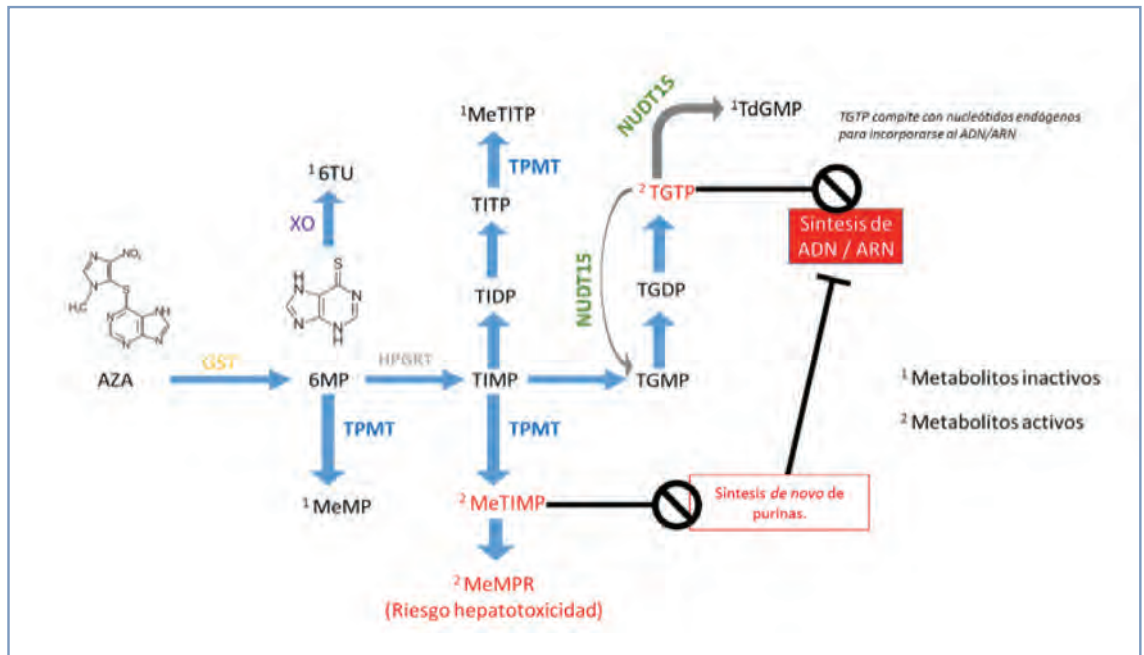


Figura 1. Representación esquemática del metabolismo de tiopurinas mediado por TPMT y NUDT15. AZA: azatioprina; 6-MP: 6-mercaptopurina; TIMP: tioposina monofosfato; TGMP: tioguanosina monofosfato; TGDP: tioguanina nucleótido difosfato; TGTP: tioguanina nucleótido trifosfato; MeTIMP: 6-metiltioposina monofosfato; MeMMP: 6-metilmercaptopurina ribonucleótido; TIDP: 6-tioposina 5'-difosfato; 6-TITP: 6-tioposina 5'-trifosfato; TdGMP: 6-tiodesoxiguanosina monofosfato; GST: glutatión-S-transferasa; XO: xantina oxidasa; TPMT: tiopurina metiltransferasa; HPGRT: hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa; NUDT15: nudix hidrolasa 15.

0,9%), *3B (rs1800460, 4,2%), *3C (rs1142345, 4,2%) y *4 (rs1800584, <1%). El polimorfismo *TPMT**3A incluye simultáneamente *3B y *3C. En cuanto a NUDT15, el polimorfismo más relevante es NUDT15*3 (rs116855232, <1%). Los polimorfismos descritos anteriormente son todos de pérdida de función y están presentes en casi el 100% de sujetos mutados en España.

De acuerdo con estos alelos, se clasifica a cada paciente, según su genotipo, en un fenotipo metabolizador: normal (NM) cuando el paciente porta dos alelos funcionales (genotipo

*1/*1), intermedio (IM) cuando el paciente tiene un alelo funcional y otro de pérdida de función (por ejemplo, genotipo *1/*2) o lento (PM) cuando el paciente porta dos alelos de pérdida de función (por ejemplo, genotipo *2/*2). En población caucásica, el 90% de los sujetos son NM, el 10% IM y 0,3% PM. En la tabla 1, se indica cómo se asignan los fenotipos en función del genotipo. En la tabla 2 se describe las recomendaciones del CPIC de ajuste de dosis de tiopurinas en función del fenotipo metabolizador combinado de TPMT y NUDT15.

Tabla 1. Asignación del fenotipo metabolizador de TPMT y NUDT15 de acuerdo con los polimorfismos genotipados en el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa.

TPMT	NUDT15
Fenotipo Normal (NM) *1/*1	Fenotipo Normal (NM) *1/*1
Fenotipo Intermedio (IM) *1/*2, *1/*3A, *1/*3B, *1/*3C, *1/*4	Fenotipo Intermedio (IM) *1/*3
Fenotipo Lento (PM) *2/*2, *2/*3A, *2/*3B, *2/*3C, *2/*4, *3A/*3A, *3A/*3B, *3A/*3C, *3A/*4, *3B/*3B, *3B/*3C, *3B/*4, *3C/*3C, *3C/*4, *4/*4	Fenotipo Lento (PM) *3/*3

Tabla 2. Recomendación de dosis de inicio de tiopurinas de acuerdo con el fenotipo metabolizador combinado de TPMT y NUDT15

		NUDT15		
		NM	IM	PM
TPMT	NM	Dosis estándar ¹	Dosis reducida ²	Tratamiento alternativo ⁴
	IM	Dosis reducida ²	Dosis reducida ^{2,3}	Tratamiento alternativo ⁴
	PM	Tratamiento alternativo ⁴	Tratamiento alternativo ⁴	Tratamiento alternativo ⁴

1 Dosis estándar: comience el tratamiento con dosis habitual de azatioprina (2-3 mg/kg/día) o 6-mercaptopurina (1,5 mg/kg/día) y ajuste la dosis en función del grado de mielosupresión, dejando 2 semanas entre incrementos de dosis para permitir que se alcance el estado de equilibrio.

2 Dosis reducida: comience el tratamiento con un 30-80% de la dosis habitual de azatioprina (0,6-2.4 mg/kg/día) o 6-mercaptopurina (0,45-1,2 mg/kg/día) y ajuste la dosis en función del grado de mielosupresión, dejando 2-4 semanas entre incrementos de dosis para permitir que se alcance el estado de equilibrio.

3 Vigile especialmente de cerca la aparición de mielosupresión en pacientes con fenotipo intermedio combinado para TPMT y NUDT15.

4 Tratamiento alternativo: para enfermedades no malignas utilice otro tratamiento alternativo; para patología cancerosa, considere una reducción de dosis al 10% de la dosis estándar inicial tres veces a la semana y ajuste en función del grado de mielosupresión, dejando 4-6 semanas entre incrementos de dosis para permitir que se alcance el estado de equilibrio.

El ajuste de dosis con base en el fenotipo metabolizador permite prescribir con más precisión, ya que aumenta la tolerabilidad de las tiopurinas mientras se mantiene su eficacia

El ajuste de dosis con base en el fenotipo metabolizador permite: a) dar dosis estándar de inicio a pacientes que van a tolerar bien la terapia (fenotipo metabolizador normal), b) reducir la dosis de aquellos pacientes que tolerarían mal la dosis de inicio estándar (fenotipo metabolizador intermedio) y c) evitar el uso de estos fármacos o reducir drásticamente su dosis en aquellos pacientes que vayan a tolerar muy mal la terapia (fenotipo metabolizador lento). En consecuencia, se prescribe con más precisión, ya que aumenta la tolerabilidad de las tiopurinas mientras se mantiene su eficacia.

No obstante, estos polimorfismos no explican el 100% de la variabilidad en la respuesta a tiopurinas, por lo que se debe seguir vigilando la respuesta del paciente. Es recomendable la

realización de recuentos sanguíneos frecuentes (semanales en el primer mes, quincenales hasta los 3 meses y posteriormente mensuales) y reducir la dosis si aparece leucopenia. Si esto ocurre, se recomienda a los clínicos que lo notifiquen al Servicio de Farmacología Clínica para realizar un estudio más exhaustivo de los polimorfismos del paciente.

En el Servicio de Farmacología Clínica se han analizado desde 2006 hasta la fecha un total de 646 pacientes, de los cuales 45 eran portadores de algún polimorfismo inactivante de TPMT (7%). Recientemente, y tras la actualización de la guía, se ha incluido el genotipado de rutina de NUDT15, por lo que todos los Servicios que lo requieran pueden solicitar el genotipado de ambos genes para el manejo de sus pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ansari A, Arenas M, Greenfield SM, Morris D, Lindsay J, Gilshenan K, et al. Prospective evaluation of the pharmacogenetics of azathioprine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2008;28:973-83.
2. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui C-H, Yee SW, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Thiopurine Methyltransferase Genotype and Thiopurine Dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011;89:387-91.
3. Weitzel KW, Smith DM, Eley AR, Duong BQ, Burkley B, Clare-Salzler M, et al. Implementation of Standardized Clinical Processes for TPMT Testing in a Diverse Multidisciplinary Population: Challenges and Lessons Learned: Implementation of Standardized Clinical Processes. *Clinical and Translational Science*. 2018;11:175-81.
4. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui C, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT 15 Genotypes: 2018 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019;105:1095-105.

Esther Martín Auriolés¹,
Susana Aguilar Rivas¹, José
P. de la Cruz Cortés², José
A. González Correa².

¹UGC La Roca, Distrito Sanitario Málaga-Guadalupe, Servicio Andaluz de Salud.

²Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga.

Uso de valproico en mujer en edad fértil

HISTORIA CLÍNICA:

DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Consideraciones previas

En el año 2014 la AEMPS publicó una revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen ácido valproico (nota informativa AEMPS MUH(FV), 16/2014). Este hecho estuvo motivado por nuevas evidencias que mostraban un riesgo de trastornos en el neurodesarrollo a largo plazo en niños nacidos de mujeres tratadas con ácido valproico (hasta en el 40% de los casos). Estos efectos se sumaban al conocido riesgo teratogénico (en aproximadamente el 10% de los casos frente al 2-3% en la población general), no pudiéndose establecer el periodo gestacional de riesgo o si ese riesgo abarca todo el periodo de gestación.

Tras esta revisión, se restringió su uso y se establecieron recomendaciones para niñas, adolescentes y mujeres con capacidad de gestación, elaborándose materiales informativos para profesionales sanitarios y pacientes, con objeto de difundir esta información de seguridad. Adicionalmente se requirieron estudios en los que se analizase la utilización de estos medicamentos en la práctica clínica con objeto de valorar si estas medidas eran efectivas para minimizar los riesgos.

Los resultados de estos estudios indican que las medidas adoptadas no fueron suficientemente efectivas, concluyéndose que es necesario intensificar las restricciones de uso establecidas anteriormente e introducir nuevas medidas para mejorar la información y el asesoramiento de las mujeres. (AEMPS MUH (FV), 3/2018).

El Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) ha recomendado modificar las condiciones de autorización con nuevas contraindicaciones de uso y la puesta en marcha de un plan de prevención de embarazos. Las recomendaciones del PRAC han sido las siguientes:

1.- En relación con las modificaciones de las condiciones de uso autorizadas:

-En el tratamiento de epilepsia: no debe utilizarse ácido valproico en mujeres con capacidad de gestación, a menos que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica. Estas mujeres deberán cumplir las condiciones del plan de prevención de embarazo. Su uso en el embarazo está contraindicado salvo que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica.

-En el tratamiento de episodios maníacos del trastorno bipolar: No debe utilizarse en mujeres con capacidad de gestación salvo que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica y además se cumplan las condiciones del plan de prevención de embarazos. Su uso en el embarazo está contraindicado.

2.- El plan de prevención de embarazos incluye las siguientes condiciones:

-Evaluar capacidad de embarazo en todas las mujeres.

-Informar y asesorar a la mujer sobre los riesgos del uso de ácido valproico durante el embarazo, según su edad y sus circunstancias personales.

Las mujeres con capacidad de gestación o sus cuidadores deben entender los riesgos y estar de acuerdo con las condiciones del tratamiento que incluyen:

Realización de la prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento y regularmente durante el mismo.

No debe utilizarse ácido valproico en mujeres con capacidad de gestación, a menos que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica

La epilepsia es el segundo trastorno neurológico más frecuente durante la gestación después de la migraña

Los cambios fisiológicos que se producen en la gestación, modifican la farmacocinética de los fármacos antiepilépticos

Uso de métodos anticonceptivos durante el tratamiento.

Revisión del tratamiento, al menos anualmente. En dicha visita la paciente firmará el formulario anual de conocimiento del riesgo con el fin de asegurar que está correctamente informada sobre los riesgos del tratamiento. Consulta con el médico y valoración de otras posibles alternativas terapéuticas en el caso de que se planifique un embarazo.

Consulta inmediata con el médico en el caso de embarazo.

3.- Con objeto de facilitar al médico la labor informativa y aportar información y asesoramiento adecuado a la paciente, así como su aceptación de las condiciones del tratamiento, se actualizarán los materiales informativos, consistentes en guías para profesionales sanitarios y pacientes, así como una tarjeta de información para las pacientes.

4.- Adicionalmente, se incluirá una advertencia y la tarjeta de información para las pacientes en los envases de los medicamentos que contienen ácido valproico. Estas recomendaciones deberán ser ratificadas por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios verificar que se cumplen las condiciones del plan de prevención de embarazos en las mujeres con capacidad de gestación que actualmente estén en tratamiento con ácido valproico y recuerda que este sólo debe utilizarse en las condiciones autorizadas.

CASO

A raíz de esta recomendación de la AEMPS se remitió desde el Servicio de farmacia a todos los centros de salud del Distrito la relación de pacientes mujeres en tratamiento activo con medicamentos que contienen valproico para su revisión y toma de precauciones oportunas (el total de pacientes en el Distrito Sanitario Málaga-Guadalhorce en tratamiento con valproico era de casi 500)

En enero de 2018 en el listado remitido a nuestro centro de salud constaban 18 pacientes de sexo femenino menores de 52 años, de las cuales, cinco eran niñas menores de 8 años; en estos casos el pediatra y neurólogo de referencia tendrían que valorar las actuaciones a realizar a la llegada de la adolescencia. Tres adolescentes (11 a 16 años), ninguna paciente entre 16 y 35 años y diez pacientes entre 36 y 52 años.

Tras la revisión de las historias clínicas de las trece pacientes y evaluaciones por especialistas de neurología/salud mental según patología para la que se indicó el medicamento, en la actualidad solo dos pacientes continúan con tratamiento con valproico. Una de ellas (17 años) presenta epilepsia refractaria (tratada con cuatro fármacos antiepilépticos) y tiene instaurado tratamiento anticonceptivo con progesterona depot, la otra paciente (45 años) presenta cuadro de oligofrenia profunda y su cuidadora ha sido informada de las precauciones a seguir. El resto de las pacientes se encuentra en tratamiento con los siguientes fármacos: lacosamida, perampanel, levetiracetam o brivaracetam.

DISCUSIÓN:

La epilepsia es el segundo trastorno neurológico más frecuente durante la gestación después de la migraña. Aproximadamente 1 de cada 200 gestantes presenta epilepsia (0.5%) y el 95% toman tratamiento antiepiléptico.

Durante el embarazo, la frecuencia de las convulsiones permanece sin cambios en el 60% de las pacientes epilépticas, aumenta en el 20% y disminuye en el 20%. El agravamiento de las crisis epilépticas se ha relacionado con la presencia de una elevada frecuencia de convulsiones previas a la concepción, al aumento de las concentraciones de hormonas esteroideas, al estrés psíquico y físico, a la privación de sueño y, sobre todo, a la falta de cumplimiento terapéutico y a la disminución de las concentraciones plasmáticas de fármacos antiepilépticos (por cambios en la farmacocinética).

Los cambios fisiológicos que se producen en la gestación, modifican la farmacocinética de los fármacos antiepilépticos. Una adecuada

monitorización puede ayudar al manejo del tratamiento. (Stephen et al., 2019)

La gestación se considera de alto riesgo debido no sólo por el riesgo de presentar crisis durante la misma sino por la mayor incidencia de resultados obstétricos desfavorables.

En las mujeres con epilepsia, es aconsejable que planifiquen sus embarazos con antelación (al menos con seis meses) para conseguir mejores resultados obstétricos y reducir las pérdidas fetales espontáneas (Vélez-Ruiz, 2019).

¿Qué fármacos estarían recomendados en monoterapia para mujeres que no están actualmente embarazadas o buscando embarazo, pero que tienen deseos de concebir en un futuro?

En caso de **epilepsia idiopática generalizada**, como tratamientos de elección serían lamotrigina y levetiracetam, tratamientos de segunda línea serían zonisamida y topiramato. Desde 2005 aumenta la preferencia para levetiracetam y disminuye para valproico.

En el caso de **crisis focales**, lamotrigina y levetiracetam serían los tratamientos de elección, con oxcarbazepina considerada tratamiento de primera línea. A partir de 2005 se aprecia un aumento en la preferencia de levetiracetam y disminución en la preferencia con fenitoína, fenobarbital, valproato y gabapentina.

¿Y en mujeres que planifican un embarazo o lactancia?

En el caso de **crisis idiopáticas generalizadas** el tratamiento de primera elección en monoterapia es lamotrigina o levetiracetam, zonisamida se considera de segunda elección. Aumento en la preferencia desde 2005 para levetiracetam y disminución para valproico.

En el caso de **crisis focales**, lamotrigina y levetiracetam son los tratamientos de elección, oxcarbazepina también se considera en primera línea de tratamiento. Carbamazepina, lacosamida, eslicarbazepina y zonisamida son consideradas opciones de segunda línea. Un aumento en la preferencia desde 2005 se ha visto con levetiracetam, y una disminución con gabapentina y fenitoína (Shih et al., 2017).

Los registros prospectivos y los metanálisis han definido mejor el riesgo de malformaciones en hijos de madres expuestos a antiepilépticos. El valproato es el fármaco con mayor riesgo, mientras que la prevalencia de malformaciones es más baja con lamotrigina, levetiracetam y oxcarbazepina. Para valproato, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y lamotrigina, el riesgo de malformaciones depende de la dosis. También se ha confirmado que el valproato causa un mayor riesgo de deficiencias cognitivas y rasgos autistas, el riesgo de rasgos autistas inducidos por el antiepiléptico disminuye con la suplementación de fólico periconcepcional. Algunos estudios han mostrado riesgo de deficiencias cognitivas en niños nacidos de madres que usaron oxcarbazepina y lamotrigina, sin embargo, los autores los descartan al excluir estudios menos válidos y cuando el seguimiento aumenta (Tomson et al., 2019a).

Un estudio prospectivo, mediante un cuestionario para evaluar trastornos del comportamiento en niños de madres en tratamiento con monoterapia, determinó un porcentaje alto de niños presentaron problemas relevantes del comportamiento.

Un 32% de los niños expuestos a valproico, 14% a carbamazepina, 16% a lamotrigina, y 14% a levetiracetam. Después de controlar los potenciales factores confundentes, los niños expuestos a valproico tuvieron significativamente más problemas sociales que los expuestos a lamotrigina (-2,8, IC95 = -5,2 to -0,4; P = 0,022) o levetiracetam (-3,2, IC95: -6,1 to -0,3; P = 0,028), y significativamente más problemas de atención que los expuestos a levetiracetam (-3,7, CI: -6,7 to -0,8; P = 0,013). Los niños expuestos a lamotrigina presentaron significativamente más déficit de atención (-9,2, CI: -17,3 to 1,1; P = 0,026), pero significativamente menos trastornos de ansiedad que los expuestos a levetiracetam (9,0, IC95: 0,3-17,6; P = 0,042). (Huber-Mollema et al., 2019).

Referido a valproico, tanto el riesgo de malformaciones como de presentar trastornos del desarrollo son dependientes de la dosis, pero no se ha podido llegar a establecer un umbral a partir del cual el riesgo sea inexistente.

La gestación se considera de alto riesgo debido no sólo por el riesgo de presentar crisis durante la misma sino por la mayor incidencia de resultados obstétricos desfavorables

El riesgo de rasgos autistas inducidos por el antiepiléptico disminuye con la suplementación de fólico periconcepcional

En relación con la **mejor opción terapéutica durante el embarazo**, debemos comentar, que otros fármacos utilizados también se asocian a trastornos de comportamiento, si bien, en algunos casos, con menor frecuencia que valproico.

A continuación, se enumeran aquellos fármacos que se están utilizando en sustitución de valproico, algunos de ellos han constituido el cambio de pauta en las pacientes que revisamos.

Un metaanálisis indica que lamotrigina en monoterapia es una opción aceptable para el tratamiento en gestantes o mujeres que planeen una gestación, dado que presenta menor incidencia de malformaciones congénitas. Sin embargo, no existen datos sobre su relación con alteraciones del neurodesarrollo (Pariente et al., 2017).

Sobre levetiracetam, se acepta que puede ser una alternativa durante el embarazo (Scheueller et al., 2019). Rn cuanto al neurodesarrollo la evidencia limitada, aunque los estudios actuales no sugieren riesgo.

Sobre lacosamida y brivaracetam no hay suficientes datos. A pesar de todo, se utiliza en sustitución de valproico.

Perampanel no se recomienda en el embarazo y se debe utilizar anticoncepción en mujeres en edad fértil

Durante esta narración hemos hecho referencia al empleo de **contracepción**, en relación con el uso de determinados antiepilépticos. Cabe preguntarse, ¿puede entrañar algún problema?

La farmacocinética de los antiepilépticos y los anticonceptivos hormonales (ACHO) pueden interactuar bidireccionalmente, lo que puede aumentar la tasa de eliminación de cualquiera de los dos medicamentos. Los anticonceptivos más utilizados son las formulaciones combinadas de anticonceptivos orales que contienen un estrógeno y un gestágeno, también las presentaciones no orales (parches y aro vaginal). También los contraceptivos que incluyen solo un gestágeno y están disponibles en presentaciones ora-

les, implantes subcutáneos y formulaciones inyectables de progestágenos depot.

Los fármacos antiepilépticos con potencial para la inducción de enzimas hepáticas pueden acelerar el metabolismo hepático de los anticonceptivos hormonales combinados y otros anticonceptivos hormonales. Los no inductores, pueden administrarse sin riesgo de fallo anticonceptivo.

Los anticonceptivos combinados pueden aumentar la eliminación de los antiepilépticos que se metabolizan por glucuronidación. El metabolismo de la lamotrigina se acelera aproximadamente un 50% con el uso concomitante del anticonceptivo. El de valproico también aumenta. Estos datos se refieren a la píldora combinada y a las otras presentaciones (parche y anillo vaginal). Hay pocos datos disponibles en relación con las interacciones con la píldora de gestágenos.

Los antiepilépticos inductores de enzimas aumentan el metabolismo de estrógenos y progesterona, por lo que las píldoras de gestágenos tampoco son adecuadas en pacientes que toman estos fármacos. El DIU es una excelente opción anticonceptiva para las mujeres que toman estos medicamentos y están en edad reproductiva. El DIU con levonorgestrel previene el embarazo con cambios locales mediados por hormonas y es poco probable que se vea afectado por los antiepilépticos. El acetato de medroxi-progesterona intramuscular, es otro anticonceptivo reversible de acción prolongada que también podría ser adecuado porque la concentración del gestágeno es lo suficientemente alta como para mantener la eficacia, pero a menudo no se considera de elección debido a sus efectos secundarios (Vélez-Ruiz et al, 2016).

En relación con los fármacos que se utilizaron en nuestro centro:

Levetiracetam no modifica la farmacocinética de ACHO, ni estos influyen en farmacocinética de levetiracetam.

Lacosamida no tiene problemas de interacción con anticonceptivos orales.

Referido a valproico, tanto el riesgo de malformaciones como de presentar trastornos del desarrollo son dependientes de la dosis, pero no se ha podido llegar a establecer un umbral a partir del cual el riesgo sea inexistente

Un metaanálisis indica que lamotrigina en monoterapia es una opción aceptable para el tratamiento en gestantes o mujeres que planeen una gestación

Perampanel si disminuye efecto de la progesterona.

Lamotrigina, como hemos comentado anteriormente, precisa un aumento de dosis.

CONSIDERACIONES FINALES:

Las pautas y regulaciones actuales desaconsejan fuertemente el uso de valproico en mujeres de edad fértil, debido al riesgo de malformaciones congénitas y alteraciones del desarrollo neurológico en niños expuestos intrauterino.

El tratamiento con VPA es inevitable en muchas mujeres en edad de procrear a pesar de las regulaciones recientes. Alrededor del 60% de las mujeres tratadas actualmente con VPA no consiente en retirar el tratamiento con VPA después de una minuciosa consideración de riesgos potenciales y otros 40% usan VPA porque el embarazo es altamente improbable y/u otros tratamientos

ha fracasado (Bosak et al., 2019).

Si pensamos en las nuevas pautas terapéuticas introducidas, encontramos que los cambios en los patrones de prescripción se relacionan con una disminución significativa de la prevalencia de malformaciones congénitas.

Un estudio observacional realizado entre los años 2000 a 2013, observó que ha habido cambios importantes en los patrones de prescripción de antiepilépticos en ese ámbito temporal. Paralelamente se observa una disminución significativa del 27% en la prevalencia de malformaciones congénitas. Los resultados, tras ajustar de ajustar el análisis de tendencias para malformaciones congénitas y los cambios en el tratamiento con antiepilépticos, sugieren que la modificación en los patrones de prescripción desempeñaron un papel importante en la reducción de los eventos teratogénicos (Tomson et al., 2019b).

Las pautas y regulaciones actuales desaconsejan fuertemente el uso de valproico en mujeres de edad fértil

BIBLIOGRAFÍA

1. Anónimo. Nota informativa. AEMPS MUH(FV), 16/2014.
2. https://www.aemps.gob.es/gl/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_16-valproato.htm (consultado 06/09/2019).
3. Anónimo. Nota informativa. AEMPS MUH (FV), 3/2018.
4. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_3-acido-valproico.htm
5. Bosak M, Słowik A, Turaj W. Why do some women with epilepsy use valproic acid despite current guidelines? A single-center cohort study. *Epilepsy Behav.* 2019;98(Pt A):1-5.
6. Huber-Mollema Y, Oort FJ, Lindhout D, Rodenburg R. Behavioral problems in children of mothers with epilepsy prenatally exposed to valproate, carbamazepine, lamotrigine, or levetiracetam monotherapy. *Epilepsia.* 2019;60(6):1069-1082.
7. Pariente G, Leibson T, Shulman T, Adams-Webber T, Barzilay E, Nulman I. Pregnancy Outcomes Following In Utero Exposure to Lamotrigine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs.* 2017;31(6):439-450.
8. Scheuerle AE, Holmes LB, Albano JD, et al. Levetiracetam Pregnancy Registry: Final results and a review of the impact of registry methodology and definitions on the prevalence of major congenital malformations. *Birth Defects Research.* 2019;111:872-887.
9. Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, Vargas E, Karceski SC, Frank RD. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. *Epilepsy Behav.* 2017;69:186-222.
10. Stephen LJ, Harden C, Tomson T, Brodie MJ. Management of epilepsy in women. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):481-491.
11. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F; EURAP Study Group. Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: An observational study. *Neurology.* 2019;93(9):e831-e840.(b)
12. Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol.* 2019 Apr;32(2):246-252.(a)
13. Vélez-Ruiz NJ, Pennell PB. Issues for Women with Epilepsy. *Neurol Clin.* 2016;34(2):411-25.

Ácido Bempedoico como alternativa terapéutica combatiendo la hipercolesterolemia

El ácido bempedoico inhibe a la adenosina trifosfato citrato liasa (ACL), que actúa dos pasos por delante de la HMG-CoA reductasa

El ácido bempedoico actúa específicamente a nivel hepático, evitando las posibles reacciones adversas musculares asociadas a la terapia con estatinas

Coordinado por:

Dr. Cristóbal de los Ríos

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

La hipercolesterolemia es uno de los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Entre los tratamientos farmacológicos disponibles en el mercado se encuentran la ezetimiba y las estatinas.

La ezetimiba es un inhibidor del transportador de esteroles Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) que da lugar a una reducción de la absorción del colesterol a nivel intestinal.

Por su parte, las estatinas constituyen uno de los tratamientos farmacológicos más utilizados y eficaces para reducir los niveles de colesterol en sangre. Actúan inhibiendo una enzima que el hígado utiliza para producir colesterol, la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa). Además, inhiben la producción de colesterol a nivel muscular y articular, lo cual puede suponer un efecto colateral indeseado del tratamiento. Dicho efecto secundario puede ocasionar una reducción en su dosis o incluso la retirada del medicamento en un paciente determinado, siendo necesaria la búsqueda de alternativas terapéuticas.

En los últimos años, se han desarrollado fármacos biológicos para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Es el caso de alirocumab y evolocumab que actúan bloqueando de forma selectiva la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), que reduce de forma natural la cantidad de receptores que contienen las células del hígado para eliminar el colesterol en la sangre. El coste de los fármacos biológicos sigue constituyendo un reto, por lo que sólo se indica su uso en pacientes con una enfermedad cardiovascular previa, con hipercolesterolemia familiar (genética), y/o cuando

las estatinas están contraindicadas.

Actualmente, existe un nuevo fármaco en desarrollo clínico para aquellos pacientes que no han alcanzado sus objetivos terapéuticos con los medicamentos disponibles, el ácido bempedoico. Su desarrollo se basa en el hallazgo de que las personas que portan variantes genéticas que inhiben a la adenosina trifosfato citrato liasa (ACL), tienen unos niveles más bajos de colesterol de baja densidad o LDL y un menor riesgo de eventos cardiovasculares. De esta forma, el ácido bempedoico inhibe dicha enzima ACL, que actúa dos pasos por delante de la HMG-CoA reductasa, diana de las estatinas. El ácido bempedoico actúa específicamente a nivel hepático, evitando las posibles reacciones adversas musculares asociadas a la terapia con estatinas.

En un ensayo clínico fase III controlado, aleatorizado 2:1 y doble ciego, publicado en la revista "New England Journal Medicine", se evaluó la eficacia y seguridad del ácido bempedoico en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica e hipercolesterolemia tratados con estatinas de alta intensidad. Se administró el ácido bempedoico a un grupo de 1488 personas que tenían un colesterol LDL alto a pesar de recibir esta terapia. El grupo placebo estaba compuesto por 724 participantes en tratamiento con estatinas. Los resultados mostraron que el ácido bempedoico redujo el colesterol LDL en un 18,1% por encima del tratamiento con estatinas máximo tolerado a las 12 semanas. Además, no hubo un aumento en los eventos adversos en comparación con el brazo placebo. Otros estudios mostraron que el ácido bempedoico era bien tolerado y eficaz

obteniendo hasta un 35% de reducción de LDL en combinación con ezetimiba cuando se usó con estatinas a la dosis máxima tolerada y hasta un 48% de reducción de LDL en combinación con ezetimiba como monoterapia.

En definitiva, el ácido bempedoico constituye un fármaco que está siendo desarrollado gracias al conocimiento de la genética humana y que se prevé que sea comercializado a mediados de 2020. Teniendo en cuenta que la eficacia alcanzada por las estatinas es de hasta un 60%, de ezetimiba de un 15-20% adicional y de los inhibidores de PCSK9 de más de un 60% a pesar de su coste. El ácido bempedoico podría

posicionarse como una alternativa terapéutica para los pacientes que toman estatinas en dosis máxima tolerada o tienen una intolerancia a las mismas, o a ezetimiba, y necesitan una reducción adicional del colesterol LDL. El ácido bempedoico, en combinación con dichos fármacos, podría suponer una herramienta útil en la lucha de pacientes con elevados niveles de LDL.

*Rocío Prieto Pérez
Instituto Teófilo Hernando
Universidad Autónoma de Madrid*

BIBLIOGRAFÍA

1. Ray KK et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2019 14;380:1022-1032.
2. Holmes MV. Human Genetics and Drug Development. *N Engl J Med.* 2019 14;380:1076-1079.

Esketamina, un nuevo fármaco para la depresión grave

La esketamina se comporta como un competidor no selectivo del antagonista del receptor ionotrópico N-metil-D-aspartato (NMDA)

La agencia reguladora de fármacos y alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) anunció el 5 de marzo la aprobación de un nuevo medicamento para el tratamiento de la depresión grave, la esketamina, en forma de aerosol nasal, siempre asociados a otro antidepresivo oral. La FDA solo recomienda el uso de este medicamento en adultos que presentan una depresión resistente y que han sido tratados previamente, con al menos otras dos terapias que no han presentado resultados positivos.

De acuerdo con la compañía farmacéutica Janssen, dueña de la patente, es la primera vez en décadas que se aprueba un medicamento contra la depresión crónica con un novedoso mecanismo de acción.

La esketamina es una sustancia controlada de clase III, y es el enantiómero-S de la ketamina racémica que se comporta como un competidor no selectivo del antagonista del receptor ionotrópico N-metil-D-aspartato (NMDA) (figura 1). El mecanismo por el cual el compuesto ejerce sus efectos es de momento desconocido.

El compuesto, de un color blanco cristalino se presenta en forma de polvo, que se disuelve fácilmente en agua, metanol y etanol, y se comercializará con el nombre de Spravato®.

Se ha evaluado el efecto de la esketamina administrada a una dosis de 84 mg en forma de aerosol nasal ó con 0,8 mg/kg iv durante 40 minutos, midiendo el intervalo QT del electrocardiograma en un grupo control con 60 sujetos sanos. En este experimento se observó un elevado incremento de la frecuencia cardiaca

(>10 lpm); este fenómeno tuvo lugar en ambos métodos de administración (el nasal y el intravenoso). Aunque en conjunto de esta evidencia no es clínicamente relevante, se recomienda la vigilancia de la frecuencia cardiaca y la presión arterial en los pacientes, al menos 2 h después de la administración, sobre todo si hay riesgo de padecer alguna alteración cardiovascular. Tampoco se ha detectado que haya acumulación en plasma de esketamina después de dos semanas de supresión del tratamiento.

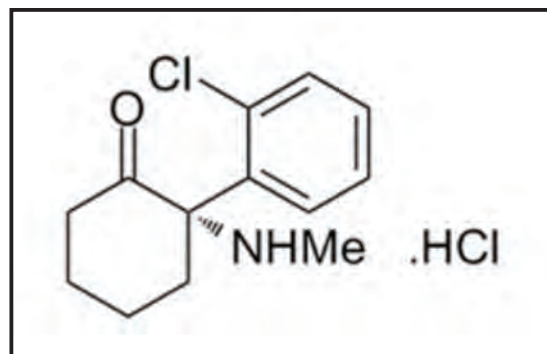


Figura 1. Representación esquemática de la fórmula de la esketamina.

La esketamina además puede provocar sedación, disociación, náuseas, mareo, vértigo, hipostesia, ansiedad, letargo y vómito. Debido a estos efectos secundarios el riesgo de abuso, el Spravato®, solo está disponible en centros certificados de tratamiento, capaces de proporcionar una evaluación y estrategia de mitigación del riesgo.

Inés Baeza Zaragoza
Instituto Teófilo Hernando
Universidad Autónoma de Madrid

Coordinado por:
Dr. Cristóbal
de los Ríos

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

Febuxostat: no recomendado en pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 17 de junio de 2019
Referencia: MUH (FV), 10/2019

Se desaconseja el uso de febuxostat en pacientes con antecedentes de patología cardiovascular grave, salvo en aquellos casos en los que no se pueda utilizar una terapia alternativa

El ensayo clínico (CARES) realizado en pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular, muestra un aumento significativo del riesgo de mortalidad en pacientes tratados con febuxostat comparado con los pacientes tratados con alopurinol.

Se desaconseja el uso de febuxostat en pacientes con antecedentes de patología cardiovascular grave (p. ej. infarto de miocardio, ictus o angina de pecho inestable), salvo en aquellos casos en los que no se pueda utilizar una terapia alternativa.

Febuxostat es un inhibidor potente y selectivo de la xantina oxidasa (XO), reduce los niveles de ácido úrico en sangre. En España se encuentran comercializados diversos medicamentos que contienen febuxostat (Adenuric® y diversos medicamentos bajo denominación genérica). Sus indicaciones autorizadas son las siguientes:

- Tratamiento de la hiperuricemia crónica en adultos en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa). Dosis recomendada de 80 mg/día.
- Prevención y el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes adultos sometidos a quimioterapia para neoplasias hematológicas malignas con un riesgo de intermedio a alto de Síndrome de Lisis Tumoral (SLT). Dosis recomendada de 120 mg/día.

ESTUDIO CARES

El ensayo clínico CARES (*Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities*) (1) es un estudio doble ciego, aleatorizado realizado en más de 6.000 pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular (infarto de miocardio, hos-

pitalización por angina de pecho inestable, revascularización cardiaca o cerebrovascular, ictus, hospitalización por accidente isquémico transitorio, patología vascular periférica, diabetes mellitus con evidencia de patología micro/macrovacular asociada). Su objetivo consistió en valorar el riesgo cardiovascular del tratamiento con febuxostat en relación al tratamiento con alopurinol.

Los resultados en la variable principal (acontecimientos cardiovasculares graves, compuesta por: infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, muerte cardiovascular y angina de pecho inestable que requiera revascularización coronaria urgente) del estudio no mostraron diferencias entre febuxostat y alopurinol (10,8% vs 10,4%; HR 1,03; IC 95% 0,87-1,23).

Sin embargo, la mortalidad por todas las causas fue significativamente más alta con febuxostat que con alopurinol (7,8% vs. 6,4%; HR 1,22; IC 95% 1,01-1,47) debido principalmente a la mayor mortalidad cardiovascular en el grupo de pacientes tratados con febuxostat (4,3% vs. 3,2%; HR 1,34; IC 95% 1,03-1,73). La tasa de los demás acontecimientos cardiovasculares incluidos en la variable principal fue similar en ambos grupos.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en este estudio, se desaconseja el uso de febuxostat en pacientes con gota y antecedentes de patología cardiovascular grave (p. ej. infarto de miocardio, ictus o angina de pecho inestable), salvo en aquellos casos en los que no sea posible utilizar una terapia alternativa. La información del medicamento (ficha técnica y prospecto) se actualizará próximamente para reflejar los resultados del estudio CARES e incluir recomendaciones específicas para los prescriptores.

Referencias

1. **White WB, Saag KG et al. CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1200-10.**

Daratumumab (▼ Darzalex): riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 27 de junio de 2019
Referencia: MUH (FV), 11/2019

Se recomienda: realizar serología del VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y en los pacientes actualmente en tratamiento de los que no se disponga de esta información

Se han producido casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes tratados con daratumumab.

Por ello, se recomienda:

- Realizar serología del VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y en los pacientes actualmente en tratamiento de los que no se disponga de esta información.
- En caso de serología positiva del VHB, vigilar estrechamente cualquier signo o síntoma indicativo de infección activa por el virus y los datos de laboratorio a criterio médico, durante el tratamiento y hasta 6 meses después de su finalización.
- En caso de reactivación del VHB, se suspenderá la administración daratumumab y se tomarán las medidas adecuadas.

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal indicado, en monoterapia o en combinación según la situación del paciente, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) (consultar información detallada de las indicaciones en la ficha técnica de Darzalex).

Tras la notificación de un caso de reactivación de VHB con desenlace mortal en un ensayo clínico, se ha revisado la información disponible en rela-

ción con este riesgo. Para ello se han analizado los datos procedentes de ensayos clínicos, de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y de la literatura.

Se han identificado casos de reactivación de VHB, tanto en ensayos clínicos como a través de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas. Aunque no todos fueron graves, se encontraron algunos casos con

Se recomienda suspender el tratamiento con daratumumab si se produce una reactivación del VHB, instaurando el tratamiento adecuado.

desenlace mortal. La reactivación viral generalmente ocurrió durante los 6 primeros meses de tratamiento; algunos pacientes continuaron el tratamiento con daratumumab una vez que la infección se había controlado con tratamiento antiviral.

En casi todos los pacientes se observó la presencia de factores de riesgo previos para la reactivación del VHB (trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos previo; tratamiento inmunosupresor concomitante o previo; y pacientes procedentes de regiones con alta prevalencia de VHB).

Aunque se conoce que, tanto la inmunosupresión producida por la enfermedad de base, como por la medicación concomitante predisponen al paciente a una reactivación viral, en base a la revisión realizada, no puede descartarse una asociación entre el uso de daratumumab y la reactivación del VHB.

Por ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios:

- Realizar un cribado del VHB a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con daratumumab, así como a los pacientes actualmente en tratamiento de los que no se tiene esta información.
- En caso de que la serología sea positiva, vigilar estrechamente, durante el tratamiento y hasta seis meses después de finalizar el mismo, la aparición de cualquier síntoma o signo clínico indicativo de infección activa por el VHB y monitorizar los datos de laboratorio a criterio médico. Se considerará la posibilidad de consultar a un experto en hepatitis.
- Suspender el tratamiento con daratumumab si se produce una reactivación del VHB, instaurando el tratamiento adecuado.
- La reanudación del tratamiento con daratumumab en pacientes cuya reactivación del VHB está adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.

Estas recomendaciones serán incorporadas a la ficha técnica y prospecto de Darzalex.

Fingolimod (▼Gilenya): contraindicado en mujeres embarazadas y en aquellas que no usen medidas anticonceptivas eficaces

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 26 de julio de 2019
Referencia: MUH (FV), 13/2019

En caso de embarazo durante el tratamiento, éste debe suspenderse, realizando un seguimiento estrecho de la gestación.

Tras la revisión de la información disponible sobre el riesgo de malformaciones congénitas asociado al uso de fingolimod:

- Se contraindica su uso durante el embarazo y en las mujeres con capacidad de gestación que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces.
- Antes del inicio del tratamiento en mujeres con capacidad de gestación, se debe confirmar la ausencia de embarazo e informar a las pacientes sobre el riesgo de malformaciones congénitas y las medidas anticonceptivas a adoptar.
- En caso de embarazo durante el tratamiento, este debe suspenderse, realizando un seguimiento estrecho de la gestación.

Fingolimod (Gilenya®) está indicado en monoterapia, como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa (para una información más detallada ver su ficha técnica).

Recientemente, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha evaluado los datos disponibles sobre exposición durante el embarazo y sus efectos, identificándose lo siguiente:

- La exposición intrauterina a fingolimod du-

Antes de iniciar tratamiento con fingolimod en mujeres se deberá disponer de un test de embarazo con resultado negativo

plica el riesgo de aparición de malformaciones congénitas mayores en el feto con respecto a este riesgo en la población general (prevalencia estimada del 2-3%).

- Las malformaciones congénitas notificadas con mayor frecuencia han sido: malformaciones cardíacas como defectos en el septo auricular y ventricular y tetralogía de Fallot; anomalías renales y anomalías musculoesqueléticas.

Estos nuevos datos confirman que es necesario evitar el embarazo con medidas anticonceptivas eficaces en las mujeres con capacidad reproductiva. Por ello, se han establecido medidas para la prevenir el embarazo en mujeres candidatas al tratamiento con fingolimod.

Las medidas adoptadas han sido las siguientes:

- El uso de fingolimod queda contraindicado en mujeres embarazadas, así como en aquellas con capacidad de gestación que no adopten medidas anticonceptivas eficaces.
- Dichas medidas anticonceptivas deben adoptarse desde el inicio del tratamiento y

hasta dos meses después de haber finalizado el mismo, ya que fingolimod tarda alrededor de dos meses en eliminarse del organismo.

- Antes de iniciar tratamiento con fingolimod en mujeres se deberá disponer de un test de embarazo con resultado negativo. Asimismo, se informará a las pacientes acerca del riesgo teratogénico y de la necesidad de medidas anticonceptivas eficaces.
- En caso de que una paciente quedase embarazada durante el tratamiento con fingolimod se suspenderá inmediatamente su administración y se realizará un estrecho seguimiento de la gestación.

El material informativo sobre seguridad de Gilenya® actualmente disponible (lista de comprobación dirigida al médico, y tarjeta informativa para el paciente) se actualizará, incluyendo una guía para todos los pacientes en tratamiento y una tarjeta dirigida específicamente a las pacientes con capacidad de gestación sobre el riesgo teratogénico y las medidas a adoptar.

Ácido desoxicólico (Belkyra®): riesgo de necrosis en el lugar de inyección del producto

Belkyra (ácido desoxicólico) está indicado para el tratamiento de la convexidad o plenitud de moderada a grave asociada con la grasa submentoniana en adultos

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. Belkyra 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 Belkyra.

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

Sólo deben administrar Belkyra médicos con formación, experiencia en el tratamiento y conocimientos adecuados de la anatomía submentoniana

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 (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 ≥ 150 µg de biotina por dosis y productos parenterales con ≥ 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

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). teaso

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

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

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 ad-

versos preestablecidos de interés especial, entre estos, ciertos episodios psiquiátricos graves. El estudio está actualmente en curso. En este estudio no se excluyó 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.

Nutrición parenteral en neonatos: proteger de la luz para reducir el riesgo de efectos adversos graves

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 31 de julio de 2019
Referencia: MUH (FV), 14/2019

La exposición a la luz de nutriciones parenterales que contienen aminoácidos y/o lípidos, y en particular si se les añaden vitaminas o elementos traza, produce la formación de peróxidos y otros productos de degradación que pueden dar lugar a reacciones adversas graves en neonatos prematuros.

Por ello, cuando vayan a administrarse a neonatos o niños menores de dos años de edad, tanto la bolsa como los sistemas de administración deben protegerse de la luz, desde la preparación hasta que se finalice la administración.

La nutrición parenteral (NP) está indicada en neonatos cuando la nutrición oral o enteral no es posible, es insuficiente o está contraindicada.

Se ha comprobado, tanto a través de estudios de laboratorio como de estudios clínicos, que la exposición a la luz de soluciones de NP que contienen aminoácidos o lípidos, especialmente si contienen vitaminas o elementos traza, produce la formación de peróxidos y otros productos de degradación. Tanto la luz natural como la artificial, y en especial la fototerapia, contribuyen a la formación de dichos peróxidos. La formación de peróxidos puede producir efectos adversos en el neonato, que pueden empeorar o comprometer su evolución clínica.

Los resultados de diversos estudios muestran que esta degradación puede reducirse o incluso evitarse con la utilización de distintas medidas de protección frente a la luz. Un metanálisis de cuatro ensayos clínicos en neonatos sugiere una reducción importante de la mortalidad cuando se utilizan medidas de

protección frente a exposición a la luz de los preparados de NP (1).

La relevancia clínica de proteger las NP de la luz es mayor en prematuros, ya que esta población tiene unos requerimientos nutricionales más elevados y unas velocidades de infusión más lentas. Los hidroperóxidos son citotóxicos y por lo tanto suponen un riesgo añadido a la ya delicada situación de estos pacientes.

Varias condiciones asociadas a la propia prematuridad (oxigenoterapia, fototerapia, un sistema inmune débil y respuestas inflamatorias con una reducida protección a la oxidación) son consideradas factores de riesgo para los efectos de esta formación de peróxidos. No obstante, como medida de precaución, la protección frente a la luz de los preparados de NP se debe aplicar cuando se administren a niños menores de dos años.

Diversas guías de práctica clínica recomiendan proteger los preparados para NP de la

Cuando vayan a administrarse a neonatos o niños menores de dos años de edad, tanto la bolsa como los sistemas de administración deben protegerse de la luz, desde la preparación hasta que se finalice la administración

luz. Las guías de nutrición parenteral pediátrica elaboradas por la ESPGHAN y ESPEN (2-6) recomiendan proteger tanto la bolsa que contiene la NP como todo el equipo o sistema de administración. En España, la guía de práctica clínica de la SENPE/SEGHNP/SEFH (7) sobre nutrición parenteral pediátrica especifica la necesidad de utilizar una sobrebolsa fotoprotectora e, idealmente, sistemas de administración opacos (8).

En base a esta información, la AEMPS recomienda y recuerda a los profesionales sanitarios, la importancia de proteger frente a la

exposición a la luz los preparados de nutrición parenteral cuando se administren a niños menores de dos años.

En España, se encuentran comercializados diversos preparados de NP indicados en niños menores de dos años (9). No obstante, estas recomendaciones también deben de aplicarse a los preparados de NP que son elaborados y preparados en los hospitales. La protección frente a la exposición a la luz debe realizarse desde el momento de su preparación y mantenerse hasta finalizada su administración.

Referencias

1. Chessex P, Laborie S, Nasef N, Masse B, Lavoie JC. Shielding Parenteral Nutrition From Light Improves Survival Rate in Premature Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(3):378-383.
2. Puntis J, Hojsak I, Ksiazek J, nutrition EEEcwgopp. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CS-PEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Organisational aspects. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2392-2400.
3. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2324-2336.
4. Hill S, Ksiazek J, Prell C, Tabbers M, nutrition EEE-Cwgopp. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Home parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2401-2408.
5. Hartman C, Shamir R, Simchowitz V, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Complications. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2418-2429.
6. Domellöf M, Szitanyi P, Simchowitz V, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals. *Clinical Nutrition.* 2018;37(6):2354-2359.
7. Guía de práctica clínica SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica; *Nutr Hosp.* 2017; 34(3):745-758.
8. ESPGHAN: European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; SENPE: Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo; SEGHNP: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica; SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
9. Actualmente comercializados en España: Aminoplasma Paed 10 %, Aminoven Infant 10%, ClinOleic 20%, Intralipid 200 mg/ml, Lipo-fundina MCT/LCT 10%, Lipo-fundina MCT/LCT 20%, Lipoplus 20%, Numeta G13%E, Numeta G16%E, Pediaven G15, Pediaven G20, Pediaven G25, Primene 10%, SMOFlipid 200 mg/ml, Vitalipid Infantil.

Clopidogrel: interacción con ritonavir y cobicistat

Se ha demostrado una exposición significativamente menor al metabolito activo de clopidogrel y una menor inhibición plaquetaria en pacientes con VIH que reciben tratamientos antirretrovirales potenciados con ritonavir o cobicistat. Aunque la relevancia clínica de estos hallazgos es incierta, se han notificado casos de pacientes con VIH que recibían un potenciador farmacocinético del tratamiento antirretroviral, y que han experimentado

acontecimientos de reclusión después de una desobstrucción, o que han sufrido episodios de trombosis mientras recibían un tratamiento de carga con clopidogrel. La exposición a clopidogrel y la inhibición plaquetaria media pueden disminuir con el uso concomitante de ritonavir. Por consiguiente, se desaconseja el uso concomitante de clopidogrel con potenciadores farmacocinéticos del tratamiento antirretroviral.

RoActemra (Tocilizumab): riesgo de daño hepático grave

Tocilizumab está indicado para el tratamiento de: artritis reumatoide (AR), arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes adultos (solo formulación subcutánea), artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) en pacientes de 2 años de edad y mayores, artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs).

Es conocido que tocilizumab puede producir elevación transitoria o intermitente, de leve a moderada, de las transaminasas hepáticas, y que este hecho tiene lugar más frecuentemente cuando se usa en combinación con medicamentos potencialmente hepatotóxicos (p.e. metotrexato).

Una evaluación acumulada de los casos de daño hepático grave asociados a la administración de tocilizumab, identificó 8 casos incluyendo fallo hepático agudo, hepatitis e ictericia. Estos casos ocurrieron entre 2 semanas y más de 5 años después de iniciarse el tratamiento con este medicamento, con una mediana de latencia de 98 días. Dos casos de fallo hepático agudo requirieron trasplante hepático.

En base a los datos procedentes de ensayos clínicos, se considera que estos eventos de daño

hepático grave son raros y que el perfil beneficio-riesgo de tocilizumab en las indicaciones autorizadas se mantiene favorable.

Se han observado casos graves poco frecuentes de daño hepático en pacientes tratados con tocilizumab, por lo que se recomienda a los profesionales sanitarios:

- Aconsejar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si experimentan signos y síntomas sugestivos de daño hepático.
- Monitorizar los niveles de alaninoaminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) cada 4 a 8 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento, y cada 12 semanas a partir de entonces.
- Se deberá tener precaución si se considera iniciar tratamiento con tocilizumab en pacientes con valores de ALT o AST $> 1,5$ veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). No se recomienda el tratamiento con tocilizumab en pacientes con ALT o AST > 5 veces por encima del LSN.
- Valorar cambios de dosis (reducción, interrupción o discontinuación) ante la detección de valores anormales en los niveles de enzimas hepáticas.

Coordinado por:
Dr. Francisco Abad.
Servicio de Farmacología
Clínica, Hospital Univer-
sitario de la Princesa,
Universidad Autónoma
de Madrid. Instituto Teó-
filo Hernando de I+D del
Medicamento; Depart-
amento de Farmacología
y Terapéutica, Facultad
de Medicina, Universidad
Autónoma de Madrid.

Metotrexato: nuevas medidas para evitar reacciones adversas por errores en su administración

La dosis y frecuencia de administración varía según la indicación, siendo semanal y no diaria para el tratamiento de las patologías inflamatorias y de algunas oncológicas

Se han notificado casos de errores en los que el paciente ha recibido una dosis diaria en vez de semanal, que han tenido consecuencias graves para el paciente

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 18 de julio de 2019
Referencia: MUH (FV), 12/2019

CARACTERÍSTICAS DEL ERROR

Tras la revisión europea de los casos de errores de administración con metotrexato, se establecerán nuevas medidas de prevención de este riesgo. A pesar de las advertencias establecidas, se siguen produciendo casos de reacciones adversas graves, algunos de ellos mortales, como consecuencia de la administración diaria de metotrexato en lugar de semanal.

La AEMPS recuerda la importancia de informar detalladamente a los pacientes sobre la pauta de administración y, en caso de que ésta sea semanal y no diaria, valorar detenidamente si presentan dificultades para cumplir adecuadamente la pauta de administración.

Metotrexato (1) es un agente inmunosupresor utilizado para el tratamiento de diversas patologías de tipo oncológico y también de tipo inflamatorio y autoinmune. Se encuentra disponible para su administración oral y parenteral. La dosis y frecuencia de administración varía según la indicación, siendo semanal y no diaria para el tratamiento de las patologías inflamatorias y de algunas oncológicas (ver fichas técnicas de los medicamentos con metotrexato para información detallada).

En España, a lo largo de los años, se han notificado casos de errores en los que el paciente ha recibido una dosis diaria en vez de semanal, que han tenido consecuencias

graves para el paciente, ocasionándole la muerte en algunos casos. La AEMPS ha informado en diversas ocasiones sobre estos errores y ha actualizado en varias ocasiones las advertencias a profesionales sanitarios y pacientes sobre este riesgo en las fichas técnicas, prospectos y envases de metotrexato de administración oral (ver notas informativas de la AEMPS: MUH (FV) 7/2016, MUH (FV) 11/2011, 2004/04).

A pesar de ello, se han seguido notificando casos de errores de administración diaria en vez de semanal. En España, el Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido un total de 55 notificaciones de reacciones adversas relacionadas con estos errores, 7 de ellas con desenlace mortal de las cuales una se ha notificado recientemente.

Acaba de finalizar una revisión detallada de este tema a nivel europeo, en la que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha evaluado la información disponible, sus posibles causas, así como la necesidad de introducir nuevas medidas de minimización de riesgos.

CONCLUSIONES

- Se siguen notificando casos de reacciones adversas graves, algunos con desenlace mortal, como consecuencia de la administración diaria en lugar de

Se siguen notificando casos de reacciones adversas graves, algunos con desenlace mortal, como consecuencia de la administración diaria en lugar de semanal de metotrexato

La gran mayoría de los casos se asocian con la administración oral

semanal de metotrexato. La gran mayoría de los casos se asocian con la administración oral, aunque también hay algún caso con la administración parenteral.

- Las causas de estos errores de administración pueden ser diversas y estos se pueden producir tanto en la prescripción, dispensación o en la administración por el paciente.
- Se deben introducir nuevas medidas para minimizar este riesgo, comunes para todos los países de la UE, reforzando las ya adoptadas en algunos de ellos.

RECOMENDACIONES

En base a estas conclusiones, se reforzarán de nuevo las advertencias en la información de estos medicamentos (ficha técnica y prospecto) y se incluirán en todos los países advertencias específicas en los envases de estos medicamentos para insistir en la administración semanal de metotrexato según la patología para la que se utilice. Además, se elaborarán materiales informativos de prevención de riesgos que puedan ayudar a los profesionales sanitarios que atienden al paciente a informarle detalladamente en caso de que necesite una pauta semanal. Asimismo, se incluirá en los envases de las presentaciones orales de metotrexato una tarjeta de información para el paciente (adicional al prospecto).

Adicionalmente a estas recomendaciones, la AEMPS está valorando otras medidas, concretamente la identificación "semanal" junto al nombre en aquellos medicamentos con metotrexato que únicamente tengan indicaciones con esta pauta de administración.

La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios:

- Al iniciar un tratamiento con una pauta semanal de metotrexato:
 - Valorar antes de prescribir el medicamento si el paciente presenta alguna

dificultad para cumplir la pauta de administración semanal y asegurar que puede seguirla correctamente.

- Informar al paciente detalladamente de la pauta semanal, de los riesgos de tomar el medicamento con más frecuencia y darles instrucciones claras escritas, incluyendo el día de la semana elegido para tomar el medicamento, asegurándose de que ha entendido esta información.
- Durante el tratamiento: recordar en cada consulta y cada nueva prescripción la importancia de la administración exclusivamente semanal y de los riesgos de una frecuencia de administración mayor, confirmando que el paciente se está tomando correctamente el medicamento el día de la semana elegido.
- En cada dispensación en la oficina de farmacia:
 - Si se ha prescrito al paciente una pauta semanal, reforzar la información recordando al paciente que el medicamento se debe administrar una vez por semana y comprobar que lo está tomando de forma correcta. En caso necesario, recomendarle que consulte con su médico.
 - Recordar al paciente que lea detenidamente el prospecto, y, la información incluida en el envase del medicamento (cuando ésta esté disponible).

1. Actualmente comercializado: Administración oral: Metotrexato Cipla, Metotrexato Wyeth; administración parenteral en jeringas precargadas: Bertanel, Glofer, Imeth, Methofill, Metoject, Quinux; administración parenteral en plumas precargadas: Metoject Pen, Nordimet; administración parenteral/solución inyectable: Metotrexato Accord, Metotrexato Pfizer, Metotrexato Wyeth

Visado de inspección para medicamentos urgentes

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

Es fundamental informar al paciente de los trámites necesarios a realizar para conseguir la autorización del tratamiento en el menor plazo de tiempo posible

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 farmacológico. 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

Hospitalaria. 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.

Agentes antitrombóticos

CARACTERÍSTICAS DEL ERROR

Hemos tenido conocimiento, durante el periodo del 1 al 24 septiembre de 2018, de 18 errores de medicación, que han sido notificados por diferentes unidades funcionales de gestión de riesgos, con medicamentos antitrombóticos. En dos casos hubo consecuencias para el paciente por sobredosificación del tratamiento. Los casos fueron los siguientes:

1. Paciente de 64 años, en tratamiento anticoagulante oral con Sintrom® 4 mg que presenta sobredosificación continuada presentando un INR de 8, por administración incorrecta de las pautas indicadas.

2. Paciente, en tratamiento anticoagulante oral con Sintrom®, se va de vacaciones y allí no comprueban que el paciente no tiene la misma pauta del año anterior. Casi doblan la pauta semanal (de 5.5 a 8,5 mg). En el siguiente control el paciente presenta INR de 8. Necesitó acudir a urgencias del hospital local donde pautan Vit. K.

El 7 de septiembre la AEMPS emitió una Nota de Seguridad (Nota de Seguridad de la AEMPS PS 16/2018: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/productosSanitarios/seguridad/2018/NI-PS_16-2018-CoaguChek.htm) donde informaba de que “con determinados lotes de tiras reactivas CoaguChek... se han observado desviaciones en los valores elevados de INR superiores a 4,5 por lo que en estos casos, los resultados deben verificarse frente a un método de laboratorio”.

Posteriormente, día 21 de septiembre, hemos tenido conocimiento, a través de una unidad funcional de gestión de riesgos de atención

primaria, de tres incidentes, en relación a este tema, donde comunican también desviaciones en valores inferiores a 4,5.

RECOMENDACIONES

- Informar al paciente y/o al cuidador principal, de la pauta actualizada del tratamiento anticoagulante y comprobar que lo ha entendido, así como hacerle ver la importancia de mantener el INR dentro del rango adecuado para pacientes anticoagulados y así evitar consecuencias que pueden ser graves.
- La AEMPS recomienda en la Nota de Seguridad:
 - A los Profesionales sanitarios de centros sanitarios: Si en su centro utilizan tiras reactivas CoaguChek, de las referencias y lotes indicados anteriormente, tenga en cuenta que los valores obtenidos de INR superiores a 4,5 deben verificarse con un método de laboratorio. Contacte con los pacientes que estén utilizando los medidores CoaguChek en su domicilio para compartir con ellos esta información, facilíteles la nota de aviso de la empresa destinada a pacientes, y recuérdelos que si obtienen valores de INR superiores a 4,5 deben comunicárselo.
 - A las Oficinas de farmacia: Si en su establecimiento han vendido tiras reactivas CoaguChek a pacientes, intente identificarlos para compartir con ellos esta información, y recordarles que acudan a su médico en caso de obtener valores de INR por encima de 4,5. Informe en el mismo sentido a los pacientes cuando les dispense estas tiras.

▼ Lynparza (Olaparib): riesgo de errores de medicación con la nueva forma farmacéutica

CARACTERÍSTICAS DEL ERROR

Lynparza (olaparib) **comprimidos** está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Lynparza (olaparib) **cápsulas** está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA (germinal y/o somática), en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

La posología de los comprimidos y de las cápsulas es diferente (ver imagen) por lo que ambas formulaciones no deben intercambiarse. Existe riesgo de sobredosis y de aumento de efectos adversos si se utiliza la posología de las cápsulas para los comprimidos. En contraposición, existe riesgo de falta de

eficacia en el caso de que se utilice la posología de los comprimidos para las cápsulas.

RESUMEN

Hasta ahora, Lynparza (olaparib) solo se encontraba disponible en forma de cápsulas duras.









El 8 de mayo de 2018 la Comisión Europea autorizó la formulación del medicamento también en forma de comprimidos, por lo que ahora ambas formas farmacéuticas estarán disponibles simultáneamente en el mercado.

Las cápsulas y los comprimidos de Lynparza no son intercambiables debido a las diferencias existentes en cuanto a la dosificación y biodisponibilidad de cada formulación.

Por dicho motivo, y al objeto de evitar errores de medicación, los prescriptores deberán especificar la formulación y dosificación de Lynparza en cada receta, y los farmacéuticos deberán asegurarse de dispensar la formulación y dosificación correctas a las pacientes.

Las cápsulas y los comprimidos de Lynparza no son intercambiables debido a las diferencias existentes en cuanto a la dosificación y biodisponibilidad de cada formulación

Existe riesgo de sobredosis y de aumento de efectos adversos si se utiliza la posología de las cápsulas para los comprimidos

Dosis, formulación y envase			
Dosis recomendada	400 mg dos veces al día Mañana Tarde 8 x 8 x   Dosis total diaria: 800mg	300 mg dos veces al día Mañana Tarde 2 x 2 x   Dosis total diaria: 600mg	Solo debe usarse para reducir dosis de comprimidos 
Ajuste de dosis (ej. por reacciones adversas)	Las reducciones de dosis se consiguen utilizando menos cápsulas de 50mg Dosis inicial reducida: 200 mg (4 x 50mg cápsulas) dos veces al día (dosis total diaria: 400 mg) Para reducciones adicionales: 100 mg (2 x 50mg cápsulas) dos veces al día (dosis total diaria: 200 mg)	Las reducciones de dosis se consiguen usando comprimidos de 100mg (ver el siguiente panel)	Dosis inicial reducida: 250mg (1 x 150mg comprimido y 1 x 100mg comprimido) dos veces al día (dosis total diaria: 500mg) Para reducciones adicionales: 200mg (2 x 100mg comprimidos) dos veces al día (dosis total diaria: 400mg)

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.

SUMISIÓN DEL ABSTRACT

Antonio G. García
Instituto Teófilo Hernando
Universidad Autónoma de Madrid

Hace poco, una colaboradora me pidió que le ayudara a redactar un abstract para su posterior sumisión a un congreso que se celebraría meses después en los EEUU. Como no entendía muy bien la petición, acudí presto al DRAE (Diccionario de la Real Academia Española) que para la palabra sumisión decía lo siguiente: “sometimiento de alguien a otra u otras personas”. “Obediente, subordinado, rendido, o subyugado”. La palabra abstract no se recoge en el DRAE; pero la más próxima que encontré, abstracto dice “del arte que no pretende representar seres o cosas concretos y atiende solo a elementos de forma, color, estructura, proporción, etc.”

Para abstract, el “Webster’s Encyclopedic Dictionary” da la siguiente explicación: “A brief statement of the main points or facts: synopsis”. A partir de aquí pude deducir que mi colaboradora quería, quizás, pedirme que le ayudara a interpretar un cuadro abstracto con

un tema que fuera “obediente, subordinado, rendido o subyugado”, en suma, sumiso.

Como esta petición no me parecía congruente, pregunté a mi interlocutora que me aclarara su petición. Me señaló la sección, en inglés, de “Abstract submission” para el citado congreso y entonces caí en la cuenta de atroz anglicismo en el que había caído, “sumisión del Abstract”. Para la palabra submission dice el Webster’s: “An act of submitting something (as for consideration, inspection, or comment)”.

Cuando caí en la cuenta de lo que me pedía le ayudé a hacer el resumen en inglés (“abstract”) de los datos que tenía, que luego remitiría a la organización del tal congreso. Al aclararle los términos, se mostró más sumisa y decidió enviar o remitir al congreso, una vez redactado en correcto inglés, su resumen, sinopsis o sumario.

ESCRIBIR CIENCIA EN SUPERLATIVO

Antonio G. García
Instituto Teófilo Hernando
Universidad Autónoma de Madrid

Flaco favor se hace a un fármaco si decimos de él que cura la leucemia mieloide crónica (LMC) de forma excelente, excepcional, sobresaliente, destacada, drástica o impresionante. Los adjetivos comparativos podrían describir más correctamente su perfil farmacoterápico: el bosutinib reduce más eficazmente que el imatinib, la respuesta molecular en pacientes con LMC. Y aún más riguroso y científico sería

escribir que el bosutinib reduce el tiempo hasta la respuesta molecular de 50 a 35 días, en comparación con imatinib.

Don Quijote de la Mancha es la obra cumbre del castellano o español; allí sí que hay lugar para los vocablos superlativos. En ciencia, los números y la brevedad son consustanciales al rigor y la precisión.

AGONISMOS Y AGONÍAS

Francisco Sala
 Instituto de Neurociencias
 Universidad Miguel Hernández
 Campus de San Juan, Alicante

Antagonismo y antagonista son palabras de uso común, y llega a ser bastante frecuente, por ejemplo, en tiempos en los que el debate político se encona. Todos reconocemos en esos términos '*lucha, rivalidad, oposición e incompatibilidad entre ideas, o entre personas a causa de esas ideas*'. A ese tipo de contraste lo denominamos antagonismo, y a los contrastados, antagonistas. Pero la RAE también señala como quinta acepción de antagonista la de '*personaje que se opone al protagonista en el conflicto esencial de una obra de ficción*'.

Pasando al campo científico, estos términos también tienen un significado bastante preciso. En Farmacología decimos genéricamente que antagonismo es la inhibición o bloqueo de la respuesta de un **agonista**, lo cual se corresponde con las definiciones anteriores, incluido ese componente de las obras de ficción en que el antagonista se oponía al **protagonista**. Claro que también debemos definir **agonismo** y agonista, siendo agonista aquella sustancia química que tras combinarse con un receptor específico es capaz de generar la misma reacción o actividad que produce la unión de la sustancia endógena. El agonismo sería pues esa capacidad de activar receptores produciendo respuestas fisiológicas.

A mi juicio, la definición que da la RAE para *agonista* es claramente mejorable (dejamos la discusión para otra ocasión), pero también recoge que el agonista es el "*luchador*" o "*cada uno de los personajes que se enfrentan en la trama de un texto literario*". Recordemos también la etimología de *protagonista*: agonista primero o principal. En cuanto al *agonismo*, el único significado que la RAE le atribuye es el de "*espíritu de lucha*". Todo encaja bien, por ahora.

Pero después de estos comentarios sobre sustantivos y adjetivos viene una interesante cuestión que sobre los verbos correspondientes me planteaba el Profesor Luis Gandía hace unas semanas. Resulta que en su laboratorio están midiendo la potencia de una serie de antagonistas sobre un subtipo de receptor purinérgico, el P2X7, para lo que, obviamente, es necesario que esos receptores muestren algún tipo de actividad que pueda ser inhibida o bloqueada; y qué mejor que usar un agonista, ATP en este caso. De modo que quienes **protagonizan** esta historia, jóvenes doctorandos, para saber qué compuestos **antagonizan** estos receptores, explicaban que, previamente, los **agonizan**... ¿*agoni-qué?*

Entendemos muy bien el significado de protagonizar y antagonizar, pero ¿por qué nos sorprendemos tanto al escuchar o leer *agonizar* en un mismo contexto? Confieso que a lo largo de mi carrera farmacológica jamás he utilizado ese verbo salvo en ambiente informal y distendido. Porque suena mucho a *falso amigo*, esas traducciones perezosas, y erróneas, que solemos denunciar en esta sección y que en este caso sería la del verbo inglés *agonize*. Pero atentos porque en inglés de uso común significa "torturar, atormentar, (hacer) sufrir angustia intensa", o "darle vueltas a un asunto", y también "luchar con esfuerzo y violencia" (*struggle*)... y en Farmacología está definido "actuar como agonista".

A diferencia del inglés, en español *agonizar* tiene significados y connotaciones casi siempre ligados al proceso de la muerte, extinción o final de algo o alguien; igual ocurre con la palabra *agonía*. Y la RAE no recoge ningún significado especial en la ciencia, biología o farmacología. Por eso, aunque más

largo, parecería más ortodoxo decir que “activamos los receptores con un agonista” en vez de que *los agonizamos*. Sin embargo...

Reparemos en que todas estas palabras, en todos los idiomas, provienen del término griego *agōn* con el significado principal de *competición* (física o mental), y de ahí ese componente de lucha, contienda u oposición, presente en agonismo, antagonismo y protagonismo, en agonista, antagonista y protagonista, incluso en agonía y otros derivados. No olvidemos que justamente es el denominado *competitivo* el más paradigmático de los antagonismos farmacológicos. (Por cierto, el término *agonizante* da para algún comentario más relacionado con el mundo universitario, pero lo dejamos para otra ocasión).

El hecho de que el verbo *agonizar* restrinja esa lucha, combate o competición casi exclusivamente a la de la vida con la muerte no deja de ser algo curioso, porque no ocurre lo mismo con *agonista*, *agonismo*, *agonía* y varias palabras más con la misma raíz, que todas tienen usos más amplios. Por lo tanto, si *agonizar* comparte etimología con *protagonizar* y *antagonizar*, ¿por qué no podríamos *agonizar* receptores? ¿si usamos ese verbo tenemos que pensar que estamos debatiéndonos entre la vida y la muerte o acabando con los receptores?, o por su parte, ¿acaso a algún científico que lea ‘*dobutamine agonizes adrenergic receptors*’ le pasa por la cabeza que la dobutamina está infringiendo alguna terrible tortura o angustia a los re-

ceptores adrenérgicos?. Yo diría que no. Porque tampoco a estas alturas nadie piensa en roedores si le dicen que conecte el ratón al ordenador. No se trata por tanto de falsas amistades, sino quizás solo de parentescos recobrados o revelados, atendiendo a la etimología (*agonizar*) o a la analogía morfológica (ratón).

Apuntemos también que en el origen del debate había una coincidencia que podía parecer oportuna, pero también resultar engañosa. Y es que los doctorandos aludidos, queriendo comprobar la capacidad de los antagonistas como “protectores”, al activar/agonizar previamente los receptores P2X7, justamente favorecerían la muerte celular, y por lo tanto parecería incluso apropiado que emplearan el término *agonizar* para esa acción... pero ¡cuidado con asociar el verbo antagonizar con resucitar!, que hasta ahí no llegamos.

Quizás hoy en día el verbo *agonizar* relacionado con la muerte se emplee mucho menos, ya que se tiende precisamente a evitar agonías estériles y por eso la eutanasia es un tema de actualidad; quizás para la gente más joven *agonizar* no tenga esa connotación tan tétrica. En cualquier caso, me pongo ahora en el lado de los doctorandos protagonistas dispuesto a reivindicar el uso del verbo *agonizar* en el contexto farmacológico, *agonizando* también esta agonía/debate que queda abierta a la espera de que entren a competir los antagonistas...

“En el campo de la I+D del medicamento, las moléculas grandes parecen estar ganando la partida a las pequeñas. Que sepa, se encuentran ya en uso clínico unas 260 moléculas grandes: péptidos, proteínas, anticuerpos monoclonales. Y creciendo. Una gran limitación para su expansión es su carestía y el techo del gasto sanitario”

la SEF informa

LA SEF INFORMA



Sociedad Española de Farmacología

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

C/ Girona nº 52, pral. 2ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

e-mail: socesfar@socesfar.com

<http://www.socesfar.com>

Socios Corporativos

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

Hazte Socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO **MIEMBRO**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

DATOS PERSONALES

NOMBRE

DOMICILIO

LICENCIATURA/GRADO:

AÑO DOCTORADO:

POBLACIÓN

CÓDIGO POSTAL

TELÉFONO

CORREO-E

FIRMA

FECHA 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

LA COMISIÓN DE JÓVENES INVESTIGADORES INFORMAN...



Jóvenes Investigadores

Comisión de Jóvenes Investigadores

Cristina Arce, Marta Cimadevila, Aida Collado, Jesús Cosín, Patrice Marques, Iñaki Robles, Alejandra Romero, Álvaro San Hipólito, y Marta Toral.

jovenessef@gmail.com

El pasado mes de Julio tuvo lugar el 39 Congreso de la Sociedad Española de Farmacología, celebrado en las Palmas de Gran Canaria, y un año más desde la Comisión de Jóvenes Investigadores de la SEF organizamos una sesión dentro del programa del Congreso: “Young Scientist Forum”. El forum de jóvenes se dividió en dos secciones: un concurso inclusivo, en el que se animó a los jóvenes a participar compartiendo en redes sociales una foto relacionada con la ciencia y el congreso, y una segunda sección en la que, tras

varias ponencias, se abrió un debate sobre las posibilidades laborales de los jóvenes investigadores.

El primer premio del concurso, consistente en una cámara fotográfica instantánea, se lo llevó Inés Roger Laparra, al participar con una foto selfie con uno de sus ratones de laboratorio. El segundo premio, consistente en una pulsera de actividad, lo obtuvo Paula Montero Magalló, con una foto en la playa de Tenerife con las iniciales SEF.



Dentro de la segunda sección contamos con la magistral ponencia a cargo del Dr. Michael Spedding, actual secretario de la IUPHAR. El Dr. Spedding nos expuso una charla titulada “Creativity in Science”, donde nos recalcó la importancia de determinadas habilidades transversales necesarias para alcanzar el éxito en ciencia.

A continuación se llevó a cabo una mesa redonda en la que contamos con expertos en distintas áreas. Ésta consistía en una pequeña charla de 5 minutos de cada uno de los ponentes seguida de un turno de preguntas de más de una hora. Contamos con la excepcional presencia de la Dra. María Luisa Ferrándiz, Amadeu Gavalda y el Dr. Eduardo Oliver, así como la Dra. Mabel Loza como invitada.

La Dra. María Luisa Ferrándiz es catedrática, y actual Vicedecana de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia. Marisa nos mostró las posibles vías de acceso al mundo académico con su presentación titulada “How to become a good University Professor”. Además, nos habló de las principales cualidades que debe poseer un buen docente, así como la importancia de formar de manera adecuada a los futuros profesionales sanitarios.

Amadeo Gabalda es el jefe del Departamento de Farmacología en Almirall. Gracias a su ponencia titulada “From science to Industry” pudimos ver los entresijos de una gran empresa, así como qué características se deben reunir para trabajar en ella.

El último miembro de nuestra mesa redonda fue el Dr. Eduardo Oliver, que actualmente se encuentra trabajando en el Centro Nacional de investigaciones Cardiovasculares (CNIC), inmerso en múltiples proyectos de investigación. Eduardo nos introdujo a la divulgación científica con su presentación titulada “How

to bring Science to Society: from School to Parliament”.

Con la ayuda de estos tres ponentes, sumado a la colaboración de última hora de la Dra. Mabel Loza, se llevó a cabo la mesa redonda. Mabel Loza es catedrática de la Universidad de Santiago de Compostela, y coordinadora del grupo de investigación Biofarma. Gracias a su apuesta por la colaboración público-privada, 14 nuevas entidades químicas han llegado a ensayos clínicos en programas específicos de I+D de distintas compañías farmacéuticas. Durante la mesa redonda, muchos jóvenes participaron en la realización de preguntas para los cuatro ponentes, sobre la docencia, divulgación, empresa privada y transferencia público-privada, cubriendo así la mayor parte de las salidas profesionales con las que lidiamos los jóvenes investigadores en España.

Así, con esta sesión, los jóvenes asistentes al congreso pudieron tener trato con expertos y aclarar dudas para, en un futuro, tomar decisiones con la mayor información posible.



Una de las actividades más exitosas del pasado Congreso fue la cena de jóvenes farmacólogos. La cena tuvo lugar el pasado 4 de julio en el casco histórico de la ciudad y, desde la Comisión de Jóvenes Investigadores de la SEF, queremos agradecer la elevada participación en la misma, lo que nos anima a seguir organizando nuevas actividades dirigidas a los jóvenes farmacólogos. Además, dicha cena supuso el punto de arranque de una fantástica noche que nos permitió conocer posterior-

mente la fiesta canaria a la orilla del Atlántico. Gracias a esta cena, todos los jóvenes pudimos conocernos y contar nuestras experiencias, tanto personales como profesionales, en los laboratorios e incluso establecer futuras colaboraciones. Aprovechamos para invitaros a la próxima cena de jóvenes farmacólogos que organizaremos en el próximo congreso de la SEF. ¡Esperamos que tenga el mismo o incluso más éxito que la de este congreso!



Así mismo, durante el 39 congreso de la SEF, se presentó un elevado número de comunicaciones tanto orales como en formato poster de alta calidad científica. De entre todas ellas, el comité científico del congreso, tras evaluar todas las comunicaciones presentadas, otorgó un total de 5 premios a las mejores comunicaciones orales y 5 premios a las mejores comunicaciones en formato poster. A continuación, mostraremos un breve resumen de algunas de las comunicaciones premiadas.

COMUNICACIONES ORALES:

Papel de la Mucina 1 en un modelo in vivo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina

**Paula Montero Magalló
(Universitat de València)**

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una forma común de enfermedad pulmonar intersticial, crónica, progresiva e irreversible. MUC1-CT, la fracción extracelular de la Mucina 1 (MUC1), es un biomarcador de FPI y

participa en la regulación de procesos proliferativos en cáncer. Además, en estudios previos *in vitro* se determinó que MUC1-CT participa en fenómenos celulares característicos de la FPI. Por tanto, se decidió investigar mediante el empleo de ratones con inactivación genética de MUC1, la participación de esta mucina en la fisiopatología de la FPI, mediante un modelo *in vivo* de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina. Para ello, se evaluó la implicación de MUC1 en parámetros de supervivencia y función pulmonar, así como en los procesos de remodelado tisular e inflamación característicos de la FPI. Los resultados obtenidos permitieron confirmar la participación de MUC1 en la fisiopatología de la FPI, observando una influencia negativa de dicha proteína sobre los procesos característicos de la FPI estudiados. Por tanto, se podría plantear que la modulación farmacológica de MUC1 podría ser una prometedora diana en FPI.

Angiotensina-(1-7), a través del receptor Mas, atenúa la senescencia de células endoteliales humanas por activación de Klotho y Nrf2

**Alejandra Romero Martínez
(Universidad Autónoma de Madrid)**

La senescencia endotelial, es uno de los mecanismos que contribuyen al envejecimiento vascular, siendo una de las principales causas del desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Se caracteriza por la parada del ciclo celular, junto con el desarrollo de un fenotipo secretor senescente inflamatorio, que contribuyen al desarrollo de complicaciones vasculares. Debido a ello, en nuestro laboratorio, hemos estudiado la capacidad del heptapeptido Angiotensina (Ang)-(1-7) de prevenir la senescencia endotelial inducida por los agentes inflamatorios Ang II e interleucina (IL)-1 β en células endoteliales humanas de cordón umbilical (HUVECs). Además, hemos profundizado en los mecanismos intracelulares implicados en su acción protectora, describiendo la activación por parte de Ang-(1-7) de las proteínas klotho y Nrf2, las cuales son conocidas por su papel anti-envejecimiento y citoprotector, respectivamente.

Este estudio nos ha permitido describir a Ang-(1-7) como una posible estrategia farmacológica para prevenir la senescencia endotelial inducida por estrés a través de la activación de klotho y Nrf2.

COMUNICACIONES EN FORMATO POSTER:

La adipoquina dipeptidil peptidasa 4 (sDPP4) induce senescencia endotelial: ¿cuál es el papel del tromboxano A2 (TXA2)?

**Inés Valencia Fernández
(Universidad Autónoma de Madrid)**

En estudios anteriores observamos que sDPP4 ejerce efectos deletéreos en la vasculatura, contribuyendo a la disfunción endotelial y la aterosclerosis. sDPP4 induce la liberación TXA2 por el endotelio, afectando a la contractilidad vascular. El objetivo de este estudio fue identificar si TXA2 puede mediar otros efectos directos de sDPP4, concretamente el desarrollo de senescencia endotelial. Frente a ciertas fuentes de estrés, las células dejan de dividirse y adquieren un fenotipo secretor pro-inflamatorio, que se expande de forma local y lleva a la acumulación de células senescentes promoviendo la disfunción del endotelio.

En este trabajo hemos observado que sDPP4 induce senescencia en células endoteliales de cordón umbilical humano por un mecanismo que implica la activación del receptor PAR2, la liberación de TXA2 y la activación del complejo inflamasoma NLRP3. Precisamente el análogo estable de TXA2 reprodujo este mismo efecto pro-senescente y pro-inflamatorio. Concluimos que TXA2 media la respuesta pro-senescente inducida por sDPP4, presentándose ambos como importantes dianas farmacológicas para el tratamiento del envejecimiento vascular prematuro en el contexto de las enfermedades cardiovasculares.

Papel de los canales Kv7 y de las subunidades auxiliares KCNE en la vasculatura pulmonar: posible implicación en la hipertensión pulmonar

**Gema Mondéjar Parreño
(Universidad Complutense de Madrid)**

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se caracteriza por la vasoconstricción y el remodelado vascular de arterias pulmonares (AP). Los canales K⁺ desempeñan un papel fundamental en la regulación del potencial de membrana de células de músculo liso vascular y su deterioro es una característica común en los diferentes tipos de HAP. En los últimos años, se ha demostrado que los canales Kv7 y las subunidades auxiliares KCNE desempeñan un papel clave en el control del tono vascular. Además, se ha observado una reducción de la actividad de estos canales en diferentes patologías cardiovasculares como la diabetes, la hipertensión o el síndrome del QT largo. Con el fin de estudiar el papel de los canales Kv7/subunidades KCNE en la vasculatura pulmonar y su posible alteración en HAP, se analizó en un modelo animal de HAP la actividad de estos canales mediante estudios de reactividad vascular y de electrofisiología.

Los resultados de reactividad vascular y electrofisiología mostraron una mayor contribución de los canales Kv7 y una respuesta mejorada a moduladores de estos canales en AP procedentes de ratas con HAP comparadas con los controles. Estos datos fueron apoyados por el análisis de la expresión, donde se encontró una expresión alterada de Kv7 α y subunidades KCNE en los pulmones de animales con HAP. Específicamente, se observó una disminución en Kv7.4 α y KCNE3 (subunidad inhibidora) y un aumento en la subunidad KCNE4 (subunidad activadora). En conclusión, nuestros datos sugieren que la remodelación iónica producida en la fisiopatología de los HAP hace que los canales Kv7 sean más adecuados para la intervención farmacológica y podrían suponer una diana terapéutica en la HAP.

Los antipsicóticos típicos y atípicos modulan diferencialmente la señalización del heteroligómero D2/5-HT2A

**Laura Gómez García
(Universidad Santiago de Compostela).**

La oligomerización de receptores de membrana acoplados a proteínas G (GPCRs) modifica la función individual de los receptores y consecuentemente su farmacología. Los receptores 5-HT2A y D2 se expresan como heterodímeros dando lugar a alteraciones en la señalización intracelular. Nuestra hipótesis era que la oligomerización de D2/5-HT2A puede jugar un papel en la modulación de la señalización de los fármacos antipsicóticos. En este trabajo se ha demostrado que cuando ambos receptores se coexpresan, el agonista alucinógeno (\pm)DOI activa la producción de AMPc en presencia de forskolina (un activador de la adenilato ciclasa). En relación con este efecto, se observó que los antipsicóticos típicos y atípicos tienen un efecto diferente en la eficacia de la dopamina para inhibir la producción de AMPc en ausencia y presencia de (\pm)DOI. Esta modulación condiciona la respuesta de ambos receptores a los fármacos antipsicóticos.

La adipoquina visfatina induce disfunción endotelial a través de la activación del eje TLR-4/NLRP3/IL-1 β

**Álvaro San Hipólito Luengo
(Universidad Autónoma de Madrid)**

Las enfermedades cardiovasculares son la mayor causa de mortalidad en pacientes obesos, actualmente se están investigando nuevas dianas terapéuticas para frenar estas complicaciones cardiovasculares, entre ellas destacan las adipoquinas, secretadas por el tejido adiposo con diversas funciones biológicas.

Una de ellas es la visfatina, cuya secreción se ve exacerbada en situaciones de obesidad.

El objetivo de este trabajo fue conocer si la visfatina producía complicaciones vasculares in vivo y sus posibles mecanismos. Para ello se utilizaron modelos animales murinos y cultivos celulares endoteliales humanas (HUVECs).

Los resultados obtenidos confirmaron que la visfatina producía disfunción endotelial in vivo, y este efecto dependía de la activación del eje TLR-4/Inflamasoma NLRP3, dando en último lugar a la producción de IL-1 β y un aumento de la inflamación vascular. Por todo ello, el bloqueo del receptor TLR4 o de la IL-1 β representan posibles estrategias terapéuticas para tratar y/o prevenir la disfunción endotelial en pacientes obesos.

Diferencias funcionales entre las variantes D4.4 y D4.7 del receptor de dopamina D4 al formar heterómeros con el receptor adrenérgico α 2A en el cerebro

**Verónica Casadó-Anguera
(Universidad de Barcelona)**

La mayoría de tratamientos para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) van dirigidos a modular la neurotransmisión de la dopamina y norepinefrina en el cerebro. Estudios genéticos han indicado una relación entre la vulnerabilidad de sufrir TDAH y adicción a drogas y polimorfismos de los receptores α 2A adrenérgicos (α 2AR) y D4 dopaminérgicos (D4R). Además, hay evidencias que demuestran que ambos receptores están implicados en funciones cognitivas y motoras clave, tanto a nivel de

corteza prefrontal como de ganglios basales. A pesar de esto, aún se sabe poco acerca de los mecanismos moleculares y funcionales de los diferentes polimorfismos del D4R humano. En este trabajo, utilizando una gran diversidad de técnicas aplicadas a células transfectadas y a tejidos cerebrales, se ha determinado la formación de heterómeros α 2AR-D4R. Además, se han demostrado diferencias funcionales entre los productos polimórficos del receptor D4R que se hacen evidentes solamente tras la heteromerización con el receptor α 2AR. Estas diferencias podrían dar nuevas pistas para el diseño racional de fármacos dirigidos a este heterómero para el tratamiento del TDAH y la adicción a drogas.

La Comisión de Jóvenes Investigadores de la Sociedad Española de Farmacología.

Facebook:
<https://www.facebook.com/JovenesSEF/>

Instagram: <https://www.instagram.com/jovenes.sef>

Twitter:
<https://twitter.com/jovenessef>

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

Barcelona: Francesc Jiménez-Altayo
[U. Autónoma de Barcelona]

Granada: José Garrido Mesa
[Universidad de Granada]

Madrid: Enrique Luengo Martín
[U. Autónoma de Madrid]

Madrid: Álvaro San Hipólito Luengo
[U. Autónoma de Madrid]

Málaga: José Julio Reyes de la Vega
[Universidad de Málaga]

Murcia: Javier Navarro-Zaragoza
[Universidad de Murcia]

Salamanca: Víctor Blanco Gozalo
[Bio-inRen, U. de Salamanca]

Sevilla: Sergio Montserrat-de la Paz
[CSIC-Universidad de Sevilla]

Valencia: Fermí Josep Montó
[Universidad de Valencia]

Normas para los autores de colaboraciones

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

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

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

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

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

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

Artículos originales

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Contacto:

Luis Gandía Juan.

Redactor Jefe.

Instituto Teófilo Hernando

Facultad de Medicina. UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4

28029-Madrid

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

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

39TH

SPANISH SOCIETY OF PHARMACOLOGY MEETING

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

WWW.SEF2019.COM



ORGANIZA



COLABORA

