

actualidad en
farmacología
y terapéutica

aft

VOL.19 Nº3
REVISTA
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Calcio, vitamina D y salud ósea



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Fórmate con nosotros. ¡¡¡Nuestros 25 años de de experiencia y casi un millar de alumnos trabajando en la industria farmacéutica, hospitales y CROs nos avalan!!!

mycec

MÁSTER EN MONITORIZACIÓN Y COORDINACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS (23ª EDICIÓN) TÍTULO PROPIO DE LA UAM

INSTITUTO FUNDACIÓN
TEÓFILO HERNANDO I+D del Medicamento / Drug Discovery

UAM
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID



Plazas completas

micom

MÁSTER EN INVESTIGACIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DEL MEDICAMENTO (11ª EDICIÓN) TÍTULO PROPIO DE LA UAM

INSTITUTO FUNDACIÓN
TEÓFILO HERNANDO I+D del Medicamento / Drug Discovery

UAM
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID




Plazas completas

cta

CURSO DE ESPECIALISTA EN GESTIÓN ADMINISTRATIVA DE ENSAYOS CLÍNICOS (11ª EDICIÓN)

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO I+D del Medicamento / Drug Discovery



Plazas completas

Farvacovigilancia

CURSO DE ESPECIALISTA EN FARMACOVIGILANCIA (1ª EDICIÓN)

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO I+D del Medicamento / Drug Discovery



Plazas disponibles

PRÓXIMAMENTE... visita nuestra web www.ifth.es

actualidad en
**farmacología
y terapéutica**

aft
VOL. 19 Nº3
SERIE III
TRIMESTRAL

ORGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Calcio, vitamina D y salud ósea



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

actualidad en
**farmacología
y terapéutica**

CONSEJO DE REDACCIÓN
DIRECTOR

Antonio García García
Universidad Autónoma de Madrid
c.e. agg@uam.es

REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan
Universidad Autónoma de Madrid
c.e. luis.gandia@uam.es

VOCALES

Valentín Ceña Callejo
Universidad Castilla La Mancha
c.e. valentin.cena@gmail.com

José Brea
Universidad de Santiago de Compostela
c.e. pepo.brea@usc.es

Julio Cortijo Gimeno
Universidad de Valencia
c.e. julio.cortijo@uv.es

Rosario Jiménez Monleón
Universidad de Granada
c.e. rjmonleon@ugr.es

Francisco Sala Merchán
Universidad Miguel Hernández
c.e. fsala@umh.es

Jorge Fuentealba Arcos
Universidad de Concepción, Chile
c.e. jorgefuentealba@udec.cl

DISEÑO Y PUBLICIDAD

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

SECRETARÍA

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

DIFUSIÓN

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



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

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

Junta Directiva de la SEF

Presidente:
Valentín Ceña Callejo
Vicepresidente:
Julio Cortijo Gimeno
Secretaria:
Mercè Pallàs Lliberia
Vocales:
José Manuel Brea Florianí
Andrés Fernández García
Rosario Jiménez Moleón
Antonio Rodríguez Artalejo

Junta Directiva del IFTH

Directora:
Manuela García López
Doctor secretario:
Luis Gandía Juan
Director Gerente:
Arturo García de Diego
Vocales:
Antonio García García
Francisco Abad Santos

JUNTAS
DIRECTIVAS

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Consejo de Patronato
Presidente:
Valentín Ceña Callejo
Vicepresidente:
Julio Cortijo Gimeno
Secretaria:
Mercè Pallàs Lliberia
Tesorero:
Juan Manuel Duarte Pérez
Vocales:
Catalina Alarcón de la Lastra
Jorge Beleta Supervia
Eva Delpón Mosquera
Joaquín Mateos Chacón
Teresa Millán Rusillo

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Consejo de Patronato
Presidente de Honor:
Pedro Sánchez García
Presidente:
Antonio García García
Vicepresidente:
Julio Ancochea Bermúdez
Director:
Arturo García de Diego
Patrona secretaria:
Manuela García López
Administración
Mª José Cieza Nava
Patronos:
Francisco Abad Santos
José María Arnaiz Poza
Jesús Frías Iniesta
Luis Gandía Juan
Paloma Hernando Helguero
Joan Soriano
Juan Luis Steegmann
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 de forma desinteresada.

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

actualidad en farmacología y terapéutica

aft

VOL.19 Nº3
REVISTA
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA



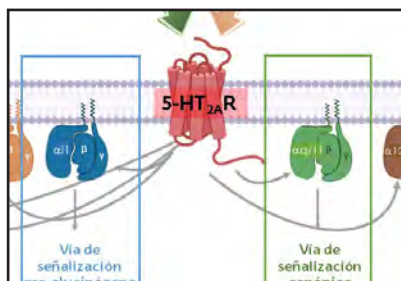
137



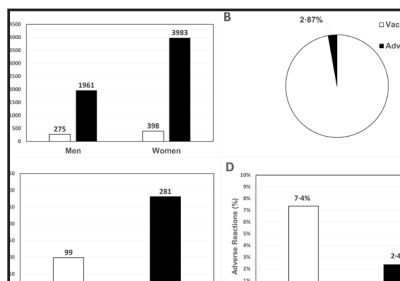
139



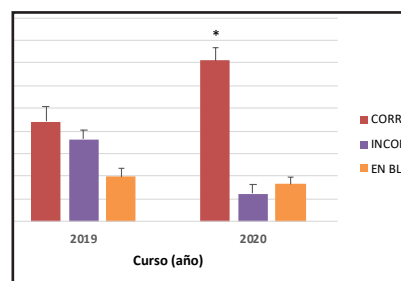
149



154

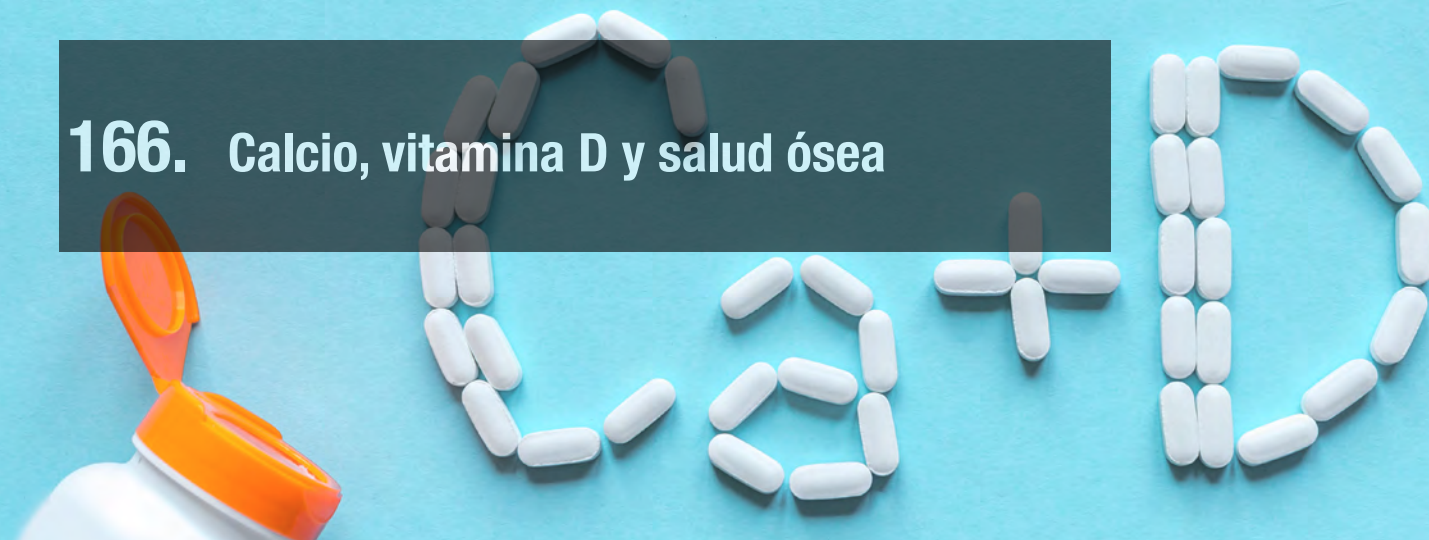


182



193

166. Calcio, vitamina D y salud ósea





Vol 19 N°3

Índice

Septiembre 2021

137. EDITORIAL DEL PRESIDENTE

Precio y valor de los medicamentos innovadores

139. EDITORIAL DEL DIRECTOR

Ciencia y paridad de género

142. EDITORIAL INVITADO

142. Los fármacos, los canales iónicos y las arritmias cardíacas: retorno a Ítaca

146. Some aspects of the COVID-19 Pandemic in Brazil

149. OBITUARIO. Eduardo Cuenca Fernández (1933-2021)

154. INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

Evaluación del receptor de serotonina 5-HT_{2A} en esquizofrenia: un ejemplo de investigación traslacional basada en farmacología

166. REVISIONES EN FARMACOTERAPIA

166. Calcio, vitamina D y salud ósea

178. Tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

182. Impact of covid-19 vaccines in chilean healthcare professionals: a pharmacovigilance and monitoring program at guillermo grant benavente hospital

189. Mantenimiento de la pérdida de peso con ejercicio, liraglutida o ambas combinadas

193. DOCENCIA EN FARMACOLOGÍA

Utilización de casos clínicos en farmacología para mejorar las habilidades y actitudes en el consejo farmacéutico del estudiante de Farmacia

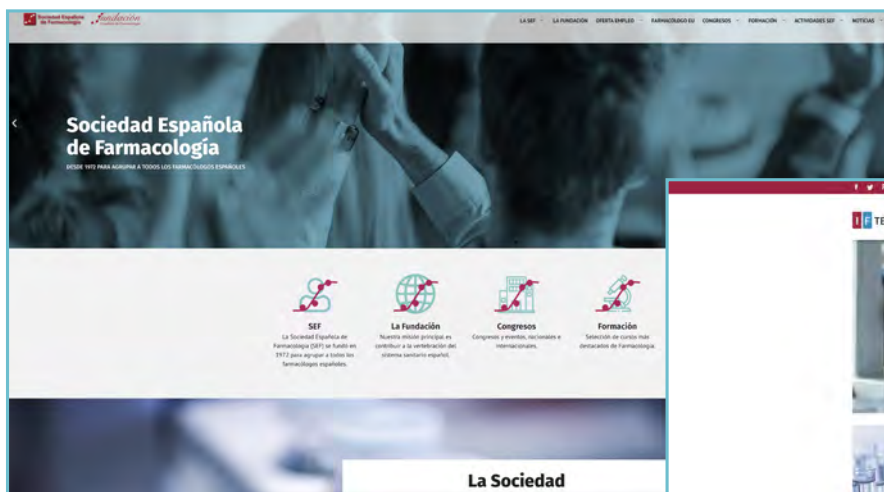
200. NORMAS PARA LOS AUTORES

Descárguese en formato electrónico la revista



actualidad en farmacología y terapéutica

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





Valentín Ceña Callejo

Catedrático del
Departamento de
Farmacología. Unid. Asoc.
Neurodeath-Farmacología,
Facultad de Medicina.
Univ. de Castilla-La
Mancha.

Precio y valor de los medicamentos innovadores

Todos hemos oído varias veces la frase: “no es lo que valga o lo viejo que esté, sino el servicio que me hace” al referirse a algún instrumento o elemento que una persona está utilizando a pesar que el mismo lleve ya bastantes años de vida útil. Esta frase, en la que subyace la diferencia entre precio y valor es muy importante en todas las facetas de la vida. Tomemos el ejemplo de un coche de antigüedad considerable, pero que permite a su propietario el poder desplazarse tanto a su trabajo como a otras actividades de su vida. Evidentemente, el precio de mercado de dicho automóvil va a ser siempre muy inferior al valor que tiene para su dueño puesto que le presta un servicio que, de otra forma, sería mucho más oneroso para él poder conseguirlo. Esta diferencia entre precio y valor, es especialmente importante cuando hablamos de fármacos y salud, ya que, en este caso, el valor puede aplicar tanto a la supervivencia de los pacientes como a su calidad de vida.

Vivimos en una sociedad donde impera en casi todas sus áreas, incluyendo la salud, un criterio economicista. El ajuste de los recursos disponibles por parte del Estado para cubrir las necesidades de los ciudadanos, cuya cobertura ideal suele implicar un coste económico bastante mayor que los fondos disponibles, hace que, a veces, se imponga el criterio puro y duro de los números, es decir: prima el precio sobre el valor. Esto es especialmente importante en el caso de los sistemas de salud, ya que el derecho a la salud es un derecho fundamental y primordial para la población.

En esta dicotomía precio/valor, en el caso de los medicamentos, gran parte de la polémica proviene del precio que se asigna a los medicamentos. En España, el precio que se asigna a un medicamento que llega al mercado lo determina la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM), dependiente de la Secretaría General de Sanidad y Consumo. Para determinar dicho precio, dicha comisión tiene en cuenta una serie de criterios que incluyen, entre otros, la gravedad, duración y consecuencias de las diferentes patologías, la relación coste-efectividad del medicamento, el

valor terapéutico y social del mismo, la racionalización del gasto público destinado a prestación farmacéutica y el impacto presupuestario en el Sistema Nacional de Salud, la existencia de otros medicamentos o alternativas terapéuticas para una misma dolencia y el grado de innovación. En este proceso es donde surge un conflicto entre el precio que asigna la CIPM y el precio que las compañías farmacéuticas consideran justo para su producto que suele ser significativamente más elevado que el que decide la CIPM.

Una empresa farmacéutica tiene por objetivo obtener beneficios a través de la comercialización y venta de medicamentos. Evidentemente, sus órganos directivos responden directamente ante sus accionistas en relación a su cuenta de resultados. Por tanto, su propuesta de precios para un nuevo medicamento se basa en maximizar el beneficio que pueden obtener. Es evidente que el precio de un medicamento innovador, aquel que realmente significa un avance terapéutico en el tratamiento de una patología, no puede limitarse a un porcentaje de beneficio sobre el coste de la síntesis

El precio de un medicamento innovador debe contemplar tanto la viabilidad presupuestaria del Sistema Nacional de Salud como un margen razonable de beneficio para la industria farmacéutica que lo ha generado

Nota: las opiniones vertidas en este Editorial son exclusivamente del autor.

química, ya que el coste de llevar un medicamento al mercado incluye mucho más que la mera síntesis química como estudios preclínicos (farmacocinéticos, farmacodinámicos y de toxicidad) y ensayos clínicos en sus diversas fases. A este coste hay que añadir la compensación de las pérdidas producidas por aquellos desarrollos de medicamentos que fracasan en fases más o menos avanzadas de su camino hacia la comercialización y que, aparte de no generar beneficios, generan pérdidas significativas para dichas compañías. Por otra parte, la gestión de las empresas ha desarrollado el concepto de Responsabilidad Social Corporativa donde la cuenta de resultados incluye, no solamente los resultados económicos sino también los ambientales y los sociales. Este último aspecto, el social, es muy importante, puesto que la industria farmacéutica tiene como campo de actuación la producción, generación y venta de medicamentos y su acceso a los pacientes con el objeto de mejorar la salud de la población.

Dentro de este conflicto de intereses que genera el precio de un medicamento, debido, sobre todo, al coste que supone para el Sistema Nacional de Salud hay que tener en cuenta no solamente el coste del tratamiento con dicho medicamento sino como repercute el mismo sobre el coste que el curso natural de la enfermedad o el tratamiento con fármacos menos eficaces tiene sobre el gasto del Sistema Nacional de Salud. En este sentido, el ejemplo del uso de sofosbuvir en el tratamiento de la hepatitis C es un ejemplo que, a pesar de estar bastante manido, sigue siendo muy ilustrativo. Se estima que el coste del tratamiento de un paciente afecto de hepatitis C con sofosbuvir, en España, se sitúa en torno a 25.000 euros. Este tratamiento tiene una eficacia para curar la Hepatitis C que oscila, asociado a ribavirina, entre 90% en un paciente "naive" sin tratamiento previo con genotipo viral 1, 4 o 6 y en torno a un 60% para el genotipo 3 según el ensayo clínico NEUTRINO. Si no se usara sofosbuvir y en su lugar se utilizar el tratamiento clásico (ribavirina, interferón pegilado, boceprevir) el porcentaje de curación sería significativamente menor y esto representaría que un porcentaje de pacientes tendrían una baja calidad de vida, con ingresos hospitalarios recurrentes y un porcentaje de dichos pacientes acabaría en cirrosis y trasplante hepático, ya que la hepatitis C crónica y su evolución a cirrosis y, en algunos casos, a hepatocarcinoma, constituye la primera causa de trasplante hepático en los países occidentales. Un cálculo de los costes del tratamiento de la hepatitis C para el sistema sanitario debe incluir el número de días de ingreso en planta (coste estimado de unos 700 €/día) o en la UCI (coste estimado de unos 2.000 €/día) y, llegado el caso, el de trasplante hepático que se estima en torno a los 100.000 €. Este ejemplo nos indica que, incluso tomando como

referencia solo el aspecto precio de un medicamento, al menos, algunos de los fármacos innovadores que tienen un claro efecto sobre el curso natural de una enfermedad representan un menor coste para el Sistema Nacional de Salud que los tratamientos que existían antes de la aprobación de dicho medicamento.

Estos datos indican que en la negociación del precio de un medicamento innovador se debe tener en cuenta el coste del medicamento para el Sistema Nacional de Salud comparado con los gastos generados por el curso natural de la enfermedad no tratada o tratada con un tratamiento estándar. Dicho precio también debe representar un compromiso entre la capacidad financiera del Sistema Nacional de Salud y la existencia de un beneficio razonable para la industria farmacéutica que ha desarrollado el producto y que le permita seguir invirtiendo en I+D para intentar desarrollar otros medicamentos innovadores.

¿Dónde queda el aspecto valor de un medicamento en este proceso? El valor del medicamento es especialmente importante puesto que el objetivo de la medicina consiste en curar al paciente o, al menos, alargar su supervivencia y proporcionarle una buena calidad de vida. Este concepto de valor esta recogido tanto en algunos de los parámetros que utiliza la CIPM (gravedad, duración y consecuencias de las diferentes patologías, relación coste-efectividad del medicamento, valor terapéutico y social del mismo, necesidades específicas de determinados colectivos) como en la Responsabilidad Social Corporativa de la industria farmacéutica a la hora de valorar la cuenta de resultados sociales de su actividad.

Si se preguntara a los ciudadanos que, con sus impuestos, sufragan, junto a otros elementos del estado, el Sistema Nacional de Salud, sobre que aspecto, precio o valor de los medicamentos, priorizarían, probablemente, la respuesta se inclinaría mayoritariamente por el valor, puesto que es el que directamente garantiza el acceso a la mejor terapéutica posible. Queda entonces en el alero de los dos actores, Administración (a través del CIPM) e industria farmacéutica, que participan en la negociación del precio de los medicamentos llegar a un punto de consenso que respete el acceso de los ciudadanos a las terapias más novedosas y eficaces permitiendo la viabilidad presupuestaria del Sistema Nacional de Salud y, al mismo tiempo, conceda a la industria farmacéutica un margen de beneficios que permita que aborde el desarrollo de nuevas terapias novedosas que tengan repercusión relevante sobre el curso natural de ciertas enfermedades. Sin duda, llegar a este punto de consenso repercutiría muy positivamente en el acceso de los ciudadanos a las terapias más novedosas y eficaces para enfermedades cuya terapéutica puede mejorar de forma significativa.


Antonio García García

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

Ciencia y paridad de género

Cuando faltaban cinco días para el inicio de la edición número diecinueve de la Escuela Internacional de Farmacología “Teófilo Hernando”, que debía celebrarse en la semana del 26 al 30 de julio de 2021 en el santanderino Palacio de la Magdalena, sede de verano de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo (UIMP), la rectora profesora María Luz Morán Calvo-Sotelo me comunicó la cancelación de dicha Escuela.

El argumento que utilizó para tomar tan drástica medida fue el desequilibrio de género del profesorado que se había comprometido hacía meses para participar en la Escuela, nueve hombres y una mujer de los Estados Unidos, España, Reino Unido e Irlanda. Con tan solo una semana de antelación, la rectora me pedía que cambiara a algunos hombres científicos que trabajan en la vanguardia de la neurociencia y las enfermedades neurológicas por mujeres científicas de igual nivel. Como le dije que en tan corto espacio de tiempo era imposible hacer esos cambios, y que en futuras ediciones de la Escuela intentaría avanzar en el equilibrio hombre científico-mujer científica, la rectora tomó mi negativa como argumento para cancelar la Escuela.

Para tener una idea del daño que se infringe a la Escuela, a sus profesores y alumnos, a la ciencia española, a la ciencia en general y a la causa de la mujer, es necesario poner en contexto el origen y la evolución de esta Escuela. En 1995 el recién nombrado rector de la UIMP profesor José Luis García Delgado me invitó a crear en la UIMP una Escuela de Farmacología que tendría continuidad

en veranos sucesivos. La bauticé con el nombre de don Teófilo Hernando, el adelantado de la farmacología académica y científica española en el primer tercio del siglo XX. En su primera edición, celebrada en julio de 1996, con temática general de farmacología, ya intervinieron profesores de dentro y fuera de España y se matricularon en la misma 80 alumnos.

En sucesivas ediciones, con mi colaborador y amigo profesor Luis Gandía, actualmente catedrático de farmacología en medicina de la UAM, hicimos esfuerzos por internacionalizar la Escuela, invitando a profesores que hacían buena ciencia en la frontera del conocimiento, enfocada a la I+D del medicamento y el descubrimiento de dianas farmacológicas para desarrollar nuevas terapias para tratar las enfermedades humanas. En los últimos años, la temática de la Escuela fue centrándose en la neurociencia y las enfermedades del sistema nervioso, se ha venido impartiendo en inglés, con profesores (unos 10 por edición) y alumnos (30-40 por edición) de dentro y fuera de España. Un aspecto original del programa de la Escuela ha sido la

Nota: las opiniones vertidas en este Editorial son exclusivamente del autor.

implicación de todos, profesores y alumnos, durante la semana que dura: por la mañana los profesores impartían sus conferencias, que se seguían de prolongados e intensos coloquios con la muy activa participación de los alumnos; y por la tarde, los propios alumnos exponían su trabajo de tesis doctoral o de posdoctorado, que se seguían de preguntas de profesores y alumnos.

Este ambiente de “alto voltaje científico y académico” se complementaba con dos actividades que hacían honor y recordaban el enfoque inicial humanista y científico que dieron a la UIMP sus creadores: la lectura de poesía tras las exposiciones y una cena de profesores y alumnos que organizábamos en el Restaurante La Gaviota del Puerto de Pescadores de Santander. Ambas actividades no son baladíes, ya que han contribuido a la formación humanista de los alumnos y a la interacción entre alumnos y profesores. Dos anécdotas ilustran el ambiente de la Escuela.

Una de ellas se relaciona con la participación del profesor Paul Schumacker, quien se desplazó desde su Universidad Northwestern de Chicago y pasó con nosotros la semana de la décimocuarta Escuela, que celebramos en Julio de 2015. Paul asistió a todas las conferencias de la mañana impartidas por neurocientíficos de renombre y, lo que fue más llamativo, también estuvo presente en las sesiones de la tarde, cuyos protagonistas son los jóvenes alumnos que presentan su trabajo de doctorado o posdoctorado. Esta no es la actitud de muchos científicos que, invitados como ponentes en cursos y congresos llegan, imparten su charla y se marchan. Paul formuló numerosas preguntas a los ponentes, charló animadamente con los alumnos en el comedor y en la cafetería y confesó que esta cercanía profesor-alumno era impensable en su universidad. En la cena final de profesores y alumnos que celebramos en el Restaurante La Gaviota compartimos mesa con él dos estudiantes de Farmacia de Salamanca y la Complutense, Cristina Serrano y Laura Vallejo otros dos de medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, Santiago García Martín y Manuela

García Ferrer y yo mimo. Entre rabas, chipirones, navajas, bonito y sardinas a la brasa, rociados con sangría y cerveza, Paul habló de la ciudad de Chicago, su entorno de los Grandes Lagos y, por supuesto, del estrés oxidativo y la enfermedad de Parkinson. Los alumnos preguntaban y opinaban sobre los ambientes universitarios español y estadounidense.

Con los años, los alumnos y profesores de la Escuela de Farmacología Teófilo Hernando de la UIMP saben que en su trasfondo científico-farmacológico hay un acento poético que es preciso cultivar. Es el espíritu de la UIMP, creado por escritores y poetas. En este ambiente, y tras una semana escuchando a alumnos y profesores recitando poemas en su lengua materna, Paul Schumacker se animó a construir un poema de su propia cosecha, que dedicó a los alumnos y leyó al finalizar su conferencia. En él contaba la profunda impresión que le había causado el hecho de vivir tan intensamente aquella edición número 14 de la Escuela. En el poema dejó claro un mensaje para los jóvenes alumnos: <<Cuando en el futuro persigáis vuestros objetivos profesionales, sea la ciencia, medicina, farmacia u otras carreras, agarraos a la verdad, al conocimiento y la pasión. Disfrutad lo que hagáis, mantened vuestro espíritu humanista y cuando estéis equivocados, admitidlo>>.

La segunda anécdota se relaciona con el acto de clausura de la octava edición de la Escuela en 2008, que fue emocionante. Regalé cinco libros de poesía a los cinco alumnos que mejor habían declamado los poemas a lo largo de la semana. Pero con diferencia, la mejor fue Elena Plans Berilo, una alumna de medicina de la UAM que luego hizo la especialidad de psiquiatría. Durante la semana había recitado el poema número 20 de los “Veinte Poemas de Amor” de Pablo Neruda; lo declamó con tanta ternura y sensibilidad que emocionó a alumnos y profesores. Por eso, al regalarle este librito le pedí que volviera a declamarlo: <<Puedo escribir los versos más tristes esta noche. / Escribir, por ejemplo: “la noche está estrellada, / y tiritan, azules, los astros a lo

Una característica notable de la Escuela ha sido la alta implicación de profesores y alumnos en su desarrollo a lo largo de la semana.

lejos>>. La profesora Virginia Maqueira, a la sazón vicerrectora de la UIMP, se quedó vivamente impresionada por la dulzura del recital de Elena y por el hecho de que en un curso científico se hubiera introducido el discurso poético. Estamos en la UIMP, le dije.

Para entender el enorme impacto que la UIMP ha tenido en el panorama cultural, científico y universitario español, conviene remontarnos a sus orígenes. El 23 de agosto de 1932 Fernando de los Ríos, ministro de Instrucción Pública y Bellas Artes, firmó el decreto fundacional de la Universidad Internacional de Verano en Santander. El 30 de enero de 1933 se realizó la entrega oficial del Palacio de la Magdalena al Patronato de la flamante Universidad que, en su andadura inicial tuvo por rectores a Ramón Menéndez Pidal (1933) y a Blas Cabrera (1934-1936) y como secretario general a Pedro Salinas. Un escritor, un físico y un poeta trazaban el camino que habría de seguir la UIMP, conjugando ciencia y cultura e intentando recuperar la simbiosis que ambas tuvieron en el Renacimiento. Que esto es así lo prueba el hecho de que por aquellos años pasaran por la Magdalena decenas de profesores de la talla de Unamuno, Hernando, Marañón, Zubiri, Ortega, Warburg, Schrödinger, Palacios, Jiménez Díaz, Lafora, Cabrera, Camón, Von Euler, Barger, Menéndez Pidal o Américo Castro. Es curioso que por aquel entonces los cursos duraran todo el verano para que los profesores y los 350 mejores alumnos seleccionados en las universidades españolas convivieran en una atmósfera informal que facilitaba el sereno análisis de los temas, favorecía la maduración intelectual de los jóvenes estudiantes, estimulaba el desarrollo de una actitud crítica y liberal, apertura de espíritu y tolerancia hacia las ideas de los demás.

Para conmemorar su 75 aniversario, la UIMP editó el libro “La Universidad Internacional de Verano de Santander, en seis testimonios personales (1932-1936)”. En el prólogo, el rector profesor Salvador Ordóñez resaltaba la originalidad del libro, escrito por seis estudiantes del periodo 1932-1936, que más tarde brillarían en su profesión: Emilio Gómez Orbaneja, José Botella Llusía, Julián

Marías, Manuel Mirdán Manero, Carmen Castro y Fernando Chueca Goitía. Botella confesaba que <<aquellos años fueron decisivos en mi formación intelectual>>. Por su parte, Julián Marías recordaba a la UIMP así: <<Había ambiente cordial y alegre entre estudiantes y profesores... Pocas veces he visto una convivencia más espontánea, estimulante, inteligente, divertida, cortés. No puedo decir cuánto me enriqueció intelectual y humanamente>>. Y Chueca subrayaba el ambiente propicio a la tertulia distendida y a la amable conversación entre alumnos y profesores. Este ambiente en el que se combinan humanidades y ciencia, que recuerda al Renacimiento, es lo que podría definir el espíritu de la UIMP; el estudiante que se impregna de ese espíritu adquiere así una formación universitaria integral.

Desconozco si la actual rectora de la UIMP, profesora María Luz Morán Calvo-Sotelo, sabe lo que es el espíritu de la UIMP, que sus fundadores perfilaron. Lo que parece seguro es que ignoraba por completo la trayectoria de 25 años de la Escuela de Farmacología “Teófilo Hernando” de la UIMP, que ha cultivado, potenciado y transmitido ese espíritu a más de 500 estudiantes de grado, posgrado y posdoctorado, en un ambiente extraordinario de interacción profesor-alumno. Con la cancelación de esta Escuela ha roto esa trayectoria sin que, para nada, esta arbitraria decisión ayude a la paridad de género en la ciencia española y universal. Es más, su decisión va manifiestamente contra la causa de la mujer, como me han confesado numerosos representantes de instituciones y científicos de ambos sexos, de dentro y fuera de España, a los que he comunicado la cancelación de la Escuela. Por cierto, he dirigido la tesis doctoral a 35 mujeres que hoy ocupan puestos de responsabilidad en universidades y empresas farmacéuticas de dentro y fuera de España.

Antonio García García
agg@uam.es

Nota: Cuando este número de AFT estaba en maquetación los medios de comunicación dieron a conocer la noticia de la dimisión de la profesora Morán como Rectora de la UIMP.

La vicerrectora se quedó vivamente impresionada por el hecho de que en un curso científico se introdujera el discurso poético.

Los fármacos, los canales iónicos y las arritmias cardiacas: retorno a Ítaca

Ricardo Caballero y Eva Delpón

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

Hemos de comenzar agradeciendo al Profesor Antonio García por habernos invitado a escribir este comentario sobre la actividad de nuestro grupo y su relevancia clínica. Con ello nos da la oportunidad de hablar de nuestras dos grandes pasiones: la farmacología y los canales iónicos cardiacos. Todo tema se puede abordar desde muy diversas perspectivas y nuestro empeño en los últimos años ha sido ir incorporando nuevas técnicas moleculares y de imagen que complementaran la aproximación electrofisiológica. Sin embargo, hemos tratado por todos los medios de no perder en ningún momento nuestra ambición traslacional. Esa aspiración nos la transmitió nuestro maestro el Dr. Juan Tamargo y por convencimiento propio seguimos fieles a ese compromiso.

El nuestro es un grupo de investigación básica dedicado a la Electrofisiología Cardíaca Celular desde su fundación por el Profesor Juan Tamargo en el año 1976 en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Él nos enseñó los fundamentos de los oficios de investigar y de enseñar y seguimos teniendo el privilegio de poder acudir a él cuando no vemos muy claro por dónde se encuentra el camino de salida de algún atolladero. En el momento de escribir estas líneas el grupo lo componen el Dr. Jorge Cebrián y los Licenciados Teresa Crespo, Marcos Rubio, Anabel Cámara, María Dago y María Marín. Como **electrofisiólogos** registramos la actividad eléctrica cardíaca en sus distintas variantes (corrientes iónicas, potenciales de acción

o electrocardiogramas) empleando diversas técnicas (fundamentalmente la del parche de membrana o "patch-clamp") en todos los modelos experimentales a nuestro alcance. Pretendemos con ello caracterizar los mecanismos celulares y moleculares que determinan la actividad eléctrica en condiciones fisiológicas e identificar cómo éstos se alteran en condiciones patológicas dando lugar a la aparición de arritmias. Nuestro fin último es identificar posibles dianas para el desarrollo de estrategias terapéuticas útiles para la prevención y/o tratamiento de las arritmias auriculares y ventriculares. Las técnicas electrofisiológicas son exigentes y tienen un rendimiento bajo, comparable al de la producción artesanal en la era de los datos masivos y la inmediatez. Obligan a estar pacientemente sentado

(literalmente) sin hacer movimientos bruscos, pendiente de detalles que parecen insignificantes y que suceden fugazmente en la escala de tiempo de milisegundos. Lógicamente así dicho las condiciones de trabajo desincentivan al investigador joven más motivado, sobre todo cuando se comparan con otros compañeros que pueden “socializar” durante los periodos de incubación, centrifugación, etc., que exigen otras técnicas experimentales. Sin embargo, la electrofisiología tiene sus recompensas y después de todos estos años (ya más de 25) seguimos emocionándonos al presenciar cómo se abre y se cierra un único canal iónico y genera corriente, o cómo un miocito cardiaco humano disociado enzimáticamente genera potenciales de acción. Como ya hemos mencionado, durante este tiempo hemos ido incorporando nuevas metodologías para reforzar los resultados de los experimentos electrofisiológicos mediante las herramientas que ponían a nuestro alcance los avances de la Biología Molecular, la Genética o la Bioinformática.

Como **farmacólogos** y combinando las técnicas electrofisiológicas con técnicas de Biología Molecular o de química computacional hemos caracterizado el mecanismo por el que los fármacos interactúan con los canales iónicos cardiacos, así como sus sitios receptores y sus determinantes moleculares y estructurales (farmacóforos). Estos abordajes nos han permitido identificar el mecanismo de acción de fármacos antiarrítmicos o de anestésicos locales y las causas por las que éstos, y otros muchos fármacos, son capaces de producir arritmias. Hemos identificado también el mecanismo por el que algunos fármacos como los inhibidores del sistema renina angiotensina o las estatinas podrían ser útiles para tratar y/o prevenir la aparición de arritmias cardiacas. De todo el arsenal terapéutico, nuestro grupo ha mostrado un especial interés por los antiarrítmicos. Son unos fármacos complicados de manejar en clínica y que, por si fuera poco, “matan muy bien”, ya que pueden promover la aparición de arritmias muy graves e incluso mortales. La publicación de los resultados del estudio clínico CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*) en el *New England Journal of Medicine* a principios de los años 90 del pasado siglo supuso una auténtica

conmoción. En dicho estudio se analizó la capacidad de flecainida y encainida, dos bloqueantes de canales de Na^+ , para suprimir las arritmias ventriculares en pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio. El estudio tuvo que detenerse 10 meses después de su inicio tras observarse un aumento significativo de la mortalidad en el grupo de pacientes tratados con los fármacos antiarrítmicos. Las consecuencias de aquellos resultados se mantienen treinta años después, ya que la gran mayoría de fármacos antiarrítmicos está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardiaca o cardiopatía estructural o que han sufrido un infarto de miocardio y que, desgraciadamente, son los pacientes que más los necesitan porque tienen un elevadísimo riesgo de arritmias y muerte súbita cardíaca (MSC). Aquel desastre quizá hubiese podido evitarse si durante el diseño del estudio se hubiese recordado un viejo concepto electrofisiológico que dice que el bloqueo de los canales de sodio en regiones del miocardio lesionadas (por causa de un infarto de miocardio, por ejemplo) puede dar lugar a una arritmia por reentrada. Algunas décadas después, casi coincidiendo con el momento en el que Andrés Iniesta marcaba el gol que permitió a España ganar el Mundial de Fútbol de Sudáfrica, descubrimos que en el efecto proarrítmico ventricular de la flecainida y de otros fármacos antiarrítmicos, se debe también a que aumenta la corriente generada los canales de K^+ con rectificación interna, los rarísimos canales “Kir2.x”. Los problemas derivados del bloqueo de los canales de Na fomentaron la búsqueda de antiarrítmicos que bloqueasen canales de K y se buscaron bloqueantes del canal hERG (*human Ether-a-go-go Related Gene*). Su curioso nombre alude a los movimientos (parecidos a los de los bailarines *go-go*) que hacen las moscas *Drosophila melanogaster* cuando expresan una variante en este gen y son anestesiadas con éter. Fármacos como la dofetilida o la ibutilida, que pretendían utilizarse para tratar arritmias auriculares como la fibrilación auricular, prolongaban la duración del potencial de acción y de la repolarización auricular y en ciertas condiciones suprimían la arritmia. Sin embargo, el entusiasmo inicial se redujo drásticamente por el hecho de que estos fármacos pueden prolongar excesivamente

la repolarización ventricular y por tanto el intervalo QT del electrocardiograma. En los casos más graves, esta prolongación puede desencadenar en una arritmia ventricular muy grave y potencialmente mortal denominada “*Torsades de pointes*”; un nombre francés cuyo origen proviene de la “torsión de las puntas” del registro electrocardiográfico. Este tipo de arritmia puede ser producida por otros fármacos antiarrítmicos como la quinidina y por fármacos tan dispares como los antihistamínicos, anticancerosos, antidepresivos, algunos antimicrobianos, etc. El riesgo de producir arritmias ventriculares ha sido una causa frecuente de retirada de fármacos del arsenal terapéutico y de que otros muchos candidatos potencialmente interesantes se quedaran por el camino. Dijo Julio Verne que *la ciencia se compone de errores que, a su vez, son los pasos hacia la verdad*. Aplicando este principio continuamos el camino que nos llevó a describir mecanismos alternativos de interacción con este canal que reducían el riesgo proarrítmico, como era el caso de la espirolactona (mucho más que un viejo diurético) o del antagonista de receptores de la angiotensina irbesartán. Además, como alternativa al canal hERG buscamos una diana farmacológica más apropiada para prolongar la duración del potencial de acción auricular y explotamos el hecho de que los canales Kv1.5 se expresaban en los miocitos auriculares y no en los ventriculares. Por tanto, fármacos que bloqueasen selectivamente estos canales prolongarían la repolarización auricular, sin riesgo de producir *Torsades de pointes*. Nos pusimos manos a la obra y realizamos estudios detallados sobre su modulación farmacológica que resultaron muy fructíferos. A modo de ejemplo, parte de nuestros resultados forman parte de la evidencia científica que permitió la aprobación por parte de las agencias regulatorias de fármacos como el antianginoso ivabradina o el antihistamínico rupatadina.

Aún hoy en día desconocemos los mecanismos últimos responsables del control de la actividad eléctrica cardíaca. Para aumentar la perspectiva, en los últimos 12 años hemos tratado de “acercar nuestra investigación” aún más a la clínica y embarcarnos en la aventura de la Investigación Traslacional. La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente en la práctica clínica y un factor de riesgo

independiente que aumenta la mortalidad de los pacientes que la sufren. El tratamiento con los antiarrítmicos de elección (flecainida o propafenona) no es del todo eficaz, especialmente en las formas persistentes de la arritmia. Gracias a un ambicioso proyecto coordinado con investigadores básicos y clínicos del máximo prestigio internacional en el campo de la fibrilación auricular, pudimos disponer de un pequeño laboratorio en el Servicio de Cardiología el Hospital Gregorio Marañón junto a los quirófanos del Servicio de Cirugía Cardíaca para obtener muestras auriculares de las que disociábamos enzimáticamente los miocitos. Así, analizamos por qué en los pacientes con fibrilación auricular crónica, la presencia de la propia arritmia cambia las propiedades eléctricas de la aurícula (*remodelado eléctrico*) favoreciendo que los episodios sean cada vez más frecuentes y prolongados llegando a ser persistentes, reduciendo la eficacia del tratamiento empleado hasta aquel momento. Desvelamos algunos de los mecanismos responsables del remodelado eléctrico incluyendo las variaciones en la expresión de determinados microRNAs y factores de transcripción (Pitx2c) y propusimos nuevas dianas terapéuticas como los canales responsables de la corriente de salida de K de activación lenta (I_{Ks}).

Una estancia en el laboratorio del Prof. Charles Antzelevitch en el Masonic Medical Research Laboratory en Utica, New York fue el punto de partida para nuestra incursión en el apasionante mundo de los síndromes arritmogénicos primarios hereditarios (SAPH) como el Síndrome de Brugada o el Síndrome de QT largo. Estos síndromes frecuentemente causan MSC, incluso en sujetos jóvenes y aparentemente sanos, por lo que tienen una importante trascendencia social y son una tragedia para las familias afectadas. Después de muchas vicisitudes y un intenso trabajo, pusimos en marcha un consorcio coordinado por nuestro grupo y que involucra a los Servicios de Cardiología de los Hospitales Universitarios Clínico San Carlos, Doce de Octubre, Gregorio Marañón, La Paz, Puerta de Hierro, Ramón y Cajal y Getafe y a la empresa biotecnológica Nimgenetics. El consorcio se denomina ITACA (Investigación Traslacional en **A**rritmias **C**ardíacas heredit**A**rias) y, en esta área, constituye una estructura de investigación traslacional cooperativa única.

Desde su creación, el Consorcio ha sido financiado ininterrumpidamente por los programas de financiación de Proyectos de Investigación en Biomedicina de la Comunidad de Madrid. El principal objetivo del consorcio es identificar nuevos genes responsables de SAPH, lo que contribuye a mejorar el diagnóstico genético de estos pacientes. Además, el desarrollo de estudios funcionales nos permite ampliar el conocimiento sobre la fisiopatología de los SAPH y, en último término, sobre los mecanismos que controlan la actividad eléctrica en el miocardio humano. A partir del estudio de los SAPH hemos podido describir distintos tipos de mecanismos que controlan la expresión de los diversos tipos de canales en los microdominios de la membrana de los miocitos cardiacos y cómo estos se alteran en presencia de variantes (mutaciones y polimorfismos) en las proteínas de anclaje (SAP97 o α 1-sintrofina) o en los genes que codifican los factores de transcripción. Así hemos descrito que los factores de transcripción Tbx20, Tbx5 y Zfx3 se expresan en el miocardio humano en la etapa adulta (no sólo durante la cardiogénesis) donde regulan la expresión de canales ERG y la de los de Na⁺. Aparte del rendimiento científico, el establecimiento del Consorcio ha tenido un impacto clínico-social ya que, por ejemplo, nos ha permitido crear un registro clínico y una colección de muestras de pacientes con SAPH y disponer de una plataforma para la formación y la divulgación de información. El sitio web (<http://www.itaca.edu.es/>) ha sido reconocido como Web de Interés Sanitario por la utilidad de sus contenidos para la población general interesada por la Salud o para los profesionales sanitarios. Gracias al consorcio, nuestro grupo tiene un contacto estrecho con investigadores clínicos que, además, se ve reforzado por nuestra pertenencia a estructuras de investigación como el Centro de Investigación Biomédica en Red Cardiovascular (CIBER-CV) del Instituto de Salud Carlos III o el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón.

En los últimos años hemos estado también muy interesados en “espíar” con técnicas electrofisiológicas y de imagen (FRAP, inmunofluorescencia, etc) las secretas

e inesperadas relaciones entre canales iónicos, en particular entre los canales de Na⁺ y los Kir2.1. Hemos averiguado que los canales de Na⁺ y de K “viajan” juntos desde el retículo endoplásmico donde son sintetizados hasta establecerse también juntos en la membrana. Hemos identificado los determinantes moleculares que condicionan esta relación recíproca y esperamos poder explotarla en un futuro (gracias a la financiación del Proyecto por parte de la Agencia Estatal de Investigación) para el desarrollo de terapias innovadoras.

Nos encontramos en un momento de cambios en la investigación en nuestra área. Algunos son cambios tecnológicos como la generación de miocitos cardiacos humanos obtenidos a partir de células madre pluripotentes inducidas o la edición génica mediante herramientas como el CRISPR-Cas9 (medicina personalizada). Otros son cambios conceptuales que han de renovar el interés por desarrollar nuevos fármacos antiarrítmicos, ahora que en pocos meses se cumplen 40 años desde la incorporación de la flecainida a la terapéutica. La MSC por causa arrítmica (que supone el 80% de las MSC) es un importante problema de salud en nuestro medio, pues es responsable de entre el 15-20% del total de muertes anuales en Europa (incidencia 50-100 por 100.000). Hoy en día no hay opciones farmacológicas para su tratamiento y prevención y ello representa una necesidad médica desatendida. Queremos modestamente aportar, aunque sólo sea un granito de arena. Por ello, seguiremos remando con todo nuestro empeño e ilusión y trataremos, como Ulises de llegar a Ítaca a través de un camino tortuoso pero colmado de aventuras y de sorpresas que esperamos seguir teniendo el privilegio de disfrutar.

Para finalizar, agradecemos de nuevo la oportunidad que se nos ha brindado de presentar nuestro laboratorio. Parafraseando al Profesor Jesús Flórez, nos sabemos deudores de nuestros maestros, de los colegas con los que colaboramos y de los investigadores jóvenes de nuestro laboratorio, porque de todos ellos aprendemos algo a diario.

Some Aspects of the COVID-19 Pandemic in Brazil

Wilson C. Santos^{1,2} and Vitor Francisco Ferreira^{1,3}

¹Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos Para Saúde, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Brasil.

²Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, Madrid, España. ³Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Brasil

wsantos@id.uff.br / vitorferreira@id.uff.br

Brazil is the country most affected by the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in South America, and is one of the world's most affected countries, according to the World Health Organisation. A total of 177,094,781 vaccine doses were administered by 27 August 2021.

The virus is highly transmissible and according to Do Rosario et al. (2021), socioeconomic factors are a main contributor to the lack of total control of the pandemic in Brazil. The high transmissibility of the virus in Brazil is associated with several factors, such as high rates of informal employment, and overcrowded and precarious housing with many people in few rooms. These characteristics are present in most low-income countries and put people at greater risk for exposure to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Although the government introduced an emergency programme to help low-income families with approximately \$110 USD for three months and with approximately \$70 USD in this sequence, it was not enough to achieve the primary basic needs of some poor people, especially those who were not able to receive the aid. This directly impacted the protective measures required by the pandemic, since the personal budgets for acquiring masks and sanitisers remained too reduced or almost zero (Dall'Alba et al., 2021). Helping the most vulnerable communities in the most disadvantaged areas of Brazil

is a continuous challenge because of the lack of access of the health system. In reality, Brazil could never acknowledge that it was facing a new wave of the pandemic because there has never been a significant reduction in cases since the onset of the disease. The stabilisation of the number of cases was always at a high level and then rose again.

In the course of the pandemic, Manaus, the capital of Amazonas state, faced a dramatic scenario. Last January, the supply chains of oxygen were lacking and collapsed hospitals and caused significant numbers of deaths due to asphyxiation. Other people died at home while their families roamed the city in search of oxygen, showing the most cruel and inhumane face of the lack of public health policy; truly a terrible scenario. Also, at that time, a new variant of the virus, P.1 (also known as N501Y.V3), was detected in Manaus (Naveca et al., 2021). It proved to be more infectious than the original previous strain of SARS-CoV-2. Taken together, these occurrences were chaotic and placed Manaus as the epicentre of Brazil's pandemic last January.

The new variant strains of SARS-CoV-2 has just accelerated the number of cases and deaths. The virus have become better adapted to infect its human host. Several so-called variants of concern have evolved, and these variants have been named after letters of the Greek alphabet. The *Alpha* variant, which appeared late in 2020 and became dominant worldwide, was followed by the now-dominant *Delta* variant in the second quarter of 2021. Considering the different strains that have been found in Brazil, thus far, the *Delta* strain is the most transmissible and aggressive variant. As of 10 August 2021, Brazil reported 570 people infected with the *Delta* variant. According to the Brazilian Health Ministry, the strain has caused the deaths of at least 36 people in eight of the 27 Brazilian states. Rio de Janeiro has the highest number of confirmed cases of infection with the variant, (<https://covid.saude.gov.br>, accessed in 03 September 2021). This is of great concern since, in the last weeks, Brazil has triplicated the number of registered samples by the *Delta* variant.

Concerning the approved drugs for the treatment for COVID-19, the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA) has formerly authorised the use of the antiviral remdesevir and two associations of monoclonal antibodies (mAbs), namely casirivimab + imdevimab, and banlanivimab + etesevimab. Recently, ANVISA also approved the use of other mAbs, such as regdanvimab and sotrovimab. Remdesivir is a nucleoside analogue that acts as an inhibitor of RNA-directed RNA polymerase. Until now, the clinical results of remdesevir unfortunately have not proven to be consistent regarding the remission of the disease and reduction of time in the intensive care unit (Young et al., 2021). Concerning the mAbs, some of them are able to bind to the spike protein of SARS-CoV-2 and block the virus from invading human cells. In addition, some aspects related to the patient immune response to SARS-CoV-2 infection can also be targeted by mAbs (Teixeira and Santos, 2021). Although the pharmacological effects and use of mAbs in COVID-19 have already been described, some other concerns exist in Brazil and should be considered. The prices of monoclonal antibodies and even remdesevir are high, and the social security system (SUS) in Brazil is not prepared to furnish these drugs for all patients that really need them. On the other hand, for those who can afford a private health plan, access to medication is guaranteed. Therefore,

affordability across the economic spectrum in low-income countries is questionable. This inequality increases and can be considered as a kind of apartheid regarding access to the most advanced medications and treatments. Consequently, plenty of judicial actions demanding the right for the use of approved medicines for COVID-19 have been addressed in the courts. Since there is no financial plan for it, the deficit of the Brazilian budget is increasing. This is of concern because other areas of investment are also reduced to attend to it, as a replacement of costs.

Regarding the vaccines for COVID-19, the ANVISA has emergently approved the use of three vaccines: CoronaVac (from Butantan Institute and the Chinese Institute Sinovac), Covishield (Oxford/AstraZeneca and the Indian Serum Institute) and Janssen vaccine. Two other vaccines have received the definitive health register: Comirnaty from Pfizer and AstraZeneca/Fiocruz vaccine. In addition, six other companies have already received authorisation to conduct clinical studies in Brazil (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-apresenta-um-panorama-das-vacinas-e-medicamentos-contra-a-covid-19>, accessed in 12 september 2021). The vaccinating campaign in Brazil started in January, and currently, approximately 40% of the population have received the two doses of the vaccines. Vaccination is a collective measure that, if it does not reach the entire population, it loses its effectiveness. However, cases of infections have emerged, even in people immunised with two vaccine doses, and are causing many deaths among older people. As a result, Brazil shall be aware that new waves of the pandemic may again cause new pressure on the health care system and increase the number of deaths, especially considering the new strains of SARS-CoV-2. Brazil presents 20,989,164 confirmed cases of COVID-19, with 586,558 deaths and 20,029,040 recovered cases (accessed on 12 September 2021).

Due to the panorama of the COVID-19 pandemic in Brazil, one should consider that encouraging protective measures, a strong testing campaign to detect the virus in the early stage, a vaccination campaign and a programme to help low-income families are essential to deal with the disease. These aspects are also for collaboration to put an end to the dramatic scenario we have witnessed in Brazil.

Referencias

1. Dall'Alba, R., Rocha, C.F., Silveira, R.P. Liciane da Silva Costa Dresch, L.S.C., Vieira, L.A., German, M.A. COVID-19 in Brazil: far beyond biopolitics. *The Lancet* 397, 579-580, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00185-9)
2. do Rosario, D., Mutz, Y.S., Ferrari, R.G., Bernardes, P.C., Conte-Junior, C.A. The COVID-19 pandemic in Brazil built on socioeconomic and political pillars. *Pathogens and Global Health*. <https://doi.org/10.1080/20477724.2021.1874202>
3. Naveca, F.G., Nascimento, V., de Souza, V.C., Corado, A.L. et al. COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1 emergence. *Nature Medicine* (27) 1230–1238, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01378-7>
4. Teixeira, L.B, Santos, W.C. Immunotherapy: the role of monoclonal antibodies in COVID-19. *Act Farma. Terap.* 19 (2): 109-124, 2021.
5. Barnaby Young, Thuan Tong Tan, and Yee Sin Leo. The place for remdesivir in COVID-19 treatment. *Lancet Infect Dis.* 21(1): 20–21, 2021. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30911-7.



OBITUARIO

Eduardo Cuenca Fernández (1933-2021)

El pasado 6 de septiembre de este nefasto 2021, nos ha dejado el Profesor Eduardo Cuenca Fernández. Hasta el último día de su existencia mantuvo, con total normalidad, su estado de consciencia, su fina ironía y su capacidad de razonamiento, falleciendo, con el cariño de sus hijos, mientras dormía. El Profesor Cuenca es una referencia en el campo de la Farmacología con especial trascendencia en el área de la Psicofarmacología, donde su docencia es reconocida por alumnos, discípulos, compañeros y profesionales del área de la Neuropsiquiatría. Nos deja una huella imborrable. Descanse en Paz.

Cuando el Profesor Antonio García me envió sus condolencias por el fallecimiento de mi maestro, el Prof. Eduardo Cuenca, para que las transmitiera a sus familiares y al Departamento de Farmacología de la Universidad de Alcalá, me sugirió la posibilidad de que escribiera unas notas biográficas para la revista AFT de la Sociedad Española de Farmacología. Tras consultarlo con su familia y obtener

su consentimiento, di mi conformidad para, con el mayor respeto, admiración y agradecimiento, esbozar de forma sumaria su formación académica, científica y el papel que, a nuestro criterio, desempeñó el Prof. Cuenca en la historia de la Farmacología, como docente, investigador, autor y maestro. Hacer un relato coherente de su amplia, dilatada y fructífera labor no me va a resultar nada sencillo. Nuestra

convivencia científica y académica durante 50 años ha ido dando paso a una cariñosa, respetuosa, sincera y sólida amistad.

Eduardo Cuenca Fernández nació en 1933 en Barcelona, donde cursó los estudios de Bachillerato y se licenció en Medicina en su Universidad Central. Siendo aún alumno de la licenciatura de Medicina mostró una especial afinidad por la farmacología integrándose en ese Departamento, dirigido por el Profesor Francisco García Valdecasas, como alumno interno por oposición. Una vez licenciado en Medicina, ejerció como Profesor Ayudante de Clases Prácticas de farmacología y en 1955 leyó su tesis doctoral, sobre Reserpina, obteniendo la calificación de sobresaliente "cum laude" y Premio Extraordinario del doctorado.

Bajo la dirección del Prof García Valdecasas, se empezó a fraguar el perfil científico del Prof Cuenca, enfocado al área de la neuropsicofarmacología. Sus trabajos sobre la reserpina, realizados a partir de 1953, tan solo dos años después de que este alcaloide fuera introducido por la medicina occidental como antipsicótico, fueron el prólogo de su vocación psicofarmacológica. Además, en 1954, estudió las propiedades adrenolíticas de la clorpromazina, siendo estos, a nuestro entender, los primeros estudios desarrollados en España con psicofármacos. Estos estudios iniciales dieron paso a la exploración de diferentes fármacos desde el punto de vista psicofarmacológico, entre los que destacan varios IMAO y antidepressivos tricíclicos, demostrando las propiedades inhibitoras de la recaptación de noradrenalina por la desmetilimipramina.

Los primeros trabajos realizados en el Departamento de Farmacología de Barcelona facilitaron la obtención de una beca de investigación postdoctoral en el *Laboratory of Chemical Pharmacology del National Institute of Health (NIH) (Bethesda)*, en Estados Unidos, bajo la dirección de Bernal Beryl Brodie, considerado como el padre de la Farmacología neurobioquímica. En Bethesda, Eduardo Cuenca continuó con los estudios sobre las

propiedades bioquímicas de la reserpina y alguno de sus derivados, así como sobre los IMAO, observando que su función no se limitaba a sus efectos enzimáticos. Su estancia en Bethesda afianzó su interés por la neuropsicofarmacología, tanto por el ejemplo y la gran capacidad de trabajo de Brodie, más de 400 trabajos científicos publicados, como por compartir y discutir experiencias, muchas veces hasta altas horas de la noche, con personajes de la categoría científica de Erminio Costa, Fridolin Sulser, Gian Luigi Gessa o Ronald Kuntzman, con los que siempre mantuvo una excelente relación.

De vuelta a Barcelona, se reincorporó al Departamento de Farmacología de García Valdecasas, encontrándose con un clima de sana competitividad, tanto desde el punto de vista investigador como docente y académico. Solo citar los nombres de algunos de los integrantes del Departamento: Juan Antonio Salvá, José Laporte, Javier Forn, Máximo Bartolomé, Francisco Jané, Sergio Erill, Eulalia Planas, Juan Gibert-Rahola, Margarita Puig, todos con una carrera académica brillante, es una clara muestra de ello. El reconocimiento internacional de la labor neuropsicofarmacológica de la escuela de Barcelona hizo que el Prof García Valdecasas fuera elegido presidente del Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP). Conociendo la meticulosa capacidad de organización y entrega, el Prof Valdecasas encargó a Cuenca la organización del VI congreso del CINP (1968), celebrado en Tarragona. El éxito fue total, como señalan en varios artículos de algunos de los participantes, entre otros Thomas Ban. En este congreso se empezó a apreciar un perfil más optimista de la psicofarmacología, gracias a la interacción de los farmacólogos experimentales con la neuropsiquiatría clínica. La necesidad de una colaboración entre investigadores básicos con los clínicos, tanto desde el punto de vista investigador como docente, estuvo siempre presente en la trayectoria profesional del Prof Cuenca, "no olvide que es médico" nos decía, y en gran medida nos la ha transmitido a sus discípulos.

Siendo aún alumno de la licenciatura de Medicina mostró una especial afinidad por la farmacología integrándose en ese Departamento, dirigido por el Profesor Francisco García Valdecasas, como alumno interno por oposición.

Sus trabajos sobre la reserpina, tan solo dos años después de que este alcaloide fuera introducido por la medicina occidental como antipsicótico, fueron el prólogo de su vocación psicofarmacológica.

En febrero de 1970, el Profesor Cuenca es nombrado Profesor Agregado de Farmacología experimental de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona, un requisito previo en aquellos años para ser catedrático. En septiembre de 1971, accedió a la cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de Cádiz, perteneciente en aquel momento a la Universidad de Sevilla. La cátedra de farmacología de Cádiz había sido ocupada previamente por eminentes profesores, García de Jalón (1949-1962), que hizo una labor memorable, José Antonio Salvá (1965-1966) y Josep Laporte (1967-1969), también muy reconocidos y recordados por su docencia pese a sus cortas estancias. La llegada del Profesor Cuenca en 1971 se dilató durante toda una década lo que fue un hecho destacable para la facultad de medicina y futuros médicos gaditanos. Además, fue fundamental el hecho de que el Profesor Cuenca llegara acompañado de su discípulo el Profesor Joan Gibert-Rahola que dio continuidad a su docencia e investigación. En efecto, el Profesor Gibert-Rahola le sustituyó en 1981, al haber obtenido Cuenca la cátedra de Alcalá de Henares, permaneciendo como catedrático de Farmacología en Cádiz hasta su fallecimiento, producido tan solo una semana antes que el del Profesor Cuenca. Una doble pérdida y un durísimo y triste golpe para todos los que hemos sido discípulos, compañeros y amigos de ambos maestros.

La estancia durante una década del Prof. Cuenca en Cádiz le facilitó el desarrollo de su carismática y reconocida docencia, clases siempre llenas, uso magistral de la pizarra sin otra iconografía, a las que asistíamos todos los miembros del Departamento. Además, desempolvó la figura de alumno interno por oposición y creó grupos de seminario con pocos alumnos, algo insólito en aquel momento en la Facultad de medicina de Cádiz. Su vocación docente era transmitida a su entorno y desde que éramos alumnos internos dirigíamos los grupos de seminarios junto con todos los profesores del departamento. Desde el punto de vista investigador, el Prof Cuenca utilizó el bagaje de conocimientos

de la Universidad de Barcelona y los conocimientos y aparatos, especialmente un espectrofotofluorímetro inexistente en Cádiz, traídos desde el departamento de Bethesda, para continuar con sus líneas de investigación y crear nuevas áreas dentro del campo de la neuropsicofarmacología.

En Cádiz, pese a los escasos medios oficiales, con su capacidad de liderazgo y las posibilidades técnicas que aportó gracias al prestigio y excelente relación del Prof Cuenca con la Industria Farmacéutica, empezaron a desarrollarse varias líneas de investigación. Se creó un ambiente que entusiasmó a un nutrido grupo de médicos y alumnos, con los que fue cristalizando una autentica escuela de farmacología que promocionó la investigación y la docencia en el campo de la neuropsicofarmacología. Fruto de su labor se aglutinó un grupo de Investigadores y docentes, como Juan Gibert-Rahola, Maribel Serrano, Javier Galiana, Luis Lafuente, Leonardo Casáis, Cecilio Álamo, Jerónimo Sáiz, Mario Vallejo, Agustín Arias, Juan Antonio Micó, Antonio López, José Esteban, Sol Carrasco, Pilar Martín del Río, entre otros, a los que pedimos disculpas por su omisión. Además, se convivía con médicos de otras especialidades, que acudían a realizar su tesis doctoral, bajo la dirección del Prof. Cuenca, lo que suponía un intercambio de conocimientos e ideas entre básicos y clínicos sumamente enriquecedora. Daba gusto ver el ambiente de trabajo, colaboración y competitividad existente en el departamento.

Con el entusiasta grupo gaditano, continuó la investigación en los mecanismos del “fenómeno reserpínico” y en el perfil farmacológico de varios IMAO. Además, se profundizó en el estudio de los mecanismos de acción de diversos antidepresivos (metapramina, nomifensina, maprotilina), iniciándose además una nueva línea de investigación en el campo de los analgésicos y su relación con diferentes mecanismos monoaminérgicos. La colaboración directa con la Industria farmacéutica permitió el desarrollo experimental de un nuevo neuroléptico (M-14012-4) con un interés potencial, no solo

Los hallazgos y conocimientos del Prof. Cuenca en el campo de la psicofarmacología... le convirtieron en una referencia docente en el campo de la neuropsiquiatría

en psicofarmacología sino también en anestesiología, como se pudo comprobar gracias a la colaboración experimental y clínica con Sol Carrasco, posteriormente catedrática de anestesiología. Por otra parte, se inició una nueva línea de trabajo con péptidos hipotalámicos TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) y MIF (MSH inhibiting factor) encaminada a dilucidar su perfil extraendocrinológico, obteniéndose datos experimentales que permitieron la evaluación clínica del efecto antidepresivo agudo de la TRH. Este tripéptido hipotalámico fue aprobado con esta indicación, aunque su comercialización fue efímera. El Profesor Cuenca, en Cádiz, dirigió varias tesis doctorales pero he de destacar la de dos eminentes profesores de psiquiatría, Leonardo Casáis, con una amplia trayectoria profesional y universitaria en Cádiz y Jerónimo Sáiz, catedrático de psiquiatría de la Universidad de Alcalá y jefe de servicio de psiquiatría del Hospital Ramón y Cajal, con el que la colaboración cristalizó en una entrañable y sincera amistad.

Por otra parte, durante su estancia gaditana, el Prof. Cuenca, Don Eduardo como cariñosa y respetuosamente le llamaban los alumnos, organizó el II Congreso Nacional de la Asociación Española de Farmacólogos en el que hubo una amplia representación de comunicaciones relacionadas con el área de la neuropsicofarmacología. En la asamblea general de ese congreso, el Prof. Cuenca fue elegido presidente de la Sociedad Española de Farmacología, cargo que ostentó durante el periodo de 1978 a 1981. Este no fue el único reconocimiento ya que en esta década gaditana el Prof Cuenca fue propuesto como miembro de los comités científicos de las prestigiosas revistas "Life Sciences" y "Progressive Neuropsychopharmacology" (1972), secretario general para Europa del "Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)" (1970 y 1974), Académico de número de la Real Academia de Medicina de Cádiz

(1971) y Académico corresponsal de la Real Academia Nacional de Medicina (1974). Además, los hallazgos y conocimientos del Prof. Cuenca en el campo de la psicofarmacología hizo que fuera requerido para exponer su mecanismo de acción y propiedades farmacológicas mediante ponencias, foros de discusión, publicaciones y congresos, lo que le convirtió en una referencia docente en el campo de la neuropsiquiatría. En reconocimiento de ello la Sociedad Española de Psiquiatría le nombró Miembro de Honor (1988) y la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica Socio de Honor el año 2009.

Un tema que preocupaba al Prof Cuenca era la salida profesional de sus colaboradores. El hecho de que el Departamento de Farmacología de Cádiz tuviera como docencia oficial tan solo la asignatura de "Farmacología" limitaba la dotación de puestos docentes, por lo que el Prof Cuenca, con la sagacidad que le caracterizaba, consiguió, no sin dificultades, que su departamento tuviera una representación clínica en el Hospital Universitario Moreno de Mora responsabilizándose del servicio de hemoterapia. Este servicio clínico fue una cabeza de puente para conseguir el futuro "Servicio de Farmacología Clínica", una vez creada esta especialidad que, liderado por los Profesores Galiana y Lafuente, desarrolla una importante labor asistencial, investigadora y docente en la Facultad de Medicina de Cádiz.

En 1981, el Prof. Cuenca obtuvo la cátedra de Farmacología de la recién creada Universidad de Alcalá. La situación era de total precariedad, con aulas prefabricadas, sin prácticamente calefacción, con solo un polígrafo, traído por el Prof Rodolfo Pascual de su estancia en Estados Unidos al que sacaba el máximo partido gracias a su entusiasmo y dedicación. Rápidamente, el Prof Cuenca creó un grupo de trabajo con Cecilio Álamo, Mario Vallejo, Agustín Arias y Juan José Hidalgo, todos procedentes de Cádiz, y Luis Fernando Alguacil, con los

Nos invade una enorme tristeza por la pérdida de un carismático maestro, un brillante docente e investigador, que siempre creyó en la Universidad, a la que dedicó su vida y que, hasta el último momento, siguió trabajando por y para la docencia

que continuó la línea de trabajo iniciada en Barcelona y Cádiz, junto con la introducción de estudios relacionados con mecanismos opioidérgicos, lo que permitió la realización de varias tesis doctorales y nuevas publicaciones científicas. Su amplia experiencia en el campo de la psicofarmacología le ha permitido contribuir de forma brillante a la historia de esta disciplina con varias publicaciones en los tratados de historia de la Medicina liderados por sus discípulos Lopez Muños y Alamo. El Prof. Cuenca tiene una producción científica difícil de resumir ya que es autor o coautor de más de 250 manuscritos científicos.

Nada más llegar a Alcalá, se detectó su capacidad de gestión y fue requerido por el rectorado como Vicerrector de investigación (1981-1984), Posteriormente Dirigió los departamentos de Fisiología y Farmacología, hasta su jubilación. Fue nombrado Profesor Emérito y como tal ocupó la dirección de la Escuela Universitaria de Enfermería de la UAH, en los duros y controvertidos inicios de su fundación.

Desde su jubilación hasta un mes antes de su fallecimiento, el Prof. Cuenca dedicaba diariamente, con la dulce disciplina que marca el amor por la investigación y la docencia, toda la mañana a estudiar y escribir y fruto de ello ha sido la redacción y publicación de varios glosarios de términos relacionados con las neurociencias. En estos momentos acababa de finalizar su último glosario que, con más de 12.000 entradas, abarca una diversidad de términos, siempre con un enfoque totalmente didáctico, con gran rigor científico y claras explicaciones que demuestran el nivel extenso y profundo de sus conocimientos. Mi compromiso, como mínimo homenaje a mi maestro, es su publicación.

Su amor por la docencia, manifestado hasta el final de sus días, queda señalado en dos hechos que le gustaba resaltar. Por una parte, el Premio a la Docencia concedido por el Consejo Social de la Universidad de Alcalá en el año 1999 y por otra el haber sido designado para dictar la Lección inaugural del Curso Académico

2004-2005 de todas las Universidades de la Comunidad de Madrid. En el año 2008 la Facultad de Medicina de Alcalá le dio un homenaje por sus años de dedicación universitaria en el que expresó su *“deseo desde lo más profundo de mi corazón que el todopoderoso me conceda muchos años de vida para colaborar con la Facultad de Medicina que mas he querido, quiero y seguiré queriendo”*. Así ha sido, su docencia como profesor emérito y como director de los cursos de Verano de Psicofarmacología la mantuvo hasta el último momento.

Nos invade una enorme tristeza por la pérdida de un carismático maestro, un brillante docente e investigador, que siempre creyó en la Universidad, a la que dedicó su vida y que, hasta el último momento, siguió trabajando por y para la docencia. El Prof. Cuenca con su caballerosidad, ha dejado una huella imborrable en sus alumnos, discípulos y compañeros. No le vamos a olvidar. Descanse en Paz.

Cecilio Álamo

Catedrático Universitario de Farmacología.
Profesor Emérito. Universidad de Alcalá.

Evaluación del receptor de serotonina 5-HT_{2A} en esquizofrenia: un ejemplo de investigación traslacional basada en farmacología

J. Javier Meana, Rebeca Diez-Alarcia e Itziar Muneta-Arrate.

Departamento de Farmacología, Universidad del País Vasco UPV/EHU. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM. Instituto de Investigación Biosanitaria Biocruces Bizkaia.

Correspondencia: J. Javier Meana. Dpto. Farmacología, Universidad del País Vasco, 48940 Leioa, Bizkaia. Email: javier.meana@ehu.eus

Resumen

El estado funcional del receptor de serotonina 5-HT_{2A} en el cerebro de pacientes con esquizofrenia resulta de interés para comprender la sintomatología propia de este proceso. Los diferentes estudios realizados *in vivo* mediante tomografía de emisión de positrones e *in vitro* mediante estudios *postmortem* han mostrado hallazgos contradictorios. La aparente controversia puede explicarse mediante el uso del modelo ternario del complejo fármaco-receptor-proteína G. El receptor 5-HT_{2A} presentaría en esquizofrenia un desequilibrio hacia la conformación funcionalmente activa, lo que explicaría las diferencias observadas entre radiotrazadores agonistas y agonistas inversos. La hiperactividad del receptor 5-HT_{2A} muestra una selectividad funcional hacia una vía de señalización que promueve la activación de proteínas G_{v/o}. La actividad inducida por fármacos agonistas sobre esta vía de señalización es considerada una huella del potencial proalucinógeno. Por el contrario, la funcionalidad del receptor 5-HT_{2A} se muestra inalterada en la vía canónica, dependiente de proteínas G_{q/11}. La utilización de agonistas inversos ha permitido demostrar que la hiperactividad funcional del receptor en esquizofrenia se vincula a un exceso de actividad constitutiva exclusivamente en la vía proalucinógena. Se propone que la actividad antipsicótica más eficaz correspondería a fármacos agonistas inversos sesgados de la vía proalucinógena, procurando dejar indemne la vía canónica de señalización.

Palabras clave

Receptores serotonina 5-HT_{2A}; esquizofrenia; antipsicóticos; agonismo inverso; agonismo sesgado; cerebro humano.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Alterations of the functional status of brain serotonin 5-HT_{2A} receptors play a key role in schizophrenia symptoms. *In vivo* positron emission tomography neuroimaging and *in vitro postmortem* studies have reported conflicting results on 5-HT_{2A} receptors in schizophrenia. The apparent discrepancies could be explained in the context of the ternary complex model of ligand-receptor-G protein interaction. Schizophrenia shows an imbalance towards the active receptor conformation of 5-HT_{2A}, which explains the different results obtained between agonist and inverse agonist radiotracer drugs. In schizophrenia, 5-HT_{2A} receptor activation by agonists displays a selective functional hyperactivity for the signaling pathway involving G_{v/o}-proteins. The activation of this pathway is considered a fingerprint of hallucinogenic properties. In contrast, the 5-HT_{2A} receptor canonical signaling pathway, which involves G_{q/11} activation, is not altered. Through the use inverse agonists, it was demonstrated an increased constitutive activity of 5-HT_{2A} receptors in brain cortex of schizophrenia subjects, that exclusively affects the G_{v/o}-protein-mediated signaling pathway. According to these findings, the optimal antipsychotic activity would be represented by a biased inverse agonism on the pro-hallucinogenic pathway of 5-HT_{2A} receptors, leaving the canonical signaling pathway unaltered.

Key words

Serotonin 5-HT_{2A} receptors; schizophrenia; antipsychotic drugs; inverse agonism; biased agonism; human brain.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Presentación

La controversia entre estudios de neuroimagen *in vivo* y estudios postmortem *in vitro* sobre el estado del receptor de serotonina 5-HT_{2A} en la esquizofrenia puede resolverse considerando las diferentes propiedades farmacológicas de los compuestos utilizados como radiotrazadores. En el cerebro de pacientes con esquizofrenia, el receptor 5-HT_{2A} muestra una hiperactividad funcional sesgada hacia una vía de señalización que activa proteínas G inhibitorias. En base a estos hallazgos, se propone el agonismo inverso sesgado sobre esta vía como un mecanismo de actividad farmacológica eficaz en el tratamiento de la psicosis.

Agradecimientos

Los autores agradecen la participación de Ane Miren Gabilondo, Aintzane García-Bea, Patricia Miranda-Azpiazu, Carolina Muguruza y Guadalupe Rivero en los diferentes apartados de este estudio. El trabajo ha sido financiado por la Agencia Estatal de Investigación y los Fondos FEDER (SAF2017-88126R), y el Gobierno Vasco (IT-1211/19 y KK2019/00049). Los autores son miembros del consorcio PSYBIAS, financiado por el Programa ERANET-NEURON. IM-A disfruta de una Ayuda predoctoral para formación de investigadores del Gobierno Vasco.

En un reciente artículo de opinión publicado en *Trends in Pharmacological Sciences*, el autor reconocía cierta frustración como neurofarmacólogo al comprobar que los importantes logros en el conocimiento de la etiopatogenia de las enfermedades del sistema nervioso central (SNC) no se han acompañado de avances paralelos en el desarrollo de fármacos que modificaran el curso de estas entidades nosológicas (Dragunow, 2020). El artículo reflexionaba sobre las diferentes razones que pueden explicar esta paradoja, y entre ellas, figuraba una que siempre nos ha preocupado, la excesiva simplicidad de los modelos experimentales sobre los que se ha estado construyendo el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos al SNC. No cabe duda que los sistemas de cribado basados en modelos simples como, por ejemplo, células artificialmente transfectadas representan herramientas tecnológicas útiles y, sobre todo, baratas. Sin embargo, la pregunta ha de ir más allá: ¿han aportado realmente estas tecnologías información crítica para el desarrollo de medicamentos eficaces y seguros destinados a enfermedades del SNC? ¿cuánta información biológicamente relevante hemos perdido o despreciado en el estudio de las acciones farmacológicas de compuestos mediante el uso de modelos excesivamente simples como estos? ¿hubiera ido el desarrollo de grupos farmacológicos por otros derroteros más óptimos?

A los problemas derivados de los modelos habría que añadir las premisas científicas con las que se sigue partiendo en la mayor parte de los estudios farmacológicos. La Farmacología ha evolucionado notablemente en los últimos veinte años de la mano de otras ciencias biomédicas pero los nuevos conceptos tardan en permeabilizar dentro de la práctica científica, lo que, posiblemente, ha contribuido al retraso en la aparición de auténticas novedades neuro- y psico-farmacológicas. Ideas como el agonismo inverso y el papel farmacológico que pudiera jugar para reducir un exceso de actividad constitutiva basal de una diana farmacológica siguen siendo observadas como exóticas y consideradas relativamente extravagantes en cuanto a utilidad terapéutica. Sin embargo, la denominada eficacia negativa de fármacos es un concepto bien asentado sobre el que Pubmed aporta miles de artículos, si la búsqueda se realiza adecuadamente (Costa y Cotecchia, 2005). Inicialmente descrita para explicar ciertas acciones farmacológicas sobre el canal de los recep-

tores $GABA_A$, en la actualidad, la eficacia negativa se aplica también a receptores acoplados a proteínas G (GPCRs), cuya actividad basal se logra reducir mediante los denominados agonistas inversos.

Otro de los conceptos que ha revolucionado el estudio de la actividad farmacológica es el de agonismo sesgado (“biased agonism”), conocido también como selectividad funcional o señalización sesgada (“biased signaling”) cuando se hace referencia a la respuesta funcional derivada del agonismo sesgado. Bajo estas denominaciones se pretende recoger la posibilidad de que diferentes fármacos, actuando sobre el mismo receptor puedan poner en marcha diferentes vías de señalización celular, produciendo efectos variables, en contra de lo que pudiera esperarse de la interacción entre un receptor concreto y fármacos selectivos para el mismo (Violin et al., 2014). El modelo se ha extendido de manera notable para explicar la posibilidad de disociar la señalización dependiente de proteínas G de la dependiente de β -arrestinas en diversos GPCRs (Kenakin, 2019) y una de las aplicaciones terapéuticas más avanzada corresponde a la activación del receptor opioide μ . Así, se ha logrado disociar el potencial analgésico mediado por este receptor tras activación con agonistas clásicos como morfina y que parece asociado a la activación de proteínas G, de la depresión respiratoria y otros efectos colaterales como el desarrollo de tolerancia o la reducción del peristaltismo, los cuales parecen depender de la activación de β -arrestinas (Manglik et al., 2016). Aunque esta propuesta se ha traducido en el desarrollo de un nuevo agonista selectivo para la señalización dependiente de proteínas G, la oliceridina o TRV130, existe una gran controversia sobre la existencia de una selectividad funcional tan trascendental y que pudiera revolucionar el desarrollo de fármacos dirigidos al sistema opioide (Gillis et al., 2020).

El presente artículo pretende mostrar la aplicación de estas reflexiones y conceptos al campo del tratamiento de los cuadros psicóticos y a la investigación del papel jugado por el receptor de serotonina $5-HT_{2A}$ en la esquizofrenia, o al menos, en algunos de los síntomas más llamativos de la misma, como son las alucinaciones y los delirios. Pretendemos mostrar un ejemplo de cómo la investigación traslacional en una trayectoria concreta, en este caso en Neurociencia,

ha precisado del conocimiento profundo y actualizado de conceptos considerados fundamentales en la Farmacología moderna. Se describe cómo, siguiendo una línea de trabajo, se han ido proponiendo hipótesis que han necesitado ser evaluadas en el tejido sustrato de la esquizofrenia, el cerebro humano, que han obligado a utilización de conceptos farmacológicos como el agonismo inverso o la selectividad funcional, y cómo ello ha permitido proponer, para los antipsicóticos denominados atípicos, mecanismos de acción algo diferentes a los establecidos, lo que finalmente ha llevado a propuestas relativamente novedosas sobre cómo debe actuar un fármaco sobre el receptor 5-HT_{2A} para convertirse en un adecuado candidato a antipsicótico.

El receptor de serotonina 5-HT_{2A} en el SNC

Aunque la mayor parte de la serotonina (5-HT) se genera en las células enterocromafines, la presencia de 5-HT como neurotransmisor en el SNC es fundamental para la regulación de diversas funciones como el sueño y la vigilia, el estado emocional, el apetito, el tono de la vascularización cerebral y meníngea, el control de los impulsos nociceptivos, y otras más. De los catorce subtipos de receptores de 5-HT existentes, siete se expresan en el SNC. Entre ellos figura la familia de los receptores 5-HT₂, constituida por los subtipos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}. Los tres receptores se consideran receptores metabotrópicos, es decir, acoplados a proteínas G (Sharp y Barnes, 2020). El receptor 5-HT_{2A} es el que se expresa con más densidad en el cerebro de mamíferos, con una especial presencia en áreas corticales e hipocampales. Entre los tipos celulares que expresan este receptor figuran las neuronas piramidales glutamatérgicas y las interneuronas GABAérgicas, encargadas de mantener el adecuado tono de excitación / inhibición de la actividad cortical (Barnes et al., 2021).

La implicación del receptor 5-HT_{2A} en los procesos alucinatorios y los trastornos psicóticos atrajo la atención hace décadas, incluso desde antes de su definitiva caracterización farmacológica, molecular y genética. Está demostrado que las acciones psicoactivas de la dietilamida de ácido lisérgico (LSD) y otros análogos como psilocibina y mescalina dependen de su interac-

ción con receptores 5-HT_{2A}, dado que esta actividad farmacológica es bloqueada en presencia del antagonista selectivo ketanserina (Holze et al., 2021). La similitud entre algunos de los síntomas psicóticos (alucinaciones visuales, auditivas y/o sensoriales, ideación delirante con pérdida del sentido de la realidad) y los efectos sobre el estado mental tras la administración de LSD llevaron a sugerir una posible alteración de los receptores 5-HT_{2A} en el cerebro de sujetos con esquizofrenia (Geyer y Vollenweider, 2008). Esta hipótesis se vio reforzada tras demostrarse que los fármacos con actividad antagonista sobre receptores 5-HT_{2A} asociada a un antagonismo dopaminérgico (olanzapina, clozapina, risperidona, etc) se comportaban como excelentes antipsicóticos, que además podían eludir los indeseables efectos extrapiramidales de los fármacos más clásicos como haloperidol. Sin embargo, la posibilidad de una eficacia antipsicótica basada exclusivamente en las propiedades antagonistas sobre el receptor 5-HT_{2A}, evitando la interacción con receptores de la familia dopamina D₂, no pudo demostrarse, asentándose el axioma de la necesidad de antagonismo dopaminérgico como algo imprescindible para lograr eficacia antipsicótica (Miyamoto et al., 2005). Este axioma ha quedado en entredicho una vez se ha demostrado que un fármaco carente de afinidad por receptores de la dopamina, como el caso de la pimavanserina, puede ser eficaz frente a determinados tipos de psicosis (Cummings et al., 2014).

En base a los hallazgos previos es razonable proponer la evaluación del estado de los receptores 5-HT_{2A} en el cerebro de pacientes con esquizofrenia, bajo la hipótesis de una posible disfunción de los mismos en relación con la enfermedad. Esta posibilidad estaba abierta debido a la existencia de radiotrazadores bastante útiles para su uso *in vivo* mediante tomografía de emisión de positrones (PET) y de radioligandos selectivos para ser utilizados en evaluaciones *in vitro* desarrolladas sobre tejido cerebral *postmortem*.

Los estudios desarrollados mediante ambas tecnologías han sido múltiples, con diferentes metodologías y condiciones experimentales y, sobre todo, con hallazgos controvertidos. Abreviando un debate científico que ha perdurado más de una década, podríamos reseñar que mientras los estudios *in vivo* mediante PET apuntan a un descenso de la densidad de receptores

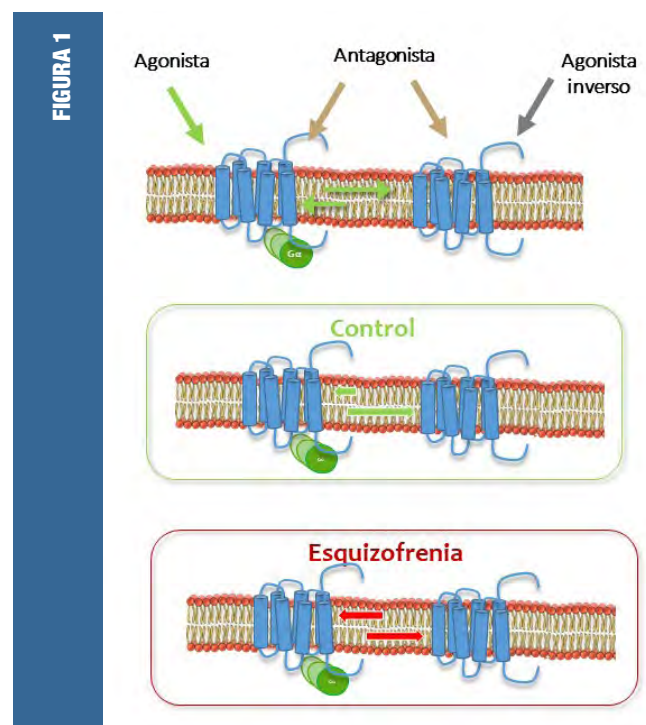
5-HT_{2A} en la corteza cerebral de pacientes con esquizofrenia, los estudios *postmortem* parecen indicar justo lo opuesto, es decir, un incremento en la densidad de estos mismos receptores (Diez-Alarcia et al., 2021a).

La importancia de las propiedades farmacológicas del radiotrazador para entender el estado funcional del receptor 5-HT_{2A} en la esquizofrenia

La aparente discrepancia entre resultados *in vivo* y resultados *in vitro* ha podido ser resuelta recientemente considerando, una vez controlados otros factores tales como el efecto del tratamiento concomitante, las propiedades de los diferentes radiotrazadores utilizados. Un análisis de la literatura previa, nos permitió detectar que los estudios que mejor demostraban el descenso de receptores 5-HT_{2A} en cerebro de esquizofrénicos utilizaban como radiotrazador para PET la [¹⁸F]altanserina, un isótopo generado a partir de altanserina. Por el contrario, los estudios *postmortem* estaban desarrollados con radioligandos como [³H]ketanserina o [³H]LSD y apuntaban hacia incrementos de la densidad de receptores 5-HT_{2A}. En estudios paralelos desarrollados para evaluar la actividad intrínseca de cada uno de estos dos fármacos sobre la activación de proteínas G en tejido cortical humano pudimos comprobar que la altanserina, teóricamente un antagonista 5-HT_{2A},

se comportaba realmente como un agonista inverso (Diez-Alarcia et al., 2019) y que la ketanserina, un antagonista 5-HT_{2A} clásico, tenía un perfil más propio de agonista parcial (Muguruza et al., 2013). Conforme al modelo ternario de la interacción entre fármaco, receptor y proteína G, estábamos ante un receptor, el 5-HT_{2A}, con diferentes estados conformacionales donde los agonistas reconocerían preferentemente un estado, funcionalmente activo y acoplado a proteínas G, mientras que los agonistas inversos reconocerían preferentemente el estado desacoplado de estas proteínas. Ambos estados conformacionales son intercambiables y los resultados acumulados parecían sugerir que en el cerebro de pacientes con esquizofrenia el equilibrio estaría desplazado hacia el estado de alta afinidad, el mejor reconocido por agonistas (Calebiro et al., 2021). En consecuencia, los radiotrazadores agonistas indicarían un incremento de receptores 5-HT_{2A} mientras que los radiotrazadores agonistas inversos apuntarían hacia un descenso de los mismos en la esquizofrenia (Figura 1). Si esta hipótesis fuera cierta, debían concurrir una serie de hallazgos que fueron confirmándose: a) los nucleótidos de guanina debieran promover un mayor desacople en esquizofrenia respecto a sujetos control (Muguruza et al., 2013); b) el uso de [¹⁸F]altanserina en tejido *postmortem* debía reproducir un descenso de densidad de receptores 5-HT_{2A} mientras que

Figura 1. Para los GPCRs, el modelo ternario de la interacción entre fármaco, receptor y proteína G propone que los fármacos agonistas poseen afinidad preferente por el estado funcionalmente activo, es decir el acoplado a la proteína G. Los agonistas inversos presentan afinidad preferente por el estado inactivo, el desacoplado de la proteína G. Los fármacos antagonistas no discriminan entre ambos estados, poseyendo similar afinidad por ambos. En condiciones basales existe un equilibrio entre las conformaciones activa e inactiva del receptor. Ambas conformaciones son intercambiables y el equilibrio puede ser desplazado hacia el estado activo (agonistas) o inactivo (agonistas inversos). La presencia de una proporción de receptores en su conformación activa aún en ausencia de agonista podría explicar la existencia de actividad constitutiva basal del receptor. En la esquizofrenia, el receptor 5-HT_{2A} expresado en la corteza cerebral mantendría un equilibrio desplazado hacia el estado conformacional activo en relación con las condiciones control. Ello se reflejaría en una mayor densidad de receptores 5-HT_{2A} cuando se identifican con radiotrazadores agonistas mientras que, en las mismas condiciones, el marcaje con radiotrazadores agonistas inversos sugeriría una densidad reducida.



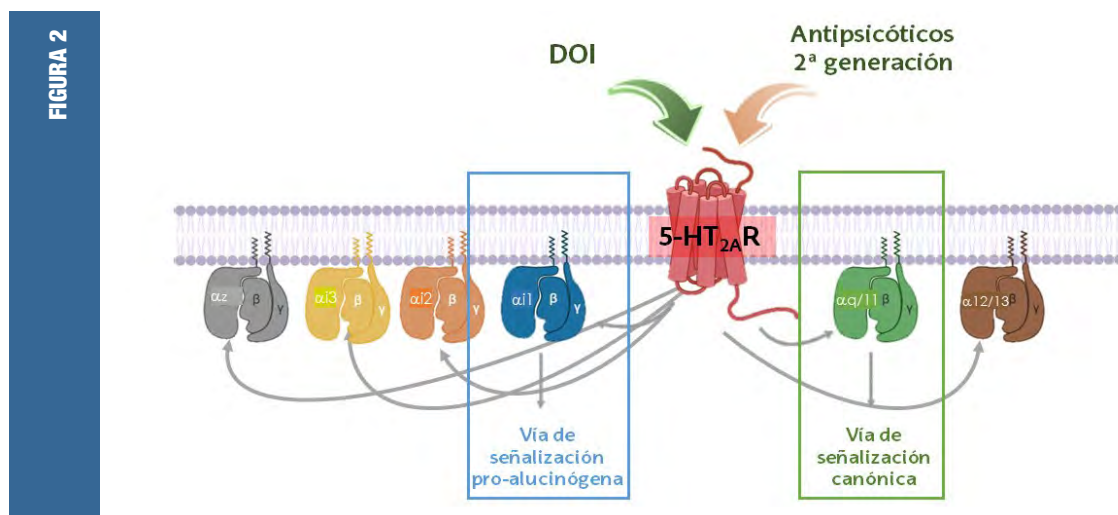
en la misma preparación los agonistas tipo [³H]LSD, [³H]DOI e incluso el agonista parcial [³H]ketanserina debían mostrar un incremento (Diez-Alarcia et al., 2021a); c) los radioligandos antagonistas como [³H]MDL100907, que identificarían ambas conformaciones moleculares con igual afinidad, y la cuantificación de la expresión total de la proteína receptora mediante inmunodetección no debieran mostrar diferencias entre sujetos esquizofrénicos y controles (García-Bea et al., 2019; Diez-Alarcia et al., 2021a); d) la activación de proteínas G por el receptor 5-HT_{2A} en respuesta a un agonista debía ser superior en esquizofrenia (García-Bea et al., 2019).

La hiperactividad del receptor 5-HT_{2A} está mediada por una vía no canónica, dependiente de proteínas G inhibitorias

El receptor 5-HT_{2A} se considera habitualmente como un receptor metabotrópico acoplado a un subtipo de proteínas G, las denominadas G_{q/11}, las cuales activan la fosfolipasa C, induciendo la formación de inositol trifosfato y diacilglicerol. Esta vía de señalización está considerada como la vía “canónica” del receptor 5-HT_{2A}, aunque también se ha descrito la existencia de otros tipos de mecanismos de activación celular

(Martí-Solano et al., 2015). En células transfectadas y en modelizaciones informáticas parece demostrarse que la interacción entre el receptor 5-HT_{2A} y las proteínas inhibitorias G_{i/o} en respuesta a un agonista 5-HT_{2A} alucinógeno es altamente improbable (Kim et al., 2020), reforzando el papel del acople preferencial a la proteína G_{q/11}. Sin embargo, este dato fue puesto en entredicho hace ya más de una década por el grupo de González-Maeso, al demostrar que la activación del receptor 5-HT_{2A} podía llevar a diferentes vías de señalización en tejido cerebral de roedor en función de que el agonista utilizado presentara o no propiedades alucinógenas (Gonzalez-Maeso et al., 2003). Así el LSD o la dimetoxi-iodo-anfetamina (DOI), ambos agonistas del receptor 5-HT_{2A} con potencial alucinógeno, eran capaces de activar la vía canónica dependiente de proteínas G_{q/11} pero también otra vía que utilizaba como mediador las proteínas G_{i/o}. Por el contrario, la lisurida y la ergotamina, agonistas del receptor 5-HT_{2A} sin potencial alucinógeno, solo activaban la vía mediada por G_{q/11}. Por lo tanto, la activación de las proteínas G inhibitorias parecía representar una huella del potencial alucinógeno de agonistas del receptor 5-HT_{2A} (Figura 2). Este hallazgo significaba la presencia de selectividad funcional en la activación del receptor y la existencia de agonistas sesgados para el mismo, con la particularidad de que estos fenómenos involu-

Figura 2. La vía de señalización más conocida del receptor cerebral de serotonina 5-HT_{2A} es a través de proteínas G_{q/11}, por lo que suele denominarse como vía canónica. Complementariamente el receptor 5-HT_{2A} es capaz de activar también proteínas G inhibitorias de la familia G_{i/o}. Esta vía de señalización es activada por los agonistas del receptor que poseen actividad alucinógena, tales como LSD, DOI, etc., mientras que los agonistas sin potencial alucinógeno (lisurida, pergolida, ergotamina) no son capaces de activarla, un fenómeno que se conoce como selectividad funcional o agonismo sesgado. El receptor 5-HT_{2A} es una de las dianas farmacológicas de los antipsicóticos de segunda generación tales como clozapina, olanzapina, risperidona, paliperidona, etc. Clásicamente se ha considerado que estos fármacos actuarían como antagonistas del receptor.



craban dos vías diferentes pero ambas asociadas a proteínas G, a diferencia de lo descrito habitualmente donde una vía suele ser dependiente de proteínas G y la otra de β -arrestinas.

Con la sospecha de una hiperactividad del receptor 5-HT_{2A} y la presencia de una selectividad funcional por el acople a proteínas inhibitorias G_{i/o} por parte de los agonistas alucinógenos, lo que procedía en un siguiente paso era evaluar el acople de cada uno de los subtipos de proteínas G al receptor 5-HT_{2A} en la corteza cerebral de pacientes con esquizofrenia. Para ello, se puso a punto una técnica denominada “scintillation proximity assay” (SPA) que permite medir el intercambio de GDP/GTP sobre la subunidad α de la proteína G en respuesta a la activación del receptor por un agonista y aísla cada proteína G mediante inmunoprecipitación con anticuerpos selectivos para cada subtipo. Esta metodología puede considerarse de naturaleza funcional, dado que exige cambios conformacionales de la proteína G (acople al receptor, disociación de subunidades, intercambio de GDP por GTP) en respuesta a la interacción fármaco-receptor, y es viable en tejido cerebral humano *postmortem* (Diez-Alarcia et al., 2021b).

La caracterización inicial mostró cómo diferentes agonistas del receptor 5-HT_{2A} con propiedades alucinógenas eran capaces de activar muy selectivamente el subtipo G_{i1} de proteínas inhibitorias además de la proteína G_q en corteza prefrontal humana (Miranda-Azpiazu et al., 2013; García-Bea et al., 2019). Complementariamente, los agonistas 5-HT_{2A} no alucinógenos como la lisurida o la pergolida solo activaban la proteína G_q (Miranda-Azpiazu et al., 2013; Muneta-Arrate et al., 2020a). Con esta premisa, se evaluó la respuesta de ambas proteínas a la activación del receptor 5-HT_{2A} mediante el agonista DOI, comprobándose que la vía “pro-alucinógena” vinculada a G_{i1} estaba hiperactiva en el cerebro de sujetos con esquizofrenia mientras que la vía canónica, dependiente de G_q, permanecía inalterada (García-Bea et al., 2019). El hallazgo representaba una de las primeras demostraciones, posiblemente la primera, de alteraciones en la señalización sesgada de un receptor en relación a una entidad psiquiátrica. La exploración de la funcionalidad de un receptor en el SNC mediante diversos fármacos, a priori todos ellos agonistas, evaluando cuidadosamente las

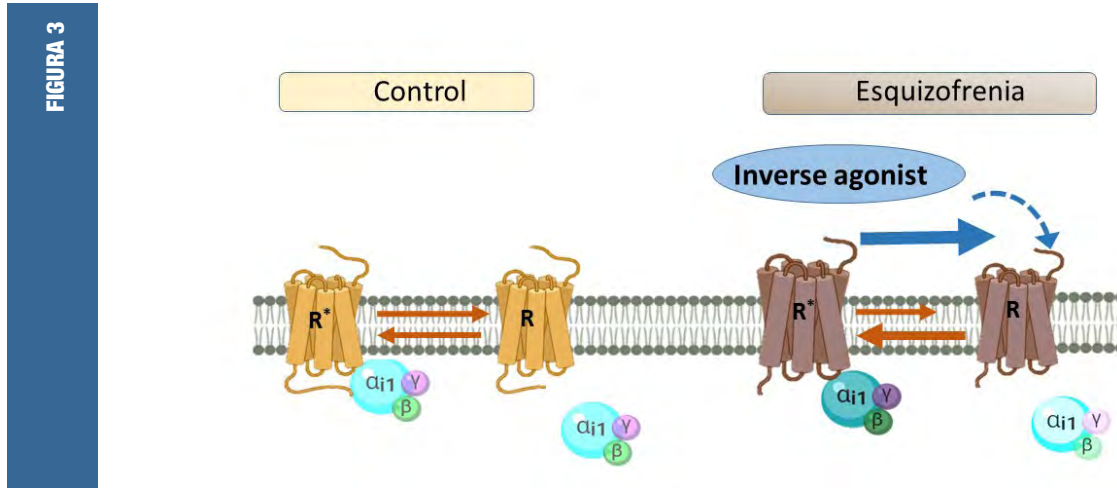
diferentes respuestas observadas mostraba la importancia de conceptos farmacológicos como el agonismo sesgado como instrumento clave que permitía discernir alteraciones moleculares subyacentes a una enfermedad tan abigarrada como la esquizofrenia.

¿Está la hiperactividad selectiva del receptor 5-HT_{2A} a través de proteínas G_{i1} vinculada a un exceso de actividad constitutiva del receptor a través de esta vía de señalización? La necesidad de agonistas inversos

La actividad intrínseca de diferentes GPCRs para activar la señalización a través de proteínas G en ausencia de agonista es un hecho bastante aceptado (Costa y Cotecchia, 2005). Para el caso del receptor 5-HT_{2A}, ya se había propuesto la posible existencia de una actividad constitutiva en condiciones basales en tejido cerebral, aunque también ha sido cuestionada (Aloyo et al., 2005; De Deurwaerdère et al., 2020). La demostración de actividad constitutiva basal en un receptor requiere de una serie de condiciones tales como disponer de agonistas inversos que permitan reducirla, que el efecto agonista inverso sea sensible a antagonistas, estar presente en ausencia del neurotransmisor endógeno y desaparecer en animales “knock-out” del receptor correspondiente (Muneta-Arrate et al., 2020a).

Una de las primeras tareas para poder responder a la pregunta que encabeza esta sección fue comprobar si el receptor 5-HT_{2A} en corteza cerebral humana presentaba actividad constitutiva. Para ello, se utilizó la tecnología SPA porque podía informar complementariamente si esta actividad constitutiva ofrecía un carácter sesgado, es decir, si estaba presente en el acople del receptor solamente a ciertas vías de señalización, pero no a todas. Fue necesaria una evaluación preliminar de multitud de compuestos, definidos *a priori* como antagonistas, pero cuyas propiedades farmacológicas podían corresponderse o sospecharse como agonismo inverso para dar con la herramienta farmacológica adecuada (Diez-Alarcia et al., 2019). Uno de los compuestos más atractivos resultó ser la pimavanserina. Este fármaco está comercializado en EEUU como antipsicótico para indicaciones ajenas a la esquizofrenia, por ejemplo, la psicosis en pacientes

Figura 3. La hipótesis de un exceso de actividad constitutiva del receptor 5-HT_{2A} sesgada hacia la señalización pro-alucinógena mediada por proteínas G_{i1} en la esquizofrenia sugiere que esta alteración pudiera ser susceptible de reversión mediante el uso de agonistas inversos propios de esa vía, procurando dejar indemne la señalización de la vía canónica, dependiente de G_{q/11}. La pimavanserina y algunos de los fármacos antipsicóticos de segunda generación parecen poseer propiedades como agonistas inversos sobre la activación de G_{i1} y como antagonistas neutros sobre el acople a G_{q/11}.



con enfermedad de Parkinson. Tal y como se reseñaba anteriormente, puede considerarse el único antipsicótico comercializado que carece de afinidad por los receptores de dopamina, lo que rompe el axioma del antagonismo dopaminérgico sobre la familia de receptores dopamina D₂ como condición necesaria para ejercer eficacia antipsicótica. La pimavanserina posee importante afinidad por receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} y su ficha técnica la presenta como un agonista inverso del receptor 5-HT_{2A}. Esta última afirmación ha levantado polémica ya que se basa en estudios celulares desarrollados sobre sistemas reconstituidos que sobreexpresan el receptor y la proteína G_q, pero no existían datos funcionales *in vivo*, y mucho menos en humanos, que permitieran refrendar esa afirmación (Nutt et al., 2017).

En tejido cortical humano pudimos comprobar que la pimavanserina era capaz de inhibir la actividad basal del acople entre el receptor 5-HT_{2A} y la proteína G_{i1} mientras que se mostraba ineficaz en el acople del receptor a proteína G_q (Muneta-Arrate et al., 2020a). El efecto era sensible a un antagonista neutro como MDL-11939 y desaparecía en ratones “knock-out” del receptor. Así pues, se confirmaba la existencia de una actividad constitutiva basal en la vía pro-alucinógena y se demostraban, por vez primera, las propiedades

como agonista inverso sesgado del fármaco pimavanserina. Complementariamente era necesario buscar y evaluar otros agonistas inversos, sesgados o no, para conocer el estado funcional de la vía canónica del receptor 5-HT_{2A}. La volinanserina parecía cumplir el requisito de comportarse como un agonista inverso, aunque con baja eficacia negativa, del receptor 5-HT_{2A} en la inhibición del acople del mismo a las diferentes proteínas G; adicionalmente no parecía presentar selectividad funcional entre proteínas G inhibitorias y proteínas G_{q/11} (Muneta-Arrate et al., 2020b).

Una vez establecidas las condiciones metodológicas para evaluar la potencialidad de pimavanserina y volinanserina sobre la inhibición de la actividad constitutiva basal del receptor 5-HT_{2A} en cerebro humano *postmortem*, era el momento de contrastar si la hiperactividad hacia la vía pro-alucinógena anteriormente observada en esquizofrenia iba acompañada de un incremento de la actividad constitutiva del receptor sobre esta vía y si era reversible por los agonistas inversos. Los hallazgos más recientes del grupo (Muneta-Arrate et al., 2022, en preparación) indican que: a) la pimavanserina y la volinanserina presentan una mayor eficacia como agonistas inversos de la vía G_{i1} en esquizofrenia respecto a controles; b) la volinanserina ofrece similar eficacia como agonista inverso de

la vía G_q en esquizofrenia comparado con controles; c) los hallazgos no son consecuencia de cambios en la expresión basal de las proteínas G sino que representan cambios en el acople entre el receptor 5-HT_{2A} y la correspondiente proteína G. Por lo tanto, tenemos la confirmación de que, en corteza prefrontal de sujetos con esquizofrenia, el receptor 5-HT_{2A} presenta una actividad funcional incrementada y selectiva en su acople con proteínas G_{11} . Este hallazgo es concordante con los estudios desarrollados *in vivo* mediante PET e *in vitro* mediante radioligandos. Las razones que llevan a que el receptor 5-HT_{2A} esté hiperactivo en la corteza cerebral de sujetos con esquizofrenia siguen siendo desconocidas. Cuando esta situación de actividad constitutiva exacerbada se ha observado en otros GPCRs, las razones suelen estar en mutaciones puntuales que determinan una ganancia funcional, por ejemplo, en el receptor de la hormona luteinizante LH (Shenker et al., 1993). En el caso del receptor 5-HT_{2A} no hay variantes genéticas claramente asociadas a la esquizofrenia, a pesar de los múltiples estudios realizados al respecto. Caben otras explicaciones alternativas como, por ejemplo, la influencia de otras proteínas con las que el receptor 5-HT_{2A} forma complejos postsinápticos (Calebiro et al., 2021).

Vistos los hallazgos experimentales anteriores, es lógico pensar que una manera de revertir la hiperactividad sesgada del receptor 5-HT_{2A} hacia la vía pro-alucinógena podría ser el uso de fármacos actuando como agonistas inversos sesgados sobre esta vía (Figura 3). Cuanto más selectivos hacia la vía de señalización mediada por proteínas G_{11} sean estos potenciales fármacos, menos potenciales efectos colaterales asociados a la vía canónica podrían derivarse. Por otro lado, ante un exceso de actividad constitutiva como el aquí observado, una eficacia negativa, propiedad asociada al agonismo inverso, podría incrementar la potencialidad terapéutica respecto al puro antagonismo sobre el receptor 5-HT_{2A}, mecanismo hasta ahora propuesto como el adecuado para lograr actividad antipsicótica. Esta consideración obliga a realizar dos reflexiones con la información científica disponible hasta el momento: a) la primera es preguntarse si la pimavanserina ha mostrado eficacia antipsicótica en el tratamiento de la esquizofrenia superior a los tratamientos establecidos; b) la segunda es cuestionarse si los antipsicóticos con afinidad por el receptor 5-HT_{2A} son

realmente antagonistas o podrían poseer propiedades como agonistas inversos de este receptor, aunque no se haya comprobado fehacientemente hasta ahora.

La primera cuestión tiene una respuesta parcial hasta el momento. Una búsqueda de ensayos clínicos de pimavanserina en esquizofrenia parece sugerir ausencia de eficacia en estudios fase II y fase III. Sin embargo, la mayor parte de los estudios han evaluado la pimavanserina como fármaco añadido al tratamiento antipsicótico habitual. Si, como se ha sugerido, los antipsicóticos más habituales se comportan como antagonistas del receptor 5-HT_{2A}, de la adición de pimavanserina a estos fármacos no se esperaría *a priori* ningún efecto farmacológico sobreañadido. El antagonista impediría la visualización de la eficacia como agonista inverso sesgado de la pimavanserina. Por lo tanto, el diseño experimental de este tipo de estudios debiera plantearse desde otra perspectiva.

¿Son los antipsicóticos con afinidad por el receptor 5-HT_{2A} antagonistas o agonistas inversos del mismo? ¿Presentan eficacia negativa sesgada hacia la vía pro-alucinógena mediada por proteínas G_{11} ?

La segunda cuestión arriba planteada nos llevó a rediseñar nuevos experimentos en tejido cerebral humano destinados a responder este otro reto de interés farmacológico. La literatura previa disponible ha llegado a sugerir que fármacos como la clozapina, la risperidona y la olanzapina podrían comportarse como agonistas inversos de la señalización canónica de los receptores 5-HT_{2A/C}, aunque, de nuevo, estos datos proceden mayoritariamente de estudios en modelos recombinantes donde se ha sobreexpresado el receptor (Sullivan et al., 2015).

Los antipsicóticos de segunda generación, denominados así por su elevada afinidad por los receptores de serotonina 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, junto a su potencial como antagonistas dopaminérgicos, poseen además importante afinidad por otros GPCRs tales como los colinérgicos muscarínicos, los adrenoceptores, los receptores histaminérgicos, etc. Por lo tanto, un estudio detallado de las propiedades farmacológicas (antagonistas, agonistas inversos, agonistas parciales en algún caso) sobre la señalización mediada por proteí-

nas G precisaría de modelos celulares recombinantes sobre los que explorar una a una cada diana de interés. Sin embargo, tal y como se ha ido mostrando más arriba, esta aproximación se aleja de la realidad del tejido nativo donde los diferentes GPCRs conviven, interaccionan entre ellos y, como sabemos, llegan a conformar homo- y hetero-oligómeros cuya actividad funcional difiere de la primitiva de cada receptor contribuyendo al complejo oligomérico. Por ello, decidimos realizar un abordaje, tal vez más primitivo, pero que nos ofreciera una imagen global de la actividad de los antipsicóticos sobre cada una de las proteínas G. Se estableció el efecto agonista, agonista inverso o neutro de cada uno de los antipsicóticos más habitualmente utilizados sobre la actividad de las proteínas G en corteza prefrontal humana. Posteriormente, esas acciones fueron analizadas en presencia de antagonistas selectivos de cada uno de los GPCRs reconocidos por los antipsicóticos. El ensayo se realizó también utilizando corteza cerebral de animales knock-out para el receptor 5-HT_{2A} a fin de comprobar la desaparición de las acciones mediadas por el mismo.

Los resultados de esta parte del estudio son todavía preliminares, pero podemos aventurarnos con algunas conclusiones de gran interés para la línea de trabajo aquí descrita:

a) la clozapina, la risperidona, la paliperidona y la olanzapina poseen actividad como agonistas inversos del receptor 5-HT_{2A} en su acople a la vía “pro-alucinógena”, dependiente de proteínas G_{i1}.

b) los efectos de estos antipsicóticos sobre la proteína G_{q/11} son más variables y pueden implicar estimulaciones mediadas por receptores muscarínicos (clozapina), inhibiciones mediadas por adrenoceptores α_1 (risperidona) y habitualmente nula actividad en lo que respecta al receptor 5-HT_{2A}.

Conclusiones

El presente artículo describe un resumen de las actividades desarrolladas en relación al estudio del estado del receptor 5-HT_{2A} en la corteza prefrontal de pacientes con esquizofrenia. El trabajo demuestra que este receptor presenta una sobreactividad funcional muy selectiva hacia una vía de señalización del mis-

mo poco conocida, como es la dependiente del acople a proteínas G inhibitorias, en concreto el subtipo G_{i1}. Se describe cómo el conocimiento de conceptos farmacológicos clave como son el agonismo sesgado (“biased agonism”), la selectividad funcional o el agonismo inverso han permitido demostrar la existencia de alteraciones conformacionales del receptor 5-HT_{2A} en la esquizofrenia, que afectan notablemente a su funcionalidad.

Como consecuencia de los hallazgos obtenidos en esquizofrenia, una reevaluación de los fármacos antipsicóticos con afinidad por el receptor 5-HT_{2A} demuestra que, en contra de su consideración habitual como fármacos antagonistas de ese receptor, la actividad como agonistas inversos sobre la vía de señalización dependiente de proteínas G_{i1} podría representar un mecanismo de acción crítico en su eficacia terapéutica frente a la sintomatología psicótica.

Una última lección aprendida del desarrollo de esta línea de trabajo indica que no debemos aceptar resignadamente propiedades farmacológicas descritas o desechadas mediante ensayos de cribado en modelos de células aisladas y preparadas *ad hoc* para este tipo de evaluaciones “high-throughput”. El ensayo en tejido biológico nativo, con su heterogeneidad celular y molecular, continúa siendo un paso imprescindible y crítico en los procesos de desarrollo de fármacos para el SNC. Del estudio en tejido nativo pueden derivarse hallazgos inesperados pero que, adecuadamente interpretados, pueden contribuir a incrementar las posibilidades de éxito en el desarrollo de nuevas moléculas con potencial terapéutico.

Referencias

1. Aloyo, VJ, Berg, KA, Spampinato, U, Clarke, WP, Harvey, JA. Current status of inverse agonism at serotonin_{2A} (5-HT_{2A}) and 5-HT_{2C} receptors. *Pharmacol. Ther.* 2009; 121: 160-173.
2. Barnes, NM, Ahern, GP, Becamel, C, Bockaert, J, Camilleri, M, Chaumont-Dubel, S, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CX. Classification of Receptors for 5-hydroxytryptamine; Pharmacology and Function. *Pharmacol. Rev.* 2021; 73: 310-520.
3. Calebiro, D, Koszegi, Z, Lanoiselée, Y, Miljus, T, O'Brien, S. G protein-coupled receptor-G protein interactions: a single-molecule perspective. *Physiol. Rev.* 2021; 101: 857-906.
4. Costa, T, Cotecchia, S. Historical review: Negative efficacy and the constitutive activity of G-protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 2005; 26: 618-624.
5. Cummings, J, Isaacson, S, Mills, R, Williams, H, Chi-Burris, K, Corbett, A, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 533-540.
6. De Deurwaerdère, P, Bharatiya, R, Chagraoui, A., Di Giovanni, G. Constitutive activity of 5-HT receptors: factual analysis. *Neuropharmacology* 2020; 168: 107967.
7. Diez-Alarcia, R, Yáñez-Pérez, V, Muneta-Arrate, I, Arrasate, S, Lete, E, Meana, JJ, González-Díaz, H. Big Data Challenges Targeting Proteins in GPCR Signaling Pathways; Combining PTML-ChEMBL Models and [35S]GTPγS Binding Assays. *ACS Chem. Neurosci.* 2019; 10: 4476-4491.
8. Diez-Alarcia, R, Muguruza, C, Rivero, G, García-Bea, A, Gómez-Vallejo, V, Callado, LF, et al. Opposite alterations of 5-HT_{2A} receptor brain density in subjects with schizophrenia: relevance of radiotracers pharmacological profile. *Transl. Psychiatry.* 2021a; 11: 302.
9. Diez-Alarcia, R, Odagaki, Y, Miranda-Azpiazu, P, Gabilondo, AM, Meana, JJ, Muneta-Arrate, I. Functional approaches to the study of G-protein-coupled receptors in postmortem brain tissue: [35S]GTPγS binding assays combined with immunoprecipitation. *Pharmacol. Rep.* 2021b; 73: 1079-1095.
10. Dragunow, M. Human Brain Neuropharmacology: A Platform for Translational Neuroscience. *Trends Pharmacol. Sci.* 2020; 41: 777-792.
11. García-Bea, A, Miranda-Azpiazu, P, Muguruza, C, Marmolejo-Martinez-Artesero, S, Diez-Alarcia, R, Gabilondo, AM, et al. Serotonin 5-HT_{2A} receptor expression and functionality in postmortem frontal cortex of subjects with schizophrenia: Selective biased agonism via G_{αi1}-proteins. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2019; 29: 1453-1463.
12. Geyer, MA, Vollenweider, FX. Serotonin research: contributions to understanding psychoses. *Trends Pharmacol. Sci.* 2008; 29: 445-453.
13. Gillis A, Kliever, A, Kelly, E, Henderson, G, Christie, MJ, Schulz, S, Canals, M. Critical Assessment of G Protein-Biased Agonism at the μ-Opioid Receptor. *Trends Pharmacol. Sci.* 2020; 41:947-959.
14. González-Maeso, J, Yuen, T, Ebersole, BJ, Wurm-bach, E, Lira, A, Zhou, M, et al. Transcriptome fingerprints distinguish hallucinogenic and non-hallucinogenic 5-hydroxytryptamine 2A receptor agonist effects in mouse somatosensory cortex. *J. Neurosci.* 2003; 23: 8836-8843.
15. Holze, F, Vizeli, P, Ley, L, Müller, F, Dolder, P, Stocker, M, et al. Acute dose-dependent effects of lysergic acid diethylamide in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology.* 2021; 46: 537-544.
16. Kenakin, T. Biased Receptor Signaling in Drug Discovery. *Pharmacol Rev.* 2019; 71: 267-315.
17. Kim, K, Che, T, Panova, O, DiBerto, JF, Lyu, J, Krumm, BE, et al. Structure of a Hallucinogen-Activated Gq-Coupled 5-HT_{2A} Serotonin Receptor. *Cell.* 2020; 182: 1574-1588.
18. Manglik, A, Lin, H, Aryal, DK, McCorvy, JD, Dengler, D, Corder, G, et al. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. *Nature.* 2016; 537: 185-190.
19. Martí-Solano, M, Iglesias, A, de Fabritiis, G, Sanz, F, Brea, J, Loza, MI, et al. Detection of new biased agonists for the serotonin 5-HT_{2A} receptor: modeling and experimental validation. *Mol. Pharmacol.* 2015; 87:740-746.
20. Miranda-Azpiazu, P, Diez-Alarcia, R, García-Bea, A, Gonzalez-Maeso, J, Morentin, B, Meana, JJ. Hallucinogenic and non-hallucinogenic 5-HT_{2A} receptor agonists induce distinct patterns of G protein activation of G protein coupling in postmortem human brain. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013; 23 (Suppl. 2): S201.
21. Miyamoto, S, Duncan, GE, Marx, CE, Lieberman, JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol. Psychiatry.* 2005; 10: 79-104.
22. Muguruza, C, Moreno, JL, Umali, A, Callado, LF, Meana, JJ, González-Maeso, J. Dysregulated 5-HT_{2A} receptor binding in postmortem frontal cortex of schizophrenic subjects. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013; 23: 852-864.
23. Muneta-Arrate, I, Diez-Alarcia, R, Horrillo, I, Meana, JJ. Pimavanserin exhibits serotonin 5-HT_{2A} receptor inverse agonism for G_{αi1}- and neutral antagonism for G_{αq/11}-proteins in human brain cortex. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2020a; 36: 83-89.
24. Muneta-Arrate, I, Diez-Alarcia, R, Horrillo, I, Meana, JJ. Functional selectivity of different serotonin 5-HT_{2A} receptor antagonists in human post-mortem brain cortex. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2020b; 40: S11-S12.

25. Nutt, D, Stahl, S, Blier, P, Drago, F, Zohar, J, Wilson, S. Inverse agonists – What do they mean for psychiatry? *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2017; 27: 87-90.
26. Sharp, T, Barnes, NM. Central 5-HT receptors and their function; present and future. *Neuropharmacology.* 2020; 177:108155.
27. Shenker, A, Laue, L, Kosugi, S, Merendino, JJ Jr, Minegishi, T, Cutler, GB Jr. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. *Nature.* 1993; 365: 652-654.
28. Sullivan, LC, Clarke, WP, Berg, KA. Atypical antipsychotics and inverse agonism at 5-HT₂ receptors. *Curr. Pharm. Des.* 2015; 21: 3732-3738.
29. Violin, JD, Crombie, AL, Soergel, DG, Lark, MW. Biased ligands at G-protein-coupled receptors: promise and progress. *Trends Pharmacol. Sci.* 2014; 35: 308-316.

Calcio, vitamina D y salud ósea

Antonio G. García y Luis Gandía Juan.

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

Resumen

Se revisa aquí el estado de la cuestión de los suplementos de calcio y vitamina D para combatir, profiláctica o terapéuticamente, la pérdida de masa ósea en diversas situaciones fisiopatológicas, con énfasis en la osteoporosis. La salud del hueso en cualquier edad depende de un aporte correcto de calcio y vitamina D. Se hace seguidamente un apunte sobre la absorción y eliminación del calcio en situaciones fisiológicas y patológicas, y el papel regulador de la vitamina D y la hormona paratiroidea. Se resume después el papel del calcio en el remodelado óseo para culminar con una breve descripción del elevado impacto socio sanitario y económico de la osteoporosis, con el elevado riesgo de fracturas. Precisamente, es la prevención de fracturas el objetivo central del uso de sales de calcio combinadas con vitamina D.

Algunos de esos preparados se disocian mejor que otros a distintos pH del estómago o el duodeno, para formar calcio libre ionizado que se absorbe mejor en el tramo intestinal. Tal es el caso del pidolato de calcio combinado con vitamina D (Osvical D) que, además, contiene las proporciones de ambos compuestos activos sugeridos por la Sociedad Española de Reumatología (SER): 1.200 mg de calcio y 800 UI de vitamina D al día, administrados en dos dosis. Estas cifras coinciden con los valores de calcio y vitamina D que se encuentran en un sobre granulado de Osvical D, 600 mg de calcio y 400 UI de vitamina D, para tomar el contenido de un sobre dos veces al día.

Las recomendaciones de la SER para la administración de calcio combinado con vitamina D son las siguientes: (a) pacientes con osteoporosis; (b) personas mayores de 65 años con riesgo de fractura; (c) personas con déficit de vitamina D; (d) personas con una exposición solar exigua; y (e) personas con un aporte de calcio inadecuado (menos de 700-800 mg/día). Cabe señalar por último que la administración de calcio o vitamina D por separado no es eficaz para la reducción de fracturas por fragilidad en personas no institucionalizadas. Sin embargo, la administración combinada de ambos si que reduce el riesgo de fracturas no vertebrales y de cadera.

1.- INTRODUCCIÓN¹

Dicen los Institutos Nacionales de Salud Pública de los EEUU, por boca de su Centro Nacional de Información sobre la Osteoporosis y las Enfermedades Óseas, que el calcio y la vitamina D son importantes a toda edad. Y lo son para mantener fuertes y saludables los huesos del organismo. Tiene interés este aserto porque lo hace una prestigiosa institución amparada por los denominados Institutos Nacionales de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) y de su Instituto de Artritis y Enfermedades Musculoesqueléticas y de la Piel así como el Instituto de Envejecimiento.

En numerosos artículos científicos se indica que el consumo inadecuado de calcio durante toda la vida, está relacionado con la disminución de la densidad ósea y un alto índice de fracturas osteoporóticas. Resulta llamativo el hecho de que en los EEUU y la UE incluida España, las numerosas encuestas

nutricionales en la población, concluyan que se ingieren cantidades insuficientes de calcio con la dieta habitual. Los requerimientos de calcio en las distintas edades de la vida se reflejan en la tabla 1.

Más llamativa, si cabe, es la observación de que en un país soleado como España exista un déficit de vitamina D en la población general. Ello podría explicar la elevada incidencia y prevalencia de la osteoporosis en países de la UE, incluida España.

En este estudio enfocamos el problema, desde perspectivas fisiológicas y patológicas, de la homeostasia del calcio en el organismo, y el papel que juega la vitamina D en ambas condiciones. Analizaremos luego el problema de los requerimientos de calcio y vitamina D en la población en general y en la osteoporosis en particular, así como la farmacocinética de las sales de calcio (en particular del pidolato de calcio) y la vitamina D y sus indicaciones.

Tabla 1. Requerimiento diario del consumo de calcio en las distintas etapas de la vida (fuente NIH-2018)

Requerimiento diario del consumo de calcio	
Grupo de edad o etapa de la vida	Calcio (mg/día)
Bebés de 0 a 6 meses	200
Bebés de 6 a 12 meses	260
1 a 3 años	700
4 a 8 años	1.000
9 a 13 años	1.300
14 a 18 años	1.300
19 a 30 años	1.000
31 a 50 años	1.000
51 a 70 años, hombres	1.000
51 a 70 años, mujeres	1.200
Más de 70 años	1.200
14 a 18 años, embarazadas/amamantando	1.300
19 a 50 años embarazadas/amamantando	1.000

2.- EL CATIÓN CALCIO: UNA PLÉYADE DE FUNCIONES FISIOLÓGICAS²

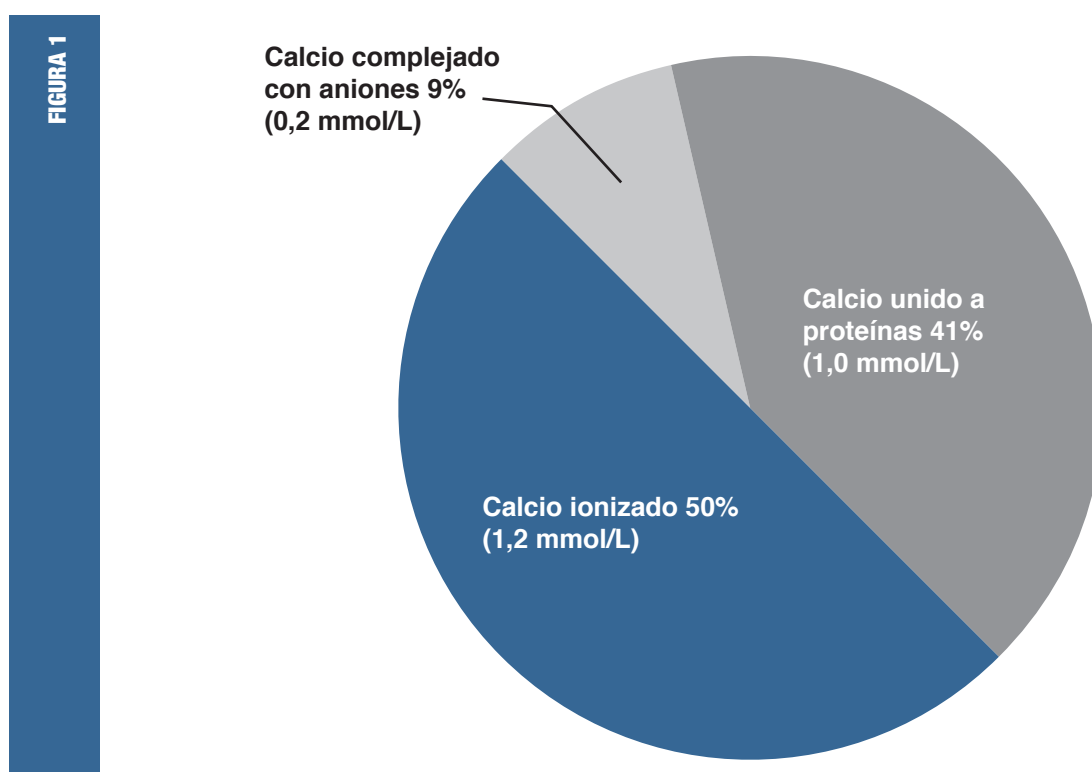
El catión calcio desempeña funciones fisiológicas en prácticamente cada célula del organismo. Su papel como mensajero intracelular abarca la contracción del corazón, vasos, músculo liso y músculo esquelético; la comunicación neuronal sináptica localmente mediada por la liberación de neurotransmisores; la excitabilidad neuronal; la comunicación entre células y tejidos a distancia, mediada por la liberación de hormonas; o la coagulación sanguínea, entre otras muchas funciones. Esta vasta gama de funciones fisiológicas se realiza únicamente con el 0,1% del calcio corporal total del líquido extracelular y por el 1% del calcio almacenado intracelularmente; el 99% restante se encuentra depositado en el hueso.

Obviamente, con esta rica variedad de funciones, los niveles circulantes del calcio, los extracelulares y los intracelulares, tienen que mantenerse en límites normales; y lo hacen mediante exquisitos mecanismos de control. Los niveles de calcio de estos dos últimos compartimentos

dependen de sus concentraciones en el plasma sanguíneo, en el que se presenta en tres formas (figura 1): (1) el 41% (1 mmol/L) no es difusible a través de las membranas capilares por encontrarse unido a proteínas plasmáticas; (2) alrededor del 9% (0,2 mmol/L) es difusible pero está unido a sustancias aniónicas del tipo citrato y fosfato, presentes en el plasma y el líquido intersticial y, por ello, no está ionizado; (3) el 50% restante está libre y ionizado y por ello es difusible a través de las membranas capilares. Este 50% del calcio difusible en forma ionizada (1,2 mmol/L o 2,4 mEq/L) es el verdadero protagonista en el control de las funciones fisiológicas antes mencionadas, así como de la formación del hueso.

Puesto que el presente estudio hace énfasis en los aspectos farmacocinéticos del pidolato de calcio, comparado con otras sales de calcio, para entenderlos es conveniente que antes recordemos los mecanismos fisiológicos que regulan la absorción gastroenteral y la eliminación del calcio, así como la necesidad de mantener constantes los niveles fisiológicos del catión en sangre.

Figura 1. Formas en las que se encuentra el calcio en el plasma sanguíneo: difusible pero no ionizado, unido a proteínas plasmáticas y difusible pero ionizado. La concentración de calcio en el líquido intersticial extracelular es de 1,2 mmol/L (2,4 mEq/L, pues es un catión divalente), la mitad del calcio plasmático total (adaptada de Guyton y Hall, 2016).



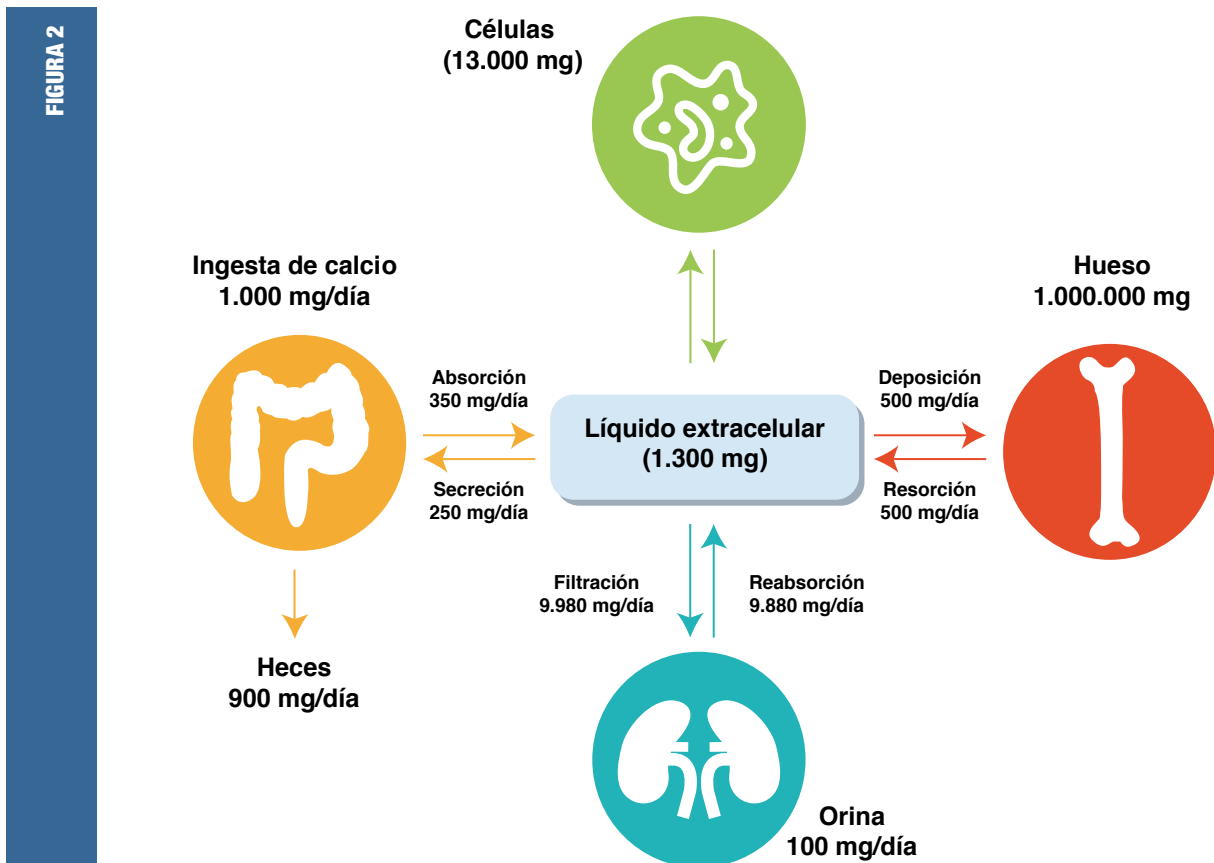
3.- ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN DEL CALCIO: REGULACIÓN POR LA VITAMINA D Y LA HORMONA PARATIROIDEA²

La ingesta dietética de calcio es alrededor de 1000 mg/día, cantidad presente en aproximadamente 1 litro de leche. En la figura 2 se muestra la circulación en el organismo del calcio ingerido. Al ser polar y estar ionizado, el calcio no atraviesa las membranas celulares lipóideas. O sea, que de no ser por la vitamina D que favorece la absorción del 35% del calcio ingerido a nivel del tracto enteral, todo el calcio de la dieta se eliminaría por las heces. No todo el calcio presente en el tramo digestivo proviene de la dieta ya que el calcio de las secreciones gastrointestinales y las cé-

lulas mucosas que mueren, supone otros 250 mg/día adicionales. Así, pues, el total de calcio eliminando por las heces es de 900 mg/día (figura 2). En tramos más distales del intestino delgado hay una fracción de calcio que se absorbe por difusión pasiva.

La fracción del calcio ingerido que se elimina por orina alcanza el 10% (100 mg/día). Las fracciones de calcio plasmático que se filtran por el glomérulo renal son la combinada con aniones (9%) y la ionizada (50%); la fracción de calcio unida a proteínas plasmática (41%) no se filtra por los capilares glomerulares. En condiciones normales los túbulos renales reabsorben el 99% del calcio filtrado (Figura 2); ello acontece en el túbulo proximal, el asa de Henle, y el túbulo distal. Si la concentración del calcio circulante desciende, la reabsorción tubular del calcio aumenta; y viceversa, si el calcio plasmático aumenta, disminuye su eliminación

Figura 2. Intercambio del calcio entre los diferentes compartimentos tisulares en una persona que ingiere 1000 mg de calcio por día. Aunque la mayor parte del calcio ingerido se elimina por las heces, cabe resaltar que el riñón puede también contribuir a la eliminación de notables cantidades de calcio; de hecho el riñón filtra 10 gramos de calcio al día, pero la mayor parte se reabsorbe a nivel tubular, eliminándose tan solo 100 mg/día (adaptado de Guyton y Hall, 2016).



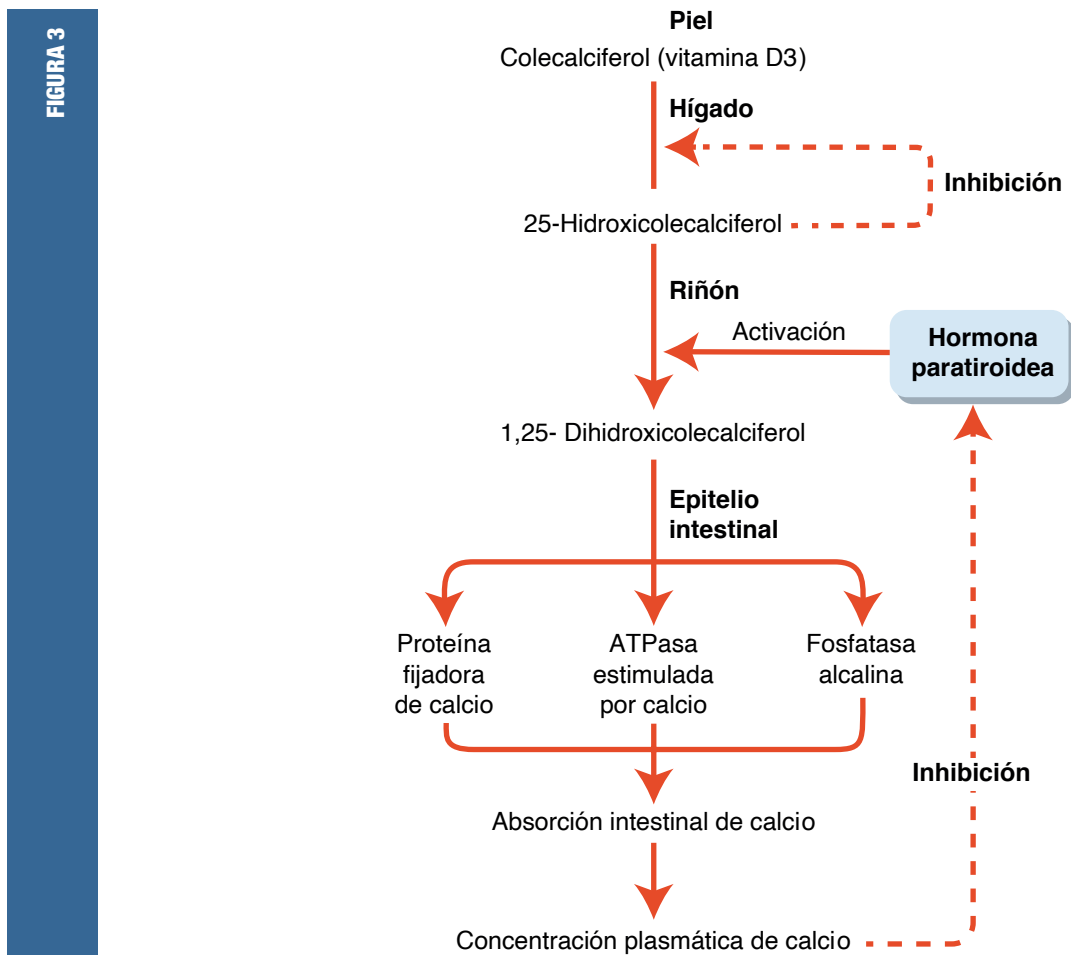
renal por incrementarse considerablemente su excreción renal. Estos trasiegos renales de calcio están controlados por la vitamina D y la hormona paratiroidea (PTH, de sus siglas en inglés).

Los niveles fisiológicos del calcio circulante se mantienen con un curioso intercambio entre el calcio óseo y el líquido extracelular. La fracción del calcio óseo intercambiable es tan solo del 0,4 al 1%, que se encuentra en forma de sales de fosfato y otras sales amorfas de calcio. Este intercambio se demuestra con un sencillo experimento: la elevación brusca del calcio plasmático mediante la inyección intravenosa de una sal soluble de calcio, o su disminución en sangre, son transitorias; al cabo de media o una hora, los niveles fisiológicos del calcio circulante se restablecen gracias al intercambio entre el calcio extracelular y el calcio óseo intercambiable. La importancia de este eficaz

sistema de tamponamiento del calcio extracelular se pone de manifiesto por el hecho de que la elevación o depresión de los niveles de calcio tienen considerables efectos adversos sobre la excitabilidad neuronal, muscular y cardíaca. La vitamina D, la hormona PTH, y en menor grado la calcitonina, contribuyen a esta crucial regulación.

La forma activa de la vitamina D, el 1,25-dihidroxicolecalciferol, induce la formación de una proteína fijadora de calcio en las células epiteliales intestinales; esta proteína transporta el calcio desde la luz intestinal hasta el citosol y, seguidamente, el calcio difunde al espacio extracelular a través de la membrana basolateral de la célula. Asimismo, la vitamina D aumenta la reabsorción del calcio filtrado a través de las células epiteliales de los túbulos renales, aunque este mecanismo de “ahorro” de calcio no es significativo.

Figura 3. Activación de la vitamina D3 para la formación de su forma activa, 1,25-dihidroxicolecalciferol, y su función reguladora de la concentración plasmática del calcio. (adaptada de Guyton y Hall, 2016).



La hormona PTH desempeña una función esencial en el control de las concentraciones extracelulares de calcio y fosfato; lo hace mediante la regulación de la absorción intestinal, la excreción renal y el intercambio de estos iones entre el hueso y el líquido extracelular. La PTH aumenta la concentración de calcio plasmático por dos mecanismos a saber, el aumento de la resorción de calcio óseo (indirectamente, por el incremento de la síntesis de vitamina D) y la disminución de la excreción renal del catión a nivel tubular distal.

Finalmente, cabe mencionar el papel regulador de la calcitonina tiroidea aunque sus efectos son nimios, ya que el descenso del calcio plasmático inducido por la calcitonina se compensa rápidamente con el aumento de la secreción de PTH. La figura 3 resume la interacción entre la vitamina D y la PTH en la regulación de la absorción del calcio intestinal.

4.- CALCIO Y HUESO²

El hueso está constituido por una resistente matriz orgánica y sales de calcio, en cantidades relativas del 30% y 70%, respectivamente. La matriz está formada por fibras de colágeno (90-95%), condroitín sulfato y ácido hialurónico. Las sales cristalinas de hidroxiapatita se componen fundamentalmente de calcio y fosfato.

La formación y depósito de hueso se realiza por los osteoblastos y su resorción corre a cargo de los osteoclastos; ambos procesos funcionan normalmente en equilibrio, en un proceso de remodelado óseo permanente que sirve para adaptar la resistencia del hueso a distintas situaciones de carga (Guyton y Hall, 2016)

5.- ALTERACIONES DE LA DINÁMICA DEL CALCIO: CONSECUENCIAS FISIOPATOLÓGICAS²

En un determinado momento, la cantidad de calcio que se absorbe en los líquidos corporales, o se pierde desde los mismos, puede llegar a 0,3 gramos en 1 hora. Considerando que el líquido extracelular contiene 1 gramo de calcio,

la adición o retirada brusca de 0,3 gramos de calcio de este compartimento puede ocasionar una hipercalcemia o hipocalcemia graves. La hipercalcemia puede originarse por exceso de ingestión de calcio y de vitamina D con la dieta. Ello puede ocasionar depresión del sistema nervioso, disminución del intervalo QT del electrocardiograma, anorexia o estreñimiento por disminución de la contracción del músculo liso intestinal. En el caso de una diarrea duradera pueden secretarse con los jugos intestinales varios gramos de calcio que se pierden por las heces. Ello conduce a un aumento de la excitabilidad neuronal, que puede provocar una contracción tetánica muscular cuando las concentraciones plasmáticas de calcio descienden de su nivel normal de 9,4 mg/dL hasta alrededor de 6 mg/dL.

Para prevenir estas drásticas oscilaciones del calcio sanguíneo, el organismo recurre prontamente a las sales de calcio intercambiables del hueso y las mitocondrias del hígado e intestino. En caso de hipercalcemia se deposita más calcio en hueso y tejidos; en el caso opuesto de hipocalcemia, se moviliza calcio desde estas estructuras hacia la sangre. Esta primera y rápida línea de defensa se complementa con el control hormonal de los trasiegos de calcio entre los distintos compartimentos. Por ejemplo, la hipercalcemia de lugar a una disminución de la secreción de PTH en pocos minutos. Durante prolongados periodos de exceso o deficiencia de calcio, es la PTH la principal responsable del mantenimiento del calcio plasmático en niveles normales, movilizándolo el calcio intercambiable óseo. Sin embargo, en periodos prolongados de deficiente aporte de calcio, la reserva ósea del calcio puede agotarse. En este caso, el control a largo plazo de los niveles extracelulares de calcio reside casi completamente en el control de la absorción del calcio por la PTH y la vitamina D, así como por su eliminación renal.

Cabe reseñar que la regulación de la calcemia se encuentra alterada en un buen número de procesos patológicos; entre otros, el hiper e hipoparatiroidismo, el raquitismo, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía bariátrica, o el uso de glucocorticoides. Pero es la osteoporosis la más común de las enfermedades óseas en el adulto, particularmente en edades avanzadas, en las que está alterada la homeostasis del calcio en el organismo (Guyton y Hall, 2016).

6.- OSTEOPOROSIS: IMPACTO SOCIO-SANITARIO Y ECONÓMICO³⁻⁸

La osteoporosis es una enfermedad esquelética difusa; se caracteriza por una disminución de la resistencia ósea, un concepto que engloba factores relacionados con la densidad mineral ósea (DMO) y la calidad del tejido óseo. Ello conlleva un mayor riesgo de fracturas por fragilidad, producidas por un traumatismo de bajo impacto, como en el caso de una caída. Las fracturas más frecuentes y relevantes son las del fémur proximal, la columna vertebral y el antebrazo distal (Kanis y col., 2001). El objetivo principal en el manejo de la osteoporosis es la prevención de fracturas; de ahí que sea prioritario identificar a los individuos con mayor riesgo de fracturas (Black y Rosen, 2016).

En España, la incidencia de fracturas por osteoporosis está aumentando; ello se debe fundamentalmente a la mayor esperanza de vida (Azagra y col., 2014). Así, en un estudio se encontró que en 2010 había en España 1,9 millones de mujeres y 0,4 millones de hombres, mayores de 50 años, que padecían osteoporosis (Hernlund y col., 2013). Esta alta incidencia se asoció a 204.000 nuevas fracturas que ocasionaron un gasto de 2.842 millones de euros (un 2,8 % del gasto sanitario en España). Una pro-

yección de estas cifras al año 2.025 prevé un aumento en la incidencia de fracturas del 40% y un incremento de los costes del 30% (Kanis y col., 2013). Cabe destacar que tan solo una minoría de pacientes con alto riesgo de fracturas es evaluado y tratado adecuadamente, siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica (SER, 2018).

El objetivo final del tratamiento es la prevención de las fracturas. Existe un buen número de fármacos cuyo nivel de evidencia se resume en la reciente Guía de la Sociedad Española de Reumatología (SER, 2018) sobre la osteoporosis. Aquí nos centraremos en el calcio y la vitamina D.

7.- FARMACOCINÉTICA DE LAS SALES DE CALCIO

7.1. Disolución de las sales de calcio: pidolato versus carbonato⁹

En la absorción enteral de los fármacos cabe resaltar una primera etapa que la condiciona a saber, su disolución en los jugos gástricos e intestinales; está condicionada por el pH y el

Tabla 2. Valores porcentuales de calcio elemento, generado a partir de pidolato cálcico y carbonato cálcico, a tiempos entre 5 y 60 minutos, a distintos pH.

Medio HCl 0.1 N (pH 1,2)

Tiempo (min)	5	10	15	30	60
Pidolato	103,3±3,3	100,6±6,1	102,1±5,6	101,0±2,9	98,7±1,8
Carbonato	65,4±7,7	76,7±6,8	78,4±8,5	93,0±13,9	96,3±4,7

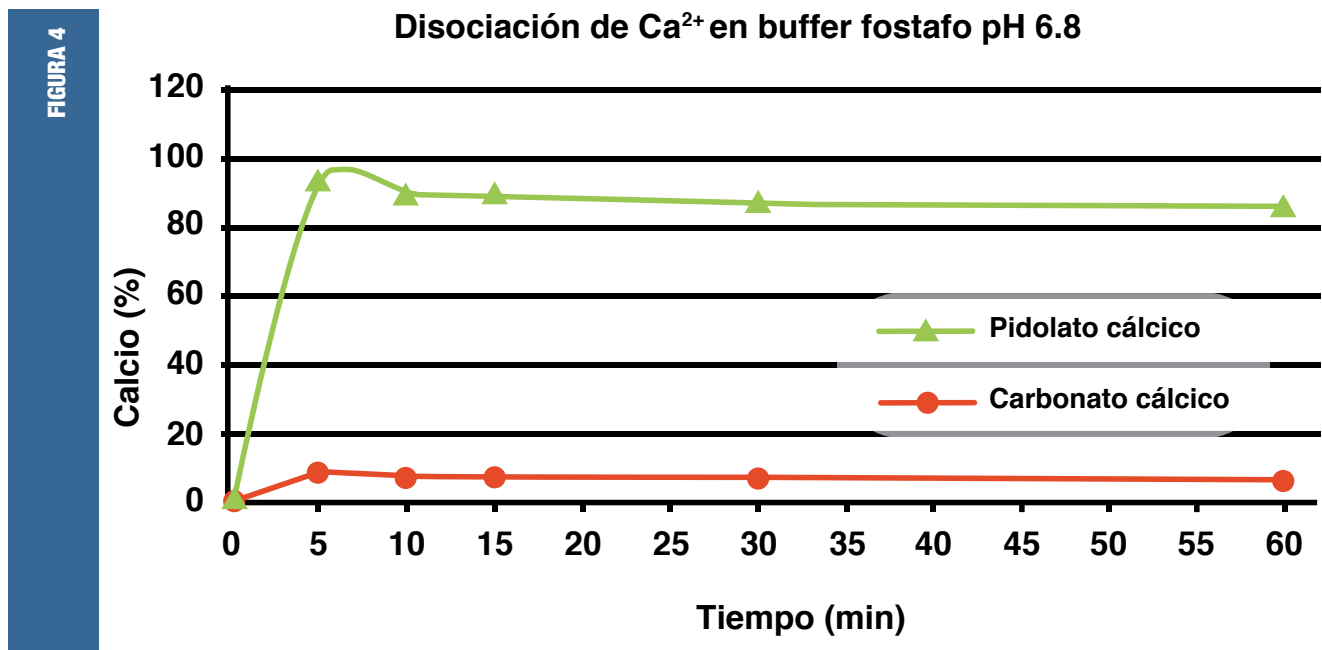
Medio buffer acetato pH 4,5

Pidolato	99,9±2,1	99,6±3,3	99,0±3,8	97,2±3,5	97,1±3,6
Carbonato	30,2±8,0	38,2±4,4	42,1±2,2	46,9±3,5	56,3±4,5

Medio buffer fosfato pH 6,8

Pidolato	92,5±5,1	90,8±3,3	89,1±2,1	87,1±2,2	86,1±2,6
Carbonato	8,7±2,7	7,7±1,4	7,7±1,2	7,7±2,3	6,9±0,8

Figura 4. Porcentaje del calcio ionizado libre y disuelto (ordenada) obtenido a partir del pidolato cálcico y del carbonato cálcico a pH 6,8 cercano al pH del duodeno y resto del intestino delgado. (reproducida de González-Morales y col., 2017, con permiso).



grado de disociación de la molécula, entre otros factores. Por ello, el calcio ingerido debe ser soluble en dichos líquidos en los que puede disociarse a su forma ionizada; por ello se favorece en el medio ácido gástrico, que incrementa la solubilidad de las sales de calcio y que, por el contrario, tienden a precipitar en los medios más básicos del intestino delgado. En este contexto cabe mencionar que no todas las sales de calcio son iguales, como se demuestra en un reciente estudio comparativo de disolución del pidolato de calcio y el carbonato de calcio, a distintos pH del medio, que remedan el pH de los jugos gástricos e intestinales. Se estudió la velocidad y cuantía de disolución de las dos sales cálcicas, a 37°C y tres niveles de pH 1,2, 4,5 y 6,8. La tabla 2 resume la velocidad y cantidad final de calcio disociado a distintos tiempos (González-Morales y col., 2017).

La tabla 2 resume los resultados obtenidos. La formación de calcio ionizado a partir de la sal de pidolato se disocia con la misma eficacia y rapidez a los tres pH estudiados. De hecho, en los 5 primeros minutos se obtiene el 100% de disociación. No ocurre así en el caso del carbonato cálcico, cuya disociación a calcio elemento es casi total, pero más lenta a pH ácido. A pH 4,5 la disociación es todavía más lenta e incom-

pleta y a pH 6,8, el calcio ionizado a partir del carbonato cálcico es tan solo del 6,9% al cabo de 1 hora. Esto se ilustra mejor en la figura 4, en la que el pH 6,8 remeda más cercanamente el pH del jugo intestinal; contrastan drásticamente la disociación rápida y casi total del calcio procedente del pidolato, con la casi nula disociación del calcio procedente del carbonato.

7.2. Absorción enteral del calcio ionizado procedente de las sales de calcio, en situaciones fisiopatológicas^{3-7,9-15}

En los distintos tramos del aparato digestivo el pH varía considerablemente. Las sales de calcio se disocian bien al pH extremadamente ácido del estómago; ello se debe al hecho de que dichas sales requieren ácido clorhídrico para convertirse en calcio iónico soluble. De ahí que, en pacientes con hipoclorhidria o aclorhidria, la absorción del calcio dietético o farmacológico esté comprometida; ello conlleva una malabsorción de calcio, con un balance orgánico negativo y pérdida de calidad y cantidad de hueso. Tal es el caso de la pérdida de células parietales gástri-

cas de causa autoinmune o por envejecimiento; de la gastrectomía total o la cirugía bariátrica; o de tratamientos a base de antagonistas H₂ o inhibidores de la bomba de protones (IBP) en el reflujo gastroesofágico o la úlcera gastroduodenal (Quesada y Sosa, 2011).

De hecho, en un ensayo clínico se demostró que la administración de 20 mg de omeprazol al día, disminuía significativamente la absorción de calcio (administrado como carbonato) en mujeres postmenopáusicas (O'Connell y col., 2005). Ello podría explicarse por la precipitación de esta sal al pH más alto del estómago, en consonancia con la menor disociación a pH más alto, del carbonato de calcio (González-Morales y col., 2017). En los estudios de eficacia de los fármacos IBP, el pH gástrico alcanza valores de 4,5 a 5,5; en este rango de pH la disociación del calcio y, en consecuencia, su absorción a partir del pidolato, no estaría afectada. De ahí la conveniencia de utilizar esta sal, y no otras como el carbonato (Quesada y Sosa, 2011).

Cabe hacer un apunte final relacionado con el mayor riesgo de fracturas de cadera, muñeca y vértebras observado en pacientes de riesgo o edades avanzadas, tratados con IBP (Yang y col., 2006; Caí y col., 2015). Ello resalta, una vez más, la conveniencia de utilizar una sal como el pidolato de calcio, que se disocia para generar calcio ionizado con igual rapidez y eficacia, a todos los pH estudiados. Esta conclusión recibe apoyo adicional derivado de un estudio en el que se observó una mejor absorción de calcio con la sal de pidolato, en comparación con la sal gluconato-lactato-carbonato, en mujeres con osteoporosis postmenopáusica (Farrerons y col., 1989).

8.- CALCIO, VITAMINA D Y SALUD ÓSEA¹⁶⁻²⁹

La deficiencia de vitamina D ha generado inquietud y confusión en la estrategia que debe seguirse para preservar la salud ósea. En este contexto, la pregunta que surge es cuándo, cómo y en qué rango de dosificación deben prescribirse los suplementos de calcio y vitamina D a distintas edades y en situaciones en las que se requieren suplementos de calcio y vitamina D.

Por ejemplo, durante la pubertad existe una mayor demanda de calcio debido al incremento de la masa ósea. De esa masa ósea depende el futuro mayor o menor riesgo de osteoporosis, particularmente en las mujeres, más propensas

a sufrirla (Matkovic e Ilich, 1993; Harward, 1993; Bonjour y col., 1997). En esta línea está un estudio que demuestra que hasta el 25% de mujeres que no alcanzaban un adecuado pico de masa ósea en su infancia y juventud, pueden hacerse osteoporóticas en el futuro (Rico et col., 1994; Heaney, 1986). También se ha observado un déficit de ingesta de calcio en la edad fértil de la mujer, que se acompaña de un déficit de masa ósea del 6% al 18%, con el riesgo de padecer osteoporosis a posteriori (Avioli y col, 1987).

Por otra parte, tras la menopausia la mujer pierde masa ósea y dependiendo de la fracción perdida, puede hacerse osteoporótica (Rico y col., 1993). Por ello, para mantener un adecuado balance a estas edades postmenopáusicas, el aporte de calcio debe ser como mínimo de 1.200 mg/día (Nordin, 1997). También debe considerarse la pérdida de calcio por el sudor, que es más relevante en deportistas femeninas, con el consiguiente riesgo de una futura osteoporosis (Cohn, 1998).

Con respecto a la vitamina D cabe destacar algunos estudios que demuestran su deficiencia en personas añosas, en los EEUU (Omdahl y col., 1982) y en España (Moreiras y col., 1992). En la población adulta senil, se merma la capacidad sintética de vitamina D dependiente de la exposición solar; la aportación de vitamina D depende de la dieta (Nayal y col., 1978), que es deficitaria en vitamina D y calcio (Garry y col., 1982); ello aumenta el riesgo de osteoporosis, que es preciso combatir con suplementos adecuados de calcio y vitamina D (Rico, 1986).

En un hospital de Boston, se realizó un estudio en el que se concluyó que el 50% de los pacientes añosos tenía un déficit de vitamina D. Los autores de este estudio recomiendan que en la población adulta deficitaria se administren 5 mg de vitamina D diarios (1 μ g = 40 UI de vitamina D) en el rango de edades de 19 a 50 años, 10 μ g (400 UI) para la población de 51 a 70 años y 15 μ g (600 UI) para los mayores de 71 años de ambos sexos (Thomas y col., 1998). En las personas mayores de 70 años que tienen mermada un 50% la capacidad de síntesis de vitamina D en la piel (Ott, 1994), la necesidad de tomar suplementos de vitamina D es mayor (Gallagher, 1998). Cabe señalar también la mayor necesidad de calcio y vitamina D durante el embarazo y la lactancia (Specker, 1994) o la osteopenia con riesgo de fractura osteoporótica en personas dependientes con distintas enfermedades crónicas (alzheimer, parkinson, ictus y otras enfermedades neurológicas). Y por supuesto, la incapacitante osteoporosis.

9.- SUPLEMENTOS DE CALCIO Y VITAMINA D EN LA OSTEOPOROSIS: RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA³⁰⁻⁴⁰

En un reciente documento sobre “Recomendaciones SER sobre Osteoporosis” se sugiere una ingesta diaria de calcio entre 1.000 y 1.200 mg de calcio y 800 UI de vitamina D diarios, en los siguientes casos: (a) pacientes con osteoporosis; (b) personas mayores de 65 años con riesgo de fractura; (c) personas con déficit de vitamina D; (d) personas con una exposición solar limitada; (e) personas con un aporte de calcio inadecuado (menos de 700-800 mg/día).

Varios estudios coinciden en la necesidad de asegurar un aporte adecuado de calcio como estrategia esencial en los programas de tratamiento de la osteoporosis (González-Macías y col., 2015). En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, existe consenso internacional en el aporte diario de 800-1.200 mg/día de calcio y 800 UI de vitamina D (Dawson-Hughes y col., 2010; Holick y col., 2011). En prevención primaria se aconseja una ingesta diaria de calcio de 1.000-1.200 mg para mujeres mayores de 50 años y hombres mayores de 70 años; y 1.000 mg/día de calcio en mujeres menores de 50 años y hombres entre 51 y 70 años.

Entre los efectos secundarios de los suplementos de calcio destacan el estreñimiento y las molestias dispépticas. La alta ingesta diaria basal de calcio se ha asociado a un aumento del riesgo de nefrolitiasis (Wallace y col., 2011). Aunque se han sugerido algunos efectos adversos cardiovasculares, la evidencia disponible sugiere que una ingesta diaria de calcio menor de 2.000 mg/día, no aumenta el riesgo cardiovascular (Lewis y col., 2011; Chung y col., 2016).

En cuanto a la vitamina D se aconsejan suplementos con dosis entre 800 y 2.000 UI/día. En pacientes con hepatopatías, síndromes de malabsorción, tratamiento con antiepilépticos, u otras situaciones en las que esté comprometida la 25 hidroxilación de la vitamina D, se recomienda la administración del metabolito calcidiol.

En monoterapia, ni el calcio administrado aisladamente (González-Macías y col., 2015; Bolland y col., 2015) ni la vitamina D sola, son eficaces en la reducción de fracturas por fragilidad en personas no institucionalizadas (Moyer y col., 2013; Bischoff-Ferrari y col., 2015). Sin

embargo, la administración conjunta de calcio y vitamina D han mostrado eficacia reduciendo el riesgo de fractura no vertebral y de cadera (Moyer y col., 2013; Avenell y col., 2014). Los efectos sobre la prevención de caídas son más controvertidos, con datos positivos (Weaver y col., 2016; Michael y col., 2010) pero también negativos (Gillespie y col., 2009).

10.- CONCLUSIONES⁸

El déficit de ingesta de calcio y vitamina D acontece en un amplio abanico de situaciones patológicas; la más frecuente y de mayor impacto socio-sanitario y económico es la osteoporosis.

En la osteoporosis, mucho más frecuente en mujeres en edades postmenopáusicas, la Sociedad Española de Reumatología (SER) recomienda la administración combinada de suplementos de calcio (entre 1.000 y 1.200 mg/día) y vitamina D (800 UI/día). La SER aconseja también que las sales de calcio se tomen en dosis no mayores de 500 mg.

Entre los preparados comerciales disponibles destaca la sal pidolato de calcio combinada con vitamina D. Ello se debe a la mejor disolución de dicha sal en medios a pH distintos, en estómago e intestino delgado, y a la mayor biodisponibilidad del calcio ionizado que se libera de la sal en los jugos gastrointestinales. Además, la formulación del pidolato de calcio es de 600 mg de calcio y 400 UI de vitamina D que, administrados dos veces al día, proporciona las dosis de suplementos recomendados por la SER.

Referencias

1. NIH. NIH osteoporosis and related bone diseases. National Resource Center. NIH Pub. No. 18-7878-S, 2018
2. Guyton AC and Hall JE. Text book of medical physiology. 13rd edition Elsevier. Saunders, Philadelphia, USA. 2016
3. Azagra R, Lopez-Exposito F, Martin-Sanchez JC, Aguye A, Moreno N, Cooper C, et al. Changing trends in the epidemiology of hip fracture in Spain. *Osteoporos Int*. 2014;25:1267-1274.
4. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;374:254-262.
5. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136.
6. Kanis JA, Borgstrom F, Compston J, Dreinhofer K, Nolte E, Jonsson L, et al. SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2013;8:144.
7. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int*. 2001;12:417-427.
8. Sociedad Española de Reumatología. Recomendaciones SER sobre osteoporosis. 2018.
9. González-Morales MA, Duro Fernández R, Pinilla de Blas A. Disociación del calcio a partir de dos sales: pidolato cálcico y carbonato cálcico, a diferentes pH y su importancia terapéutica. *Actual. Farmacol. Terap* 2017; 15:166-173.
10. Cai, D., Feng, W., Jiang, Q. Acid-suppressive medications and risk of fracture: an updated meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015, 8: 8893-8904.
11. Farrerons J, Olazabal A, Díaz López C, López Ciudad A, Rams A. Análisis de la absorción del pidolato de calcio y comparación con la de una sal de uso común, el gluconato-lactato-carbonato, en la osteoporosis postmenopáusicas. *An Med Intern (Madrid)* 1989;6:361-365.
12. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136.
13. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 2005; 118: 778-781.
14. Quesada JM, Sosa M. Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011 3: 165-182.
15. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947-2953.
16. Avioli LV. Calcium, the menopause and osteoporosis. En: Cohn DV, Martin TJ, Meunier PJ, eds. Calcium regulation and bone metabolism. Basic and clinical aspects. vol. 9. Amsterdam. Elsevier Sci Pub.1987:903-906.
17. Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S, Clavien H, Slosman D, Theintz G, Rizzoli R. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest* 1997;99:1287-1294.
18. Cohn BA. Sweating, calcium, and osteoporosis. *J Amer Acad Dermatol* 1998;39:1038-1039.
19. Garry PJ, Goodwin JS, Hunt WC, Hooper EM, Leonard AG. Nutritional status in a healthy elderly population: dietary and supplemental intakes. *Am J Clin Nutr* 1982;36:319-331.

20. Harward MP. Nutritive therapies for osteoporosis - The role of calcium. *Med Clin North Am* 1993;77:889-898.
21. Heaney RP. Calcium, bone health, and osteoporosis. En: Peck WA, de. *Bone and mineral research/4*. Amsterdam. Elsevier Sci Publ. 1986:255-302.
22. Matkovic V, Ilich JZ. Calcium requirements for growth - are current recommendations adequate. *Nutr Rev* 1993;51:171-180.
23. Moreiras O, Carbajal A, Perea I, Varelamoreiras G. The influence of dietary intake and sunlight exposure on the vitamin-D status in an elderly Spanish group. *Int J Vitam Nutr Res*.1992;62:303-307.
24. Nordin BEC. Calcium and osteoporosis. *Nutrition* 1997;13:664-686.
25. Omdahl JL, Philip PhJ, Hunsaker LA, Hunt WC, Goodwing JS. Nutritional status in a healthy elderly population: vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1982;36:1125-1233.
26. Rico H, Revilla M, Cardenas JL, Martín FJ, Fraile E, Villa LF. Metacarpal cortical thickness by computed radiography in osteoporosis. *Bone* 1994;15:303-306.
27. Rico H, Hernández ER, Revilla M, Villa LF, Alvarez de Buergo M^a, E Cuende. Bone changes in postmenopausal Spanish women. *Calcif Tissue Int* 1993;52:103-106.
28. Specker BL. Do North American women need supplemental vitamin D during pregnancy or lactation. *Am J Clin Nutr* 1994;59 (Suppl. 2):S484-S491.
29. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-783.
30. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*. 2005;293:2257-2264.
31. Bolland MJ, Leung W, Tai V, Bastin S, Gamble GD, Grey A, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *Br Med J*. 2015;351:h4580.
32. Chung M, Tang AM, Fu Z, Wang DD, Newberry SJ. Calcium Intake and cardiovascular disease risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;165(12):856-866.
33. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*. 2010;21:1151-1154.
34. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:Cd007146.
35. Gonzaález-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogues X. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). *Rev Clin Esp*. 2015;215:515-526.
36. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911-1930.
37. Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L, Prince RL. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res*. 2011;26:35-41.
38. Moyer VA. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013;158:691-696.
39. Wallace RB, Wactawski-Wende J, O'Sullivan MJ, Larson JC, Cochrane B, Gass M, et al. Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinical trial of calcium and vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:270-277.
40. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016;27:367-376.

Tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

Eduardo Fuster Nácher¹ y María Pardo Corral².

¹Psiquiatra. Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, Madrid, España. .

²Psiquiatra. Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid, España.

Resumen

El tratamiento por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno frecuentemente diagnosticado en la infancia y adolescencia caracterizado por un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad/impulsividad, con un impacto negativo significativo en el ámbito social y académico/ocupacional del individuo. En este artículo revisamos las diferentes opciones terapéuticas disponibles en España en el tratamiento farmacológico del TDAH, dosis recomendadas, efectos secundarios y medidas de seguridad.

Palabras clave

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad, tratamiento, psicoestimulante, no psicoestimulante.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) is commonly diagnosed in childhood and adolescence. ADHD is characterized by a persistent pattern of inattention and/or hiperactivity-impulsivity, with a significant and negative impact in social and academic/occupational activities. Treatment for ADHD can be pharmacologic, nonpharmacologic or both. In this article we revise different pharmacologic therapy options available in Spain, recommended doses, possible side effects and safety measures.

Key words

Attention déficit-hyperactivity disorder, treatment, stimulant, nonstimulant.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

1. INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad se caracteriza por la presencia de hiperactividad (inquietud excesiva y habla en exceso), inatención (descuido, dificultad para seguir y organizar tareas, distracción ante mínimo estímulo) e impulsividad (interrumpe, no guarda el turno). Estos síntomas deben tener una duración de al menos 6 meses y con una repercusión significativa sobre las actividades y relaciones del individuo.(1)

El TDAH es un trastorno que comúnmente se diagnostica en edad infanto-juvenil. Las últimas revisiones sistemáticas señalan una prevalencia en la comunidad de entre el 2 y el 7%, con una media del 5%. Se estima que otro 5% más de los niños en edad escolar tienen dificultades significativas con hiperactividad, inatención e impulsividad que están por debajo del límite para ser considerados TDAH. (2)

El TDAH a menudo persiste en la edad adulta, convirtiéndose en un factor de riesgo para el desarrollo de otros problemas de salud mental, como pueden ser las conductas antisociales, disruptivas o desafiantes, problemas emocionales, conductas autolesivas y abuso de sustancias, así como fracaso escolar, problemas de empleo, de relaciones interpersonales y criminalidad. Para los servicios sanitarios, educativos y sociales, la correcta detección, evaluación y tratamiento del TDAH puede suponer una buena oportunidad a fin de mejorar estas posibles consecuencias. (2)

2. TRATAMIENTOS DISPONIBLES (3) (4) (5)

El tratamiento farmacológico y los métodos conductuales son los procedimientos más eficaces y sobre los que se dispone de más experiencia en el tratamiento de TDAH.

Con respecto al tratamiento farmacológico, actualmente se dispone de dos tipos de fármacos: psicoestimulantes y no psicoestimulantes. Mencionamos a continuación aquellos tratamientos disponibles en España.

2.1. Tratamientos psicoestimulantes.

Son sustancias simpatomiméticas, es decir, agonistas adrenérgicos. La administración de dosis bajas

de psicoestimulantes incrementa el estado de alerta y mejora la atención y concentración. Actualmente, y como fármacos psicoestimulantes, disponemos de metilfenidato, anfetaminas y modafinilo.

El **metilfenidato** es un derivado de la piperidina con una estructura similar a la anfetamina. Sus efectos se deben al bloqueo de los transportadores de la dopamina (DA) y noradrenalina (NA). Se administra por vía oral y se absorbe rápidamente por vía gastrointestinal, atravesando fácilmente la barrera hematoencefálica.

El metilfenidato de liberación inmediata (Rubifen® y Medicebran® en comprimidos de 5, 10 y 20 mg), cuyos efectos duran 4 horas aproximadamente, puede tomarse hasta 3 veces al día. Se recomienda iniciar el tratamiento a dosis de 5 mg en desayuno y comida, e ir incrementando la dosis de 5 a 10 mg por semana, según eficacia y tolerancia, hasta una dosis máxima de 60 mg al día.

El metilfenidato de liberación prolongada (Medikinet® en cápsulas de 5, 10, 20, 30, 40, 50 y 60 mg y Equasym® en cápsulas de 10, 20, 30, 40 y 50 mg;) tiene como objetivo prolongar su acción en una duración aproximadamente de 8 horas. Medikinet y Equasym combinan una proporción de metilfenidato de liberación inmediata con otra parte de liberación prolongada (50:50 y 30:70, respectivamente). Se iniciará el tratamiento a una dosis de 5 mg una o dos veces al día, incrementando la dosis entre 5-10 mg/día a la semana según eficacia y tolerabilidad hasta una dosis máxima de 60 mg/día.

Disponemos de metilfenidato de liberación prolongada controlada vía bomba osmótica (OROS), como Concerta® y Rubicrono® (comprimidos de 18, 27, 36, 54 mg). También contiene una proporción de metilfenidato de liberación inmediata y otra de liberación prolongada OROS 22:78. Se obtiene una mayor duración de los efectos (12 horas aproximadamente). Se recomienda una dosis inicial de 18 mg /día en una única toma, e ir incrementando según eficacia y tolerabilidad hasta una dosis máxima de 54 mg/día.

Si ya se ha iniciado un tratamiento previo con metilfenidato de liberación inmediata, la equivalencia con el metilfenidato de liberación prolongada es la siguiente: 5 mg 3 veces/día equivale a 18 mg/día; 10 mg 3 veces/día a 36 mg/día; 15 mg 3 veces/día a 54 mg/día.

Las **anfetaminas** son agentes adrenérgicos sintéticos cuya actividad sobre los sistemas DA y NA produce su efecto psicoestimulante. Administrado por vía oral, su absorción es rápida a nivel gastrointestinal, y sus efectos aparecen a los 30 minutos aproximadamente. Sus aplicaciones terapéuticas se han desarrollado en el tratamiento del TDAH, narcolepsia y como anorexígeno. En España únicamente se dispone de lisdexanfetamina (Elvanse® en cápsulas de 30, 50 y 70 mg), que mantiene sus efectos durante unas 13 horas aproximadamente. En España se propone como tratamiento de segunda línea del TDAH en niños a partir de 6 años cuando la respuesta al metilfenidato resulta clínicamente inadecuada, por falta de eficacia o efectos secundarios.

El **modafinilo** (Modiodal® en comprimidos de 100 mg) presenta un perfil muy similar al de las anfetaminas, aunque su indicación se restringe al tratamiento de la narcolepsia con o sin cataplejía. Se recomienda dosis inicial de 200 mg/día, e incrementar hasta una dosis máxima de 400 mg/día.

2.2. Tratamientos no psicoestimulantes.

La **atomoxetina** (Strattera® en cápsulas de 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg) es un inhibidor selectivo de la recaptación de NA, con duración de la respuesta de 24 horas. En niños y adolescentes a partir de 6 años y con peso inferior a 70 kg, se recomienda iniciar el tratamiento con 0,5 mg/kg, con una dosis de mantenimiento de 1,2 mg/kg/24 horas. En niños y adolescentes de más de 70 kg y adultos, dosis inicial de 40 mg/día. La dosis máxima se establece en 100 mg/día.

La **clonidina** (Catapresan® en comprimidos de 0,15 mg) es un fármaco indicado como antihipertensivo que estimula los receptores α -adrenérgicos post-sinápticos, que ha demostrado eficacia en el tratamiento del TDAH.

La **guanfacina** (Intuniv® en comprimidos de liberación prolongada de 1, 2, 3 y 4 mg) estimula los receptores α -adrenérgicos post-sinápticos de forma más selectiva que la clonidina, de forma que se obtiene una respuesta eficaz en TDAH con menos efectos secundarios que éste último. Está indicado para el TDAH entre los 6 y los 17 años de edad cuando los psicoestimulantes y atomoxetina no se puedan uti-

lizar por efectos secundarios o mala tolerancia, no sean adecuados o hayan sido ineficaces. Se recomienda una dosis inicial de 1 mg/24 horas, que se podrá incrementar 1 mg/24 h a la semana hasta la dosis de mantenimiento (normalmente entre 0,05 y 0,12 mg/kg/24 h) según respuesta clínica y tolerabilidad. Las dosis máximas varían según peso: entre 34-41,4 kg, 4 mg/24 horas; entre 41,5 kg y 49,4 kg, 5 mg/24 horas; entre 49,5 kg y 58,4 kg, 6 mg/24 horas; y más de 58,5 kg, 7 mg/24 horas.

3. USOS RECOMENDADOS EN NIÑOS Y ADULTOS

Las guías clínicas más relevantes (3) coinciden en seguir la misma línea de actuación, a saber: para niños de 6 años o menos, la primera línea de tratamiento siempre son las intervenciones conductuales, tanto en clase, como a los padres de los pacientes. Y como segunda línea, la intervención farmacológica con metilfenidato.

En niños a partir de 6 años, se recomienda como primera línea la medicación aprobada para TDAH, además de las intervenciones psicoeducativas y conductuales con los padres y los profesores. Algunas de las más importantes guías clínicas a nivel mundial (5) hacen una distinción, dando prioridad a las intervenciones en psicoeducación, y dejando la medicación solo como segunda línea de intervención. Sin embargo, otras dan igual prioridad a la intervención farmacológica y psicoeducativa, pero recomiendan aplicar ambas de inicio.

Por último, en el caso de los adultos, se recomienda como primera línea la medicación aprobada para TDAH, y como segunda línea las intervenciones psicoeducativas y conductuales.

4. EFECTOS ADVERSOS

Como todos los grupos farmacológicos, este también cuenta con efectos adversos que hacen que un porcentaje de pacientes no desdeñable abandone la medicación.

Un conocido metaanálisis (6), puso de relieve que estos fármacos, excepto metilfenidato y atomoxetina en niños y adolescentes, se asocian con abandonos frecuentes de medicación debido a efectos adversos.

Entre los efectos adversos más comunes con los fármacos mencionados (7), encontramos la falta de apetito, los déficits en crecimiento y la ganancia ponderal. Se recomienda por ello, medir la talla cada 6 meses en niños y adolescentes, y el peso cada 3 meses en niños menores de 10 años. En niños mayores de 10 años y adultos, sería recomendable medir el peso cada 6 meses.

Otro efecto adverso relevante es el incremento de cifras de presión arterial y frecuencia cardiaca. Por norma general, no se realizan analíticas ni electrocardiogramas previos a la introducción de la medicación si no están indicados por otro motivo. No obstante, se recomienda medir frecuencia cardiaca y tensión arterial con cada cambio de dosis y cada 6 meses. Si se obtiene alteración en los parámetros, se recomienda disminuir la dosis del fármaco empleado y derivar al especialista.

Un efecto adverso frecuente es el insomnio o sueño no reparador. En este caso es importante comenzar por la introducción de medidas conductuales (higiene del sueño), pero si resultan insuficientes, y la medicación está resultando efectiva, se recomienda disminuir la dosis de estimulante en la pauta de la tarde, cambiar a atomoxetina, o añadir melatonina antes de ir a dormir.

Por otro lado, debemos observar si aparecen tics, o se producen modificaciones en los que el paciente ya sufría. En ambas situaciones, se recomienda reducción de dosis, o cambio a guanfacina (solo en niños de 5 años en adelante), clonidina o atomoxetina.

Por último, como efectos adversos infrecuentes pero graves, encontramos la presencia de convulsiones y de síntomas psicóticos. En ambos casos, si consideramos relación con la introducción de la medicación para TDAH, se debe proceder a su retirada paulatina y a la observación estrecha del paciente.

5. CONCLUSIONES

Los medicamentos indicados en TDAH son eficaces para tratar la reducción de síntomas a corto plazo, y puede que también a largo plazo.

Es importante recordar que, en niños y adolescentes, la intervención con pacientes diagnosticados de TDAH, integra además de la pauta farmacológica, la

psicoterapia (o rehabilitación cognitiva) dirigida al paciente, así como los programas psicoeducativos dirigidos a los padres.

La elección del medicamento se hará de manera individualizada, en función de las características clínicas de cada paciente y de los efectos adversos presentados.

Y, por último, teniendo en cuenta la corta edad de muchos de los pacientes, conviene recordar la importancia de realizar revisiones periódicas de la pauta farmacológica, para adaptar la dosis, tanto a su crecimiento, como a las cambiantes características clínicas.

Referencias

1. Julio Vallejo Ruiloba, Carmen Leal Cercós. Tratado de Psiquiatría. 2a. Vol. II. Barcelona: Ars Medica; 2010. 1902-1904.
2. Sayal K, Prasad V, Daley D, Ford T, Coghill D. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *Lancet Psychiatry*. febrero de 2018;5(2):175-86.
3. Cortese S. Pharmacologic Treatment of Attention Deficit–Hyperactivity Disorder. Ropper AH, editor. *N Engl J Med*. 10 de septiembre de 2020;383(11):1050-6.
4. Moreno Fontiveros Ma Á, Martínez Vera Ma J, Tejada González A, González Igeño V, García Resa O. Actualización en el tratamiento del trastorno del déficit de atención con/sin hiperactividad (TDAH) en Atención Primaria. *Rev Clínica Med Fam*. octubre de 2015;8(3):231-9.
5. Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández Perrone AL, Muñoz Jareño N, Fernández Jaén A. Actualización en el tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención/hiperactividad: lisdexanfetamina y guanfacina de liberación retardada. *Rev Neurol*. 2017;64(S02):1.
6. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2018;5:727-38.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. NICE guideline NG87. March 14, 2018 (<https://www.nice.org.uk/guidance/NG87>).

Impact of covid-19 vaccines in chilean healthcare professionals: a pharmacovigilance and monitoring program at guillermo grant benavente hospital

Marcia Yzoard^{1,2}, Humberto Fierro^{2,6}, Maria-Jose Sanchez³, Ignacio Muñoz⁴, Jose L. Fuentealba-Arcos⁷, Miguel Aguayo⁵, Jorge Fuentealba^{2,6}.

¹Unidad de Farmacia, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción 4070038, Chile.

²Center for Advanced Research on Biomedicine (CIAB-UdeC), Universidad de Concepción, Concepción 4070038, Chile.

³Unidad de Medicina Personal, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción 4070038, Chile.

⁴Tecnologías de la Información y Comunicaciones, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción 4070038, Chile.

⁵Subdirección Médica, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción 4070038, Chile.

⁶Department of Physiology Faculty of Biological Sciences, University of Concepcion, Concepción 4070038, Chile

⁷Dirección de Atención Primaria, Servicio de Salud Metropolitano Central, Ministerio de Salud de Chile.

Corresponding Author: Jorge Fuentealba, Depto. de Fisiología, Facultad de Cs. Biológicas, U. de Concepcion, jorgefuentealba@udec.cl

Resumen

Contexto: La pandemia del COVID-19 es aun una emergencia de salud pública mundial sin una clara resolución. Aunque no hay medicamentos regularmente aprobados por las agencias regulatorias como FDA, o EMA, se dispone de un numero acotado de opciones de inmunización aprobadas para un uso de emergencia. En este sentido, la Agencia Chilena de Medicamentos: Instituto de Salud Pública de Chile (ISP-Ch) aprobó entre diciembre 2020 y marzo 2021, las vacunas de Pfizer-BioNTech, Sinovac, Cansino, y Oxford-AstraZeneca para uso de emergencia, comenzando con un calendario de inmunización que utilizó como criterios de inclusión los grupos de riesgo y las poblaciones altamente expuestas, bajo esta estrategia, el personal de salud, se constituyo en una prioridad de este plan nacional de inmunización.

Metodo: Una muestra de 6617 profesionales de la salud fueron vacunados y monitorizados por el programa de farmacovigilancia del Hospital Regional Guillermo Grant Benavente de la Ciudad de Concepción, durante 3 meses (diciembre 2020- Marzo 2021). 5944 fueron inmunizados con Coronovac™ (Sinovac) y 673 con Comirnaty™ (Pfizer BioNTech). Una aplicación para telefonos inteligentes fue desarrollada por el Servicio de tecnologia de la informacion del Hospital (TICs), donde cada profesional de la salud pudo registrar todos los síntomas experimentados después de la inoculación de la primera y segunda dosis. Una vez realizado el reporte una alerta por email se enviaba automaticamente al programa de farmacovigilancia que evaluaba el reporte y tomaba la decisión de derivar o no al paciente a una atención medica de acuerdo con la severidad de la reacción adversa reportada (moderada o severa). Todos los casos que requirieron asistencia médica, fueron derivados a la equipo de enfermería vía email para el soporte medico

Summary

Background: The COVID-19 pandemic is still a worldwide public health emergency. Although there are no final FDA-approved treatments for Covid-19, a small number of options have been approved for emergency use. The Chilean Agency for Drugs (ISPCh) has approved the vaccines from Pfizer-BioNTech, Sinovac, Cansino, and Oxford-AstraZeneca for emergency use, and the immunization process began in December 2020 following a calendar schedule that outlined criteria for the vaccination of high risk groups and exposed populations. Using this strategy, healthcare professionals were a priority to be vaccinated.

Methods: A sample of 6617 healthcare professionals were vaccinated during a three-month period (December 2020-March 2021); 5944 of them with Coronovac™ (Sinovac) and 673 with Comirnaty™ (Pfizer BioNTech). A smartphone app was developed by the Hospital Information Technology and Communications (TICs) team allowing each professional to register all symptoms that appeared after immunization (first and second doses). When a report was made by a healthcare professional, an email automatically arrived to the Pharmacovigilance team that was evaluated and the decision was made to provide medical support according to the severity of the adverse reaction reported (moderate and severe). All these cases were informed to the Nursing team by an email that also arrived automatically when medical assistance was required, and an appointment was scheduled with a doctor. All reports that involved medical care or assistance were notified to the regulatory authority (Instituto de Salud Publica de Chile). Each case was closed after the determination was made by the pharmacovigilance team and medical staff that the adverse reaction had ended.

correspondiente y fueron reportados a la Autoridad Sanitaria y Regulatoria (ISP-Ch). Cada caso fue cerrado y el paciente dado de alta posterior a la evaluación del equipo médico y de farmacovigilancia.

Resultados: desde Diciembre 2020 a marzo 2021, 13234 vacunas fueron administradas a 6617 profesionales de la salud. Considerando todas las dosis administradas, solo el 2.95% de las persona inmunizadas reportaron alguna reacción adversa (n=380) después de la primera o segunda dosis (2.13% con Coronavac (n= 281) y 0.75% con Pfizer-BioNTech (n= 99)). El grupo etario de mayor incidencia fue entre 20-40 años de edad (n=68 y n=222 inmunizados con Comirnaty y Coronavac, respectivamente); mientras que profesionales de la salud de mayor edad mostraron una mejor tolerancia a ambos tipos de vacunas usadas. Finalmente, los datos revelan que hubo una menor incidencia de reacciones adversas con la segunda dosis de Coronavac respecto de la primera, mientras que con la vacuna de Pfizer-BioNTech hubo mayor incidencia en la segunda dosis que en la primera. No se registraron casos fatales ni casos severos que involucrasen alteraciones sistémicas irreversibles.

Conclusiones: El Esfuerzo científico para luchar contra el COVID-19 ha proveído a la población mundial de un importante número de alternativas aprobadas para uso de emergencia, dos de las cuales han sido usadas masivamente en la población chilena, alcanzando porcentajes de inmunización superiores al 90% de las poblaciones objetivo; en primera instancia grupos de riesgo y poblaciones especiales altamente expuestas. Usando un programa de farmacovigilancia desarrollado por el Hospital Regional Guillermo Grant Benavente y la Universidad de Concepción, se ha demostrado que las dos formulaciones monitorizadas en este estudio, demostraron ser seguras, bien toleradas, con una baja incidencia de efectos secundarios, sin embargo los datos de eficacia, deberán ser estudiados en un estudio de largo plazo; sin embargo los indicadores de la pandemia en Chile, sufrieron una importante caída, y se ha iniciado la tercera dosis o dosis de refuerzo que determinará el fortalecimiento del plan de inmunización desarrollado por la autoridad sanitaria chilena.

Palabras clave

Vacunas COVID-19, COVID-19, SARSCoV-2, Coronavirus, farmacovigilancia.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Results: From December 2020 to March 2021, 13234 vaccine doses were administered to 6617 healthcare professionals. Considering all doses administered, only 2.95% of immunized healthcare professionals reported some adverse reaction (n=380) after the 1st or 2nd doses (2.13% with the Coronavac (n= 281) and 0.75% with the Pfizer-BioNTech vaccine (n= 99)). The more prevalent age group that reported adverse reactions were younger professionals between 20-40 years old (n=68 and n=222 immunized with Comirnaty and Coronavac, respectively); while older professionals demonstrated a higher tolerance to both types of vaccines used. Finally, the data revealed that there was a low incidence for an adverse reaction to the second dose with the Coronavac vaccine, whereas the Pfizer-BioNTech vaccine had a higher incidence for adverse reactions with the second dose. No fatalities, severe cases, or irreversible systemic alterations were reported in the period studied.

Conclusion: The scientific effort to fight COVID-19 has provided the world with four recent approved vaccines to use under emergency use, and two of them have been massively applied to the Chilean population; in the first instance to healthcare professionals and then to high risk groups like elderly people. Using the pharmacovigilance program developed by the Hospital Guillermo Grant Benavente in collaboration with the Universidad de Concepcion, it has been demonstrated that these two vaccines are safe, well tolerated, and have a low incidence of adverse reactions, mainly mild to moderate. Data about efficacy and reinforcing doses need to be evaluated in future studies.

Key words

COVID-19 vaccines; COVID-19; SARSCoV-2; Coronavirus; Pharmacovigilance.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

RESEARCH IN CONTEXT

Evidence before this study

The COVID-19 pandemic is still in progress and vaccine studies continue to be conducted, thus information about the impact of vaccination programs are still being collected. Partial reports are continuously released to check the efficacy and safety of the different vaccine types, but little is known about the adverse reaction (AR) of the general population to the vaccines being used in the national immunization programs. All related data has been provided by clinical trials with controlled populations. We developed a pharmacovigilance program to monitor the incidence of AR in healthcare professionals to evaluate the impact of two vaccines in the general population.

Added value of this study

This study provides the first evidence about the incidence and severity of AR in healthcare professionals from a Chilean hospital. We characterized the sample population, examined AR after the first and second doses, and made a general evaluation about tolerance to the Comirnaty and Coronavac vaccines. The current study provides important information about the impact of the vaccines on the general population and provides medical support teams with a better understanding of the immunization process and how to manage AR that arise in the vaccinated population.

Implication of all available evidence

Several vaccination programs throughout the world have described the incidence of serious adverse effects related to the use of some vaccines. The impact of the vaccines for use in Latin America has not been thoroughly evaluated, thus a systematic approach to examine the vaccination process and the efficacy of the formulation of those vaccines need to be analyzed and communicated to the authorities and general population in order to confer confidence in the vaccination process. Therefore, the aim of this study was to provide data about the vaccination process in healthcare professionals from Guillermo Grant Benavente Hospital in Concepcion, Chile, in order to provide adequate information to make informed decisions about vaccine use and safety measures in a Latin American population.

INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic is still a worldwide public health emergency caused by Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) that produces a severe, acute respiratory syndrome. This syndrome causes pneumonia, respiratory failure, and encephalopathy thereby making it lethal. Coronaviruses cross the blood-brain barrier with a significant risk to the CNS^{1,2} All these clinical manifestations represent a substantial mortality rate, especially for risk groups that have preexisting health conditions, older adults, and healthcare professionals and front line workers who are highly exposed to COVID-19. Thus, global efforts are focused on developing safe and effective vaccines as a real alternative to fight the pandemic. Throughout history, vaccines have played an important role in disease control and improving public health, for instance, the discovery of the smallpox vaccine by Edward Jenner in 1796, and later when Louis Pasteur showed that disease could be prevented by infecting humans with weakened rabies germs³. Since then, vaccines have been effective in reducing the incidence rate of several infections. There has been a rapid development in COVID-19 vaccines during the pandemic to protect the health of millions of people around the world. Although there are no final FDA-approved treatments for Covid-19, a small number of options have been approved for emergency use. The Chilean Agency for Drugs (ISPCh) has approved the vaccines from Pfizer-BioNTech, Sinovac, Cansino, and Oxford-AstraZeneca for emergency use. The immunization process began in December 2020 following a calendar schedule that outlined criteria for the vaccination of high-risk groups and exposed populations. Using this strategy, healthcare professionals were a priority to be vaccinated. We followed the recommendation by PAHO (Pan American Health Organization) for Passive surveillance of Adverse Events Following Immunization (AEFI) which constitutes a fundamental pillar to identify and investigate events subsequent to the introduction of new vaccines.

The pharmacovigilance program is the most important tool to evaluate the global exposure of the general population to vaccines and provides important data for decision making regarding protocols and evaluating the incorporation of new population groups into the immunization program (e.g. pregnant and lactating women, adolescents <18, and children). A strong and active pharmacovigilance program at Guillermo Grant Benavente Hospital in Concepcion, Chile (the largest hospital in the south of Chile) followed and monitored all events associated to the immunization of healthcare professionals that included physicians, nurses, pharmacists, biochemists, and technicians. Adverse reactions (AR) were documented using an informatics system and subsequent clinical actions were implemented according to the severity of the adverse reaction reported.

RESULTS

Between December 2020 and March 2021, a total of 6617 healthcare professionals from Guillermo Grant Benavente Hospital were immunized with two doses of the two vaccines approved by the Chilean regulatory authority (Instituto de Salud Pública de Chile) of which 5944 (89.8%) were immunized with Coronavac (CV, Sinovac Laboratories) and 673 (10.2%) with Pfizer BioNTech (PB). Of the total population vaccinated with PB (n=673), the gender distribution was 40.8% (n=275) male and 59.1% (n=398) female; whereas the gender population for the CV vaccination was 32.9% (n=1961) male and 67.1% (n=3983) female. For both vaccination groups, females made up the largest percentage (Figure 1A). To evaluate

the impact of the vaccination process on healthcare professionals, adverse reaction (AR) was voluntarily reported to the pharmacovigilance team through a smartphone app and analyzed according to the criteria used in the literature for local and systemic events⁴. From the total doses administered (n=13234), the number of reports for AR after administration of the first or second doses were 380 which represented 2.87% of the total doses administered (Figure 1B). These reports represented any AR described by the vaccinated subjects. From these total events reported, 0.75% (n=99) were associated to the PB group, while 2.12% (n=281) were related to the CV group (Figure 1C); representing 7.4 % and 2.4 % of the total AR, respectively, in relation to the total doses administered (Figure 1D).

Figure 1. General data of immunized healthcare professionals. (A) Participation of subjects disaggregated by gender (men and women) and by type of vaccine PB (n=673, white bars) and CV (n=5944, black bars). (B) Total percentage of AR observed from both vaccinated groups. (C) Total AR reports for the group vaccinated with PB (n=99, white bar) and CV (n=281, black bar). (D) Percentage of AR reported in C, in relation to total doses administered by type of vaccine PB (n=7.4%, white bar) and CV (n=2.4%, black bar).

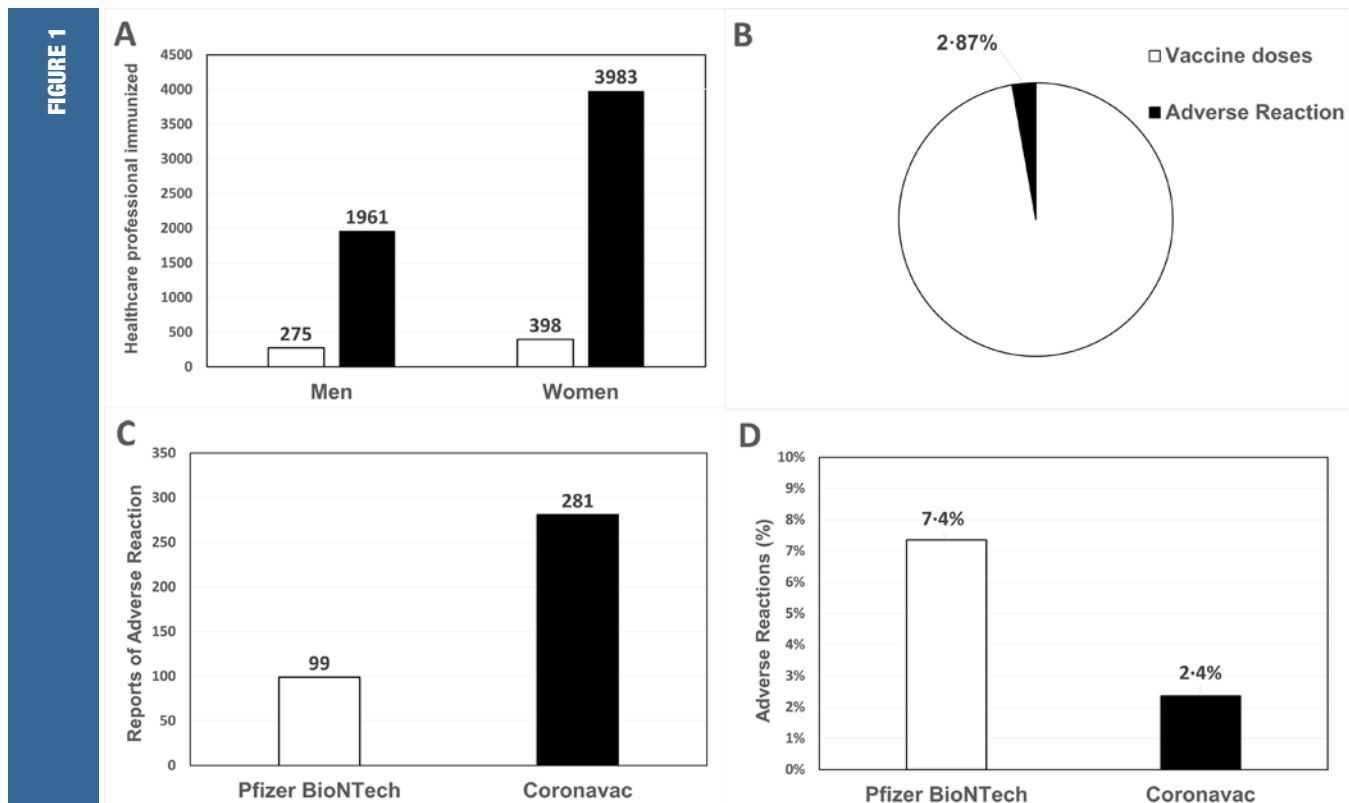


Figure 2. Incidence of AR according to gender. (A) Disaggregation of AR reports according to the gender of participants immunized with PB (n=99, white bar) or CV (n=281, black bar). (B) Percentage of AR from the total reports disaggregated by gender (men and women) and vaccine PB (white bar) or CV (black bar), respectively.

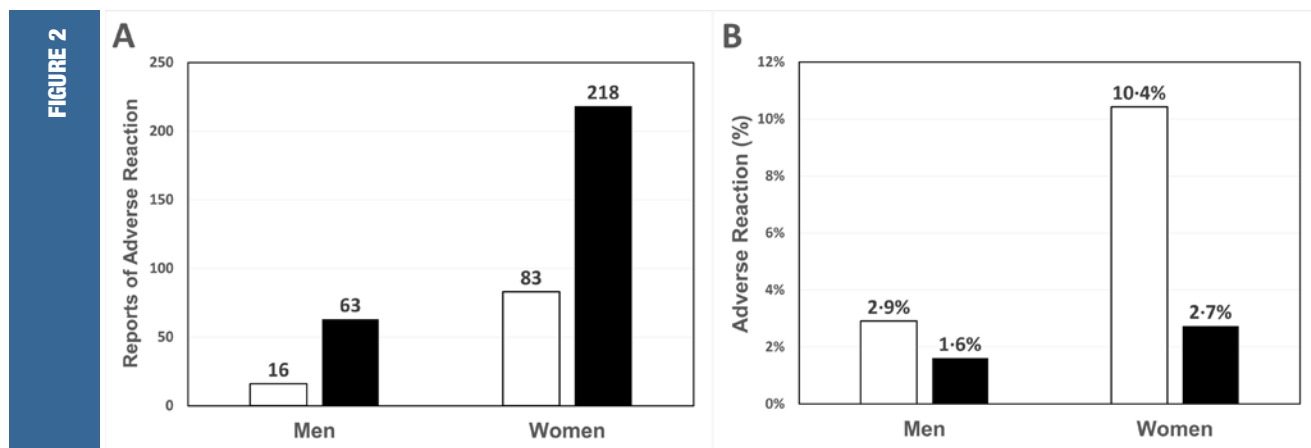
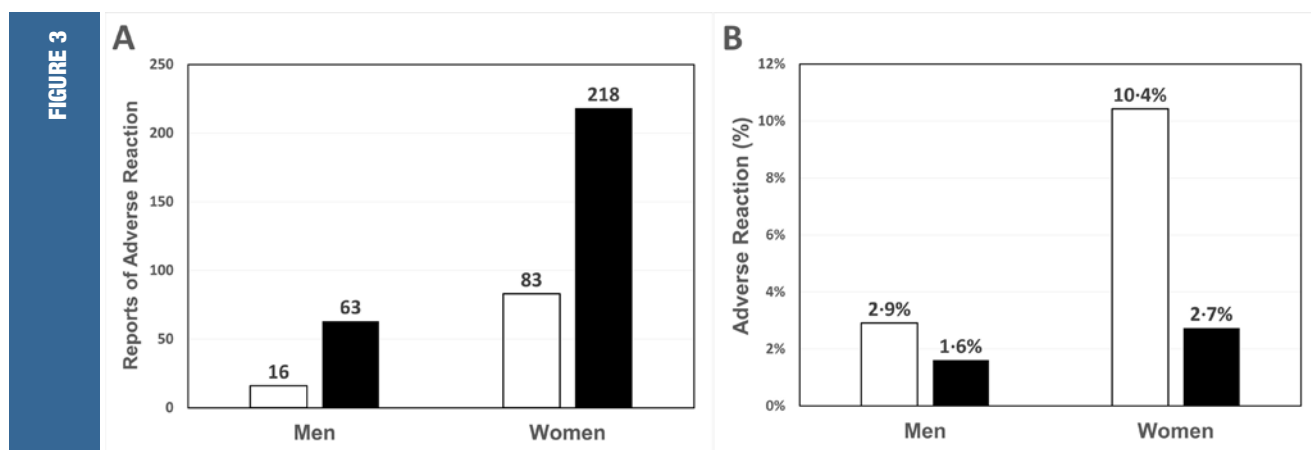


Figure 3. Age related reports of AR. (A) Total report of vaccinated subjects disaggregated by age range and vaccine type: PB (n=99, white bar) or CV (n=281, black bar), respectively. (B) Total reports of AR disaggregated by degree of severity (mild to moderate).

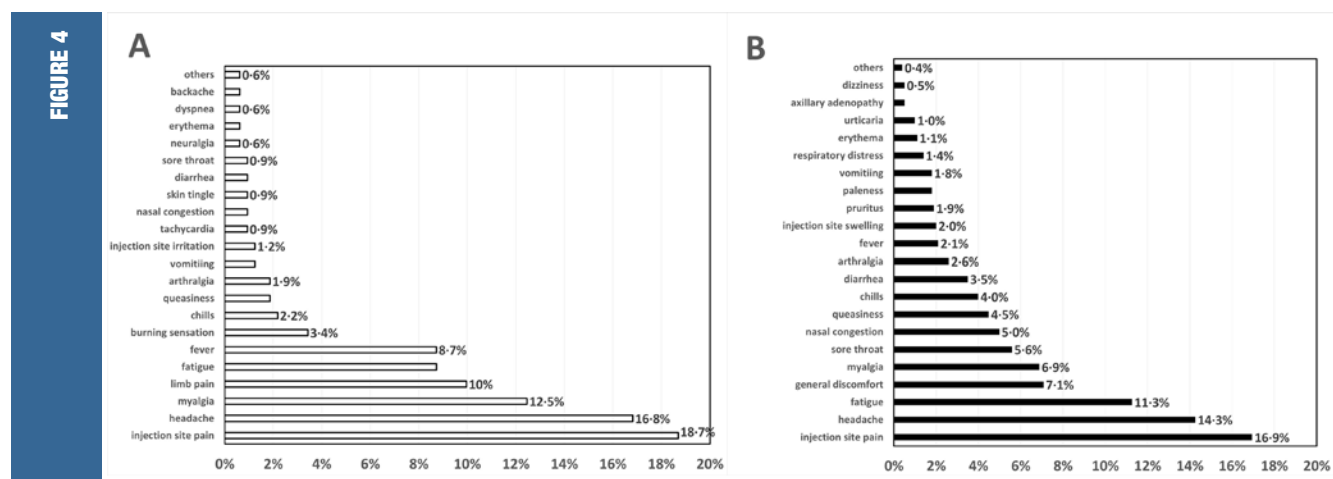


In order to identify the incidence of AR according to population gender, a disaggregation of all the data showed that the higher prevalence of AR was in women, with 0.62% (n=83) and 1.64% (n=218) for PB and CV vaccines, respectively (Figure 2A). On the other hand, the prevalence of AR in men was only 0.12% (n=16) and 0.47% (n=63) for PB and CV vaccines, respectively (Figure 2A). Comparatively, the incidence of AR from the total number reported was higher in the PB group as compared to the CV group, and women had a higher incidence of AR in both vaccine groups (10.4% and 2.7% for PB and CV, respectively (Figure 2B).

Data on the age distribution within the studied population demonstrated that AR events occurred more often in younger people than older ones (Figure 3A). The graph in figure 3A shows that healthcare profes-

sionals between 20-40 years old represented 1.68% (n= 222) and 0.51% (n= 68) for the CV and PB vaccines, respectively, whereas only 4 subjects over 60 years of age reported AR with the CV vaccine. The high tolerance of older subjects is quite interesting and this should be studied further since it could be indicative of more tolerability, or less capacity of the immunological system to generate any response to the vaccine and will need to be correlated with a study on antibody levels. The notification of AR between the first dose (n= 31) of PB and the second dose (n= 68) showed a marked increase, as well as in the degree of severity of the events from mild to moderate (Figure 3B). According to the literature ⁴⁻⁶, the population that was immunized with the CV vaccine had a decrease in AR reports between the first dose (n= 197) and the second dose (n= 86).

Figure 4. Global report of AR. Percentage of several AR reported to Pharmacovigilance for the PB vaccine (A) and the CV vaccine (B).



In order to know the type of AR reported by the healthcare professionals, the report form included most frequent types of AR reported in the literature to be chosen by the subjects according to their personal experience in the vaccination process. For both population groups vaccinated with CV and PB, the most frequent AR reported were injection site pain and headache (16.9% and 14.3% for CV, and 18.7% and 16.8% for PB respectively); while less frequent AR were dyspnea and neuralgia in the PB group, and urticaria and dizziness in the CV group (Figure 4A,B). Other AR mentioned were: swelling, lipothymia, dysphonia, cellulitis, hypotension, hypertension, drowsiness, cough, asthenia, polydipsia, sweating, facial edema, erythema, vertigo, facial paralysis, facial tingling, loss of taste, chest pain, conjunctivitis, photophobia, earache, gait disorder, and petechiae.

DISCUSSION

The global scientific effort to fight COVID-19 has provided the world with four recent approved vaccines to use under emergency use, and two of them have been massively applied to the Chilean population; in the first instance to healthcare professionals and then to high-risk groups like elderly people. Using the pharmacovigilance program developed by the Hospital Guillermo Grant Benavente in collaboration with the Universidad de Concepcion, it has been demonstrated that these two vaccines are safe, well tolerated, and have a low incidence of AR, mainly in the mild to moderate levels. We found that the most prevalent systemic AR including headache

and fatigue also agreed with other reports from countries like UK, where one of the vaccines analyzed here was also used (PB) ⁷. Although AR were more prevalent in women than in men, older people were more tolerant, and the second doses were tolerated better than the first. Although other studies have examined COVID-19 vaccine effects in the general population, this is the first study that evaluates the effects of two vaccines in Chilean healthcare professionals, the main risk-population that fight against the virus. Our data demonstrate that short-term AR for both vaccines used are low in frequency, mild in severity, and short-lived. Younger, professional women had a higher frequency of AR according with clinical trials and epidemiologic reports published in the last months ⁷, and a lower frequency for the second dose as compared to data reported by Monin et al. ⁸. Data about long term efficacy and reinforcing doses need to be evaluated in future studies. In the context of the global pandemic that we are experiencing, vaccines represent an important tool to fight against SARCoV-2. Furthermore, the main dilemma about the use of these vaccines related with their safety has not been a critical point, and all local and systemic AR have been events that can be managed with simple clinical approaches and safe drugs like NSAIDs. Our findings, is the first evidence that demonstrate that the PB and CV vaccines approved in Chile to be used under emergency criteria are safe, and the incidence of AR in healthcare professionals exposed to these two vaccines is very low, according to global reports from clinical trials. In summary, the exposure of first line workers to vaccine immunization appears to be safe and has a low rate of AR. Additionally, having a strong pharmacovigilance program with the main objective to monitor the immunization process and supervise the care of health personnel is of utmost importance.

Referencias

1. Conde Cardona G, Quintana Pajaro LD, Quintero Marzola ID, Ramos Villegas Y, Moscote Salazar LR. Neurotropism of SARS-CoV 2: Mechanisms and manifestations. *J Neurol Sci* 2020; **412**: 116824.
2. Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005; **202**(3): 415-24.
3. Hajj Hussein I, Chams N, Chams S, et al. Vaccines Through Centuries: Major Cornerstones of Global Health. *Front Public Health* 2015; **3**: 269.
4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; **383**(27): 2603-15.
5. Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2021; **21**(1): 39-51.
6. Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021; **21**(2): 181-92.
7. Menni C, Klaser K, May A, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis* 2021.
8. Monin L, Laing AG, Munoz-Ruiz M, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2021.

Mantenimiento de la pérdida de peso con ejercicio, liraglutida o ambas combinadas

Raúl Parra Garcés.

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa.

Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, Svane MS, Bandholm T, Bojsen-Møller KN, Blond MB, Jensen JB, Stallknecht BM, Holst JJ, Madsbad S, Torekov SS. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. N Engl J Med. 2021 May 6;384(18):1719-1730. doi: 10.1056/NEJMoa2028198. PMID: 33951361.

La prevalencia de la obesidad está en aumento, con los efectos negativos que esto tiene sobre la salud. Una disminución del peso corporal entre 3 y 5% se ha asociado con una reducción de los factores de riesgo asociados a la obesidad, aunque una pérdida de peso mayor, entre 5 y 15% del peso inicial, es recomendado para pacientes con comorbilidades, obesidad mórbida o ambos. Sin embargo, la recuperación del peso ocurre frecuentemente a menos que se siga un programa estructurado de mantenimiento de peso.

La liraglutida es un análogo humano del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), usado en el tratamiento de la obesidad porque induce pérdida de peso y mantiene la pérdida de peso al menos durante un año, principalmente a través de la inhibición del apetito.

La liraglutida se une al receptor de GLP-1 (GLP-1R) y lo activa. El GLP-1 es un regulador fisiológico del apetito y de la ingesta de alimentos, pero el mecanismo de acción exacto no está completamente conocido. En estudios llevados a cabo con animales, la administración periférica de liraglutida supuso la absorción en regiones específicas del cerebro implicadas en la regulación del apetito, donde la liraglutida, a través de la activación específica de GLP-1R, aumentó la saciedad y redujo las señales de hambre principales que permitieron perder peso.

Contribuye, además, a reducir el peso corporal en humanos principalmente a través de la pérdida de materia grasa con reducciones relativas de grasa visceral que son mayores que la pérdida de grasa subcutánea. Regula el apetito porque aumenta la sensación de plenitud y saciedad, a la vez que reduce la sensación de hambre y el posible consumo de alimentos, lo que conduciría a una reducción en la ingesta de alimentos. En comparación con el placebo, la liraglutida no incrementa el gasto de energía.

La liraglutida estimula la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón de forma glucosa-dependiente, lo que reduce la glucosa en ayunas y posprandial. El efecto hipoglucemiante es mayor en pacientes con prediabetes y diabetes que en los pacientes con normogluceemia. Los ensayos clínicos sugieren que la liraglutida mejora y mantiene la función de las células beta según la relación proinsulina/insulina. (1)

La elección de la estrategia más adecuada para el mantenimiento de una pérdida de peso saludable sigue siendo una pregunta abierta. El objetivo de este estudio fue investigar la eficacia de 1 año de tratamiento con un programa de ejercicio de moderado a vigoroso, liraglutida a una dosis de 3mg al día, o la combinación de ejercicio y liraglutida, comparados con placebo, para el mantenimiento de la pérdida de peso inducida por una dieta hipocalórica. (2)

Métodos

Diseño del estudio

El estudio aleatorizado, controlado con placebo, se realizó en el Hospital Hvidovre y la Universidad de Copenhague, Dinamarca. Los participantes siguieron una dieta baja en calorías de 800kcal al día (Cambridge Weight Plan) por 8 semanas. Todos los participantes que perdieron al menos 5% de su peso inicial fueron asignados aleatoriamente, en un ratio 1:1:1:1, a una de las siguientes estrategias de tratamiento durante 1 año: ejercicio más placebo (grupo ejercicio), liraglutida más actividad física habitual (grupo liraglutida), ejercicio más liraglutida (grupo combinado), o placebo más actividad física habitual (grupo placebo). La aleatorización fue estratificada de acuerdo con el sexo y la edad (<40 años vs. >40 años de edad).

Los participantes, asesores e investigadores eran ciegos para la asignación de liraglutida o placebo. Para facilitar el mantenimiento de la pérdida de peso posterior a la aleatorización, todos los participantes debían asistir a 12 consultas individuales que incluían la medición del peso corporal y un soporte nutricional de acuerdo con las recomendaciones dietéticas para la pérdida de peso de las autoridades danesas.

Participantes

Los participantes fueron adultos entre 18 y 65 años, con obesidad (índice de masa corporal [IMC] 32 a 43). La diabetes (tipo 1 o 2) fue un criterio mayor de exclusión.

Intervenciones

La liraglutida o placebo de aspecto similar fueron inyectados por vía subcutánea, iniciando a una dosis de 0.6mg al día, e incrementos de 0.6mg por día, con supervisión semanal; la dosis objetivo fue 3mg al día.

Objetivos

El objetivo primario fue un cambio en el peso corporal (en kilogramos) desde la aleatorización hasta la semana 52 de seguimiento. El objetivo secundario fue el cambio en el porcentaje de grasa corporal, desde la aleatorización hasta la semana 52.

Análisis estadístico

El análisis se realizó según intención de tratar.

Resultados

Población

El ensayo se realizó desde agosto 2016 a noviembre 2019. Un total de 215 participantes iniciaron una dieta hipocalórica, de los cuales 195 perdieron al menos 5% de su peso corporal basal. Durante 8 semanas de dieta hipocalórica, los participantes perdieron una media de 13.1kg (intervalo de confianza [IC] 95%, 12.4-13.7), lo que era equivalente a un 12% de peso corporal. Estos 195 participantes se sometieron a aleatorización. Un total de 166 participantes (85%) acudieron a la visita de revisión en la semana 52, incluyendo: 40 de 48 (83%) en el grupo ejercicio, 41 de 49 (84%) en el grupo liraglutida, 45 de 49 (92%) en el grupo combinado, y 40 de 49 (82%) en el grupo placebo.

Mantenimiento de la pérdida de peso a 1 año

Adherencia a las intervenciones

La duración media del ejercicio semanal fue 118±74 minutos a una intensidad de 78±4% de la frecuencia cardíaca máxima en el grupo ejercicio y de 111±73 minutos a una intensidad de 79±5% de frecuencia cardíaca máxima en el grupo combinado, que correspondía con una adherencia de 119±70% y 113±71%, respectivamente, del volumen de ejercicio recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La dosis media de liraglutida fue 2.8±0.4mg al día en el grupo liraglutida, y 2.8±0.7mg en el grupo combinado.

Peso y porcentaje de grasa corporal

Después de una dieta hipocalórica, los participantes consiguieron una disminución adicional del peso corporal de una media de -3.4kg en el grupo combinado, pero un incremento medio de +6.1kg en el grupo placebo, resultando en una diferencia de tratamiento de -9.5kg (IC 95% -13.1 a -5.9; P<0.001). La pérdida de peso inicial se mantuvo en el grupo ejercicio, con un efecto del tratamiento comparado con placebo de

-4.1kg (IC 95% -7.8 a -0.4; P=0.03). El tratamiento con liraglutida también resultó en el mantenimiento de la pérdida de peso inicial, con un efecto del tratamiento comparado con placebo de -6.8kg (IC 95% -10.4 a -3.1; P<0.001). En el grupo combinado, el efecto del tratamiento comparado con placebo de -5.4kg (IC 95% -9.0 a -1.7; P=0.004), y el efecto del tratamiento comparado con liraglutida fue de -2.7kg (IC 95% -6.3 a -0.8; P=0.13).

La media de pérdida de peso desde antes de la dieta hipocalórica hasta el final del ensayo fue de 15.7% de peso corporal basal en el grupo combinado, 10.9% en el grupo ejercicio, 13.4% en el grupo liraglutida, y 6.7% en el grupo placebo.

El porcentaje de grasa corporal adicional reducido en el grupo combinado fue de -1.7% (IC 95%, -3.2 a 0.2) comparado con el grupo ejercicio (P=0.02), y -1.9% (IC 95%, -3.3 a -0.5) comparado con el grupo liraglutida (P=0.009).

El ejercicio y la estrategia combinada fueron asociados con el mantenimiento de la mejoría inicial en la percepción del estado general de salud en los participantes, que no se observó con placebo o liraglutida.

Seguridad

En al menos 10% de los participantes se registraron efectos adversos. Eventos gastrointestinales, pérdida de apetito y mareos fueron los más frecuente reportados entre los que recibieron liraglutida (grupo liraglutida y grupo combinado). Colelitiasis y palpitaciones fueron los dos eventos adversos más importantes reportados también el grupo liraglutida. Después de 1 año, el tratamiento con liraglutida solo fue asociado con incremento de la frecuencia cardiaca basal. La incidencia de otros efectos adversos fue similar entre todos los grupos del ensayo.

Discusión

Todos los grupos de tratamiento activo disminuyeron el peso y el porcentaje de grasa corporal después de 1 año, comparado con el aumento en estos parámetros observado en el grupo placebo. La estrategia combinada redujo el peso y grasa corporales aproximadamente el doble de lo que se logró con las estra-

tegias únicas, además de estar asociado a beneficios adicionales como mejoría de la hemoglobina glicada, sensibilidad a la insulina, capacidad cardiorrespiratoria, funcionamiento físico, y bienestar emocional.

Una reducción del peso total fue similar al 15% observado después de 68 semanas de tratamiento con semaglutida (otro análogo humano del péptido-1 similar al glucagón [GLP-1]), administrado por vía subcutánea a una dosis de 2.4mg semanal como adición a cambios en el estilo de vida (Actualmente no está aprobado por ninguna agencia gubernamental a estas dosis para esta indicación). (3) En este ensayo, los participantes del grupo placebo recuperaron, en promedio, 6.1kg, que fue el equivalente a 45% del peso que habían perdido inicialmente. Esto demuestra la importancia de implementar un tratamiento estructurado después de la pérdida de peso. El ejercicio fue asociado con mejoría de la capacidad cardiorrespiratoria, aumento de la masa muscular, y prevención de la ganancia de 4kg de grasa corporal.

El tratamiento con liraglutida resultó en el mantenimiento de la pérdida de peso inicial, con un efecto del tratamiento comparado con placebo de -6.8kg, que es similar a los resultados de estudios previos, (4-6) y fue además asociado con pérdida de masa grasa. La combinación de ejercicio con liraglutida fue asociada con pérdida de masa grasa y reducción en la circunferencia de la cintura que fue aproximadamente el doble de lo observado con cada tratamiento individual.

Ambos, el grupo liraglutida y el grupo combinado lograron reducciones adicionales del nivel de hemoglobina glicada, lo que podría ser considerado como disminución del riesgo de nueva aparición de diabetes. Por el contrario, el grupo ejercicio y el grupo combinado presentaron un incremento de la capacidad cardiorrespiratoria de los participantes a una magnitud que fue asociada a una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular y todas las causas de mortalidad. Además, estas estrategias mantuvieron también la salud general.

El porcentaje de participantes que completó el ensayo fue elevado en todos los grupos (82 a 92%), siendo el más alto en el grupo combinado. Solo el grupo combinado fue asociado con mejoría de la sensibilidad a la insulina y la capacidad física comparado con placebo.

Las limitaciones de este ensayo incluyen el hecho de que los resultados pueden no ser generalizables a personas mayores (>65 años), obesidad mórbida mayor de IMC>43, comorbilidades (diabetes), y personas con poca adherencia programas de ejercicio de intensidad moderada a intensa.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Saxenda. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115992003/FT_115992003.html
2. Tomado y adaptado de: Lundgren J, Janus C, Jensen SBK, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *NEJM* 2021; 384:18
3. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989.
4. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009;374: 1606-16.
5. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.
6. Iepsen EW, Zhang J, Thomsen HS, et al. Patients with obesity caused by melanocortin-4 receptor mutations can be treated with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Cell Metab* 2018;28(1):23-32.e3. 24. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1443-51.

Utilización de casos clínicos en farmacología para mejorar las habilidades y actitudes en el consejo farmacéutico del estudiante de Farmacia

Dolors Puigoriol-Illamola, Christian Griñán-Ferré, Núria Roglans, Marcel·lí Carbó, Manuel Vázquez-Carrera, Marta Alegret, Mercè Pallàs.

Departamento de Farmacología, Toxicología y Química Terapéutica. Grupo de Innovación Docente ORFILA. Unidad de Farmacología. Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universidad de Barcelona. Av. Joan XXIII 27-31, 08028, Barcelona (SPAIN).

El estudio de la Farmacología es esencial para formar a los futuros profesionales del medicamento en el grado de Farmacia. Sin embargo, la Farmacología es una materia muy extensa que exige un alto grado no solo de aprendizaje, sino de comprensión y capacidad de integración. Todos estos procesos de enseñanza-aprendizaje requieren, además de dedicación, un grado de motivación elevado por parte del estudiante. Por este motivo, en la asignatura Farmacología y Terapéutica II del grado de Farmacia de la Universidad de Barcelona, se utilizan estrategias de aprendizaje activo con la finalidad de aumentar la motivación del estudiante y, en consecuencia, su aprendizaje.

Resumen

La Farmacología es una de las materias esenciales para el futuro profesional farmacéutico. El uso de casos clínicos para ilustrar contenido teórico es una buena práctica para incrementar el aprendizaje. No obstante, en nuestro contexto habíamos evidenciado que la asistencia a clase y la participación en la resolución de casos clínicos de la asignatura Farmacología y Terapéutica II había disminuido. En consecuencia, decidimos potenciar el aprendizaje activo en los seminarios empleando dos estrategias docentes distintas: aprendizaje basado en problemas (a través de la resolución de casos clínicos) y aprendizaje-servicio (elaboración de una infografía). Algunos grupos de estudiantes prepararon el caso y durante su presentación en el aula el profesor adoptó el rol de moderador. Esta estrategia metodológica mostró resultados positivos para ambos, estudiantes y profesores, ya que los profesores recibieron retroalimentación positiva de esta actividad, la asistencia a las sesiones se incrementó, y las notas de los estudiantes fueron mejores comparadas con las de los estudiantes de años anteriores que trabajaron de forma tradicional. En conclusión, fomentar la participación del alumnado en la resolución y presentación de casos clínicos aumentó la motivación de los estudiantes, su aprendizaje y les permitió desarrollar habilidades profesionales relacionadas con el consejo farmacéutico.

Palabras clave

Farmacología, casos clínicos, aprendizaje servicio, aprendizaje basado en problemas, consejo farmacéutico, habilidades.

Summary

Pharmacology is one of the essential subjects for the future pharmaceutical professional. The use of clinical cases to illustrate theoretical content is a good practice to increase the teaching-learning process. However, in our context, we evidenced that class attendance and participation in the resolution of clinical cases of the Pharmacology and Therapeutics II course had decreased. Consequently, we decided to promote active learning in the seminars using two different teaching strategies: problem-based learning (through solving clinical cases) and service-learning (infographic delivery). Some groups of students prepared the resolution of the case and exposed it to their peers, where the teacher assumed the role of moderator. This methodological strategy showed positive results for both students and teachers, since we received positive feedback on this activity, attendance at sessions increased, and students' grades were better compared to those of students from previous years that worked in a traditional way. In conclusion, encouraging the participation of students in the resolution and presentation of clinical cases, increased the motivation and learning of the students and allowed them to develop professional skills related to pharmaceutical advice.

Key words

Pharmacology, clinical case reports, service learning, problem-based learning, pharmaceutical advice, skills.

1. INTRODUCCIÓN

La Farmacología constituye una materia esencial para el graduado en Farmacia, tanto en la práctica farmacéutica en la oficina de Farmacia como en otros entornos profesionales (Vallance et al., 2006). Un buen aprendizaje y consolidación de esta materia es necesario para la comprensión de la Terapéutica, asimismo fundamental en el trabajo de un farmacéutico (Dutta, 2016; Thomas et al., 2016). Sin embargo, la enseñanza de la Farmacología conlleva el aprendizaje de gran cantidad de información en un período de tiempo bastante corto (Boschmans et al., 2014) y este hecho se percibe, en ocasiones, como abrumador para el estudiante, llevando a la desmotivación y consecuentemente, a la decepción y el abandono (Thomas et al., 2016).

Por ello, en la enseñanza de la Farmacología en el grado de Farmacia de la Universidad de Barcelona, se utiliza la resolución de casos clínicos, con la finalidad de mejorar la motivación y el aprendizaje de los estudiantes. En este tipo de actividad el estudiante se encuentra en el centro del proceso de aprendizaje, lo que significa empoderar al alumno y darle la opción de poder elegir, proponer y actuar sobre su propio aprendizaje, permitiendo el desarrollo de habilidades de toma de decisiones y ejecución (Pane et al., 2017). No obstante, detectamos que, en estas clases, que se habían planteado como espacios de debate, resolución de problemas y de dudas de temas relacionados con la Farmacología y la Terapéutica, la asistencia era muy baja, en comparación con las clases teóricas, y la participación de los estudiantes era escasa. Por otro lado, los resultados de una encuesta realizada a los estudiantes mostraron que éstos consideraban los casos clínicos como importantes y necesarios para su aprendizaje, aunque reconocían que no dedicaban mucho tiempo a prepararlos y resolverlos de manera autónoma porque confiaban en que dispondrían de la solución fueran o no a clase.

Analizando los datos, determinamos que había varios factores que podrían contribuir a esta falta de interés en asistir a las clases (denominadas seminarios):

- Los alumnos tenían la impresión equivocada de que la resolución de los casos clínicos en las clases de seminarios no tiene la misma importancia que las clases magistrales
- Los alumnos disponían de apuntes con la resolución de los casos que obtenían de alumnos de cursos anteriores o de plataformas de venta de apuntes.

Por tanto, los estudiantes tenían acceso a la resolución del caso sin necesidad de preparar el mismo o de asistir a clase, evitando así su implicación en el

proceso de aprendizaje.

Este análisis llevó al equipo docente a plantear cambios en la estrategia de desarrollo de los seminarios para mejorar el proceso de enseñanza-aprendizaje. Para ello, se revisaron ampliamente varias estrategias para mejorar la comprensión y el aprendizaje de la Farmacología por parte del estudiante. Por un lado, se evaluaron diferentes técnicas de revisión y recuperación de conceptos, como juegos de mesa educativos, crucigramas, actividades de entorno virtual 3-D, módulos de aprendizaje activo online, la estrategia de "Primers", o el aprendizaje basado en problemas (ABP), entre otros (Shah et al., 2010; Brown et al., 2011; Richardson et al., 2013; Boschmans et al., 2014; Jones et al., 2015; Dutta, 2016; Thomas et al., 2016).

Una de las numerosas estrategias de aprendizaje activo en ciencias de la salud, es el trabajo de casos clínicos en forma de ABP, que buscan estimular la capacidad de reflexionar del alumno acerca de la historia clínica y medicación que toma un paciente, evaluar la necesidad de la medicación prescrita, validar la pauta posológica e identificar interacciones medicamentosas y efectos adversos, entre otros aspectos. Está ampliamente establecido que el uso de casos clínicos para ilustrar los contenidos teóricos se considera una buena práctica para aumentar la calidad del proceso de enseñanza-aprendizaje (Michel et al., 2002; Zgheib et al., 2010; Liu et al., 2019). A pesar de los beneficios de fomentar la motivación y el rendimiento, algunos profesores siguen siendo escépticos sobre si el ABP es adecuado para transmitir los numerosos datos que los estudiantes deben memorizar sobre los fármacos y su aplicación en terapéutica (Michel et al., 2002; Liu et al., 2019). Sin embargo, varias publicaciones que comparan la metodología ABP con el aprendizaje convencional basado en clases magistrales dentro de los cursos de Farmacología General muestran que los estudiantes que han desarrollado sus estudios mediante ABP tienen al menos el mismo éxito en las pruebas estandarizadas, pero disfrutaban de su aprendizaje en mayor medida que los estudiantes LBL (Antephol et al., 1999; Michel et al., 2002).

Por otro lado, la combinación de ABP con el trabajo en equipo colaborativo se ha descrito como una estrategia innovadora para mejorar el rendimiento de los estudiantes. Schmutz y col. (2019) analizaron y compararon diferentes trabajos individuales y en equipo, concluyendo que se deben enfatizar los enfoques educativos que fomentan el trabajo en pequeños grupos, ya que es beneficioso para el aprendizaje de los estudiantes y, por tanto, para el rendimiento. Asimismo, ligar el aprendizaje con su aplicación práctica en la sociedad, la estrategia denominada aprendizaje-servicio (AS) ha ganado reconocimiento como modelo pedagógico en la educación superior con un gran potencial para el desarrollo académico, cívico y

profesional de los estudiantes (Mason et al., 2019). Esta metodología docente consiste en relacionar los objetivos de aprendizaje con el servicio a la comunidad para brindar una experiencia de aprendizaje pragmática y progresiva a la vez que se satisfacen las necesidades de la sociedad, acercando el futuro profesional a las aulas (Schlesselman et al., 2015; Mason et al., 2019; Elmhurst University, 2019).

Finalmente, se consideró que la estrategia más adecuada para incrementar la participación e interés de los estudiantes del grado de farmacia en el aprendizaje de la Farmacología y su aplicación en la práctica profesional, en concreto el aprendizaje basado en problemas (Zgheib et al., 2010).

El objetivo planteado por el equipo docente fue implementar una nueva estrategia docente para solucionar el absentismo y el bajo compromiso del alumnado detectados en los seminarios de la asignatura de Farmacología y Terapéutica II, ubicada en el cuarto año del grado de Farmacia, de 6 ECTS (*European Credit Transfer System*). Para ello aplicamos una estrategia basada en la utilización de un sistema ABP-AS combinado con el trabajo en equipo para mejorar las habilidades relacionadas con el consejo farmacéutico mediante la resolución de casos clínicos.

2. METODOLOGÍA

Elaboramos cinco casos clínicos diferentes, en cuyo guión se incluyeron preguntas clave para promover en los estudiantes la reflexión sobre cuestiones científicas, la evaluación crítica del diagnóstico, el tratamiento farmacológico, la pauta posológica y las posibles interacciones farmacológicas. Asimismo, se guiaba al estudiante a desarrollar la competencia de ofrecer asesoramiento farmacéutico, y a reflexionar sobre aspectos éticos, como la necesidad de medicación y la valoración de la relación beneficio-riesgo de un tratamiento particular para cada paciente. En el texto-guía del caso se recomendaron varias referencias bibliográficas y preparamos un sitio web con vídeos y artículos de interés sobre cada caso clínico.

Al matricularse de la asignatura los estudiantes tuvieron que decidir entre dos tipos de evaluación: evaluación continuada y evaluación única. En el desarrollo de la actividad ABP si el estudiante había elegido evaluación continuada, éste debía trabajar la resolución de un caso clínico en equipo y elaborar una infografía sobre el mismo, cuya evaluación se consideraba como parte de la calificación final.

Los estudiantes de evaluación continuada se dividieron en grupos de cuatro personas, y a cada grupo se le asignó un caso clínico. Disponían de cuatro semanas para trabajar de forma autónoma y colaborativa para comprender, debatir y responder las preguntas

Para potenciar la participación en las clases de seminario se propuso a los estudiantes que presenta-

ran ellos mismos el caso clínico. Esta actividad fue voluntaria y se premiaba con un bono sobre la nota final de la asignatura (10% adicional). Así, una vez resuelto el caso clínico asignado, los grupos voluntarios de cada clase debían preparar una presentación oral detallando la patología, la farmacología correspondiente y las respuestas a las preguntas planteadas. Las presentaciones dieron lugar al debate sobre argumentos éticos y científicos relacionados con el caso y, por tanto, permitieron el desarrollo de competencias específicas de la asignatura.

Con el fin de supervisar el avance del trabajo y resolver las dudas que pudieran surgir, los profesores programaron una serie de tutorías para los grupos que presentaban el caso en clase a las que asistían sus compañeros. De hecho, por lo menos una sesión de tutoría era obligatoria para cada grupo, pero se podían realizar tantas como el grupo requiriera.

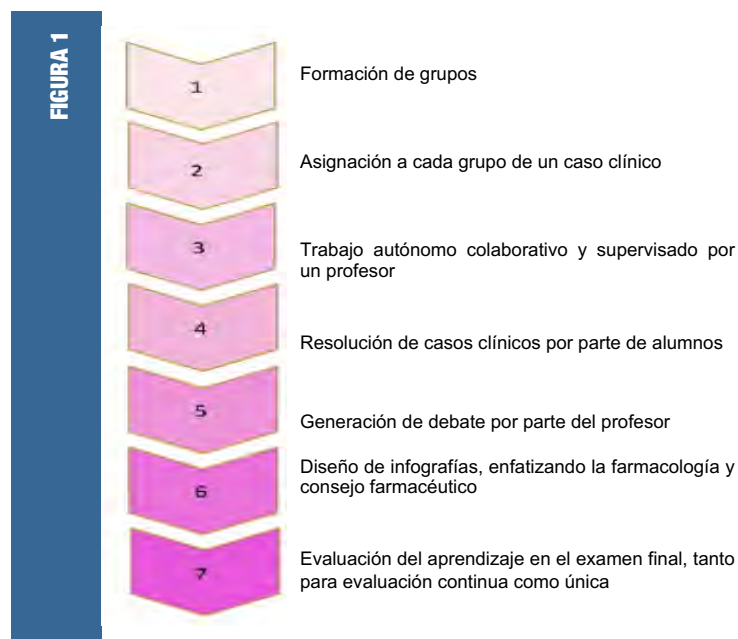
Dado el contexto del curso en que se aplicó la mejora (2019-2020), con las clases presenciales suspendidas por la pandemia de COVID-19, todas las sesiones (tutorías y clases) se realizaron de manera síncrona mediante videoconferencia. Es importante destacar que las clases de resolución de casos clínicos se grabaron con el fin de que estuvieran disponibles en la plataforma Moodle para aquellos estudiantes que no habían podido asistir a las sesiones dada la situación de excepcionalidad en que nos encontramos en 2020. La presentación que se incluyó en Moodle fue escogida por el profesorado entre las distintas presentaciones realizadas sobre el mismo caso en base a su calidad, y claridad expositiva y debate realizado entre estudiantes y profesores.

Como se ha mencionado, como parte del AS, los estudiantes de evaluación continua tuvieron que diseñar una infografía con información de la patología, prevención, farmacología y asesoramiento farmacéutico adecuado para cada caso clínico. De esta forma, podrían contribuir a la educación sanitaria de la sociedad, dirigiendo estas infografías no sólo a los pacientes de las patologías de los casos clínicos, sino también a la población general.

Con el objetivo de que los estudiantes fueran conscientes de su proceso de aprendizaje, publicamos en la plataforma Moodle cuestionarios de autoevaluación para cada caso clínico. Estos cuestionarios no repercutían en la calificación final, y se podían completar tantas veces como los estudiantes lo desearan, como una estrategia de evaluación formativa.

En el caso de los estudiantes de evaluación única, debían asistir a todas las clases donde se presentaban y discutían los 5 casos clínicos, porque era materia evaluable en el examen final para todos los estudiantes del curso. Además, estos alumnos disponían de las grabaciones de los casos disponibles en

Figura 1. Esquema del diseño metodológico llevado a cabo en el curso 2020.



la plataforma Moodle para su consulta.

Finalmente, para la evaluación de la mejora obtenida mediante la introducción de estas estrategias docentes, se incluyeron en el examen las mismas preguntas sobre los temas de seminarios que en el año académico anterior, de manera que se utilizaron los resultados del curso 2018-2019 como punto de inicio para determinar si la mejora impactaba de manera significativa en las calificaciones de los estudiantes. La figura 1 muestra el esquema de desarrollo de la metodología aplicada.

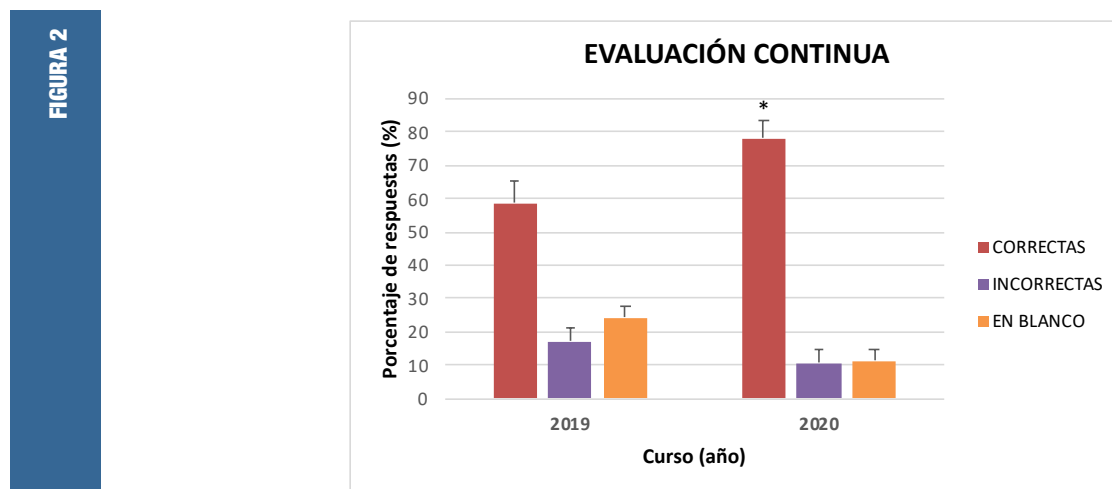
3. RESULTADOS

3.1. El aprendizaje basado en problemas en grupos pequeños mejoró los resultados de aprendizaje

3.1.1. Resultados de la evaluación final de los estudiantes de evaluación continua

En general, los estudiantes bajo evaluación continua lograron mejores resultados en el curso 2020 (ABP y AS en equipos) en comparación con el 2019 (con clases en formato seminario impartido por el profesor) (Figura 2). El porcentaje de respuestas correctas fue casi un 20% más alto en 2020 que en 2019, mientras que el porcentaje de respuestas incorrectas y en blanco disminuyó notablemente.

Figura 2. Porcentaje de respuestas correctas, incorrectas y en blanco en 2019 vs 2020 para evaluación continua. Los valores se presentan como el promedio (n=303 en 2019 y 323 en 2020). Los resultados se evaluaron mediante la prueba t de Student de dos colas. *p<0.05 en comparación con 2019.

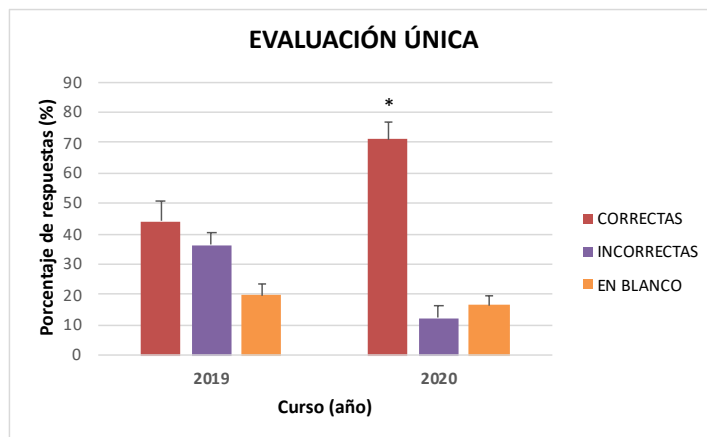


3.1.2. Resultados de la evaluación final de los estudiantes de evaluación única

En la evaluación única, observamos que el número de respuestas correctas se incrementó en comparación con el curso anterior, y se produjo una reducción significativa en el número de respuestas incorrectas, que disminuyeron desde casi un 40% a un 12% (Figura 3). Además, el número de respuestas en blanco se redujo ligeramente en 2020 en comparación con 2019.

Figura 3. Porcentaje de respuestas correctas, incorrectas y en blanco en 2019 vs 2020 en evaluación única. Los valores se representan como el promedio (n=56 en 2019 y 79 en 2020). Los resultados se evaluaron mediante la prueba t de Student de dos colas. *p<0.05 en comparación con 2019.

FIGURA 3

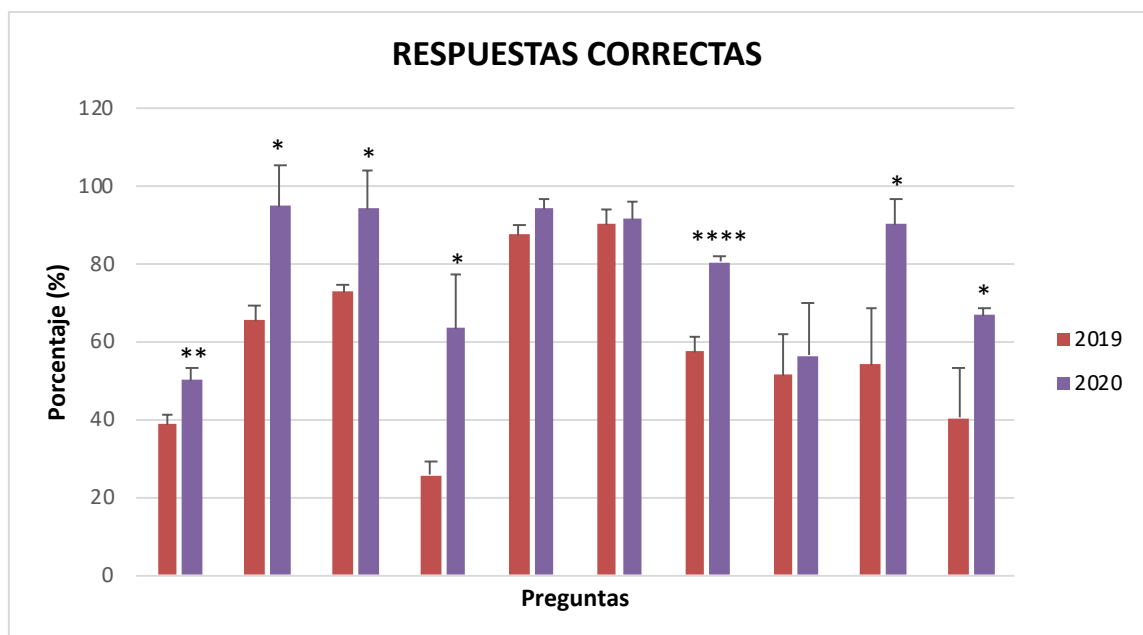


3.1.3. Análisis de preguntas del examen final relacionadas con casos clínicos

En la figura 4, el gráfico muestra el porcentaje de respuestas correctas a cada pregunta de los casos clínicos en el examen final. Los resultados del año anterior se muestran en rojo (LBL convencional), mientras que en violeta los del año en curso (ABP y AS en equipos colaborativos). Cabe destacar que al observar el gráfico podemos concluir que la tasa de éxito, para cada pregunta, es superior a la del año anterior, lo que indica que el uso de estas metodologías de aprendizaje activo mejora los resultados académicos de los estudiantes.

Figura 4. Porcentaje de respuestas correctas en 2019 vs 2020 para cada pregunta del examen final relacionadas con los casos clínicos. Los valores se representan como el promedio (n = 303 para 2019 y 323 para 2020). Los resultados se evaluaron mediante la prueba t de Student de dos colas. **** p <0,0001 respecto a 2019.

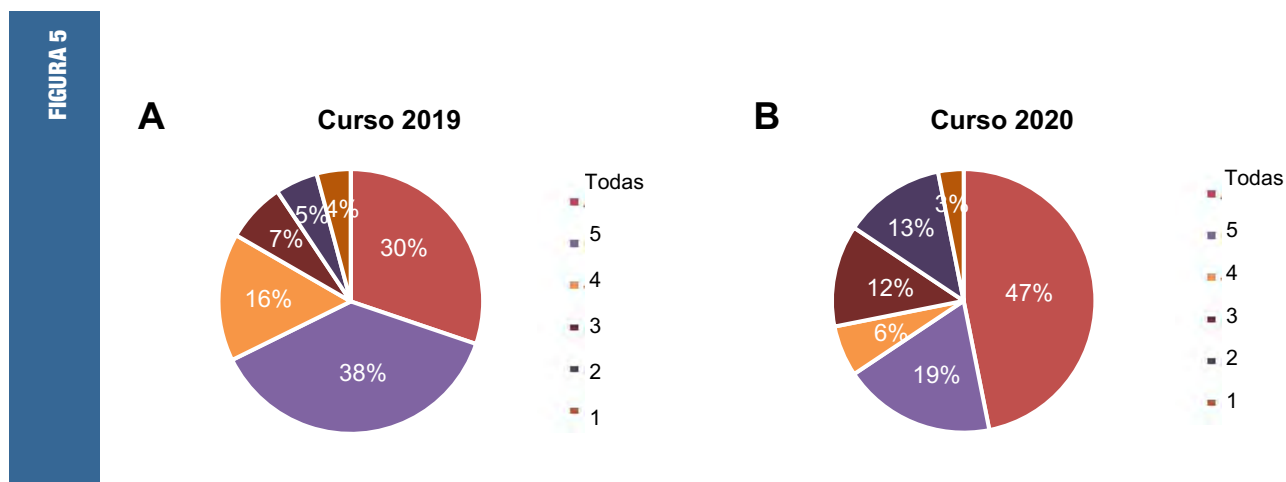
FIGURA 4



3.2. El compromiso de los estudiantes se incrementó con la metodología activa aplicada

En general, la asistencia a las sesiones de resolución de casos clínicos fue mayor en el curso 2020 respecto a 2019, ya que casi el 47% de los estudiantes en 2020 asistieron a todas las sesiones, frente al 30% en 2019 (Figura 5A- B). Como ya se ha indicado, se debe de tener en cuenta que en el año de implementación de la mejora todas las clases fueron a través de video conferencia.

Figura 5. Porcentaje de asistencia a las sesiones de resolución de casos clínicos en 2019 (A) y en 2020 (B). En la leyenda se muestra el número de sesiones asistidas. Fuente: encuesta a los estudiantes.



3.3. Retroalimentación positiva por parte de los estudiantes

Al final del semestre, realizamos una encuesta entre los estudiantes sobre estas sesiones. Es de destacar que su percepción general fue buena y la gran mayoría opinó que las técnicas de ABP y AS en equipos colaborativos les ayudaban a aprender conceptos. Algunos estudiantes incluso solicitaron incrementar el número de casos clínicos en el siguiente curso. Además, subir los videos de las sesiones de resolución a la plataforma Moodle y los cuestionarios de autoevaluación de cada caso clínico para revisar los contenidos ya explicados fue considerado una excelente idea.

Algunos de los comentarios positivos de los estudiantes en la encuesta incluyen:

- Me gustaría hacer más casos de este tipo porque ha sido muy buena idea trabajar en equipo, mejor que hacerlo individualmente en casa y resolver en clase por parte del profesor.
- Me encantó que los grupos presentaran primero la fisiopatología de las diferentes patologías, ya que me resultó muy útil para comprender el caso clínico.
- Me gustaron mucho los casos clínicos, ya que eran fáciles de entender y se estableció una relación más cercana entre alumno y profesor. Además, creo que fue positiva la posibilidad de optar por preparar la presentación oral y obtener el bono.

Por el contrario, algunos de los comentarios negativos fueron:

- Es necesaria una mayor claridad en la explicación de las tareas a desarrollar en la evaluación continua.
- Las exposiciones orales realizadas por los alumnos a veces no responden con precisión a las preguntas planteadas.
- La puntuación de las infografías no debería ser tan estricta.

4. CONCLUSIONES

En conclusión, la utilización de estrategias combinadas de ABP, AS y trabajo en equipo incrementó la participación del alumnado en las sesiones de seminarios, así como la resolución y presentación de casos clínicos por sus compañeros, motivó y aumentó la asistencia a las clases. En consecuencia, esta combinación de estrategias permitió que los estudiantes adquirieran un aprendizaje más eficaz de los conceptos trabajados, lo que se reflejó en la mejora de las notas obtenidas, y en una mejora de las habilidades propias de un farmacéutico, tanto en la evaluación continuada como en la única. Aunque la utilización de estas estrategias supuso un incremento de trabajo, los estudiantes declararon estar más satisfechos, y, en general, su retroalimentación sobre la introducción de esta nueva estrategia para la resolución de casos clínicos fue positiva.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio se ha financiado con el proyecto REDICE20-2381 del Institut de Desenvolupament Professional de la Universitat de Barcelona.

Referencias

- Antepohl W, Herzig S. Problem-based learning versus lecture-based learning in a course of basic pharmacology: a controlled, randomized study. *Medical Education*. 1999; 33:106-113.
- Boschmans SA, Webb P. Evaluating the Relationship between General Health Vocabulary and Student Achievement in Pharmacology. *Am. J. Pharm. Educ.* 2014; 78(6):122.
- Brown S, Brooks P, Creekmore KA. Case-Based Toxicology Elective Course to Enhance Student Learning in Pharmacotherapy. *Am. J. Pharm. Educ.* 2011; 75(6):118.
- Dutta A. Strategies to improve student learning of pharmacology in pharmacy curriculum. *Pharm. Pharmacol. Int. J.* 2016; 4(3):355-356.
- Elmhurst University, "What Is Service Learning?", Service Learning, 2019. Retrieved from elmhurst.edu/blog/what-is-service-learning/.
- Jones S, Tincher L, Odeng-Out E, Herdman M. An Educational Board Game to Assist PharmD Students in Learning Autonomic Nervous System Pharmacology. *Am. J. Pharm. Educ.* 2015; 79(8):114, 2015.
- Liu L, Du X, Zhang Z, Zhou J. Effect of problem-based learning in pharmacology education: A meta-analysis. *Stud. Educ. Eval.* 2019; 60:43-58.
- Mason MR, Dunens E. Service-Learning as a Practical Introduction to Undergraduate Public Health: Benefits for Student Outcomes and Accreditation", *Front. Public Health*. 2019; 7: 63.
- Michel MC, Bischoff A, Jakobs KH. Comparison of problem-and lecture-based pharmacology teaching. *Trends Pharmacol. Sci.* 2002; 23(4):168-170.
- Pane JF, Steiner ED, Baird MD, Hamilton LS, Pane JD. Informing Progress: Insights on Personalized Learning Implementation and Effects. Research Report. RR-2042-BMGF. ERIC, 59, 2017.
- Richardson A, Bracegirdle L, McLachlan SIH, Chapman SR. Use of a three-dimensional virtual environment to teach drug-receptor interactions. *Am. J. Pharm. Educ.* 2013; 77(1):11.
- Schlesselman L, Borrego M, Bloom TJ, Mehta B, Drobitch RK, Smith T. An Assessment of Service-Learning in 34 US Schools of Pharmacy Follow Up on the 2001 Professional Affairs Committee Report. *Am. J. Pharm. Educ.* 2015; 79(8):116.
- Schmutz JB, Meier LL, Manser T. How effective is teamwork really? The relationship between teamwork and performance in healthcare teams: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019; 9(9):e028280.
- Shah S, Lynch L, Macias-Moriarty L. Crossword Puzzles as a Tool to Enhance Learning About Anti-Ulcer Agents. *Am. J. Pharm. Educ.* 2010; 74(7):117.
- Skau AK. Teaching Pharmacodynamics: An Introductory Module on Learning Dose-Response Relationships. *Am. J. Pharm. Educ.* 2004; 68:3.
- Thomas V, Schuessler JB. Using Innovative Teaching Strategies to Improve Outcomes in a Pharmacology Course. *Nurs. Educ. Perspect.* 2016, 37(3):174-176S.
- Vallance P, Smart TG. The future of pharmacology. *Br. J. Phar.* 2006; 147:S1, S304-S307.
- Zgheib NK, Simaan JA, Sabra R. Using team-based learning to teach pharmacology to second year medical students improves student performance, *Medical Teacher*. 2010; 32(2):130-135.

Nuevas normas para los autores (actualizados a marzo de 2021)

Perfil y objetivos

La revista "Actualidad en Farmacología y Terapéutica" (AFT) se creó en 2002. Es el órgano portavoz de la Sociedad Española de Farmacología (SEF). Se edita conjuntamente por la SEF y por el Instituto Fundación Teófilo Hernando de la Universidad Autónoma de Madrid (IFTH). Se gestiona, edita y distribuye desde el IFTH, y sus costes de edición se cubren a partes iguales por la Fundación Española de Farmacología (FEF) y por la Fundación Teófilo Hernando.

AFT es una revista de formación continuada, dirigida a todos los profesionales sanitarios relacionados con el uso de medicamentos para prevenir y tratar las enfermedades humanas. Se trata, pues, de una revista de actualización farmacoterápica, cuyos rigurosos contenidos se elaboran a partir de fuentes bibliográficas internacionales de calidad contrastada. Se edita en lengua española y tiene como diana fundamental, pero no exclusiva, a los profesionales sanitarios de España y Latinoamérica. A partir de 2020, los artículos de farmacoterapia incorporan también un resumen en inglés.

Tipos de colaboraciones

La mayoría de los artículos que se publican en AFT se elaboran por los miembros de su Consejo de Redacción y sus colaboradores. Sin embargo, también se considerarán las colaboraciones que lleguen a la Redacción de forma espontánea. Las secciones de AFT y sus objetivos, son como sigue:

1. Editorial del presidente de la SEF (1.500 palabras). Incluye comentarios de la sociedad y sus actividades, u otros aspectos farmacoterápicos que considere oportuno destacar.
2. Editorial del director de AFT (1.500 palabras). Temas relacionados con el medicamento, la ciencia farmacológica, la educación continuada, y la cultura relacionada con los fármacos.
3. Editorial invitado (1.500 palabras). Comentario de personalidades relacionadas con el medicamento (Sanidad, Industria Farmacéutica, fundaciones, sociedades científicas).
4. Revisión de farmacoterapia (10.000 palabras, excluyendo tablas, figuras y bibliografía). Actualización de un tema frontera relacionado con la I+D+i del medicamento, con un medicamento recientemente comercializado o con el tratamiento de una determinada enfermedad.
5. Casos farmacoterápicos (1.500 palabras). Comentario de casos clínicos reales con orientación farmacológico-terapéutica.
6. Cultura y fármacos. En esta sección se recogen artículos sobre aspectos culturales o históricos relacionados con un determinado fármaco o con un científico de renombre. También se comenta el uso inapropiado de anglicismos y términos relacionados con los fármacos, si como comentarios sobre novedades editoriales relacionadas con la farmacología y la terapéutica (textos, monografías). La sección de "Poesía y medicina" también incluida aquí.
7. La SEF informa. Esta sección incluye Noticias de la SEF, congresos, simposios, premios y otras actividades.

Redacción de las colaboraciones

Los tipos de colaboraciones son muy variados. Por ello, se describen aquí unas normas generales válidas para todas y, posteriormente, se describirán unas normas más específicas para los artículos de más extensión. Las normas de estilo general son las siguientes:

- 1ª Redacción en forma clara y concisa.
- 2º Utilizar solo los nombres genéricos de los fármacos, aceptados internacionalmente, en minúscula ("La adrenalina" y no "La Adrenalina").
- 3º Recurrir al artículo que precede al fármaco ("La adrenalina eleva la frecuencia cardíaca". Es incorrecto escribir "Adrenalina eleva la frecuencia cardíaca"; en este caso se hace una defectuosa traducción del inglés: "Adrenaline augments the cardiac frequency", en inglés no hay artículo, en español sí).
- 4ª Poner el título de cada artículo en letras mayúsculas.
- 5º Autores y filiación. Escribir nombre de cada autor, seguido de su apellido o apellidos, y el centro de trabajo de cada uno, debajo del título de cada colaboración.

Para los **artículos originales** de Revisiones de Farmacoterapia y otros artículos más extensos, se seguirán las normas siguientes (además de las anteriores):

- Los artículos monográficos sobre un fármaco tratarán todos los aspectos relacionados con el mismo: grupo farmacológico, estructura química, mecanismo de acción, farmacocinética, eficacia (sustentada en ensayos clínicos irreprochables), y efectos adversos e indicaciones.
- Los artículos con referencias al tratamiento de enfermedades concretas, harán énfasis en el tratamiento farmacológico, farmacocinético 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, y los ensayos clínicos que las sustentan.
- La extensión de los artículos será de 10.000 palabras y no más de 5 figuras o tablas.
- **Portada:** Contendrá el título del trabajo en letras mayúsculas, el nombre de cada autor seguido 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.
- **Resumen:** Se iniciará su redacción en hoja aparte y su extensión no será superior a las 200 palabras. Esta página debe ir al principio. El resumen se redactará en español e inglés.
- **Texto:** El texto del trabajo debe iniciarse en hoja aparte y redactarse siguiendo una secuencia lógica en hojas consecutivas. Se organizará con epígrafos y subtítulos que faciliten su lectura.
- **Bibliografía:** Se citará en el texto mediante el primer apellido y año de publicación (en paréntesis); por ejemplo, (Alonso et al., 1961). En la relación bibliográfica, que se ubicará al final del texto principal, las referencias aparecerán, por orden alfabético. Las citas bibliográficas deben seleccionarse escrupulosamente sin que la necesaria limitación (por razones de espacio) merme la calidad y el rigor científico de los trabajos.
- **Las referencias de artículos y revistas seguirán el estilo Vancouver e incluirán:** apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, publicación (con abreviaturas), año, volumen, primera y última página. Ejemplo:

Baron, EJ, Gates, JW. Primary plate identification of group A beta-hemolytic streptococci utilizing a two-disk technique. *J. Clin Microbiol*, 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, LD, Masten, JM. Análisis de los agentes antimicrobianos. En: Lennett, E. H, Spaulding, EH, 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 pulgadas).
- **Nota importante:** no pegar las imágenes en un documento de Word, puesto que reduce notablemente su calidad. Enviar siempre en los formatos anteriormente especificados.

Remisión de las colaboraciones

Los trabajos deben ser inéditos y no estar en fase de publicación, o haberse publicado, en ninguna otra revista. La carta y el Ms. debe enviarse por correo electrónico en la que se especifique que el trabajo es original y no se ha publicado en otra revista.

Redacción

Actualidad en Farmacología y Terapéutica
Instituto Fundación Teófilo Hernando
Parque Científico de Madrid
Campus de Cantoblanco, UAM, Madrid
c.e: maria.fagoaga@ifth.es

La secretaria del IFTH, doña María Fagoaga, acusará recibo de la colaboración y el Redactor Jefe prof. Luis Gandía, gestionará la evaluación del manuscrito y su eventual aceptación.

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

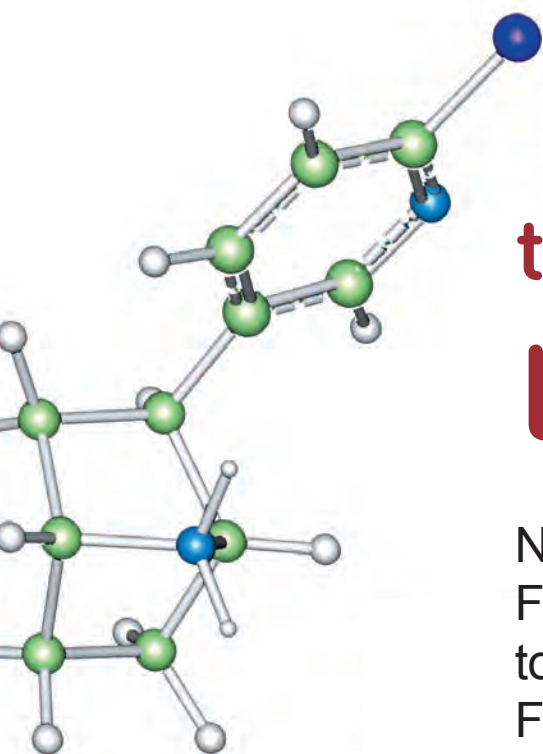
- Enviar al Secretario solicitud por escrito acompañada de un breve "curriculum vitae" o certificado acreditativo y avalada por dos Numerarios y/o de Honor. En caso de no contar con los mencionados avales, nosotros mismos te avalamos.
- Ser aceptado por la Junta Directiva.

Cuotas anuales: Socio 40 euros. Socio joven (hasta 35 años) 20 euros

Remitir a: socesfar@socesfar.es

PROTECCIÓN DE DATOS: Le informamos que sus datos están incorporados en bases de datos titularidad de la Sociedad Española de Farmacología. Asimismo, puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión y oposición, así como limitación del tratamiento, portabilidad o a no ser objeto de decisiones automatizadas, dirigiéndose por correo postal a nuestra sede social de la Sociedad Española de Farmacología, en la Facultad de Medicina, UCM, Pza. Ramón y Cajal, s/n, 28040 de Madrid, junto con su fotocopia del DNI o enviando un correo a la siguiente dirección derechosdatos@socesfar.es.

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



+25 años trabajando para mejorar la calidad de vida

Nuestras Unidades de Ensayos Clínicos Fases I a IV han realizado más de doscientos 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

FTH

25



TEÓFILO HERNANDO