

actualidad en
farmacología
y terapéutica

aft

VOL.16 Nº1
MARZO 2018
REVISTA
TRIMESTRAL

**Intercambiabilidad de anticuerpos
biosimilares EMA vs FDA**



22^A LECCIÓN CONMEMORATIVA TEÓFILO HERNANDO



GENES EMBRIONARIOS COMO DIANAS TERAPÉUTICAS EN PATOLOGÍAS DEL ADULTO

PROFA. M. ÁNGELA NIETO

PROFESORA DE INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS CSIC-UMH
PRESIDENTA DE LA INTERNATIONAL SOCIETY FOR DEVELOPMENTAL BIOLOGISTS

INSTITUTO

FUNDACIÓN

TEÓFILO HERNANDO

I+D del Medicamento/Drug Discovery



Cincuenta
Aniversario

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

Facultad de Medicina, UAM
AULA MAGNA

“José María Segovia de Arana”
26 de abril de 2018

Intercambiabilidad de anticuerpos
biosimilares EMA vs FDA



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

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

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

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

CONSEJO DE REDACCIÓN PRESIDENTE

Antonio García García
c.e. agg@uam.es

REDACTOR JEFE

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

SECRETARÍA

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

COORDINADORES DE SECCIONES

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

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

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

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

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

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

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

DISEÑO Y PUBLICIDAD

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

MAQUETACIÓN Y EDICIÓN

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

DISTRIBUCIÓN

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

Junta Directiva de la SEF

Presidenta:

María Jesús Sanz Ferrando

Vicepresidenta:

María Isabel Loza García

Secretario:

Ricardo Caballero Collado

Tesorero:

Juan Manuel Duarte Pérez

Vocales:

Concepción Peiró Vallejo

Núria Godessart Marina

Juan José García Vieitez

Josep Eladi Baños Diez

Junta Directiva del IFTH

Directora:

Manuela García López

Doctor secretario:

Luis Gandía Juan

Director Gerente:

Arturo García de Diego

Vocales:

Antonio García García

Cristóbal de los Ríos Salgado

Javier Egea Maíquez

Rafael León Martínez

Francisco Abad Santos

María Cano Abad

JUNTAS
DIRECTIVAS

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Consejo de Patronato

Presidenta:

María Jesús Sanz Ferrando

Vicepresidenta:

María Isabel Loza García

Secretario:

Amadeu Gavalda Monedero

Tesorero:

Juan Manuel Duarte Pérez

Patronos:

Regina Revilla Pedraira

Eva Delpón Mosquera

José Eduardo González Martínez

Josep Vergés Milano

Ricardo Caballero Collado

Catalina Alarcón de la Lastra

Teresa Millán Rusillo

Clara Faura Giner

Regina Múzquiz Vicente-Arche

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Consejo de Patronato

Presidente:

Antonio García García

Vicepresidente:

Julio Ancochea Bermúdez

Director:

Arturo García de Diego

Patrona secretaria:

Manuela García López

Administración

Mª José Cieza Nava

Patronos:

Francisco Abad Santos

José María Arnaiz Poza

Jesús Frías Iniesta

Luis Gandía Juan

Paloma Hernando Helguero

Miguel Puerro Vicente

Josep Vergés Milano

FUNDACIONES

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

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

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

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

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

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

Intercambiabilidad de anticuerpos
biosimilares EMA vs FDA



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDEZ

Vol 16 Nº1

Índice

07

EDITORIAL DE LA PRESIDENTA

La SEF opina y su internacionalización
se afianza en 2018

09

EDITORIAL DEL DIRECTOR

El estudio Tuskegee

12

LA SEF OPINA

Intercambiabilidad de Anticuerpos Biosimilares
EMA vs FDA

18

NUEVOS MEDICAMENTOS

Sebelipasa (▼ Kanuma®) : Deficiencia de lipasa ácida
liposomal

22

CASOS FARMACOTERÁPICOS

- 22 Uso de anabolizantes y cuadro de disnea
progresiva
- 26 Un paciente con psoriasis moderada-grave
resistente al tratamiento

27

ENSAYOS CLÍNICOS COMENTADOS

Estudio CANTOS: Terapia antiinflamatoria con
canakinumab para la aterosclerosis

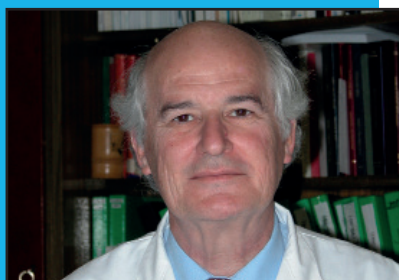
32

FRONTERAS EN TERAPÉUTICA

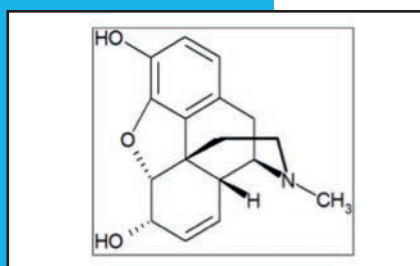
- 32 Nuevas estrategias para el tratamiento de
cánceres de células T maduras
- 33 La activación de los receptores ectópicos
olfativos revierte la obesidad
- 34 Un anticuerpo biespecífico dirige a los
linfocitos T hacia tumores sólidos
- 35 La estrategia de los biomarcadores en
el cáncer de pulmón



07



09



53



60

- 36 La FDA aprueba tisagenlecleucel. Un medicamento contra el cáncer de 475 000 \$
- 37 Las guías recomiendan acortar el período de tratamiento antibiótico para neumonías
- 38 Anticoncepción hormonal y riesgo de cáncer de mama
- 40 Seqirus comercializará en Europa una vacuna revolucionaria frente a la gripe elaborada en cultivo celular

42

FARMACOVIGILANCIA

Notas de la AEMPS

52

ERRORES DE MEDICACIÓN

Eligard (leuprorelina acetato): errores de medicación asociados con pérdidas de producto al apretar excesivamente la aguja de seguridad

53

HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA

- 53 Historiofarmacoetimología de la morfina
- 60 Las Medicinas de la historia Española en América. El Curare. Un largo Camino. Curares naturales. Curares sintéticos.

72

EL FÁRMACO Y LA PALABRA SERENDIPIA

74

LA SEF INFORMA

- 76 Próximas actividades para los Jóvenes Investigadores

79

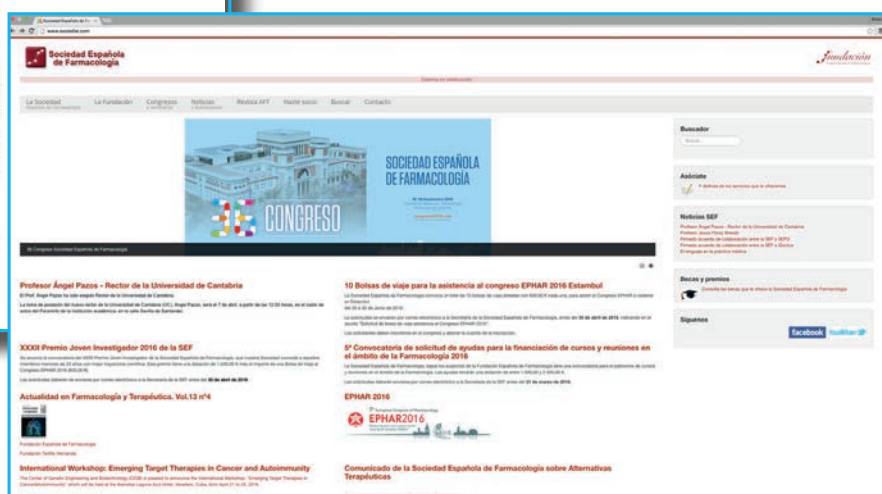
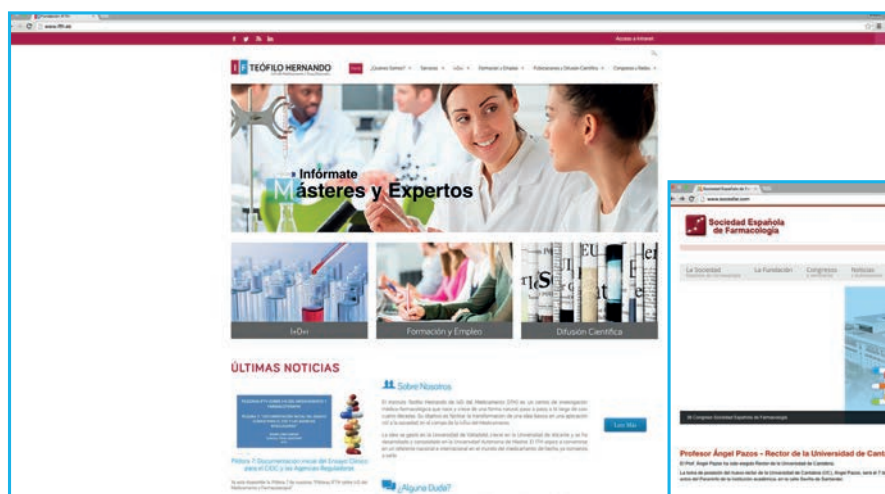
NORMAS PARA LOS AUTORES

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





Mª Jesús Sanz

Catedrática del
Departamento de
Farmacología. Universidad
de Valencia.

**El 38º Congreso
de la SEF merece
ser un éxito
científico y de
participación.**

La SEF opina y su internacionalización se afianza en 2018

Queridos amigos/socios: Como sabéis, la SEF debe también generar opinión en lo que respecta al medicamento y su entorno. Por ello, en este número de la revista, se recoge un artículo titulado “Intercambiabilidad de Anticuerpos Biosimilares EMA vs FDA” que os animo a leer. En él se aborda un tema muy actual, dado que, recientemente, han expirado los derechos de propiedad industrial (patentes) que protegían la comercialización de estos fármacos biológicos y se ha abierto la puerta a la creación e introducción en el mercado farmacéutico de los biosimilares.

Los anticuerpos monoclonales y derivados aprobados para uso humano, están destinados a cubrir áreas terapéuticas tan relevantes como la oncología o los desórdenes autoinmunes/alérgicos/inflamatorios, entre otras. Aunque no cabe duda del gran avance que su introducción en el mercado ha supuesto en la terapéutica y el manejo de distintas patologías, también es notable su asociado elevado coste. Por el contrario, los anticuerpos biosimilares, suponen una reducción del gasto farmacéutico para los diferentes Sistemas Nacionales de Salud, pero a diferencia de los fármacos tradicionalmente empleados compuestos por moléculas de menor tamaño obtenidos por síntesis química, cuya estructura, peso molecular y proceso de fabricación es el mismo que el fármaco de referencia, el desarrollo de anticuerpos biosimilares es muy diferente y variable. Así, para que un medicamento biosimilar sea comercializado, antes debe cumplir con numerosos requisitos para probar su similitud con el medicamento biológico de referencia, también en términos de seguridad, lo cual ha generado numerosos debates en foros clínicos

tanto a la hora de su aprobación como de su utilización.

A este respecto creemos, basándonos en los conocimientos actuales, que los anticuerpos biosimilares no se pueden aprobar ni regular de la misma forma que los medicamentos genéricos y, es más, no puede aplicarse la misma normativa a todos los biosimilares. En general, se debe establecer una estrecha farmacovigilancia y no sólo detectar y comunicar reacciones adversas, sino también realizar una adecuada evaluación de la eficacia de los nuevos productos para las diferentes indicaciones. Asimismo, sería deseable un mayor desarrollo de las técnicas encaminadas a la detección de su potencial inmunogenicidad. Por ello, sería recomendable la prescripción del anticuerpo biosimilar por marca con especificación del lote y fabricante, asegurando una correcta trazabilidad. Finalmente, nuestra Sociedad advierte de las precauciones a tener en cuenta con la extrapolación del biosimilar a otras indicaciones sin ensayos clínicos previos, ya que a día de hoy, se requieren avances en estudios in vitro y en modelos animales y éstos deben ser más sofisticados y fiables para

**María Isabel
Cadavid Torres,
Francisco
Zaragozá García
y Juan
Tamargo
Menéndez.
Premio SEF a la
Mejor Trayectoria
Científica en
Farmacología
2017.**

que permitan aplicar la extrapolación de la indicación sin necesidad de llevar a cabo su validación clínica.

En el artículo recogido, se aborda principalmente la potencial intercambiabilidad de anticuerpos biosimilares. Así, el estatus de biosimilar en la unión europea (UE) garantiza suficiente seguridad al facultativo para prescribir e intercambiar el fármaco biológico original por uno biosimilar. Sin embargo, la sustitución automática por un biosimilar no ocurre en la práctica cotidiana. De hecho, en España, la Agencia Española del Medicamento considera que los medicamentos biológicos no son intercambiables. La FDA se guía por otra normativa. Por ello, en este artículo se recogen aspectos asociados a la intercambiabilidad de este tipo de fármacos y aborda qué medir, cómo medir y durante cuánto tiempo, describe dudas adicionales relacionadas con la seguridad en el momento de la autorización que pueden afectar a la intercambiabilidad, indaga en cómo asegurar una intercambiabilidad sostenida durante el ciclo vital de un producto o cómo monitorizar la intercambiabilidad post-autorización y, desde luego, recoge aspectos relacionados con la trazabilidad de estos productos. En resumen, toda una serie de conceptos con los que el farmacólogo del siglo XXI debe ir familiarizándose.

En otro orden de cosas y en el ámbito de la internacionalización, la SEF continúa muy activa y este año no lo va a ser menos. El acontecimiento más relevante que tenemos ahora a la vista es el 38º Congreso de la SEF que se celebrará el próximo mes de junio Santiago de Compostela junto con la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica y teniendo como invitadas a las Sociedades Italiana, Portuguesa y Griega de Farmacología. El comité organizador ha elaborado un programa

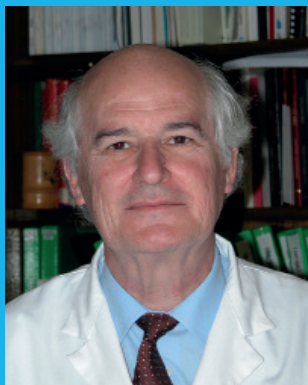
tremendamente atractivo que abarcará casi todas las áreas farmacológicas y donde el hilo conductor residirá en la “Farmacología Translacional”. Por todo ello, os animo a todos a que participéis en el Congreso; es importantísimo contar con el máximo número de congresistas y que este congreso sea un éxito científico y de participación.

Finalmente, también me es grato anunciaros la decisión de la Junta Directiva al designar a los nuevos ganadores del Premio a la Mejor Trayectoria Científica en Farmacología 2017 que se otorgará en la clausura del 38º Congreso de la SEF. En esta ocasión, el premio se ha concedido ex aequo a los profesores María Isabel Cadavid Torres, Juan Tamargo Menéndez y Francisco Zaragozá García. La Prof. Cadavid es catedrática de Farmacología de la Universidad de Santiago de Compostela, el Prof. Tamargo, es catedrático de Farmacología de la Universidad Complutense de Madrid y fue presidente de la SEF desde 1996 a 1997 y, finalmente, el Prof. Zaragozá es catedrático de Farmacología de la Universidad de Alcalá de Henares y fue también presidente de nuestra Sociedad de 2005 a 2009. Todos muestran una dilatada trayectoria docente e investigadora y han trabajado muchísimo en la consolidación de nuestra Sociedad, contribuyendo de forma muy importante al prestigio y reconocimiento de que disfruta en este momento. ¡¡¡¡¡Enhorabuena!!!!

Quiero terminar animándoos de nuevo a todos a participar activamente en el 38º Congreso de la SEF, que con tanta ilusión y esfuerzo se está organizando.

Con todo cariño,

María Jesús Sanz



Antonio G. García

Profesor Emérito,
Universidad Autónoma de
Madrid
Presidente de la
Fundación Teófilo
Hernando

Mi afición a la historia en general, y a la de la medicina en particular, viene de las clases magistrales (literalmente) que escuché al profesor Pedro Laín Entralgo cuando estudiaba sexto curso de medicina en la Complutense

El estudio Tuskegee

Hace unos años invité al profesor Diego Gracia, catedrático de historia de la medicina de la Universidad Complutense de Madrid y experto en bioética, para que impartiera una conferencia sobre la protección de los pacientes que participan en el ensayo clínico. Fue en el marco del acto de clausura de nuestro Máster en Monitorización y Coordinación de Ensayos Clínicos, un título propio de la Universidad Autónoma de Madrid que organizamos y gestionamos desde el Instituto Fundación Teófilo Hernando. El profesor Gracia y yo coincidimos en la primera etapa de la recién creada Universidad de Alicante, cuando nacía la década de los ochenta del siglo XX, él como historiador y yo como farmacólogo. La historia en general y la de medicina en particular, siempre ha despertado mi curiosidad; este interés tiene su origen en mis años mozos, cuando tuve la suerte de asistir a las clases del docto y elocuente historiador de la medicina, don Pedro Laín Entralgo, cuando en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid cursaba sexto de medicina. La historia mal contada, suele aburrir. Pero si se contextualiza en el marco de la novela, su lectura nos permite aprender y pasarlo bien. Me viene a la cabeza el preciso y estupendo relato de Vetusta en “La Regenta” de Leopoldo Alas Clarín, una foto precisa del siglo XIX de Oviedo y, por extensión, de España. O la acertada gran novela “El médico”, de Noah Gordon.

Con su pausada y didáctica forma de impartir una conferencia, sentado en una silla tras la enorme mesa del salón de actos, con una cuartilla por guión, el profesor Gracia fue desgarrando los distintos escenarios en los que se habían desarrollado experimentos brutales en seres humanos, en el turbulento siglo XX, y las reacciones de la sociedad para generar códigos éticos cada vez más estrictos, para la protección de los pacientes que participan en la investigación clínica. Cuando describió el Estudio Tuskegee todos, alumnos y profesores, nos sobrecogimos,

sobre todo porque el tal estudio estuvo vigente hasta 1972, cuando ya se habían aceptado universalmente algunas importantes normas éticas como el Código de Nuremberg de 1947 y la Declaración de Helsinki de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1964.

El estudio lo programó el Servicio de Salud Pública en colaboración con el Instituto Tuskegee, por lo que se bautizó como “Estudio Tuskegee sobre la sífilis no tratada en varones de raza negra”. Inicialmente, el estudio incluyó a 600 hombres de los cuales 399 padecían sífilis y 201 no tenían la enfermedad. El estudio se programó para 6 meses pero se continuó durante 40 años. El objetivo concernía a la observación de la evolución clínica de la enfermedad, sin que los participantes, sífilíticos o no, recibieran tratamiento alguno. A los sujetos del estudio se les dijo que sufrían una enfermedad que en los años treinta del siglo XX se conocía localmente como “mala sangre” (“bad blood”), un término que incluía varias dolencias como la sífilis, anemia y fatiga. A decir verdad, el estudio se inició sin que los participantes hubieran firmado su consentimiento informado. No sabían que no iban a recibir tratamiento alguno para curar su enfermedad. A cambio de su participación, los hombres recibieron gratuitamente asistencia médica, comida y un seguro funerario.

En 1972, un periódico estadounidense sacó a la luz el Estudio Tuskegee, lo que provocó un enorme escándalo público. En julio de ese mismo año, la Secretaría de Asuntos de Salud y Ciencia se vio obligada a crear una comisión que revisara el estudio, formada por expertos en medicina, leyes, religión, trabajo, educación, salud, administración y asuntos públicos. La comisión concluyó que los hombres habían aceptado libremente participar en el estudio. Sin embargo, matizaron, los investigadores no les informaron del objetivo y alcance real del

En el estudio Tuskegee no se informó a los pacientes sífilíticos que no iban a recibir tratamiento alguno, primero el salvarsan y luego la penicilina

mismo. De hecho, los participantes recibieron una información equívoca pues no se les facilitaron todos los detalles necesarios para que dieran un apropiado consentimiento informado. Tampoco se les dijo que podían abandonar el estudio libremente, ni siquiera cuando en 1947 se introdujo la penicilina como el fármaco de elección para la eficaz curación de la sífilis. La comisión concluyó que el Estudio Tuskegee era injustificado desde el punto de vista ético, ya que el nuevo conocimiento que generaría sobre la evolución temporal de la sífilis era escaso, si se comparaba con los riesgos a los que se expusieron los participantes. En octubre de 1972, la comisión aconsejó la suspensión del estudio, cosa que aconteció un mes más tarde.

Cuando en 1932 se iniciara el estudio, ya existían algunos tratamientos para la sífilis. Uno de ellos, el salvarsán, fue dado a conocer por el científico alemán Paul Ehrlich en abril de 1910, en el marco del Congreso Alemán de Medicina Interna. Sus importantes efectos adversos estimularon la síntesis de nuevos compuestos; cuatro años después surgiría el nuevo salvarsán, más soluble y fácil de utilizar. Con su idea de afinidad selectiva, Ehrlich fue el adelantado del concepto de receptor farmacológico. Con sus limitaciones toxicológicas, estos fármacos se utilizaban en clínica porque eran eficaces para el tratamiento de la sífilis. Sin embargo, cuando se inició el estudio Tuskegee se informó a los pacientes de que se les estaba tratando con la medicación apropiada pero de hecho, se les administraba un placebo.

Para conocer en toda su dimensión el alcance del Estudio Tuskegee, conviene recordar que la sífilis es la más grave de las enfermedades venéreas. Esta producida por la altamente contagiosa espiroqueta, el *Treponema pallidum*. El contagio acaece en el marco de la relación sexual; a las 2-3 semanas debuta con la aparición en el lugar de la inoculación (boca, pene, vagina, ano) de una pequeña ulceración a modo de herida abierta, el chancro. En esta fase primaria, el riesgo de contagio es muy alto. A las 4-6 semanas desaparece el chancro, lo que podría hacer pensar en la curación. No es así.

Si no se trata, la sífilis evoluciona a su fase secundaria, que se presenta 6 meses después de la desaparición del chancro y dura entre 3 y 6 meses. El cuadro clínico cursa con ronchas rosáceas indoloras en las palmas de las manos y los pies y, a veces, aparecen también en otras zonas,

acompañándose de dolor faríngeo y articular, alopecia, cefaleas, anorexia y pérdida de peso. La fase terciaria aparece entre 1 y 20 años después del inicio de la infección. Cursa con trastornos oculares, cardíacos y, los más graves, lesiones cerebrales y de la médula espinal que producen importantes y progresivas secuelas neurológicas que acaban en la muerte del paciente no tratado. Cuando en 1947 se extendió el uso clínico de la penicilina, cambió drásticamente el panorama del paciente sífilítico. Una o dos inyecciones intramusculares de penicilina G benzatina bastaban para curar la enfermedad, sobre todo en etapas tempranas. El tratamiento debe ser más intenso en las etapas tardías y, obviamente, las lesiones orgánicas producidas por la bacteria ya no son reversibles.

Las atrocidades cometidas por los médicos nazis en experimentación humana durante la II Guerra Mundial, generó distintos códigos éticos para la protección de las personas participantes en los ensayos clínicos con fármacos. El primero de ellos fue el Código de Nuremberg de 1947. Aquellos experimentos no tenían justificación ética alguna, ni siquiera en el contexto de una deleznable y cruel guerra. Pero durante aquella guerra, que aceleró el desarrollo y la fabricación de la penicilina que Fleming había descubierto en 1937, los participantes en el Estudio Tuskegee continuaban en la inopia. Y el estudio continuó durante 25 años más a pesar de que el Código de Nuremberg y la posterior Declaración de Helsinki de 1964 reprobaban este tipo de práctica. Visto con la óptica del siglo XXI, parece increíble que un Gobierno tan poderoso y organizado como el de los EEUU, estuviera apoyando dicho estudio; y lo habrían seguido apoyando, a través del Instituto Tuskegee, de no ser porque en 1972 saliera a la luz pública. Fue entonces cuando el Congreso de los EEUU debatió el asunto y creó un programa millonario para indemnizar y proteger a los participantes y las familias afectadas. El último participante del estudio falleció en 2004. El Gobierno de los EEUU apoyó también la creación en la Universidad de Tuskegee del Centro Nacional de Bioética en Investigación y Salud y en 2001 se creó un Comité Ético de Asesoramiento al Presidente de los EEUU. Sin embargo, conviene no perder de vista la facilidad con la que estos comités, declaraciones y códigos éticos pueden transgredirse, incluso actualmente.

Durante más de dos milenios, en su ejercicio profesional, el médico ha aceptado como

El estudio Tuskegee iniciado en 1932 con la idea de que duraría unos meses, se interrumpió en 1972, a pesar de que ya estaban vigentes el Código de Nuremberg y la Declaración de Helsinki para la protección de los pacientes que participan en los ensayos clínicos

suya la máxima hipocrática “no hacer daño”, un principio fundamental en ética médica. El fisiólogo Claude Bernard extendió este principio a la experimentación, estableciendo que un investigador no debía hacer daño a una persona, independientemente de que los resultados del experimento beneficiaran a otros. El juramento hipocrático implica que el médico debe procurar el beneficio de sus pacientes, de acuerdo con su leal saber y entender. Pero para aprender cuál es el beneficio y el riesgo de un tratamiento, el médico tiene necesariamente que investigar; y ello implica riesgo para los sujetos que participan en el experimento. La cuestión es cómo minimizar ese riesgo y definir claramente que el beneficio para el propio paciente y para los pacientes en general, justifica claramente el riesgo. Si aceptamos este principio, el investigador médico tiene que atenerse a los códigos éticos que han surgido como consecuencia de los atroces experimentos antes comentados: consentimiento bien informado por parte del paciente, probada competencia científica y bonhomía del médico que investiga, voluntariedad para participar en un ensayo clínico, claridad en la definición del beneficio y riesgo, criterios justos en la selección de pacientes (sujetos vulnerables, prisioneros, enfermos mentales, niños, pacientes de la seguridad social versus privados, discriminación social, racial, sexual, y cultural).

A pesar de esta dramática historia de logros y frustraciones en la utilización de seres humanos en los ensayos clínicos, cabe preguntarse si a día de hoy es seguro entrar como paciente o voluntario sano en un estudio. Volvamos al caso Tuskegee. Cuando se inició en 1932 se disponía de tratamientos para la sífilis, que se ocultaron a los pacientes. A mediados de los cuarenta del siglo XX se introdujo la penicilina que, dada su espectacular eficacia condujo a la creación en los EEUU de centros especializados para tratar al millón de sífilíticos que entonces había; este tratamiento también se negó a los pacientes del Estudio Tuskegee. Es más, cuando en 1972 saltó a los medios el citado Estudio, ya se habían extendido el Código de Nuremberg (1947) y la Declaración de Helsinki (1964). Por otra parte, en 1977, ¡cinco años después de que se conociera públicamente el Estudio Tuskegee!, el presidente Clinton pidió disculpas a los pacientes y sus familiares, en nombre de la nación americana. ¿Son suficientes estos códigos y disculpas para proteger a los pacientes debidamente? El profesor Diego Gracia terminó su conferencia con un no rotundo. No debemos bajar la guardia. Hemos avanzado pero piénsese tan solo en los numerosos ensayos clínicos que se hacen en países en desarrollo, en pacientes que además, no van a poder beneficiarse de los nuevos tratamientos porque no pueden pagarlos. Para pensar.

*“Es terrible esclavitud la de vivir esclavo del concepto
que de nosotros han formado los demás.*

Es terrible esclavitud la esclavitud de la vanagloria”

(Miguel de Unamuno).

Intercambiabilidad de Anticuerpos Biosimilares EMA vs FDA

María Jesús Sanz

Departamento de Farmacología, Universidad de Valencia.

Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico Universitario de Valencia (INCLIVA).

Se estima que en un futuro próximo, el 30% de los nuevos fármacos aprobados para uso humano en el mercado, sean anticuerpos monoclonales.

INTRODUCCIÓN

Hoy en día, hay más de 40 anticuerpos monoclonales y derivados aprobados para uso humano y se estima que en un futuro próximo, el 30% de los nuevos fármacos en el mercado pertenezcan a esta clase (1, 2). Estos compuestos están destinados a cubrir áreas terapéuticas tan relevantes como la oncología o los desórdenes autoinmunes/alérgicos/inflamatorios. Si bien no cabe duda del gran avance que ha supuesto en la terapéutica el desarrollo de los fármacos biológicos en el manejo de distintas patologías, también es notable su asociado elevado coste.

En este sentido, recientemente, han expirado los derechos de propiedad industrial (patentes) que protegían la comercialización de estos biofármacos y se ha abierto la puerta a la creación e introducción en el mercado farmacéutico de los biosimilares. Los anticuerpos biosimilares, suponen una reducción del gasto farmacéutico para los diferentes Sistemas Nacionales de Salud, sin embargo, a diferencia de los fármacos tradicionalmente empleados compuestos por moléculas de menor tamaño obtenidos por síntesis química, cuya estructura, peso molecular y proceso de fabricación es el mismo que el fármaco de referencia (3), el desarrollo de anticuerpos biosimilares es muy diferente y variable en lo que se refiere al proceso de manufacturación o a los factores ambientales que lo rodean, por ello para que un medicamento biosimilar sea comer-

cializado, antes debe cumplir con numerosos requisitos para probar su similitud con el medicamento biológico de referencia así como su seguridad, lo cual ha generado numerosos debates en foros clínicos tanto a la hora de su aprobación como de su utilización.

De todos los aspectos que suscitan preocupación en el ámbito del uso de los biosimilares en la práctica clínica, nos vamos a centrar en su **intercambiabilidad**. Para ello, hay que definir tres conceptos: **prescripción**, **intercambiabilidad** y **sustitución**. Se entiende por prescripción la decisión del clínico de determinar qué tratamiento medicamentoso es el más adecuado para un paciente. En España, como en muchos países, la prescripción de los medicamentos biológicos y biosimilares sólo pueden hacerla los médicos. La **intercambiabilidad** se define como la posibilidad de cambiar, en cualquier paciente, un medicamento por otro porque ambos tienen el mismo efecto clínico, en nuestro país, los medicamentos que se consideran legalmente intercambiables forman parte de las denominadas agrupaciones homogéneas. En cambio la **sustitución** supone la dispensación de un medicamento por otro intercambiable sin consultar al médico prescriptor. Para ello, el medicamento debe tener la condición de **intercambiable**.

En este sentido existen **diferencias** entre las dos grandes agencias reguladoras, es decir, la europea (*European Medicines Agency, EMA*) y la estadou-

Para que un medicamento biosimilar sea comercializado, antes debe probar su similitud con el medicamento biológico de referencia así como su seguridad.

nidense (U.S. Food & Drug Administration, FDA) (4). Así, los reguladores de la Unión Europea (UE) indican que los productos biosimilares que sigan los requerimientos establecidos por la UE, pueden ser considerados **intercambiables** con el producto de referencia, y por tanto, alternativas terapéuticas siempre que el intercambio se realice bajo la estrecha vigilancia del facultativo prescriptor (5). Es decir, el estatus de biosimilar en la UE garantiza suficiente seguridad al facultativo para prescribir e intercambiar el fármaco biológico original por uno biosimilar. Sin embargo, en ningún caso un farmacéutico puede sustituir automáticamente un fármaco biológico por un biosimilar. Además, las decisiones de intercambiabilidad o sustitución del biofármaco biosimilar por el de referencia no compete a la EMA, sino que se establece a nivel nacional (4). En general, en la UE, la sustitución automática por un biosimilar no ocurre en la práctica cotidiana aunque en algunos países miembros se oferta esta posibilidad por autoridades locales y nacionales. De hecho, en España, la Agencia del Medicamento considera que los medicamentos biológicos **NO** son **intercambiables**, y por tanto, **NO** se pueden **sustituir** por el biosimilar en el momento de la dispensación, con independencia de que se prescriban en el medio hospitalario o en atención primaria.

En el proceso regulador de la UE se evalúa la biosimilitud en comparación directa con el producto de referencia en un tiempo previamente fijado, concretamente el correspondiente a la obtención de su autorización de comercialización. Aunque la designación formal de intercambiabilidad no corresponde al proceso regulador de la UE para biosimilares, la aprobación de un medicamento como biosimilar podría y puede ser entendida por el médico prescriptor como intercambiable en toda su amplitud, es decir, que incluso por motivos económicos se consideraría como alternativa terapéutica segura basada en rigurosas normas reguladoras, por ello la necesidad de reflejar el peso de la evidencia requerido para la toma de una decisión clínica sensata.

A diferencia de la EMA, la FDA presenta la capacidad y jurisdicción para clasificar pro-

ductos biológicos como **intercambiables** y esta designación capacita a las farmacias para sustituir un biológico por su biosimilar sin el consentimiento del médico prescriptor. A este respecto, la legislación americana ha definido criterios adicionales para designar a un producto biosimilar como **intercambiable**. De hecho, para obtener el máximo estándar de intercambiabilidad, el solicitante debe proporcionar suficiente información para demostrar la biosimilitud del producto y que sea esperable producir el mismo resultado clínico que el biológico de referencia en cualquier paciente, y, si es administrado más de una vez, el riesgo en términos de seguridad o disminución de eficacia del uso alternativo o intercambiable del biosimilar con el producto de referencia no sea mayor que el riesgo del uso del producto de referencia sin tal alternancia o intercambio (6). A pesar de lo indicado, a día de hoy, la FDA no ha aprobado ningún biosimilar como intercambiable con su biológico de referencia (4).

Estos aspectos nos llevan a preguntarnos cómo se evalúa la intercambiabilidad de un biosimilar. Tanto las guías de la UE como el borrador de la FDA solicitan al menos un año de datos clínicos comparados para productos que van a ser administrados crónicamente (7,8). Por tanto, para establecer intercambiabilidad, se debiera añadir un grupo adicional donde además se incluyan al menos dos cambios del producto biosimilar con el de referencia y la evaluación de resultados. Existen numerosas posibilidades de estudio a este respecto (9), y sería deseable que esta alternancia tuviese comparable eficacia y seguridad con la del grupo en la que no se han alternado los fármacos. Estos hechos suscitan otra duda, si el biosimilar se considera intercambiable con el biofármaco de referencia, ¿esto indica que también es intercambiable con cualquier otro biosimilar?

QUÉ MEDIR, CÓMO MEDIR Y DURANTE CUANTO TIEMPO.

El intercambio de fármacos es más probable que tenga lugar en pacientes que, al menos inicialmente, respondan al tratamiento. Por ello, se incluirán únicamente respondedores en los estudios de intercambiabilidad y esto

La intercambiabilidad se define como la posibilidad de cambiar, en cualquier paciente, un medicamento por otro porque ambos tienen el mismo efecto clínico.

La legislación europea exige la prescripción de todos los productos biológicos con fines medicinales por marca y lote de producción, debiendo este último ser registrado para una adecuada trazabilidad.

es lo que se ha aplicado al estudio del efecto de los anti-TNF α en la enfermedad de Crohn (10). Con biosimilares de epoetina, si que se han hecho estudios alternantes en aquellos autorizados en EEUU, pero, en este caso, no se realizaron estudios de alternancia con el fármaco de referencia en monoterapia (11). En el caso de las epoetinas, los marcadores farmacodinámicos son fácilmente medibles y, por tanto, su eficacia, pero en el uso de anticuerpos monoclonales dichos marcadores no existen. Por ello, a la hora de evaluar la eficacia de un anticuerpo monoclonal, la primera duda recae en la duración de la evaluación del intercambio y el margen de respuesta para probar una eficacia sostenida. Los datos con infliximab en artritis reumatoide muestran que el tiempo medio de recaída tras la interrupción del tratamiento oscila entre 15 semanas y 17 meses (12), en enfermedad de Crohn con respuesta mantenida es de 16,4 meses tras su retirada y un 44% de los pacientes recaen en un año (13). Por ello, estudios de mayor envergadura son quizás necesarios para aumentar la potencia estadística y establecer realmente las diferencias de eficacia en un margen clínico predefinido y relevante. Es más, también sería recomendable determinar los anticuerpos frente al fármaco tanto en condiciones basales como durante todo el estudio ya que están asociados tanto a la eficacia como a la seguridad del tratamiento.

En este sentido, la FDA ha dudado en proporcionar requisitos más específicos para establecer unas normas reguladoras para designar la intercambiabilidad. El escenario más probable para la intercambiabilidad es considerar un segundo estadio subsiguiente a la aprobación inicial como biosimilar “no intercambiable”.

DUDAS ADICIONALES SOBRE LA SEGURIDAD EN EL MOMENTO DE LA AUTORIZACIÓN QUE PUEDEN AFECTAR A LA INTERCAMBIABILIDAD.

Para que la comercialización de un anticuerpo monoclonal biosimilar sea autorizada, se debe demostrar una eficacia y seguridad comparable al fármaco biológico de referencia en un modelo clínico sensible. Sin embargo, los ensayos clínicos de preautorización son de poca potencia estadística para

evaluar posibles diferencias en seguridad entre los dos productos.

La inmunogenicidad no deseable se ha identificado como un factor a evaluar en el registro de un anticuerpo monoclonal y esto también es aplicable a los biosimilares porque está asociada a una eficacia reducida, reacciones derivadas de la infusión del fármaco y reacciones de hipersensibilidad. La formación de anticuerpos frente al fármaco biológico y la formación de los inmunocomplejos asociados, se han relacionado con un aumento de fenómenos tromboembólicos en pacientes tratados, por ejemplo, con adalimumab (14). Por ello se ha cuestionado si el intercambio de una terapia biológica con un agente biosimilar podría incrementar la inmunogenicidad que comprometería la eficacia y la seguridad de ambas medicaciones (15). De hecho, no existen evidencias que indiquen que los cambios repetidos produzcan per se inmunogenicidad (16). En general, los productos biosimilares que cumplen los estándares regulados por la UE y EEUU requieren presentar la total e idéntica secuencia de aminoácidos que el producto de referencia y cualquier heterogeneidad asociada con las condiciones de manufactura que sea relevante para la seguridad y eficacia debe localizarse en el rango demostrado para el fármaco de referencia.

Por otro lado, las reacciones de hipersensibilidad derivadas de la administración de un anticuerpo monoclonal se han asociado a la formación de anticuerpos frente al fármaco. A este respecto, cabe destacar que la regulación de biosimilares tanto en la UE como en EEUU, permiten que el candidato a biosimilar presente menor inmunogenicidad que el fármaco de referencia siempre y cuando no se altere la eficacia terapéutica.

COMO ASEGURAR UNA INTERCAMBIABILIDAD SOSTENIDA DURANTE EL CICLO VITAL DE UN PRODUCTO

Las cláusulas legales de la UE permiten que tanto un biosimilar como el producto original (referencia) sigan ciclos vitales diferentes tras su autorización, como cambios en el proceso de fabricación, formulación e incluso nuevas indicaciones terapéuticas. Esto crea la posibilidad teórica de que tras

La monitorización de la seguridad tras la autorización de un biosimilar es una norma común en las agencias reguladoras; sin embargo los procesos correctos para asegurar la trazabilidad también deben ser asegurados.

la autorización, se pueda influir en cambios en la calidad del producto y den lugar a un producto bastante diferente (17).

Por otro lado, el análisis de los cambios en estos productos respecto a la pre y post autorización en la calidad de sus propiedades, incluyendo su perfil glucídico, es una parte obligatoria del proceso de control de cambios en estos biofármacos. Efectivamente, el riesgo se traduce en la incertidumbre asociada a factores inexplorados o no completamente entendidos como el impacto de los cambios en los niveles de agregados o partículas sub-visibles derivadas de los cambios en la formulación o en las manifestaciones clínicas a largo plazo de inmunogenicidad.

La regulación de la aprobación de tales cambios en el proceso de manufactura, la formulación u otros aspectos en la post-autorización de un biosimilar, requiere demostrar la comparabilidad del material antes y después de introducidas las modificaciones, tal y como se indica en la guía ICH Q5E, y, además, debe proveer evidencias que demuestren la continuidad de la biosimilitud con el fármaco de referencia o con una versión biosimilar del mismo producto (17). El problema reside ahora en como demostrar que la intercambiabilidad es mantenida a largo plazo, especialmente cuando se han producido cambios en el fármaco de referencia o en las múltiples versiones del producto biosimilar, es decir, hasta que punto se proporciona suficiente seguridad de que los “nuevos” productos presenten un beneficio terapéutico/riesgo equivalente a los originales. Es importante remarcar que en la fase de post autorización de productos biosimilares aprobados por la UE, aun no se han detectado problemas referentes a la inmunogenicidad post-autorización.

COMO MONITORIZAR LA INTERCAMBIABILIDAD POST-AUTORIZACIÓN.

En general, los estudios que se realizan en el periodo de post- autorización, no suelen ser comparativos. Es más, no hay una orden legal que obligue a realizar estudios clínicos que comparen directamente el biosimilar con el producto de referencia en este periodo. No obstante, el Plan de Manejo de

Riesgos para Inflectra/Remsima contiene una serie de compromisos post-márquetin, incluyendo tres estudios comparativos adicionales con Remicade tanto en artritis reumatoide como en enfermedad de Crohn.

Para cuantificar la intercambiabilidad tras la autorización, sería necesaria la recopilación de datos continua a lo largo del tiempo. Sin embargo, otro dato que hay que tener en cuenta es que estos productos van a ser lanzados en países, por ejemplo, de la periferia de Europa donde la prevalencia de infecciones serias como la tuberculosis es mayor, este hecho podría enmascarar y provocar confusiones a la hora de interpretar datos observacionales relacionados con la seguridad y desarrollo de infecciones (18). Por otro lado, también deben ser tenidos en cuenta los periodos para optar a la sustitución de fármacos. Así, son los pacientes que empiezan a tener menor respuesta terapéutica, los más susceptibles de ser seleccionados para la aplicación del nuevo fármaco. Por todo ello, es necesaria una recogida de resultados rigurosa y adecuada para responder a importantes cuestiones de forma definitiva y controlada. Por ejemplo, el Plan de Manejo de Riesgos para Inflectra/Remsima incluye dos registros de pacientes cuyo objetivo es intentar enrolar 6.200 pacientes con el fin de evaluar la seguridad y eficacia en artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal así como el posible riesgo de aparición infecciones serias como la tuberculosis del cual se espera tener resultados concluyentes en 2026 (19).

Actualmente, los anti-TNF α son estudiados en multitud de pacientes registrados en todo el mundo y los reguladores de la UE animan a los fabricantes de biosimilares a que contribuyan activamente en la inserción de datos en los registros existentes sobre fármacos biológicos (20). De todas formas, es cierto que los datos observacionales derivados de los estudios post-autorización para evaluar las cuestiones relacionadas con la seguridad son complejos y requieren un sustancial seguimiento para llegar a conclusiones significativas. Así, mientras varios estudios derivados de los registros han confirmado el aumento de riesgo de padecer infecciones serias en los pacientes tratados

Tras la
autorización
de un biosimilar,
debe
establecerse
un riguroso
programa de
farmacovigilancia

con los anti-TNF α (21-23), un estudio reciente no detectó riesgos adicionales (24), lo que incide en la complejidad de este tipo de valoraciones observacionales.

TRAZABILIDAD.

La sustitución frecuente con alternativas terapéuticas de pacientes sin una adecuada documentación del producto específico y lote de fabricación de los productos administrados, puede entorpecer el seguimiento de la seguridad. Esto se asocia al debate sobre los requisitos exigibles en la denominación de un biosimilar. Se ha propuesto asignar un único sufijo INN (*International Nonproprietary Name*) para los biosimilares con el fin de mejorar su trazabilidad dada la potencial capacidad de formar anticuerpos frente al fármaco biológico. Sin embargo, esta propuesta ha sido ampliamente criticada. La legislación europea exige la prescripción de todos los productos biológicos con fines medicinales por marca y lote de producción, debiendo esté último ser registrado (25). Sin embargo, aunque para los fármacos biológicos las marcas son recogidas en el 95% de los casos en los que se detecta la formación de anticuerpos frente al fármaco, no ocurre lo mismo con los lotes de producción (26) y para garantizar la seguridad en el intercambio, es necesaria una adecuada trazabilidad, siendo imprescindible el registro de ambos datos.

CONCLUSIONES

En el momento del registro, no todas las variables clínicas de un biosimilar han sido evaluadas y quizás debieran ser abordadas a través de intensos estudios de farmacovigilancia tras la autorización. Para algunos productos, la demostración de intercambiabilidad/sustitución puede ser comprometi-

da debido a la incertidumbre en la potencial formación de anticuerpos frente al fármaco y/o la eficacia clínica. Además, pueden darse sesgos bioanalíticos e interacciones farmacológicas. Por ello, tras la autorización, debe realizarse una cuidadosa monitorización a largo plazo del paciente tratado. Se debe evaluar la potencial inmunogenicidad, los niveles plasmáticos del fármaco, el mantenimiento de la eficacia e incidencia y severidad de efectos adversos y, éstos deben ser registrados. Sin ello no se podrán identificar o excluir diferencias atribuibles al riesgo derivado del uso del biosimilar frente al fármaco biológico de referencia.

La monitorización de la seguridad tras la autorización de un biosimilar es una norma común en las agencias reguladoras europea y americana pero procesos correctos para asegurar la trazabilidad también deben ser asegurados, a pesar de que hasta la fecha no se haya detectado ningún incremento en los riesgos de uso de un biosimilar aprobado por la UE. Para ello, se debe implicar al médico prescriptor en la decisión de emplear o no una alternativa terapéutica en un paciente ya tratado. De hecho, en la introducción de biosimilares en la práctica clínica debe tenerse en cuenta la actividad de la patología y la respuesta terapéutica de cada individuo así como los beneficios económicos para el Sistema Nacional de Salud. Finalmente, aunque el paciente no tiene capacidad ni conocimientos adecuados para determinar la adecuación de una prescripción, especialmente cuando está tratado satisfactoriamente con un medicamento biológico, se le debe hacer copartícipe en la decisión de un cambio de tratamiento, especialmente en el ámbito de los medicamentos biológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Liu L. Antibody glycosylation and its impact on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins. *J Pharm Sci.* 2015; 104(6):1866-1884.
2. Elvin JG, Couston RG, van der Walle CF. Therapeutic antibodies: market considerations, disease targets and bioprocessing. *Int J Pharm.* 2013; 440 (1):83-98.
3. Dranitsaris G, Amir E, Dorward K. Biosimilars of Biological Drug Therapies. *Regulatory, Clinical and Commercial Considerations. Drugs* 2011; 71 (12): 1527-1536.
4. Derbyshire M. USA and Europe differ in interchangeability of biosimilars. *GaBI Journal* 2017; 6 (4):183-184.
5. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, Gravanis I, Heim HK, Heinonen E, Ho K, Moreau A, Narayanan G, Kruse NA, Reichmann G, Thorpe R, van Aerts L, Vleminckx C, Wadhwa M, Schneider CK. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood.* 2012;120(26):5111-5117.
6. U.S. Senate. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009, Public Law 111-148—Mar. 23, 2010 124 Stat. 703; 351.
7. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Draft guidance. February 2012 Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance-ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>
8. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf
9. Endrenyi L, Chang C, Chow SC, Tothfalusi L. On the interchangeability of biologic drug products. *Stat Med.* 2013; 32(3):434-441.
10. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology.* 2007; 2(1):52-65.
11. European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Retacrit (epoetin zeta) Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000872/human_med_001031.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
12. Navarro-Millan I, Sattui SE, Curtis JR. Systematic review of tumor necrosis factor inhibitor discontinuation studies in rheumatoid arthritis. *Clin Ther.* 2013; 35(11):1850-1861.
13. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas JL, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G, Jian R, Devos M, Porcher R, Paintaud G, Piver E, Colombel JF, Lemann M; Groupe D'études Thérapeutiques Des Affections Inflammatoires Digestives. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology.* 2012;142(1):63-70.
14. van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2013; 9(3):164-172.
15. Scheinberg MA, Kay J. The advent of biosimilar therapies in rheumatology "O brave new world". *Nat Rev Rheumatol.* 2012; 8(7):430-436.
16. Ebbers HC, Muenzberg M, Schellekens H. The safety of switching between therapeutic proteins. *Expert Opin Biol Ther.* 2012; 12(11):1473-1485.
17. Schneider CK, Vleminckx C, Gravanis I, Ehmann F, Trouvin JH, Weise M, Thirstrup S. Setting the stage for biosimilar monoclonal antibodies. *Nat Biotechnol.* 2012; 30(12):1179-1185.
18. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013 Available from: <http://apps.who.int/iris/bits>
19. European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Inflectra Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002778/human_med_001677.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
20. Zink A, Askling J, Dixon WG, Klareskog L, Silman AJ, Symmons DP. European biologicals registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(8):1240-1246.
21. Dixon WG1, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A; B S R B R Control Centre Consortium, Symmons DP; BSR Biologics Register. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(3):522-528.
22. Curtis JR, Xie F, Chen L, Baddley JW, Beukelman T, Saag KG, Spettell C, McMahan RM, Fernandes J, Winthrop K, Delzell E. The comparative risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients starting or switching biological agents. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(8):1401-1406.
23. van Darter SA1, Fransen J, Kievit W, Flendrie M, den Broeder AA, Visser H, Hartkamp A, van de Laar MA, van Riel PL. Difference in the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, infliximab and etanercept: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(6):895-900.
24. Grijalva CG, Chen L, Delzell E, Baddley JW, Beukelman T, Winthrop KL, Griffin MR, Herrinton LJ, Liu L, Ouellet-Hellstrom R, Patkar NM, Solomon DH, Lewis JD, Xie F, Saag KG, Curtis JR. Initiation of tumor necrosis factor- α antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA.* 2011; 306(21):2331-2339.
25. European Commission. Directive 2010/84/EU. Official Journal L 348, 31/12/2010, p. 74-99.
26. Vermeer NS1, Straus SM, Mantel-Teeuwisse AK, Domergue F, Egberts TC, Leufkens HG, De Bruin ML. Traceability of biopharmaceuticals in spontaneous reporting systems: a cross-sectional study in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and EudraVigilance databases. *Drug Saf.* 2013; 36(8):617-625.

Sebelipasa (▼ Kanuma®): Deficiencia de lipasa ácida lisosomal

La lipasa ácida lisosomal juega un papel esencial en el metabolismo de los esteres de colesterol y de los triglicéridos. Su deficiencia ocasiona la acumulación de estos sustratos lipídicos entre otros órganos, en hígado e intestino

La sebelipasa alfa es una forma recombinante de la lipasa ácida lisosomal humana (hLAL), que ha sido autorizada para tratamiento de restauración enzimática a largo plazo en pacientes de todas las edades con deficiencia de lipasa ácida lisosomal (DLAL). Esta enzima cataliza fisiológicamente la hidrólisis de ésteres de colesterol y de triglicéridos, dando lugar a colesterol, glicerol y ácidos grasos libres.

La **deficiencia de lipasa ácida lisosomal** es un trastorno de almacenamiento lisosomal causado por mutaciones que afectan al gen LIPA que codifica la enzima y que está ubicado en el cromosoma 10q23.2-q23.3. La enzima juega un papel esencial en el metabolismo y la degradación de los ésteres de colesterol y de triglicéridos, y su marcada reducción o ausencia conduce a la acumulación de estos sustratos lipídicos en los lisosomas de las células de diversos tejidos en todo el cuerpo, afectando particularmente al hígado, dando lugar a fibrosis e insuficiencia funcional, y al intestino, lo que provoca malabsorción y efectos adversos sobre el crecimiento, y otros problemas relacionados. El espectro fenotípico de la deficiencia de LAL oscila entre la forma de inicio infantil, conocida como enfermedad de Wolman, y las formas de aparición tardía, conocidas colectivamente como enfermedad de almacenamiento de ésteres de colesterol (*cholesterol ester storage disease*, CESD), que afecta a niños mayores y adultos.

La **enfermedad de Wolman** se caracteriza por malabsorción de inicio infantil que produce desnutrición, almacenamiento de ésteres de colesterol y triglicéridos en los macrófagos hepáticos que produce hepatomegalia y enfermedad hepática, así como calcificación de la glándula suprarrenal que produce insuficiencia cortical suprarrenal. A menos que se haya tratado exitosamente con un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), hasta ahora los bebés con la enfermedad clásica de Wolman no sobrevivían más allá de la edad de un año. Tiene una incidencia inferior a 2 individuos por millón ($2:10^6$).

Por su parte, la **enfermedad de almacenamiento de ésteres de colesterol** (CESD) puede presentarse en la infancia de manera similar a la enfermedad de Wolman o posteriormente en la vida, con hallazgos tales como anomalías de los lípidos séricos, hepatoesplenomegalia y/o elevaciones anormales de las enzimas hepáticas mucho antes de que se realice el diagnóstico. Sin embargo, a diferencia de la enfermedad de Wolman, la CESD se asocia con una mutación de corte y empalme del exón 8 c.849G>A (E8SJM-1), lo que permite la expresión completa del enzima, aunque de forma muy limitada, lo que permite disponer a los pacientes de una cierta actividad enzimática residual. La incidencia de esta forma se estima entre 7,7 y 25 por millón ($7,7-25:10^6$), aunque puede ser mucho mayor en poblaciones genéticamente homogéneas, como ciertos grupos de personas de ascendencia judía iraní o de origen medio-oriental. La morbilidad de la CESD de aparición tardía deriva de la aterosclerosis (arteriopatía coronaria, accidente cerebrovascular), enfermedad hepática (alteración de la función hepática ± ictericia, esteatosis, fibrosis, cirrosis y complicaciones relacionadas de varices esofágicas y/o insuficiencia hepática), complicaciones de hiperesplenismo secundario (anemia y/o trombocitopenia) y/o malabsorción. Las personas con CESD pueden tener una vida normal dependiendo de la gravedad de las manifestaciones de la enfermedad. El trasplante de hígado puede estar indicado cuando la enfermedad hepática progresa a cirrosis e insuficiencia hepática. Sin embargo, el trasplante conlleva riesgos significativos inherentes y requiere inmunosupresión concomitante. Además, las células de linaje hematopoyético que repoblarán el hígado trasplantado seguirán siendo enzimáticamente deficientes en el paciente trasplantado; por lo tanto, pueden persistir otras complicaciones de la enfermedad incluso si los trasplantes son exitosos. El tratamiento de las manifestaciones, tanto de la enfermedad de Wolman como de la CESD consiste en la terapia de restauración enzimática con formas recombinantes del enzima deficitario (lipasa ácida lisosomal), como la sebelipasa alfa; este tratamiento puede sal-

En la enfermedad de wolman un déficit de LAL de inicio infantil, por el trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas pueden corregir las manifestaciones primarias del defecto metabólico

var vidas para aquellos con síndrome de Wolman severo y mejorar la vida con supervivencia prolongada en aquellos que tienen CESD. Desde el punto de vista del mantenimiento, en la enfermedad de Wolman debe limitarse la desnutrición, incluso mediante el uso de nutrición parenteral; es necesaria la terapia de reemplazo de esteroides (corticosteroides y mineralocorticoides) en presencia de insuficiencia suprarrenal. En el caso de la CESD, el objetivo es reducir el colesterol mediante el uso de estatinas, resinas de intercambio iónico (colestiramina, etc.) y una dieta baja en colesterol y triglicéridos. Es importante también reducir drásticamente el resto de factores de riesgo cardiovasculares, junto con la adición de vitaminas lipofílicas (A, D, E, etc.) para compensar los déficits impuestos por una dieta hipolipídica estricta.

La realización de un trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas puede corregir las manifestaciones primarias del defecto metabólico. El empleo de betabloqueantes puede ayudar reducir el riesgo de hemorragias graves en los pacientes con varices esofágicas. En los niños debe monitorizarse periódicamente el crecimiento y el estatus nutricional, evaluando los niveles lipídicos, recuento de plaquetas y enzimas hepáticas al menos cada seis meses. En los adultos, debe evaluarse la evolución de la enfermedad cada 6-12 meses, monitorizándose los mismos parámetros citquímicos que en los niños; también es preciso evaluar a aquellos con enfermedad hepática grave por varices esofágicas mediante endoscopia superior cada tres años, así como monitorizar y tratar, en su caso, a aquellos con trombocitopenia por hepatoesplenomegalia para prevenir complicaciones hemorrágicas.

La eficacia y la seguridad clínicas de la sebelipasa han sido contrastadas en las indicaciones autorizadas mediante dos ensayos clínicos. El primero de ellos (ARISE; Burton, 2015) es un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doblemente ciego y controlado con placebo. Un total de 66 pacientes con deficiencia de lipasa ácida lisosomal (DLAL) infantil/adulto se asignaron aleatoriamente a un tratamiento con placebo o sebelipasa alfa (1 mg/kg cada dos semanas, infusión IV). La parte del ensayo

controlada con placebo fue de 20 semanas, seguida de un período abierto durante el cual todos los pacientes recibieron tratamiento. La variable clínica principal fue la tasa de pacientes que experimentaron la normalización de la concentración de los niveles enzimáticos ALT, mientras que las variables secundarias incluyeron otros resultados relacionados con la enfermedad y la seguridad del tratamiento.

Tras la finalización de la fase doblemente ciega controlada con placebo, el 31% de los pacientes tratados con sebelipasa alfa había alcanzado el objetivo primario, en comparación con el 7% en el grupo placebo ($p=0,03$). Los resultados enzimáticos AST fueron similares. En consonancia con la mejora de la función hepática, se observó una reducción significativa del contenido de grasa hepática en comparación con el valor inicial (-32% en sebelipasa alfa vs -4,2% en el grupo placebo; $p=0,001$). La evaluación de la gravedad de la esteatosis microvesicular se realizó mediante biopsias hepáticas al inicio y a las 20 semanas en 16 pacientes del grupo de sebelipasa alfa y en 10 pacientes que recibieron placebo. Aunque se observó una reducción en la esteatosis con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento que en el grupo placebo, esta diferencia no alcanzó significación estadística.

También se informó un efecto positivo del tratamiento con sebelipasa alfa sobre el perfil lipídico. Mientras que el LDL-C mejoró en un -28,4% desde el inicio en el grupo de tratamiento, se observó un cambio de solo -6,2% desde el inicio en el grupo de placebo ($p<0,001$). Hallazgos similares estuvieron presentes para HDL-C, que cambió en + 19,6% desde el inicio en pacientes tratados con sebelipasa alfa en comparación con -0,3% en el grupo placebo ($p<0,001$). Durante el período abierto, después de cambiar de placebo a tratamiento con sebelipasa alfa, el patrón de cambios en ALT, LDL-C y HDL-C fue muy similar al observado en el grupo inicial con sebelipasa alfa. Además, se logró una reducción adicional de LDL-C en el grupo de tratamiento inicial con infusiones continuas de sebelipasa alfa. En general, la sebelipasa alfa fue bien tolerada y solo se informó un evento relacionado con la infusión IV. De los 35 pacientes en el grupo de sebelipasa alfa, cinco desarrollaron an-

ticuerpos contra el fármaco de infusión, pero los títulos fueron bajos y no sostenidos, y no se encontraron efectos sobre la seguridad o eficacia de la sebelipasa alfa

Por su parte, el estudio LAL-CL03 (Jones, 2016) investigó el uso de sebelipasa alfa en pacientes con DLAL de inicio infantil es un ensayo abierto multinacional de fase II/III. Todos los pacientes recibieron tratamiento con sebelipasa alfa, siendo la variable principal la tasa de supervivencia a los 12 meses de edad, comparándose los resultados con los datos de una cohorte histórica. Las variables secundarias finales consistieron en aspectos de seguridad, crecimiento y función hepática, así como diversos parámetros hematológicos.

En el momento del último informe disponible, cinco de los nueve pacientes incluidos inicialmente seguían en tratamiento con sebelipasa alfa. Tres niños habían muerto debido a causas no relacionadas con el medicamento y el motivo de la interrupción del tratamiento en el cuarto niño no se informó. Todos los pacientes comenzaron infusiones semanales de sebelipasa alfa a 0,2 o 0,35 mg/kg aunque posteriormente la dosis se aumentó a 1 o 3 mg/kg por semana. El resultado final de la variable clínica principal se cumplió en los cinco pacientes y sus edades variaron entre 2 años 5 meses y 4 años y 7 meses en el momento en que se publicaron los resultados. Se observó una mejoría de los niveles de ALT y AST, con cambios porcentuales medios de -46% y -39% desde el inicio, respectivamente, y en la hepatoesplenomegalia; asimismo, los síntomas gastrointestinales mejoraron. Además, el percentil de peso promedio de los niños aumentó desde el 3,6% al inicio, al 35,1% al final del estudio. De los cinco pacientes, cuatro tuvieron puntuaciones normales al evaluar su desarrollo con la prueba de detección Denver*.

El tratamiento fue bien tolerado en general; solo un paciente experimentó un evento adverso grave relacionado con el mismo, que consistió en fiebre, escalofríos, palidez y ta-

* **El test de Denver** o Examen del Desarrollo Infantil de la Población (*EDIP*) informa sobre el desarrollo de la psicomotricidad del niño durante los primeros 6 años de vida. Valora el estado de evolución del niño en cuatro categorías principales: desarrollo motor o postural, desarrollo manual, contacto con el entorno y desarrollo del lenguaje.

quicardia. Se detectaron anticuerpos contra sebelipasa alfa en cuatro de siete pacientes examinados, siendo de carácter neutralizantes en dos de ellos. Sin embargo, ni la reacción relacionada con la infusión ni el desarrollo de anticuerpos llevó a la interrupción de la terapia.

Hasta la autorización de la sebelipasa alfa por la EMA y la FDA, el tratamiento de la DLAL consistía fundamentalmente en el control sintomático y el pronóstico para la forma infantil de era pésimo, con muerte por lo general antes de cumplir 1 año de edad. Los pacientes con DLAL infantil/adulto también tenían disminuida su esperanza de vida debido a la existencia de enfermedad hepática significativa, que a menudo obliga a un trasplante de hígado a una edad temprana. Además, la aterosclerosis acelerada y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular de aparición temprana son evidentes en los individuos afectados debido a los perfiles lipídicos manifiestamente desfavorables. Hasta el momento, no hay datos de resultados a largo plazo para el tratamiento con sebelipasa alfa, pero los ensayos clínicos disponibles han demostrado una reducción significativa de la carga de la enfermedad tanto en los lactantes como en los individuos con enfermedad de inicio en la infancia/adulto, con una mejora significativa de la supervivencia en el grupo de inicio infantil y se espera que también aumente la duración de vida y la calidad de vida en los pacientes adultos.

En definitiva, la incorporación de sebelipasa alfa al arsenal terapéutico es relevante porque incrementa la supervivencia más allá de la edad de 1 año en la forma infantil de DLA y también porque se ha mostrado una mejoría de los síntomas hepáticos y gastrointestinales, así como el crecimiento en la forma de inicio tardío (infantil/adultos).

Obviamente, dada lo limitado de los datos clínicos, es necesario un seguimiento a más largo plazo para establecer hasta qué punto los niños con DLAL de inicio infantil se benefician del tratamiento y si las complicaciones como la cirrosis hepática y los eventos cardiovasculares pueden prevenirse con el tiempo en pacientes con enfermedad infantil/de adultos. También se debe tener en cuenta que no se incluyeron personas con enfermedad hepáti-

La Sebelipasa alfa, recientemente aprobada por la EMA y la FDA incrementa la supervivencia en las formas de inicio temprano o tardío, de déficit de LAL

ca avanzada en los ensayos clínicos de DLAL infantil/adultos, por lo que queda por evaluar si el tratamiento con sebelipasa alfa puede detener o revertir los síntomas de la enfer-

medad hepática avanzada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burton BK, Balwani M, Feillet F, Barić I, Burrow TA, Camarena Grande C, et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med*. 2015; 373(11): 1010-20.
2. Cuéllar Rodríguez S. Sebelipasa (▼Kunama®) en deficiencia de lipasa ácida lisosomal. *Panorama Actual Med*. 2018; 42 (410): 46-9
3. European Medicines Agency (EMA). Kunama®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/514387/2015; EMEA/H/C/004004. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004004/WC500192717.pdf
4. Hoffman EP, Barr ML, Giovanni MA, et al. Lysosomal Acid Lipase Deficiency. 2015 Jul 30 [Updated 2016 Sep 1]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305870/>
5. Jones SA, Plantaz D, Vara R, et al. Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab* 2015; 114: S59.
6. Jones SA, Brassier A, Hughes J, et al. Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: 2-year follow-up data. *Mol Genet Metab* 2016; 117: S63.

“Hay hombres que luchan un día y son buenos.

Hay otros que luchan un año y son mejores.

Hay quienes luchan muchos años y son muy buenos,

pero los hay que luchan toda la vida; esos son los imprescindibles”

(Bertolt Brecht).

Martín Auriol E¹, De la Cruz Cortés JP², González Correa JA².

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

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

Uso de anabolizantes y cuadro de disnea progresiva

HISTORIA CLÍNICA:

MOTIVO DE CONSULTA: CUADRO DE DISNEA PROGRESIVA

Antecedentes familiares:

Madre con Ictus a los 45 años (fumadora 50 paquetes/año). Resto sin interés

Antecedentes personales:

No alergias medicamentosas. No hábitos tóxicos. Trabaja en tareas de mantenimiento (con frecuencia adopta postura en cuclillas prolongada). Vida activa, practica deporte, fundamentalmente boxeo. Se ha administrado varios ciclos de esteroides anabolizantes (mesterolona, trembolona) y hormona de crecimiento vía intramuscular en los dos meses anteriores y, previamente, hace un año.

Paciente varón de 31 años de edad que acude a Urgencias por cuadro de disnea progresiva desde la última semana con dolor en región costal izquierda de características pleuríticas y fiebre de tres días de evolución. Un mes antes, había tenido un ingreso por neumonía en lóbulo inferior derecho. En analítica de urgencias: Hemoglobina 15.5 g/dL Plaquetas 248 x 10⁹, leucocitos 10.7 x 10⁹ (linfocitos 15.8%, monocitos 12.2%), glucosa 132 mg/dL, creatinina 1.14 mg/dL, perfil hepático normal, PCR 75 mg/L, Dimero-D 625 ng/mL. Rx de tórax: aumento de densidad retrocardíaca ya presente en radiografía del anterior ingreso (aunque con signos de discreta mejoría). EKG: Ritmo sinusal a 95 lpm sin alteraciones.

Se decide ingreso a cargo de Neumología. En la analítica al ingreso Hb 14.5 g/dL, Hematocrito

43% Plaquetas 350 x 10⁹, Leucocitos 11 x 10⁹, TP 73% INR 1.2. Bioquímica: glucosa 95 mg/dL. Creatinina 1.37 mg/dL, Filtrado glomerular 68, Iones normales, GPT 77 U/L. PCR 92.9 mg/L.

Exploración física: taquipneico y con trabajo respiratorio, dificultad moderada para el habla. Cabeza y cuello: No ingurgitación yugular, pulsos carotídeos presentes y simétricos. Auscultación cardíaca tonos rítmicos y regulares, sin soplos. Auscultación respiratoria crepitantes bibasales. abolición del murmullo vesicular en base izquierda. Abdomen normal. EEL: sin signos de trombosis venosa profunda (TVP), con pulsos presentes.

EVOLUCIÓN

A las pocas horas del ingreso, y al realizar un pequeño esfuerzo, presenta cuadro de intenso trabajo respiratorio con desaturación severa. En EKG presenta T invertida en III. Es trasladado a UCI donde se inicia anticoagulación y evoluciona favorablemente en 48 horas y reingresa en Neumología.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

ECODOPPLER miembros inferiores (MMII): En MID se aprecia material ecogénico en el interior de la vena femoral superficial derecha que impide el colapso tras compresión, con un diámetro anteroposterior de 4.3 mm. Conclusión: TVP en femoral superficial derecha.

ANGIOTAC TORACICO: tromboembolismo pulmonar (TEP) en silla de montar con afectación de la práctica totalidad de las ramas derechas. Derrame pleural bilateral con predominio izquierdo. A la semana de evolución: cono de la pulmonar aumentado de tamaño. Comparado con estudio previo, ha desaparecido el trombo en pantalón, persistiendo defecto excéntrico a nivel distal de la

Varón de 31 años que acude a urgencias por un cuadro de disnea progresiva. Un mes antes había tenido un ingreso por neumonía

arteria principal izquierda y a nivel de la arteria principal derecha que se extiende a lóbulos, pero con mayor recanalización periférica en arteria pulmonar derecha. A nivel de parénquima se aprecia un aumento de la consolidación/colapso del lóbulo inferior izquierdo (LII) así como del derrame pleural izquierdo. Resumen: Mejoría del TEP con empeoramiento de la afectación parenquimatosa izquierda

ECOCARDIOGRAMA: sin hallazgos de cardiopatía estructural. Función sistólica biventricular conservada.

JUICIO CLÍNICO

TEP masivo. TVP vena femoral superficial derecha. Infarto/neumonía base pulmonar izquierda.

Presenta buena evolución clínica, al alta está asintomático, con SaO₂ del 97% y mejoría importante de las condensaciones laminares de la base izquierda. Se procede al alta con heparina de bajo peso molecular (clexane® 80 mg/12h) y acenocumarol (sintrom®).

Se deriva a consulta de Hematología para estudio de trombofilia congénita y adquirida. Hemograma: Hematíes 5.7x10¹², Hb 16.9 g/dL, Hematocrito 51.5%, Plaquetas 11.1 x10⁹. Estudio de trombofilia negativo (valores dentro de la normalidad para antitrombina, Proteína C y S, homocisteína, anticoagulante lúpico, test de resistencia a proteína C activada). Gen Factor V (mutación c.1601G>A) y Gen Factor II (mutación c*97 G>A).

DISCUSIÓN

Los esteroides androgénicos-anabolizantes (EAA) son compuestos sintéticos relacionados estructuralmente con la testosterona. La testosterona tiene dos funciones diferentes en el cuerpo: promueve el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios masculinos (efecto androgénico) y acelera el crecimiento muscular (efecto anabolizante) Ningún agente es puramente anabolizante, sino que siempre ejercen un mayor o menor efecto androgénico.

La principal indicación de los EAA es la terapia de sustitución en el hipogonadismo, también

están indicados en el tratamiento de algunas patologías por sus efectos anabolizantes: pueden ser utilizados en el tratamiento de anemias refractarias a otros tratamientos por su efecto estimulador de la eritropoyetina renal y extrarrenal; también en el edema angioneurótico hereditario se utilizan derivados alquilados (metiltestosterona y fluoximesterona) y el danazol. Los derivados alquilados favorecen la síntesis hepática de diferentes proteínas, como factores de la coagulación y el inhibidor del complemento.

Los atletas los consumen para aumentar la masa muscular y la fuerza y disminuir el tiempo de recuperación entre eventos deportivos. Hasta las Olimpiadas de Montreal (1976) no se empezaron a realizar controles estrictos de estas sustancias. Los atletas consumen estos productos en dosis entre diez y cien veces superiores a las terapéuticas y con unas pautas de administración especiales. Comienzan con una primera fase de “stacking” (llenado, atiborrado) en la cual toman varios esteroides diferentes con el fin de saturar los receptores androgénicos; después, en la fase de “cycling”, consumen de forma “piramidal” varias sustancias esteroideas en patrones cíclicos de 6 a 12 semanas con un periodo libre de sustancia; y una tercera fase de “atiborramiento de la pirámide” en la cual el atleta toma varios esteroides de forma cíclica. Además, estos deportistas con frecuencia consumen anabolizantes junto con otras sustancias (hormonas tiroideas, diuréticos, sodio, potasio, magnesio, tamoxifeno) para inhibir sus efectos secundarios. Los periodos de descanso intermitentes, se cree que son para permitir que los niveles endógenos de testosterona, el recuento de esperma y el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal se normalicen, aunque no se sustenta en base científica.

Los deportes en los que más se consumen son el culturismo, lucha libre, nadadores y ciclistas. Suelen obtenerlos del mercado negro o consumen anabolizantes de uso veterinario. En la mayoría de los casos, el consumo no cuenta con supervisión médica.

En la tabla 1 se recogen los efectos adversos relacionados con el uso de anabolizantes.

El paciente sufría un tromboembolismo pulmonar masivo y en la vena superficial derecha

Tabla 1. Efectos adversos derivados del uso de anabolizantes

CARDIOVASCULARES	Poliglobulia
	Alteraciones en el metabolismo lipídico (aumento LDL, disminución HDL. Disminución Apo A1) Infarto agudo de miocardio Hipertrofia cardíaca Ateromatosis coronaria Fibrosis miocárdica Tromboembolismo arterial Tromboembolismo venoso (miembros inferiores con TEP) Hipertensión arterial Arritmias (fibrilación auricular/fibrilación ventricular) Insuficiencia Cardíaca Muerte Súbita
ENDOCRINOS	Esterilidad
	Atrofia testicular Ginecomastia Alteraciones menstruales y virilización en mujeres Atrofia suprarrenal Alteraciones en hormonas tiroideas
DERMATOLÓGICOS	Alopecia
	Acné Hirsutismo
SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICOS	Rabdomiolisis
	Alteraciones tendinosas y ligamentosas Cierre precoz epífisis (en adolescentes) Herniación discal
RENALES	Aumento de creatinina
	Nefrosis colémica Insuficiencia renal
HEPÁTICOS	Colestasis
	Adenoma / Carcinoma Peliosis
PSIQUIÁTRICOS	Agresividad
	Alteraciones de la libido Ideación suicida Depresión /manía Síntomas psicóticos

**El paciente
había tomado
varios ciclos
de esteroides
anabolizantes
(mesterolona,
trembolona)
y hormona de
crecimiento,
antes de su
episodio de
tromboem-
bolismo**

Los andrógenos no solo estimulan la hematopoyesis, sino que también aumentan la 2,3-DPG en los eritrocitos, que disminuye la afinidad de la hemoglobina por el O₂ facilitando así la liberación del oxígeno a los tejidos. Los andrógenos también parecen estimular granulopoyesis y trombopoyesis in vitro e in vivo.

La testosterona puede aumentar la actividad del receptor del thromboxano A₂ y, por tanto, la agregación de plaquetas y con ello riesgo de trombosis. Simultáneamente la actividad del sistema fibrinolítico aumenta, en particular de antitrombina III y de proteína S.

Los niveles del complejo plasmina- α 2-antiplasmina (PAP, marcador terminal de la fibrinólisis), del factor XIIc y de antitrombina

disminuyen significativamente en pacientes con hipogonadismo tratados con undecanoato de testosterona en preparaciones depot como tratamiento sustitutivo.

La administración de oxandrolona a bajas dosis y en periodos cortos a voluntarios sanos llevó a un aumento en la sangre de factores de coagulación y plasminógeno, produciendo un estado de hipercoagulabilidad.

Las altas dosis de esteroides anabolizantes utilizadas en el dopaje producen un aumento de la concentración de hemoglobina y eritrocitos que constituye parte de los efectos buscados, en la medida que aumenta transporte de oxígeno. Sin embargo, el aumento del hematocrito por encima del 52% puede provo-

El aumento del hematocrito pudo ser la causa del desencadenado por los anabolizantes

car tromboembolismo, trombosis intracardíaca y accidente cerebrovascular.

No obstante, no se conoce hasta que punto el polimorfismo del receptor androgénico que modifica el efecto estimulante de la testosterona sobre la eritropoyesis, observado en pacientes, influye en los atletas que consumen estas sustancias anabolizantes.

En los estudios publicados, la aparición de eventos trombóticos o cardiovasculares, ocurre mayoritariamente en pacientes con trombofilia-hipofibrinolisis. Aunque hay alguna publicación que recoge casos, como el nuestro, en el que el estudio de trombofilia fue negativo.

La aparición de los eventos es precoz tras el inicio del tratamiento con andrógenos con dosis terapéuticas (una media de 4.5 meses en el caso de las complicaciones tromboembólicas y 3 meses para los even-

tos cardiacos). En nuestro paciente la aparición fue más precoz (relacionado con las altas dosis utilizadas como doping)

CONCLUSIONES:

El uso de estas sustancias con fines no médicos constituye un importante problema de salud pública por su prevalencia. Su uso no está limitado ya al deporte de alto nivel, ha llegado de manera creciente a adolescentes, tanto deportistas como no. En el ámbito extradeportivo, encuentran una herramienta para la ganancia de fuerza y musculatura que les permite mejorar su imagen corporal y su aceptación social.

Un problema importante se deriva de la facilidad para conseguir estas sustancias por internet o en gimnasios.

Se deben incluir preguntas en la anamnesis a jóvenes sobre el consumo de estas sustancias, al igual que lo hacemos respecto a otros tóxicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Liljeqvist S, Helldén A, Bergman U, Söderberg M. Pulmonary embolism associated with the use of anabolic steroids. *Eur J Int Med* 2008; 19: 214-215
2. Martín-Aragón S. Anabolizantes. Revisión. *Offarm* 2011;30:54-8
3. Suárez Mier M.P Anabolizantes. Complicaciones cardiovasculares. Muerte súbita e inesperada. *Cuadernos de Medicina Forense*. 2001;26:29-39
4. Nieschlag E, Vorona E. Doping with anabolic androgenic steroids (AAS): Adverse effects in non reproductive organs and functions. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015; 16:199-211
5. Glueck CJ, Wang P. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. *Metabolism Clinical and Experimental* 2014; 63: 984-994
6. Alhadad A, Acosta S, Sarabi L, Köbel T. Pulmonary Embolism Associated With Protein C Deficiency and Abuse of Anabolic-androgen Steroids. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2010; 16(2): 228-231
7. Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, Torsheim T, Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis *Ann Epidemiol* 2014; 24(5): 383-398

Un paciente con psoriasis moderada-grave resistente al tratamiento

Rocío María PRIETO PÉREZ

HISTORIA CLÍNICA:

Varón de 42 años que inició hace 4 años una psoriasis. No presenta artritis psoriásica. Hasta el momento ha recibido metotrexato y ciclosporina. No consiguió controlar la enfermedad (PASI basal 31,5), por lo que inició tratamiento con adalimumab hace 6 meses. A los 3 meses del tratamiento se le determinó de nuevo el PASI obteniendo un valor de 20. A los 6 meses el PASI no mejoraba, por lo que se decide suspender el tratamiento con adalimumab por falta de eficacia. En la consulta de dermatología se debate cuál sería el mejor fármaco para que este paciente continúe el tratamiento en los próximos días.

COMENTARIO:

Ante un fracaso terapéutico existen 3 alternativas posibles: intensificación del tratamiento (generalmente aumentando la frecuencia de administración), cambio de fármaco biológico y combinaciones terapéuticas.

La intensificación del tratamiento no está aprobada explícitamente en la ficha técnica. Sin embargo, se ha propuesto aumentar la dosis temporalmente de adalimumab a 40 mg/semana (vs. dosis habitual, 40 mg cada 15 días). En una cohorte observacional prospectiva de pacientes con fracaso terapéutico a adalimumab en los que se intensificó la dosis, el 25% de los pacientes alcanzaron

una respuesta PASI 50 a las 12 semanas y el 35% a las 24 semanas. Los pacientes con mayor probabilidad de respuesta (48%) a la intensificación de la dosis son los que presentan un fallo terapéutico secundario, con relativamente bajo peso y enfermedad de corta duración.

Las combinaciones terapéuticas se emplean frecuentemente para mejorar la eficacia de los fármacos biológicos. Sin embargo, en un tratamiento combinado con metotrexato sin aumentar la dosis de adalimumab se alcanzó un PASI 50 en el 9% y 18% de los pacientes, a las 12 y 24 semanas del tratamiento.

El cambio de biológico es preferible desde un punto de vista farmacoeconómico. Según Puig (2014) el cambio de fármaco biológico siempre es más coste efectivo. El cambio a ustekinumab cada 3 meses sería la alternativa más eficiente (13.670 €/año) después de 7 semanas de intensificación de adalimumab (14.591 €/año). También existen series de casos que indican buena respuesta tras el cambio de anti-TNF a ustekinumab (Puig, 2014). Por ello, aunque los datos disponibles son muy limitados y se requieren estudios adicionales. Además de las consideraciones anteriormente expuestas deberán tenerse en cuenta las características clínicas del paciente, el mecanismo de acción del fármaco, la posología y vía de administración, así como el papel del desarrollo de anticuerpos antifármaco. En este sentido el mecanismo de acción de ustekinumab, distinto de los anti-TNF, podría posicionar a ustekinumab como tratamiento biológico de segunda línea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Puig L. Treatment of moderate to severe plaque psoriasis with biologics: analysis of the additional

cost of temporary dose escalation vs switch to another biologic after failure of maintenance therapy.

Actas Dermasifiliogr 2014; 105(4): 401-12.

La intensificación del tratamiento con adalimumab, puede ser eficaz en pacientes de psoriasis resistentes al tratamiento

Estudio CANTOS: Terapia antiinflamatoria con canakinumab para la aterosclerosis

**Coral DE LA CRUZ
CUEVAS**

Estudiante del Máster en Monitorización y Coordinación de Ensayos Clínicos, Instituto Fundación Teófilo Hernando y Universidad Autónoma de Madrid.

Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med 2017; 377: 1119–31.

INTRODUCCIÓN

La inflamación vascular interviene en gran medida en la formación, progresión y rotura de la capa fibrosa de la placa o ateroma, lo que desencadena trombosis local y la aparición de daño miocárdico por hipoxia. Tales evidencias han producido un aumento de interés por una investigación experimental y clínica sobre estrategias terapéuticas basadas en el propio proceso de inflamación. Esto supondría un cambio de estrategia, ya que actualmente los tratamientos se centran casi exclusivamente en el uso de estatinas para la reducción de los niveles plasmáticos de colesterol, y con ello la ralentización de la progresión de la aterosclerosis. Recientes estudios sugieren que biomarcadores inflamatorios tales como la proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad y la interleucina-6 (IL-6) están asociados con un mayor riesgo cardiovascular, independientemente de los niveles de colesterol.

Hasta la fecha, la hipótesis inflamatoria de la aterotrombosis ha permanecido sin demostrar, ya que no existe evidencia previa de que la disminución de la inflamación vascular manteniendo los niveles de lípidos reduzca la incidencia de eventos cardiovasculares.

Con el objetivo de demostrar dicha hipótesis, el estudio CANTOS (por sus siglas en inglés Canakinumab Antiinflammatory Throm-

bosis Outcome Study) utilizó como diana terapéutica la interleucina-1 β (IL-1 β). Dicha citocina interviene activamente en la respuesta inflamatoria y dirige el mecanismo de señalización de la IL-6, actuando por tanto como factor aterotrombótico. El canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe la acción de la IL-1 β , y que fue aprobado para el tratamiento de algunas enfermedades reumatológicas por su acción antiinflamatoria, como es el caso de la artritis idiopática juvenil sistémica o la gota artrítica. Un estudio previo en pacientes con diabetes constató que la inhibición de la IL-1 β con canakinumab reducía significativamente los niveles plasmáticos de PCR e IL-6, sin reducir los niveles de colesterol LDL (low-density lipoprotein, por sus siglas en inglés). Este vínculo entre la IL-1 β y la patología aterotrombótica, así como los resultados favorables del canakinumab en el tratamiento de otras enfermedades inflamatorias, aumentaron el interés en una terapia anti-IL-1 β con canakinumab en pacientes con riesgo cardiovascular. Por tanto, el presente estudio hipotetizó que el tratamiento con canakinumab probaría directamente la hipótesis inflamatoria de la aterotrombosis.

El estudio CANTOS es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, cuyo objetivo fue evaluar la actividad preventiva del canakinumab frente

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe la acción de la IL-1 β

**Coordinado por
Francisco Abad**

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

La variable de observación principal o primaria del estudio fue la incidencia de infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, y muerte cardiovascular.

Con respecto a la variable de valoración primaria se observó una tasa de incidencia menor en los grupos que recibieron canakinumab con respecto al grupo que recibió placebo

a eventos cardiovasculares recurrentes en pacientes con respuesta proinflamatoria persistente, y manteniendo estables los niveles plasmáticos de colesterol.

MÉTODOS

Se seleccionaron para el estudio tanto hombres como mujeres con un antecedente previo de infarto de miocardio y con niveles plasmáticos de PCR de alta sensibilidad de 2 mg/L o superior. Los criterios principales de exclusión fueron la presencia en el historial clínico de una infección crónica o recurrente, de cáncer previo diferente a cáncer de piel, padecer estado de inmunosupresión, haber sufrido o tener alto riesgo de tuberculosis o enfermedad relacionada con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), así como el uso de otros tratamientos antiinflamatorios.

Los pacientes se aleatorizaron en cuatro grupos distintos para recibir placebo, dosis de 50 mg de canakinumab, dosis de 150 mg de canakinumab, o dosis de 300 mg de canakinumab. Tanto las dosis de canakinumab como las de placebo fueron administradas subcutáneamente una vez cada tres meses, excepto en el caso de la dosis de 300 mg que fue administrada cada dos semanas durante las dos primeras dosis y a continuación una vez cada tres meses.

La variable de observación principal o primaria del estudio fue la incidencia de infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, y muerte cardiovascular. Como variables secundarias se encontraba principalmente la incidencia de las variables primarias seguidas de una hospitalización por angina de pecho con revascularización urgente. También se observó la incidencia de diabetes tipo 2 de nueva aparición en pacientes con prediabetes, y la muerte por otras causas.

RESULTADOS

La duración total del estudio fue de Abril de 2011 a Junio del 2017. De los 17.482 pacientes de la población de partida, 10.061 fueron correctamente aleatorizados a reci-

bir o una de las tres dosis diferentes de canakinumab, o a recibir placebo. La edad media de los pacientes aleatorizados fue de 61 años, con una menor proporción de mujeres (25,7%). La gran mayoría de esta población tomaba tratamientos antitrombóticos, hipolipemiantes, antiisquémicos, e inhibidores del sistema renina-angiotensina.

Se reveló una reducción media del porcentaje de los niveles de PCR de alta sensibilidad significativamente superior en los tres grupos que recibieron canakinumab en comparación al grupo que recibió placebo, y respecto a los niveles iniciales. Tanto en el grupo que recibió la dosis de canakinumab 50 mg, como en el de 150 mg, así como en el de 300 mg, tal reducción en los niveles plasmáticos de PCR fue significativa con respecto a los pacientes que recibieron placebo ($p < 0,001$). Con respecto a los niveles plasmáticos de IL-6, se obtuvieron resultados similares, obteniéndose una disminución significativa en los niveles de dicha citocina en los grupos asignados a la toma de canakinumab con respecto al placebo. Por el contrario, los niveles de lípidos observados (colesterol y triglicéridos) se mantuvieron estables entre los grupos de canakinumab y el control.

Con respecto a la variable de valoración primaria (infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y muerte cardiovascular) se observó una tasa de incidencia menor en los grupos que recibieron canakinumab con respecto al grupo que recibió placebo (tabla 1). La incidencia fue de 4,50 eventos por 100 personas/año en el grupo placebo, de 4,11 en el grupo de dosis de canakinumab 50 mg, 3,86 en el grupo de 150 mg de canakinumab, y de 3,90 en el grupo de dosis 300 mg de canakinumab. Sin embargo, únicamente se observó un efecto significativo en la variable primaria dentro del grupo de dosis de canakinumab 150 mg (tasa de riesgo relativo vs. placebo, 0,85; $P = 0,02075$, con un umbral de P valor de 0,02115).

Tabla 1. Tasas de incidencias y tasas de riesgo relativo de los principales resultados clínicos y mortalidad por cualquier causa entre los diferentes grupos del ensayo.

Resultado clínico	Grupos según dosis de canakinumab				
	Placebo (N= 3344)	50 mg (N= 2170)	150 mg (N= 2284)	300 mg (N= 2263)	Todas las dosis (N=6717)
Variable de valoración primaria¹					
Tasa de incidencia*	4,50 (535)	4,11 (313)	3,86 (320)	3,90 (322)	3,95 (955)
Tasa de riesgo relativo (95% IC**)	1,00	0,93 (0,80-1,07)	0,85 (0,74-0,98)	0,86 (0,75-0,99)	0,88 (0,79-0,97)
P valor	-	0,30 ‡	0,021 §	0,86 (0,75-0,99)	0,02
Principal variable secundaria²					
Tasa de incidencia	5,13 (601)	4,56 (344)	4,29 (352)	4,25 (348)	4,36 (1044)
Tasa de riesgo relativo (95% IC)	1,00	0,90 (0,78-1,03)	0,83 (0,73-0,95)	0,83 (0,72-0,94)	0,85 (0,77-0,94)
P valor	-	0,12	0,005 §	0,004	0,001
Infarto de miocardio					
Tasa de incidencia	2,43 (292)	2,20 (169)	1,90 (159)	2,09 (174)	2,06 (502)
Tasa de riesgo relativo (95% IC)	1,00	0,94 (0,78-1,15)	0,76 (0,62-0,92)	0,84 (0,70-1,02)	0,84 (0,73-0,97)
P valor	-	0,56	0,005	0,07	0,02
Accidente cerebrovascular					
Tasa de incidencia	0,74 (92)	0,73 (58)	0,74 (63)	0,60 (51)	0,69 (172)
Tasa de riesgo relativo (95% IC)	1,00	1,01 (0,72-1,41)	0,98 (0,71-1,35)	0,80 (0,57-1,13)	0,93 (0,72-1,20)
P valor	-	0,95	0,91	0,20	0,58
Muerte por cualquier causa					
Tasa de incidencia	2,97 (375)	2,85 (228)	2,73 (238)	2,76 (239)	2,78 (705)
Tasa de riesgo relativo (95% IC)	1,00	0,94 (0,80-1,11)	0,92 (0,78-1,09)	0,94 (0,80-1,10)	0,94 (0,83-1,06)
P valor	-	0,48	0,33	0,42	0,311

¹ La variable de valoración principal o primaria incluyó el infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, y la muerte cardiovascular. ² Como variable secundaria principal se determinó la incidencia de los eventos de la variable de valoración primaria seguidos de una hospitalización por angina de pecho con revascularización urgente.

*Dato mostrado para todas las variables como tasas de incidencias por 100 personas por año (junto con número de pacientes con evento).

** Intervalo de Confianza referido como IC.

‡ Resultado no significativo comparado con placebo. El umbral P valor preespecificado para la variable primaria para la dosis de 50 mg fue 0,02115, mientras que para la dosis de 300 mg fue 0,01058.

§ Resultado significativo comparado con placebo. El umbral P valor para la dosis de 150 mg para la variable de valoración primaria fue 0,02115, y para la variable secundaria principal fue 0,00529.

Como
acontecimientos
adversos cabe
destacar una
mayor
proporción de
pacientes con
neutropenia y
trombocitopenia
en los grupos
asignados a
recibir
canakinumab
en comparación
con el grupo
placebo

La tasa de incidencia para la principal variable de observación secundaria (variables primarias seguidas de una hospitalización por angina de pecho con revascularización urgente) también fue inferior en los distintos grupos asignados a recibir canakinumab con respecto al grupo asignado a la toma de placebo (tabla 1). Únicamente se llevó a cabo el test formal de significancia en el caso del grupo de dosis 150 mg de canakinumab, ya que fue el único en el que se observó una diferencia de incidencia significativa para la variable principal (tal y como se especificaba en el protocolo). Se alcanzó así mismo el umbral de significación previamente especificado en la incidencia para dicha variable secundaria en el grupo de dosis de canakinumab 150 mg en comparación con placebo (tasa de riesgo relativo vs placebo, 0,83; P=0,00525, con umbral de P

valor de 0.00529). Por otro lado, no se observaron diferencias significativas en los casos de muerte por cualquier causa entre los grupos que recibieron canakinumab y el grupo control (tabla 1).

Como acontecimientos adversos cabe destacar una mayor proporción de pacientes con neutropenia y trombocitopenia en los grupos asignados a recibir canakinumab en comparación con el grupo placebo (tabla 2). El número de muertes por sepsis o infección fue significativamente mayor en los grupos tratados con canakinumab. Se notificaron menos casos de artritis y gota en los grupos asignados a tomar canakinumab. La mortalidad por cáncer resultó ser, de forma significativa, menor en los pacientes que recibieron el tratamiento con canakinumab que el grupo placebo (ver tabla 2).

Tabla 2. Tasas de incidencia y número de acontecimientos adversos de mayor relevancia entre los diferentes grupos del ensayo.

Acontecimientos adversos	Placebo		Canakinumab		
	(N= 3344)	50 mg (N= 2170)	150 mg (N= 2284)	300 mg (N= 2263)	Todas las dosis (N=6717)
Acontecimiento - Tasa de incidencia*					
Cualquier acontecimiento adverso grave	11,96 (1202)	11,41 (741)	11,71 (812)	12,33 (836)	11,82 (2389)
Cualquier acontecimiento adverso grave por infección	2,86 (342)	3,03 (230)	3,13 (258)	3,25 (265)	3,14 (753)
Infección fatal	0,18 (23)	0,31 (25)	0,28 (24)	0,34 (29)	0,31 (78)
Cualquier tipo de cáncer	1,88 (231)	1,85 (144)	1,69 (143)	1,72 (144)	1,75 (431)
Cáncer fatal	0,64 (81)	0,55 (44)	0,50 (44)	0,31 (27)	0,45 (115)
Artritis	3,32 (385)	2,15 (164)	2,17 (180)	2,47 (201)	2,26 (545)
Neutropenia	0,06 (7)	0,05 (4)	0,07 (6)	0,18 (15)	0,10 (25)
Trombocitopenia	0,43 (53)	0,56 (44)	0,54 (46)	0,71 (60)	0,60 (150)

* Dato mostrado para todas las variables como tasas de incidencias por 100 personas por año (junto con número de pacientes con evento).

CONCLUSIONES

El estudio CANTOS fue diseñado con el objetivo directo de comprobar la hipótesis inflamatoria de la aterotrombosis. En este ensayo, los niveles plasmáticos de los biomarcadores inflamatorios PCR de alta sensibilidad e interleucina-6 fueron reducidos significativamente debido al uso de canakinumab en pacientes con antecedente de infarto de miocardio comparado con placebo, manteniéndose estables los niveles de colesterol. Los pacientes tratados con canakinumab en dosis de 150 mg presen-

taron un riesgo un 15% menor que el grupo placebo de sufrir accidentes cardiovasculares (infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y muerte cardiovascular). Por lo tanto, se observó un efecto beneficioso del canakinumab a cierta dosis en relación con los resultados cardiovasculares.

Aun cuando los niveles de colesterol se mantuvieron bien controlados, la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares fue elevada en el grupo placebo. Estas observaciones confir-

El estudio
CANTOS fue
diseñado con el
objetivo directo
de comprobar la
hipótesis
inflamatoria
de la
aterotrombosis

Es necesario, por tanto, profundizar en una investigación basada en terapias antiinflamatorias que presenten un efecto de protección aterotrombótica

man que en pacientes tratados con estatinas para reducir el colesterol y con un perfil inicial proinflamatorio (PCR de alta sensibilidad en plasma $\geq 2\text{mg/L}$), el riesgo de futuros eventos es similar, o incluso mayor, que en pacientes con un riesgo debido a sus niveles de colesterol. Esto llevaría a los distintos grupos de pacientes a precisar de tratamientos personalizados o específicos según el perfil de sus factores de riesgo. Es necesario, por tanto, profundizar en una investigación basada en terapias antiinflamatorias que, como en el caso de la inhibición de la IL-1, presenten un efecto de protección aterotrombótica.

Se observaron efectos adversos a tener en cuenta derivados del tratamiento con canakinumab como fue el aumento significativo del número de muertes por infección o sepsis. Por otro lado, la mortalidad por cáncer fue significativamente menor entre los pacientes asignados al grupo de canakinumab que en el grupo placebo, lo que coincide con datos pre-

vios que demuestran la relación de la IL-1 en la progresión y capacidad de invasión de ciertos tipos de cáncer, especialmente el de pulmón. Como consecuencia de estas observaciones, surgió de inmediato un interés por parte de este equipo de ampliar el estudio en una muestra representativa para probar el efecto de la inhibición de la IL-1 con canakinumab en la incidencia del cáncer de pulmón en pacientes con aterosclerosis.

Por otro lado, y a pesar de todas las evidencias novedosas y de gran interés para futuros estudios y oportunidades farmacológicas, actualmente no parece viable la aplicación de este tratamiento en la práctica clínica habitual para esta indicación debido a su elevado coste. Finalmente, del estudio CANTOS se concluye que el tratamiento con canakinumab en dosis de 150 mg cada 3 meses en pacientes con respuesta proinflamatoria persistente reduce la incidencia de eventos cardiovasculares recurrentes en comparación al grupo placebo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dhimolea E. Canakinumab. MABs 2010; 2 (1): 3-13.
2. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med 2017; 377: 1119-31.
3. Ridker PM, Luscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. Eur Heart J 2014; 35: 1782-91.
4. Ridker PM. From CRP to IL-6 to IL-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. Circ Res 2016; 118: 145-56.

*“La ciencia no sólo es una disciplina de la razón,
sino también del romance y de la pasión”*

(Stephen Hawking).

Nuevas estrategias para el tratamiento de cánceres de células T maduras

El empleo de estrategias terapéuticas más específicas, dirigidas a la proteína PD1 o a las células T TRBC1+, podría conducir a tratamientos más efectivos para los tumores de células T maduras.

Los cánceres de células T maduras, como el linfoma no-Hodgkin de células T (NHL), son agresivos y resistentes a los tratamientos actuales. Sin embargo, dos recientes publicaciones arrojan algo de luz sobre el posible tratamiento de estos tipos de cáncer. Por un lado, Waterwig y colaboradores demuestran que el gen PDCD1, que codifica la proteína de muerte celular programada 1 (PD1), actúa como un supresor haploinsuficiente de tumores en los cánceres de células T maduras, sugiriendo que la inhibición de PD1 mediante inmunoterapia podría, al contrario que en otros tipos de tumores, hacer que las células NHL se expandan. En otro artículo, Maciocia y colaboradores aprovechan la naturaleza clonal de estos tumores para dirigirse específicamente a uno de los dominios β de la cadena constante del receptor de células T, TRBC1, empleando células T que expresan un receptor de antígeno quimérico (CAR).

En la primera publicación, el grupo de Waterwig genera ratones transgénicos que expresan la proteína de fusión ITK-SYK, producida por una translocación encontrada en células T humanas. ITK-SYK es una tirosina quinasa constitutivamente activa que promueve la señalización oncogénica a través de las vías del receptor de células T (TCR). Su expresión en células CD4+ provoca a los 200–250 días la aparición de linfomas clonales de células T penetrantes y agresivos. Este retraso en la tumorigénesis les llevó a buscar alteraciones adicionales, por lo que emplearon técnicas de mutación de transposones, lo que les permitió identificar a PDCD1 como el principal gen que, cuando se encuentra alterado, es responsable de una rápida tumorigénesis. De hecho, en ratones que expresaban ITK-SYK en células T, la delección de una o las dos copias de PDCD1 aceleraba la aparición de los linfomas agresivos, tardando sólo una semana o

un mes, respectivamente, en desarrollarse. De forma paralela, la inhibición farmacológica de PD1 daba lugar a una inmediata y letal expansión de los linfomas.

Por otro lado, Maciocia y su grupo describen en una segunda publicación la generación de células T con un CAR dirigido al TRBC1, pero no a TRBC2, para el tratamiento de tumores de células T maduras. Cada célula T, y consecuentemente cada cáncer de células T, selecciona TRBC1 o TRBC2 para incorporarlo en su TCR, de forma que el 35% de células T normales expresan TRBC1, y las restantes TRBC2. Por tanto, atacando de forma específica a tumores que expresan TRBC1, se eliminaría el tumor, pero quedarían células T suficientes para combatir infecciones. Los autores demostraron que las células T transducidas con constructos de CAR específicos de TRBC1 son capaces de eliminar las líneas celulares TRBC1+ malignas, pero no las células T normales TRBC2+, en ratones inmunodeficientes injertados con células TRBC1+. Dada la efectividad demostrada por esta estrategia, este año dará comienzo un ensayo clínico de células T anti-TRBC1 para el tratamiento de tumores de células T maduras TRBC1+.

En definitiva, los descubrimientos hechos por estos autores sugieren nuevos y esperanzadores abordajes terapéuticos, más específicos y eficaces, para el futuro tratamiento de los agresivos tumores de células T maduras.

Coordinado por:

Dr. Cristóbal de los Ríos

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

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

La activación de los receptores ectópicos olfativos revierte la obesidad

Existe una creciente evidencia de que los receptores olfativos (ROs) no se expresan únicamente en el epitelio olfativo, si no que pueden ser encontrados en todo el cuerpo, y participar en multitud de procesos celulares.

Estudios recientes proponen que los ROs expresados ectópicamente podrían estar implicados en la regulación del metabolismo energético, aunque su papel específico es aún desconocido. Por esto, Lee y colaboradores han estudiado la expresión y función de los ROs en tejidos con gran actividad metabólica, como es el caso del hígado y tejido adiposo.

Para ello, realizaron en primer lugar un “microarray” de la expresión génica en hígado y tejido adiposo de ratones alimentados bien con una dieta normal, o bien con una dieta con alto contenido en grasas. Así, identificaron OLFR544 como el RO más expresado en hígado de ratones, independientemente de la dieta con la que fuesen alimentados. Estudios posteriores mostraron que OLFR544 podía ser detectado en cultivos de hepatocitos y adipocitos de ratón, así como en tejido adiposo pardo.

Posteriormente, los autores investigaron la función biológica de OLFR544. Tratando adipocitos de ratón 3T3-L1 con ácido azelaico (AzA), el cual es un ligando de los receptores OLFR544, vieron cómo este inducía lipólisis dependiente de proteína quinasa A en ratones “wildtype” (WT), pero no en aquellos ratones mutantes en los que la expresión de OLFR544 había sido silenciado (Olf544-/-).

El tratamiento oral con AzA durante 6 semanas redujo el peso corporal y la adiposidad, sin afectar a la ingesta de comida, en ratones WT alimentados con la dieta con alto contenido en

grasas. Además, produjo una disminución de los niveles de glucosa e insulina en plasma y de los triglicéridos hepáticos, mientras que la concentración de cuerpos cetónicos aumentó. Sin embargo, el AzA no tuvo ningún efecto en ratones Olf544-/- alimentados con la dieta rica en grasas.

Investigaciones más a fondo sobre el efecto antiobesogénico mediado por la activación de OLFR544 mostraron que se produce una inducción del receptor α activado de proliferación de peroxisomas, y un desacoplamiento de la expresión de la proteína 1 en tejido adiposo pardo interescapular de los ratones ob/ob alimentados con la dieta rica en grasa. También se produce un aumento de la expresión del gen Ppara en hígado, lo que se asocia con un aumento de la oxidación de ácidos grasos hepáticos y la estimulación de la termogénesis en tejido adiposo pardo. De nuevo, no se observaron cambios tras el tratamiento con AzA en ratones Olf544-/- alimentados con la dieta rica en grasa.

Como conclusión, estos descubrimientos demuestran que la activación a largo plazo de OLFR544 produce un efecto antiobesogénico a través de la movilización de los depósitos de grasa del tejido adiposo y el uso de estas grasas del tejido adiposo pardo y del hígado como combustible, lo que posiciona OLFR544 como una potencial diana terapéutica para el tratamiento de la obesidad.

Alicia Muñoz Montero
Instituto Teófilo Hernando
Universidad Autónoma de Madrid

“La activación del receptor OLFR544 juega un importante papel en el metabolismo energético y lipídico, reduciendo la obesidad y mejorando la tolerancia a la glucosa”.

Un anticuerpo biespecífico dirige a los linfocitos T hacia tumores sólidos

ERY974 es la punta de lanza de los llamados anticuerpos biespecíficos que reconocen antígenos expresados exclusivamente en tumores.

El uso de los linfocitos T para atacar tumores sólidos se ha convertido en un abordaje muy atractivo para el tratamiento del cáncer. Sin embargo, para ello es necesario que las células tumorales expresen neoantígenos que activen la respuesta inmune del paciente. Un reciente estudio describe el uso del anticuerpo biespecífico, llamado así porque se une a dos antígenos distintos al mismo tiempo, ERY974 para dirigir las células T hacia tumores no inmunogénicos, es decir, aquellos que por sí mismos no activan la respuesta inmune. Así, el tratamiento con este anticuerpo redujo el tamaño de diversos tipos de tumores inducidos en ratones.

El anticuerpo ERY974 posee especificidad por las células tumorales gracias a la expresión de la proteína glipicano 3 (GPC3), seleccionada por expresarse casi exclusivamente en tumores, reduciendo así la toxicidad del tratamiento fuera del área del tumor. El anticuerpo también es capaz de reconocer el co-receptor CD3 de los linfocitos T, activándolos. Además, los investigadores eligieron la estructura de una inmunoglobulina G para permitir un plan de administración similar al de otros anticuerpos empleados como fármacos, además de para asegurar una producción eficiente de ERY974.

Este anticuerpo biespecífico fue inicialmente ensayado en líneas celulares positivas para GPC3 y en modelos animales con tumores que expresaban GPC3 humano. Los resultados indi-

caron una reducción del tamaño de los tumores de manera proporcional a la expresión de GPC3.

Sin embargo, uno de los principales problemas de la terapia inmune descrito en clínica es la liberación alterada y potencialmente letal de citoquinas, que debe ser controlada mediante una pre-administración de corticosteroides. Por ello, los autores de este estudio trataron macacos con ERY974, observando efectivamente un aumento transitorio de los niveles plasmáticos de citoquinas. A pesar de este resultado, los investigadores vieron que el pre-tratamiento con corticosteroides no afectaba a la actividad antitumoral del anticuerpo ERY974 en modelos murinos.

ERY974, que actualmente está en un ensayo clínico de fase I en pacientes con tumores sólidos avanzados, es la punta de lanza de los llamados anticuerpos biespecíficos que reconocen antígenos expresados exclusivamente en tumores, abriéndole la puerta a una nueva terapia antitumoral más específica y efectiva, en la que los efectos adversos del tratamiento se ven reducidos.

*Iris Álvarez Merz
Instituto Teófilo Hernando
Universidad Autónoma de Madrid*

La estrategia de los biomarcadores en el cáncer de pulmón

Los pacientes con NSCLC con una mutación en el EGFR sin tratamiento previo, tienen en torno a un 50% más de probabilidades de responder al erlotinib que a la terapia convencional.

La medicina personalizada para el tratamiento del cáncer está basada en la identificación de subconjuntos de pacientes con alteraciones moleculares específicas definidas por los biomarcadores presentes en sus tumores. Un tratamiento terapéutico centrado en dichos biomarcadores ofrece importantes ventajas con respecto a tratamientos con un enfoque global. Asimismo, los biomarcadores se consideran una parte esencial en el proceso de desarrollo de medicamentos y en la optimización del diseño de ensayos clínicos, puesto que posibilitan una mejor selección de los pacientes.

Concretamente, en el caso del cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) han emergido una gran cantidad de biomarcadores capaces de clasificar los pacientes por su probabilidad de riesgo de desarrollar la enfermedad, pronóstico y respuesta al tratamiento. La detección de ciertos biomarcadores, como las mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el reordenamiento de la kinasa de linfoma anaplásico (ALK) o la presencia del ligando 1 de muerte celular programada (PDL1), son hoy en día un procedimiento de rutina en la clínica, encaminado a mejorar la evolución del paciente. El grupo de Steven I. Gubernick ha publicado recientemente una selección de algunos ejemplos de fármacos empleados para el tratamiento de NSCLC de acuerdo a los biomarcadores analizados en clínica.

Erlotinib, un inhibidor del EGFR, se ha postulado como un fármaco de elección para aquellos pacientes con una mutación por delección en el exón 19 o una sustitución del exón 21. En estos casos, los pacientes con NSCLC sin tratamiento previo tienen en torno a un 50% más de probabi-

lidades de responder al erlotinib que a la quimioterapia tradicional.

Aproximadamente el 5% de los pacientes con NSCLC tienen tumores con alteraciones en el ALK y alrededor del 1% tienen alteraciones en el gen ROS1, mutaciones que en ambos casos suelen suceder en pacientes que no han fumado nunca. El fármaco crizotinib dirigido a este tipo de pacientes supone una mejora en el pronóstico.

Una de las vías por las que se regula la activación de los linfocitos T es mediante receptores de inhibición como el PD-1 (receptor de muerte programada), presente en la superficie de las células T. En los últimos años, los anticuerpos monoclonales frente PD-1 (Pembrolizumab, Nivolumab) y frente a PD-L1 (Atezolizumab), se han posicionado como una gran promesa en el ámbito de ciertos tipos de cáncer. Estos anticuerpos monoclonales, conocidos como inhibidores de puntos de control inmunológicos, son capaces de bloquear esa unión del ligando y de estimular la respuesta inmune frente a las células tumorales.

Así pues, dado el papel crucial que ha demostrado la detección de biomarcadores en el cáncer de pulmón, nuevas técnicas de diagnóstico como las biopsias líquidas están siendo introducidas en la práctica clínica, lo que está posibilitando un avance muy prometedor en la eficacia de la medicina personalizada.

*Raquel López Arribas
Instituto Teófilo Hernando
Universidad Autónoma de Madrid*

La FDA aprueba tisagenlecleucel.

Un medicamento contra el cáncer de 475 000 \$

La ciencia subyacente a los CAR de células T (CAR-T) supone una gran innovación, ya que es la primera en su clase aprobada por la FDA, y el precio de 475 000 \$ para este nuevo medicamento (administrado como una infusión única) ha roto las normas de precios de los medicamentos oncológicos.

El 30 de agosto de 2017, la Administración de Fármacos y Alimentos de los EE. UU (FDA), otorgó la aprobación regular a tisagenlecleucel (KYMRIAH, Novartis Pharmaceuticals Corp.) para el tratamiento de pacientes de hasta 25 años de edad con leucemia linfoblástica aguda (LLA). Tisagenlecleucel es un preparado de células T autólogas, recogidas en un procedimiento de leucoféresis, que están genéticamente modificadas con un nuevo gen que contiene una proteína CAR (del inglés "chimeric antigen receptors"), la cual permite a las células T identificar y eliminar las células que expresan CD19, característico de este tumor.

La ciencia subyacente a los CAR de células T (CAR-T) supone una gran innovación, ya que es la primera en su clase aprobada por la FDA, y el precio de 475 000 \$ para este nuevo medicamento (administrado como una infusión única) ha roto las normas de precios de los medicamentos oncológicos.

El Instituto para la Revisión Clínica y Económica (ICER) está planeando revisar el costo-efectividad de CAR-T a principios de 2018, para llevar a cabo una estimación del precio público apropiado de esta terapia, la cual dependerá sustancialmente del costo del tratamiento reemplazado. Las organizaciones revisoras valoran si un producto genera ganancias adicionales asociadas con los tratamientos más nuevos, en comparación con los que ya existen. Así, desafortunadamente, un tratamiento costoso puede serlo aún más. Es difícil poner en este contexto el precio de 475 000 \$ por un tratamiento simple con Tisagenlecleucel,

dado que los tratamientos antitumorales típicos oscilan entre 10 000 y 20 000 dólares por mes, siendo un incremento de precio que es proporcionalmente mayor que los beneficios proporcionados a los pacientes durante las últimas décadas. Es verdad que las tasas de respuesta son impresionantes, en torno al 80%, con un 25% de pacientes recurrentes dentro de los 6 meses, y una supervivencia de 1 año del 80%, resultados que no logra el tratamiento alternativo.

Adicionalmente, el precio de 475 000 \$ es sustancialmente entendible ya que, de acuerdo con esta técnica, se crea un tratamiento para cada paciente. Las células inmunes del paciente son recogidas y congeladas, para ser llevadas a un laboratorio donde se modifican genéticamente para atacar la leucemia. Un argumento más es que el tratamiento está asignado a una población limitada no adulta, y el efecto general sobre el costo de la atención en salud será controlada y precisa hoy, pero confusa el día de mañana, dada la gran cantidad de tumores para los que potencialmente CAR-T se podría utilizar, como por ejemplo lo tumores sólidos de pulmón, páncreas, mama y colon. Novartis ha declarado que la compañía solo cobrará si los pacientes se encuentren libres de la enfermedad 30 días después del tratamiento o quienes no hayan tenido respuesta residual a los 30 días después de él.

A pesar de los desafíos científicos y la evolución de los precios, el exagerado precio de CAR-T adicionalmente podría determinar su uso racional en la práctica clínica. Los profesionales de la salud deben de explicar constantemente

que este enfoque terapéutico es prometedor en cuanto a beneficios, pero sin carecer de una toxicidad grave, llegando a muerte ocasional en aquellos sujetos con remisión duradera.

De momento, el tratamiento no deja de ser experimental, pues se está explorando el potencial de esta terapia. Tal vez algún día los datos disponibles con muchos más pacientes sean suficientes para confirmar la viabilidad de

este prometedor tratamiento, y su posible extensión a otras áreas oncológicas, así como la rebaja de su precio actual.

*Fernanda García Alvarado
Instituto Teófilo Hernando
Universidad Autónoma de Madrid*

Las guías recomiendan acortar el período de tratamiento antibiótico para neumonías

Los trabajos publicados no muestran que un curso prolongado de tratamiento antibiótico presente un beneficio respecto a una terapia más corta.

Los tratamientos más prolongados, sin embargo, se asocian a un aumento significativo del riesgo de producir efectos adversos

En un intento de equilibrar la administración responsable de antibióticos de forma segura y efectiva para las infecciones asociadas al cuidado sanitario, las nuevas guías recomiendan que el curso del tratamiento antimicrobiano sea de una duración de 7 días o menor para la neumonía nosocomial (NN) y la neumonía asociada a ventilador mecánico (NAVM).

Las nuevas guías, publicadas por la IDSA (Infectious Diseases Society of America) y la Sociedad Americana de Tórax, también recomiendan que cada hospital desarrolle un antibiograma, determinando las especies de bacterias causantes de neumonía enfocada en infecciones en la unidad de cuidados intensivos, así como la sensibilidad a antibióticos específica de cada especie.

Al mantenerse actualizada la información sobre que bacterias causan la NN y NAVM en los hospitales, así como la sensibilidad a antibióticos específicos, los clínicos podrán escoger el tratamiento más efectivo. Los antibiogramas ayudan a individualizar la atención sanitaria, asegurando que los pacientes serán tratados con el antibiótico correcto y lo antes posible.

El Dr. Kalil lidera un panel multidisciplinar que ha elaborado las guías en un intento de limitar el desarrollo de resistencia antibiótica sin comprometer la seguridad del paciente, confiando en la eviden-

cia derivada de revisiones sistemáticas y meta-análisis. Los hallazgos no orientan a recomendaciones específicas, más bien proveen de orientación a los panelistas para la elaboración de recomendaciones de tratamiento.

La NN y la NAVM alcanzan entre el 20 y el 25% de las infecciones adquiridas en el hospital, y se estima que entre el 10 y el 15% de los casos resultan en la muerte del paciente.

Los trabajos publicados no muestran que un curso prolongado de tratamiento antibiótico presente un beneficio respecto a una terapia más corta. Los tratamientos más prolongados, sin embargo, se asocian a un aumento significativo del riesgo de producir efectos adversos como la diarrea por *Clostridium difficile*, aumento del costo asociado al cuidado sanitario y aumento del riesgo de crear resistencia antibiótica.

Los autores, por lo tanto, recomiendan un curso de 7 días de tratamiento antibiótico para la NAVM y NN, pero reconocen que existen situaciones en las cuales una pauta de tratamiento antibiótico de duración más larga o más corta puede estar indicada, dependiendo de la mejoría relativa a nivel clínico, radiológico y de parámetros analíticos del paciente. También recomiendan cambiar el tratamiento antibiótico hacia un espectro más estrecho, en lugar de usar antibióticos de amplio espectro, e

iniciar con monoterapia en vez de terapia combinada.

La IDSA también sugiere el uso de niveles de procalcitonina añadido al criterio clínico como guía para la culminación del tratamiento antibiótico, en vez del criterio clínico por sí solo para la NAVM y NN; sin embargo se destaca que la recomendación está basada en evidencia de baja calidad.

Otras recomendaciones se enfocan en el uso de métodos no invasivos para diagnosticar la NAVM, basándose solo en criterios clínicos para iniciar el tratamiento antibiótico empírico; sin embargo, la mayoría de estas recomendaciones se basan en evidencia de baja calidad.

En cuanto a la realización de antibiogramas, los autores recomiendan que cada institución debe determinar la frecuencia con la cual deben ser actualizados, considerando factores como disponibilidad de recursos, tasa de recambio de pacientes y cantidad de datos disponibles para ser analizados.

Las guías incluyen recomendaciones específicas para tratamiento antibiótico empírico toman-

do en cuenta si la infección se trata de una NN o NAVM, el riesgo infección por SAMR (*Staphylococcus aureus* meticilin-resistente), riesgo de mortalidad y el espectro del antibiótico a utilizar, junto con otras consideraciones clínicas.

En el caso de pacientes con NAVM se recomienda cubrir *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, unido a bacilos gramnegativos en todos los regímenes antibióticos. En caso de NN se recomienda indicar terapia antibiótica empírica con cobertura para *Staphylococcus aureus*.

NOTA: Comentario del artículo original: Kalil AC et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases* 2016 Sep 1; 63 (5): e61–e111.

Daniel R. ROMERO PALACIÁN

Servicio de Farmacología Clínica

Hospital Universitario de La Princesa

Anticoncepción hormonal y riesgo de cáncer de mama

Un equipo de profesionales sanitarios del Servicio de Ginecología del Centro Juliane Marie, de la Universidad de Copenhagen, Dinamarca, en conjunto con el Instituto de Ciencias Aplicadas de la Salud de la Universidad de Aberdeen, Reino Unido, valoró la asociación entre el uso de anticonceptivos hormonales y el riesgo de presentar carcinoma de mama invasivo, mediante un estudio prospectivo de cohorte, implicando a todas las mujeres de Dinamarca entre 15 y 49 años que no habían recibido tratamiento anticonceptivo previo al inicio del estudio. Dicho estudio identificó un aumento del riesgo de presentar cáncer de mama de aproximadamente un 20% y un aumento del riesgo en torno al 38% en aquellas pacientes tratadas durante 10 años o más (1).

Cerca de 1,8 millones de mujeres fueron estudiadas durante un promedio de 10,9 años (un total de 19,6 millones de personas-años), registrando un total de 11.517 casos de cáncer de mama. Al comparar con mujeres que nunca han recibido tratamiento hormonal anticonceptivo, el riesgo relativo de padecer cáncer de mama en las pacientes tratadas con anticonceptivos hormonales fue de 1,20 (IC 95%, 1,14 a 1,26). Este riesgo aumentó de 1,09 (IC 95%, 0,96 a 1,23) en pacientes con menos de 1 año de tratamiento, a 1,38 (IC 95%, 1,26 a 1,51) en pacientes tratadas durante más de 10 años ($P=0,002$). El aumento del riesgo global absoluto en las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama entre las tratadas previamente, o en tratamiento activo con anticonceptivos hormonales fue de 13 por 100.000 perso-

Un estudio de la Universidad de Copenhague, Dinamarca, identificó un aumento del riesgo de presentar cáncer de mama de aproximadamente un 20% y un aumento del riesgo en torno al 38% en aquellas pacientes tratadas durante 10 años o más

La decisión de usar anticonceptivos hormonales debe tomarse tras contrarrestar los riesgos y beneficios en cada paciente, considerando sus particularidades

nas-años (IC 95%, 10 a 16) o aproximadamente 1 caso de cáncer de mama por cada 7.690 mujeres tratadas con anticonceptivos hormonales durante 1 año.

La principal ventaja de este trabajo se debe a que se trata de un estudio robusto a muy gran escala, incluyendo aproximadamente 1,8 millones de mujeres danesas, las cuales fueron observadas mediante registros vinculados a nivel nacional que cuentan con datos sobre la información demográfica, características clínicas, prescripciones vigentes y diagnóstico de cáncer de mama de cada paciente. Sin embargo, el estudio no está exento de limitaciones. A pesar de que los investigadores proporcionan información en relación a la edad, número de gestaciones y antecedentes familiares de cáncer de mama, no se han incluido algunos factores de confusión como la edad de la menarquia, consumo de alcohol, lactancia materna, cribados de cáncer de mama, así como mamografías o examen físico mamario. La vigilancia respecto al cáncer de mama puede variar entre mujeres que reciben tratamiento anticonceptivo hormonal, las cuales se encuentran incluidas en el sistema sanitario público, en comparación con aquellas que no reciben medicación alguna.

Dicho estudio representa una contribución importante a la literatura médica actual y con gran relevancia para la práctica clínica habitual; sin embargo, se debe valorar este trabajo con mucha precaución, tomando en cuenta posibles limitaciones metodológicas y prestando atención

en los beneficios contrarrestados del tratamiento anticonceptivo hormonal como la reducción del riesgo de presentar otro tipo de cánceres, como el colorrectal, de endometrio o de ovario (2), los cuales han recibido poca atención en este informe.

Por otra parte, la anticoncepción hormonal representa un método muy efectivo de control reproductivo y debe considerarse que tanto el embarazo como el parto no están exentos de riesgos, por ejemplo de aumento de tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda y mortalidad materna periparto, que en países desarrollados es de 2 a 3 por cada 10.000 nacidos vivos y en países en vías de desarrollo puede llegar a ser hasta 10 veces mayor (3).

La decisión de usar anticonceptivos hormonales debe tomarse tras contrarrestar los riesgos y beneficios en cada paciente, considerando sus particularidades. Las mujeres deben contar con esta información, así como diferentes opiniones en cuanto a la anticoncepción que no implican tratamiento hormonal, como métodos de barrera o dispositivos intrauterinos, ligadura de trompas o vasectomía de su pareja.

Daniel R. ROMERO PALACIÁN

Servicio de Farmacología Clínica

Hospital Universitario de La Princesa

BIBLIOGRAFÍA

1. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377:2228-39.
2. Bassuk SS, Manson JE. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks. *Ann Epidemiol.* 2015;25:193-200.
3. Molina RL, Pace LE. A renewed focus on maternal health in the United States. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1705-7.

Seqirus comercializará en Europa una vacuna revolucionaria frente a la gripe elaborada en cultivo celular

La compañía biotecnológica ha solicitado autorización de comercialización a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y espera lanzarla al mercado en 2019

- La compañía biotecnológica ha solicitado autorización de comercialización a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y espera lanzarla al mercado en 2019
- Esta será la primera vacuna antigripal estacional de cuatro cepas en cultivo celular con licencia en Europa y se podrá administrar a partir de los 4 años

28 de febrero de 2018, Maidenhead (Reino Unido).- Seqirus, compañía líder en innovación de vacunas frente a la gripe, tiene previsto comercializar en Europa una novedosa vacuna cuadrivalente contra la gripe (QIVc) que se convertirá en la primera vacuna antigripal estacional de cuatro cepas en cultivo celular con licencia en Europa. Esta vacuna contribuirá a reducir el número de fallecimientos y hospitalizaciones relacionadas con el virus en el territorio europeo.¹

Seqirus ha presentado una Solicitud de Autorización de Comercialización (MAA) para la QIVc a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y tiene previsto su lanzamiento para la temporada de influenza 2019-20. La compañía pretende obtener para la QIVc una indicación inicial de edad a partir de los 4 años y ya ha iniciado estudios clínicos adicionales para que su indicación se extienda a los 6 meses de edad.

La QIVc es un nuevo modelo de vacuna fabricada en líneas celulares, que reemplaza el tradicional cultivo en huevos. En este sentido, recientes estudios de laboratorio han demostrado que algunos virus de la gripe sufren cambios cuando se cultivan en huevos, pudiendo repercutir en la

eficacia de las vacunas tradicionalmente basadas en este método. La mutación del virus de la gripe no se observa, en cambio, durante los procesos de cultivo en células, lo que conduce a la hipótesis de que las vacunas antigripales en cultivo celular ofrecen una mejor protección frente a la gripe.^{2,3}

El uso de la QIVc fue autorizado en 2016 por la Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA). Seqirus, filial del grupo CSL, cotizado en la bolsa de Australia, fabrica la vacuna en sus instalaciones de Carolina del Norte (Estados Unidos), originalmente construidas en asociación con el Gobierno estadounidense para ayudar a combatir amenazas pandémicas.⁶ Seqirus ha acelerado rápidamente el desarrollo de su tecnología a base de células, cuadruplicando la producción de la vacuna antigripal estacional en sólo dos años, lo que le ha permitido incrementar el suministro de QIVc en Estados Unidos y tener capacidad para comercializarla también en Europa.

“Las vacunas tradicionales contra la gripe a base de huevo han sido el pilar de la protección frente a pandemias durante décadas⁴, y siguen siendo una herramienta muy importante en la defensa contra la enfermedad”, ha asegurado Gordon Naylor, presidente de Seqirus. “Como líder mundial en la gripe, Seqirus está comprometida a invertir en tecnologías innovadoras que tengan el potencial de proporcionar una mejor protección para los grupos de riesgo”.

“Hemos trabajado duro para avanzar en nuestra tecnología de cultivo celular y para aumentar

rápidamente la producción, de modo que ahora somos capaces de suministrar esta vacuna revolucionaria a los profesionales de la salud y sus pacientes en Europa”, agregó Naylor. “El aumento de la disponibilidad de la vacuna contribuirá a reforzar nuestra investigación en el estudio de la efectividad comparativa, temporada a temporada, entre las vacunas en cultivo celular y las vacunas tradicionales en huevo”.

“El impacto de la gripe estacional en niños y otros grupos de riesgo de menores de 65 años sigue siendo un desafío importante para los médicos y expertos en salud pública, particularmente en temporadas en las que la mutación del virus durante el cultivo en huevo afecta la efectividad de la vacuna”⁵, ha afirmado Raúl Ortiz de Lejarazu, director del Centro Nacional de Gripe de Valladolid. “Necesitamos más opciones de vacunas frente a la gripe en Europa, particularmente, de vacunas de cuatro cepas, por lo que reconocemos el posible potencial de esta nueva vacuna en cultivo celular”, ha agregado.

La QIVc complementará la cartera de productos de Seqirus en Europa, que ya incluye una vacuna adyuvada frente a la gripe, indicada para adultos mayores de 65 años. Esta vacuna está autorizada en mercados clave de Europa y, siguiendo la recomendación de las autoridades sanitarias de Reino Unido para su uso preferencial, ha sido lanzada

recientemente en este país para la temporada 2018-19.

SOBRE SEQIRUS

Seqirus forma parte de CSL Limited (ASX: CSL), con sede en Melbourne, Australia. El grupo de compañías CSL emplea a más de 20.000 personas y opera en más de 60 países.

Seqirus se constituyó el 31 de julio de 2015, tras la adquisición por parte de CSL de la empresa de vacunas antigripales Novartis y su posterior integración con bioCSL. Como una de las compañías frente a la gripe más grandes del mundo, Seqirus es un importante contribuyente en la prevención de la gripe en todo el mundo y un socio transcontinental en la preparación frente a pandemias.

Seqirus gestiona instalaciones de producción de vanguardia en Estados Unidos, Reino Unido y Australia, y fabrica vacunas frente a la gripe utilizando tecnologías tanto en huevo como en cultivo celular, así como adyuvantes patentados. Es líder en I+D y cuenta con una amplia cartera de productos diferenciados y presencia en más de 20 países.

Para obtener más información, visite:

www.seqirus.com y www.csl.com.

Esta será la primera vacuna antigripal estacional de cuatro cepas en cultivo celular con licencia en Europa y se podrá administrar a partir de los 4 años

BIBLIOGRAFÍA

1. Flucelvax QIV. U.S. Food & Drug Administration package insert. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM502899.pdf>. Último acceso: January 2018
2. Barr et al. WHO recommendations for the viruses used in the 2013-2014 Northern Hemisphere influenza vaccine: Epidemiology, antigenic and genetic characteristics of influenza A(H1N1) pdm09, A(H3N2) and B influenza viruses collected from October 2012 to January 2013.
3. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/WorldHealthOrgaS026441X1400187X?via%3Dihub>. Último acceso January 2018 nization.
4. Improving influenza vaccine virus selection, Report of the 4th WHO Informal Consultation Hong Kong. Disponible en http://www.who.int/influenza/resources/publications/Influenza_vaccine_virus_selection_report/en/. Último acceso: January 2018
5. <https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/how-fluvaccine-made.htm#egg-based>
6. The North Carolina plant has been funded in whole or in part with Federal funds from the Office of the Assistant Secretary for Preparedness and Response, Biomedical Advanced Research and Development Authority, under Contract No. HHSO100200900101C.
7. NHS England statement, 22 December 2017. Disponible en <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/12/2018-19-aTIV-vaccine.pdf>
8. JCVI minute June 2017 meeting. Disponible en <http://www.nitag-resource.org/uploads/media/default/0001/04/ea8a9b-08726f9733f38d83ae87b58d4de-2b4f47f.pdf>

Fingolimod (▼ Gilenya): Nuevas contraindicaciones de uso en pacientes con patología cardíaca subyacente y recomendaciones de revisiones dermatológicas

Nota de la AEMPS publicada con fecha 6 de noviembre de 2017. Referencia: MUH (FV), 11/2017

Gilenya se encuentra indicado en monoterapia, como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa

Se recomienda no utilizar Gilenya en pacientes con afecciones cardíacas subyacentes, su uso en estos pacientes está actualmente contraindicado

Tras la última evaluación periódica de los datos de seguridad de Gilenya (fingolimod) se recomienda a los profesionales sanitarios:

- No utilizar Gilenya en pacientes con afecciones cardíacas subyacentes, su uso en estos pacientes está actualmente contraindicado.
- Vigilar la aparición de lesiones cutáneas y hacer una evaluación de la piel al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses según criterio médico.

Gilenya es el único medicamento con fingolimod actualmente autorizado en España. Se encuentra indicado en monoterapia, como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa (ver su ficha técnica para una información más detallada).

El riesgo de aparición de alteraciones graves en el ritmo cardíaco asociado a la administración de fingolimod es conocido y por ello ya se recogen precauciones especiales tanto en la ficha técnica como en la información sobre prevención de riesgos (materiales informativos sobre seguridad) de Gilenya.

No obstante, durante la última evaluación periódica de los datos de seguridad de este medicamento, el análisis acumulado de los casos de alteraciones cardíacas ha puesto de manifiesto un destacado número de pacientes que desarrollaron arritmias ventriculares polimórficas tras la administración de fingolimod.

Entre los casos descritos se encuentran cuadros de fibrilación ventricular y de muerte súbita. En los pacientes fallecidos se observó que existían antecedentes personales de algún tipo de patología cardíaca.

En base a ello y al objeto de minimizar el riesgo de aparición de reacciones adversas graves en pacientes con afecciones cardíacas subyacentes, se ha contraindicado la administración de fingolimod en caso de:

- Pacientes con infarto de miocardio, angina

inestable, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada o insuficiencia cardíaca clase III/IV de la New York Heart Association en los seis meses previos.

- Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento con antiarrítmicos de la clase Ia o clase III.
- Pacientes con bloqueo aurículo-ventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz tipo II o bloqueo AV de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, si no portan marcapasos.
- Pacientes con intervalo QT basal ≥ 500 milisegundos.

Adicionalmente la AEMPS informa que durante la última evaluación periódica de los datos de seguridad que acaba de mencionarse también ha sido revisado el conocido efecto inmunosupresor de fingolimod (puede consultarse la NI MUH (FV), 12/2015). Dentro de dicho contexto, se recuerda a los profesionales sanitarios que tal efecto predispone a los pacientes a un mayor riesgo de sufrir infecciones, así como al desarrollo de linfomas y de otras neoplasias malignas, especialmente cutáneas.

En relación con estas últimas, se han notificado casos de carcinoma de células basales así como de otras neoplasias de la piel entre las que se incluyen: melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de Merkel y sarcomas de Kaposi. Por ello, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- Vigilar las lesiones cutáneas y llevar a cabo una evaluación de la piel, al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses según criterio médico.
- Advertir a los pacientes que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deberán recibir fototerapia con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.

Tanto la ficha técnica como el prospecto de Gilenya serán actualizados para incorporar toda esta nueva información. Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a través del formulario electrónico disponible a través de www.notificaRAM.es

Suspensión de comercialización de Inzitan® (dexametasona, tiamina, cianocobalamina, lidocaína)

Nota de la AEMPS publicada con fecha 30 de noviembre de 2017. Referencia: MUH (FV), 12/2017

Inzitan® se autorizó en España en 1968 y contiene la asociación de dexametasona, tiamina, cianocobalamina y lidocaína

La AEMPS informa sobre la próxima suspensión de comercialización del medicamento Inzitan®.

La fecha efectiva de la suspensión de comercialización de Inzitan® será el próximo 30 de diciembre de 2017, fecha a partir de la cual no se podrá prescribir ni dispensar este medicamento.

Hasta entonces se recomienda:

- No prescribir Inzitan® y valorar otra alternativa de tratamiento si fuese necesario.
- Indicar a los pacientes que soliciten su dispensación que acudan a su médico para valorar su situación clínica y, en caso necesario, el posible uso de otras alternativas.

Inzitan® se autorizó en España en 1968 y contiene la asociación de dexametasona, tiamina, cianocobalamina y lidocaína. Sus indicaciones actuales son el tratamiento sintomático de la patología aguda dolorosa (lumbalgia, ciática, lumbociática), así como neuritis y polineuritis. Es el único medicamento disponible de administración parenteral que contiene esta asociación y no está autorizado en ningún otro país de la Unión Europea.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa de la próxima suspensión de la comercialización de Inzitan® tras la recomendación del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la AEMPS, y a solicitud del titular de la autorización de comercialización.

En mayo de 2005 la AEMPS informó sobre la modificación de las condiciones de autorización de los medicamentos de administración parenteral con corticosteroides asociados con vitaminas del grupo B (ver [nota informativa MUH \(FV\) 10/2005](#)). Tras la evaluación del CSMH se restringieron las indicaciones y la duración del tratamiento con estos medicamentos.

Recientemente, el CSMH ha llevado a cabo una nueva reevaluación del balance beneficio-riesgo de Inzitan® en sus indicaciones autorizadas. En esta reevaluación, el CSMH ha analizado los datos de uso, así como los datos de eficacia y seguridad procedentes de ensayos clínicos, notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y los procedentes de la bibliografía científica y guías de práctica clínica.

Es el único medicamento disponible de administración parenteral que contiene esta asociación y no está autorizado en ningún otro país de la Unión Europea.

En los últimos años se ha observado un incremento en el número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas graves de tipo alérgico

La evidencia científica actual no apoya su uso para las indicaciones recogidas en la ficha técnica.

Las conclusiones de esta revisión fueron que en los últimos años se ha observado un incremento en el número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas graves de tipo alérgico (fundamentalmente shock anafiláctico, angioedema y dificultad respiratoria) asociadas a su administración. Asimismo se ha concluido que la evidencia científica actual no apoya su uso para las indicaciones recogidas en la ficha técnica.

En consecuencia, el CSMH recomendó suspender la autorización de comercialización de Inzitan®, por lo que se procederá a la suspensión de la autorización de comercialización, con fecha efectiva a partir del 30 de diciembre de 2017.

La AEMPS informa y recomienda a los profesionales sanitarios:

- El medicamento Inzitan® se dejará de co-

mercializar a partir del 30 de diciembre de 2017, a partir de esta fecha no se podrá prescribir ni dispensar.

- Hasta entonces:
 - Se recomienda a los médicos no prescribir Inzitan® y valorar otra alternativa de tratamiento si fuese necesario.
 - Se recomienda a los farmacéuticos que ante una prescripción de Inzitan®, indiquen al paciente que acuda al médico para valorar otras posibles alternativas de tratamiento dada su próxima suspensión de comercialización.
 - Las existencias disponibles a partir del 30 de diciembre de 2017 en almacenes de distribución y farmacias se deberán devolver a partir de esa fecha al laboratorio titular por los canales habituales.

Cladribina (Leustatin®, Litak®): Riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva

Nota de la AEMPS publicada con fecha 1 de diciembre de 2017. Referencia: MUH (FV), 13/2017

Cladribina es un nucleósido análogo de purina actualmente comercializado en España con indicaciones oncológicas

Cladribina puede producir inmnosupresión y linfopenia prolongada.

- Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con cladribina. En los casos notificados, el diagnóstico de LMP se realizó desde 6 meses hasta varios años después de finalizar el tratamiento.
- Se recomienda realizar un diagnóstico diferencial ante la posible aparición de LMP en pacientes que presenten nuevos síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales o empeoramiento de los preexistentes.
- Si se sospecha LMP, el tratamiento con cladribina debe suspenderse.

Cladribina es un nucleósido análogo de purina actualmente comercializado en España con indicaciones oncológicas bajo los nombres comerciales de Leustatin y Litak. Sus indicaciones actualmente autorizadas son el tratamiento de leucemia de células pilosas (LCP) (Leustatin y Litak) y leucemia linfocítica crónica (indicación autorizada para Leustatin). Actualmente se encuentra autorizado pero no comercializado el medicamento Mavenclad, que contiene cladribina, indicado para el tratamiento de esclerosis múltiple. Puede consultarse información deta-

llada en las fichas técnicas de ambos medicamentos.

Cladribina puede producir inmnosupresión y linfopenia prolongada.

Se han notificado en la Unión Europea varios casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociados al uso de cladribina que cumplen criterios de certeza diagnóstica (1), y han sido evaluados con los criterios actuales de evidencia de asociación con LMP (2). De ellos, uno tuvo desenlace mortal (3) con un diagnósti-

En los casos notificados, el diagnóstico de LMP se realizó desde los 6 meses hasta varios años después de finalizar el tratamiento con cladribina

co claro y sin factores de confusión identificados (p. ej. tratamientos concomitantes o patologías que pudieran asociarse a LMP).

La LMP es una enfermedad rara, desmielinizante y potencialmente mortal que afecta al sistema nervioso central, provocada por la reactivación del virus John Cunningham (JC). Se cree que la LMP tiene lugar tras una reactivación del virus JC en el entorno de una inmunodeficiencia severa.

En los casos notificados, el diagnóstico de LMP se realizó desde los 6 meses hasta varios años después de finalizar el tratamiento con cladribina. Adicionalmente, existe una clara plausibilidad biológica ya que la linfopenia prolongada inducida por cladribina es un factor de riesgo potencial de la LMP.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Realizar un diagnóstico diferencial ante la posible aparición de LMP en los pacientes que presenten nuevos síntomas neurológicos o empeoramiento de los preexistentes.
- Suspender el tratamiento con cladribina en aquellos pacientes con sospecha de LMP.

Referencias:

1. Mentzer D, Prestel J, Adams O, Gold R, Hartung HP, Hengel H, et al. Case definition for progressive multifocal leukoencephalopathy following treatment with monoclonal antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83 (9): 927-33.
1. Segec A, Keller-Stanislawski B, Vermeer NS, Macchiarulo C, Straus SM, Hidalgo-Simon A, et al. Strategy in regulatory decision-making for management of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 98 (5): 502-5.
1. Alstadhaug KB, Fykse Halstensen R, Odeh F. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic mastocytosis treated with cladribine. *J Clin Vir* 2017; 88: 17-20.

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

La concentración de enoxaparina se expresará a partir de ahora tanto en unidades internacionales (UI) de actividad antiXa como en miligramos (mg)

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

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

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

Bendamustina: aumento de la mortalidad observado en estudios clínicos recientes

En estudios clínicos recientes, se ha observado un aumento de la mortalidad al utilizar bendamustina en tratamientos de combinación no aprobados o fuera de las indicaciones autorizadas del producto

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

La bendamustina está indicada en:

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

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

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

En la misma línea, en un reciente ensayo clínico que investigó la eficacia y la seguridad en

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

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

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

En total, tras la revisión realizada, se han identificado 245 casos de infección por citomegalovirus (CMV) (5% mortales), 206 casos de infección por el virus varicela zóster (VZV) (1% mortal), 79 casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) (42% mortales) y 42 casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) (18% mortales). En la mayoría de los casos se consideró que existía una relación causal con el tratamiento con bendamustina y en un número importante de los mismos se constató una recuperación tras la retirada de bendamustina y/o la aplicación de medidas correctoras relacionadas con la medicación.

Las altas frecuencias de infecciones pueden estar relacionadas con las linfocitopenias y los recuentos bajos de células T CD4

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

Tanto la frecuencia como el desenlace de las infecciones parecen ser muy variables y dependientes del entorno clínico. Las altas frecuen-

cias de infecciones (oportunistas) pueden estar relacionadas con las linfocitopenias y los recuentos bajos de células T CD4 positivas (célula T colaboradoras). En un porcentaje significativo de pacientes se han notificado linfocitopenias (<600 células/ μ l) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (linfocitos T colaboradores) (<200 células/ μ l), durante al menos 7-9 meses tras la finalización del tratamiento con bendamustina, en especial cuando esta se combinó con rituximab.

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

Mercaptopurina: infecciones y advertencias en poblaciones especiales

Los pacientes tratados con 6-mercaptopurina en monoterapia han mostrado una mayor susceptibilidad frente a infecciones víricas, fúngicas y bacterianas, incluyendo infecciones graves o atípicas y reactivaciones víricas.

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

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

tratamiento profiláctico según guías locales. Se han notificado casos de sepsis neutropénica en pacientes que han recibido 6 mercaptopurina.

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

Información sobre el cese de la comercialización del anticonceptivo permanente Essure

Nota de la AEMPS publicada con fecha 19 de septiembre de 2017. Referencia: PS, 17/2017

La (AEMPS), ha sido informada por la empresa Bayer Hispania, S.L., de la decisión de cesar, de forma voluntaria y por motivos comerciales, la distribución y venta del implante ESSURE® en todos los países excepto en Estados Unidos.

- La AEMPS informa de la decisión del fabricante Bayer Pharma AG, Alemania, de cesar la comercialización del implante ESSURE® por motivos comerciales en todos los países excepto en Estados Unidos y por tanto no seguir con el procedimiento de renovación del certificado de marcado CE para su comercialización en la Unión Europea.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha sido informada por la empresa Bayer Hispania, S.L., de la decisión del fabricante Bayer Pharma AG, Alemania, de cesar, de forma voluntaria y por motivos comerciales, la distribución y venta del implante ESSURE® en todos los países excepto en Estados Unidos. En consecuencia, no continuará con el procedimiento de renovación del certificado de marcado CE para su comercialización en la Unión Europea y por tanto en España.

La AEMPS requirió a la empresa Bayer el cese de la comercialización y la retirada del mercado a raíz de la suspensión, el 3 de agosto de 2017, del certificado CE de conformidad emitido por el Organismo Notificado Irlandés NSAI. La AEMPS informó de esta decisión en la nota informativa 15/2017 publicada el pasado 7 de agosto. En la nota se indicaba igualmente que

los centros y profesionales sanitarios, como medida de precaución, debían cesar en su utilización. El producto ESSURE®, por lo tanto, ya no se estaba comercializando en nuestro país.

Los datos de los estudios existentes siguen sin cuestionar la relación beneficio/riesgo del dispositivo, por lo que se mantienen las indicaciones dadas en la nota informativa de la AEMPS de 7 de agosto de no aconsejar la retirada del dispositivo ni modificar las pautas de seguimiento de las personas portadoras. Las pacientes que experimenten alguna sintomatología deben consultar con su médico.

La AEMPS permanece en contacto con la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) para el seguimiento de la situación en España.

Epoetinas humanas: Nueva advertencia sobre reacciones adversas cutáneas graves

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

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

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

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

- Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves en pacientes

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

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

tratados con epoetinas. Entre tales reacciones se incluyen casos de Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y de Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), que en ocasiones condujeron al fallecimiento del paciente.

- Las reacciones adversas cutáneas graves son consideradas un efecto de clase de todas las epoetinas. Se ha observado una mayor gravedad de estas reacciones tras la administración de epoetinas de acción prolongada.
- No ha podido estimarse la frecuencia de aparición de estas reacciones cutáneas graves, pero se ha observado que ocurren en muy raras ocasiones.
- Los pacientes deben ser informados de los siguientes signos y síntomas de reacciones cutáneas graves cuando empiezan el tratamiento con una epoetina: erupción generalizada con enrojecimiento y ampollas en la piel y la mucosa oral, ojos, nariz, garganta o zona genital, acompañados por síntomas pseudo-gripales como fiebre, cansancio y dolor muscular y articular. Esto a menudo conduce a una exfoliación y descamación de la piel afectada que adopta la apariencia de haber sufrido una quemadura grave.
- Se debe advertir a los pacientes para que en caso de desarrollar este tipo de signos y síntomas acudan de inmediato a su médico e interrumpan el tratamiento con epoetina.
- Si un paciente desarrolla una reacción adversa cutánea grave como SSJ o NET que se considere relacionada con el uso

de epoetinas, nunca se deberá reiniciar el tratamiento con ninguna epoetina.

Información adicional sobre este asunto de seguridad

Se ha llevado a cabo un análisis detallado de los casos postcomercialización de reacciones adversas cutáneas graves (en particular SSJ, NET, y reacciones de vesiculación y exfoliación) que han tenido lugar en pacientes tratados con epoetinas. Para ello, se han evaluado tanto los datos procedentes de EudraVigilance (base de datos europea de notificaciones de reacciones adversas) como los facilitados por los TAC de los medicamentos implicados.

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

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

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

Dicloruro de radio-223 (▼ Xofigo®): aumento del riesgo de fallecimientos y fracturas

Se ha observado un aumento en la incidencia de fracturas y fallecimientos entre los pacientes que recibían Xofigo en combinación con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona

Xofigo está autorizado para el tratamiento de adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC), con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas.

El análisis de los datos preliminares de un estudio controlado, randomizado y doble ciego, han mostrado un aumento en la incidencia de fracturas (24% vs 7%) y fallecimientos (27% vs 20%) entre los pacientes que recibían Xofigo en combinación con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona (n=401) en comparación con aquellos que fueron tratados con placebo en combinación con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona (n=405).

El estudio, que fue llevado a cabo en pacientes con CPRC asintomáticos o con síntomas leves que presentaban metástasis predominantemente óseas y que no habían sido tratados previamente con quimioterapia, fue des-enmascarado de forma prematura en base a la recomendación de un Comité Independiente de Monitorización de Datos.

La recomendación de no tratar con Xofigo en combinación con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona a pacientes con CPRC deberá seguirse mientras se investigan en profundidad las implicaciones de los resultados del estudio. Si es preciso, al final de la evaluación, se comunicará la información procedente.

Ultra-Levura (*Saccharomyces boulardii*): nueva contraindicación de uso en pacientes en estado crítico o inmunodeprimidos

S. boulardii está indicado para el tratamiento sintomático adyuvante de la diarrea aguda inespecífica

Se contraindica a partir de ahora en pacientes en estado crítico así como en pacientes inmunodeprimidos

Saccharomyces boulardii es un sustituto de la flora intestinal disponible en forma liofilizada, obtenido de un cultivo de una cepa de levadura. *S. boulardii* está indicado para el tratamiento sintomático adyuvante de la diarrea aguda inespecífica, adicionalmente a la rehidratación y/o medidas dietéticas, y de los procesos diarreicos producidos por la administración de antibióticos. En algunos países también se encuentra autorizado para el tratamiento de la recurrencia de la diarrea por *Clostridium difficile*, como adyuvante a vancomicina y metronidazol.

La existencia del riesgo de fungemia en pacientes portadores de un catéter venoso central ya es conocida. Recientemente se han notificado casos con frecuencia rara, de

cuadros de este tipo en pacientes hospitalizados en estado crítico o inmunodeprimidos (también sin ser portadores de catéter venoso central), cuyo resultado más frecuente ha sido la pirexia. En la mayoría de los casos de fungemia, la resolución de la infección fue satisfactoria tras el cese del tratamiento con *S. boulardii*, la administración de tratamientos antifúngicos y la extracción del catéter cuando ha sido necesario. Sin embargo, el desenlace fue mortal para algunos de los pacientes que se encontraban en estado crítico.

Por ello, el producto se contraindica a partir de ahora en pacientes en estado crítico así como en pacientes inmunodeprimidos (ya estaba contraindicado en portadores de un catéter venoso central).

Deberá prestarse especial atención durante la manipulación del producto en presencia de pacientes en estado crítico o inmunodeprimidos

Los pacientes que se encuentren en las proximidades de aquellos otros que estén siendo tratados con *S. boulardii* también pueden quedar expuestos al riesgo de contaminación por los microorganismos del medicamento. Por consiguiente, deberá prestarse especial atención durante la manipulación del producto en presencia de pacientes en estado crítico o inmunodeprimidos, o bien ante portadores de un catéter venoso central o periférico que no estén en tratamiento con *S. boulardii*.

Para evitar cualquier contaminación a través de las manos o de la propagación de los microorganismos por vía aérea, los sobres o las cápsulas no se deben abrir en las habitaciones de los pacientes. Los profesionales sanitarios deberán llevar guantes durante la manipulación de los probióticos y, a continuación, desecharlos rápidamente y lavarse las manos debidamente.

Un médico sabio dijo: “La mejor medicina es amor y cuidados”

Alguien le preguntó, ¿y si no funciona?

Él sonrió y le contestó, “aumenta la dosis”

(Anónimo).

Eligard (leuprorelina acetato): errores de medicación asociados con pérdidas de producto al apretar excesivamente la aguja de seguridad

Se han notificado 295 casos de errores de medicación relacionados con pérdidas de producto a través de la jeringa por apretar excesivamente la aguja de seguridad

Se puede producir falta de eficacia clínica debido a una incorrecta reconstitución del producto

Coordinado por:

Dr. Francisco Abad.

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid. Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento; Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

Eligard (leuprorelina acetato) está indicado en el tratamiento del carcinoma de próstata avanzado hormonodependiente y en el tratamiento del carcinoma de próstata localizado de alto riesgo y localmente avanzado hormonodependiente en combinación con radioterapia. Está disponible en formulación semestral (45 mg), trimestral (22,5 mg) y mensual (7,5 mg)

En 2013, se introdujo en la Unión Europea una nueva aguja de seguridad para Eligard. Desde entonces, se han notificado 295 casos de errores de medicación relacionados con pérdidas de producto a través de la jeringa por apretar excesivamente la aguja de seguridad.

La aguja de seguridad se fija a la jeringa a una profundidad diferente que la aguja convencional. Para fijar la aguja de seguridad a la jeringa, hay que girar suavemente la aguja en el sentido de las agujas del reloj, aproximadamente tres cuartos de giro, hasta que la aguja quede firme.

Si la aguja de seguridad se gira del todo en la conexión Luer Lock de la jeringa, el cono de la aguja puede llegar a agrietarse, resultando en pérdidas de producto durante la inyección y en una inyección incompleta del producto.

Si se aprieta en exceso el cono de la aguja de seguridad durante la reconstitución, este puede agrietarse, llegando a salirse el producto durante la inyección, con un posible riesgo de falta de eficacia por infradosificación. En aquellos casos en los que se sospeche un manejo o manipulación incorrecta de

Eligard, se deben evaluar los niveles de testosterona.

Teniendo en cuenta la viscosidad del producto reconstituido, se debe utilizar la aguja adecuada para garantizar que se inyecta la totalidad del producto al paciente. La aguja estándar utilizada durante la práctica clínica es diferente a las agujas de seguridad proporcionadas para Eligard. Para las dosis de 7,5 mg y 22,5 mg, en el envase se proporciona una aguja de calibre 20 y para la dosis de 45 mg, en el envase se proporciona una aguja de calibre 18.

Si el cono de la aguja se agrieta, presenta daños o se sale el producto, la aguja de seguridad no debe reemplazarse. Lo que se deberá hacer en estos casos es desechar todo el producto (la unidad de Eligard) de forma segura y reconstituir e inyectar un producto nuevo (una nueva unidad de Eligard).

Se puede producir falta de eficacia clínica debido a una incorrecta reconstitución del producto. Para las instrucciones de preparación y administración del producto, y para la evaluación de los niveles de testosterona en los casos en los que se sospeche o se conozca que ha tenido lugar una incorrecta manipulación, ver sección 4.2 y sección 6.6 de la Ficha Técnica europea.

La ficha técnica y el prospecto de Eligard se han actualizado con instrucciones más detalladas para la preparación, en ellos podrá encontrar información detallada sobre la preparación y reconstitución del medicamento

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

Historiofarmacoetimología de la morfina

La morfina es uno de los fármacos más antiguos. Si bien como tal se emplea desde el siglo XIX, el origen de la droga vegetal de la que proviene, el opio, se pierde en la historia de la humanidad y es una de las pocas sustancias que ha resistido el paso de los siglos. A pesar de seguir constituyendo una eficaz alternativa para el tratamiento del dolor, la morfina tiene una historia que no es del todo conocida y que merece ser contada, aunque solo sea para agradecerle el sufrimiento que ha aliviado desde que empezó a utilizarse y se obtenía de la adormidera o *Papaver somniferum* (Figura 1)

Friedrich Sertürner se inspiró en el dios griego Morfeo para bautizar el principio activo que había extraído del opio, la morfina



Figura 1. *Papaver somniferum* o adormidera según Kohler's Medicinal Plants (1887)

Corresponding author

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

ETIMOLOGÍA

El nombre de este fármaco se lo otorgó su descubridor, Friedrich Sertürner. Lo escogió para describir el principio activo que había aislado del opio y que, administrado a perros y humanos, causaba la característica somnolencia e incluso

sueño profundo, típicos de la ingestión de opio. Se inspiró en el nombre de Morfeo, término que derivó a morfía (morphium). Posteriormente, Gay-Lussac sugirió que los principios extraídos de plantas debían nombrarse con el sufijo -ina, por lo que el nombre dado por Sertürner acabó siendo morfina, con el que la conocemos (Figura 2). Fue uno de los primeros intentos de normalización terminológica en el ámbito de la química.

Morfeo (en griego antiguo Μορφεύς, de μορφή morphê, 'forma, apariencia engañosa') es una figura de la mitología griega, el dios de los sueños. Era hijo de Hipnos, dios del sueño, y de Nix, la Noche¹. Era uno de los mil hijos que ambos tuvieron, aunque no está del todo claro que no proviniera de una relación de Hipnos con Pasitea². Según algunas representaciones, Morfeo poseía alas que le permitían desplazarse rápidamente a cualquier lugar (Figura 3). Era capaz de inducir sueños en los durmientes y de adoptar un aspecto humano en ellos, de así su nombre. Morfeo aparece en las obras de Homero, Virgilio y Ovidio. En *Las metamorfosis* de este último se le describe viviendo en una cueva y durmiendo en una cama de ébano rodeado de flores de adormidera precisamente³:

*"Ante las puertas de la cueva fecundas adormideras florecen
e innumerables hierbas de cuya leche el sopor
la Noche cosecha y lo esparce húmeda por las
opacas tierras*

*Puerta, para que chirridos al volverse su gozne
no haga,
ninguna en la casa toda hay, guardián en el
umbral ninguno.*

*En medio un diván hay, del antro, de ébano,
sublime él,
plúmeo, negricolor, de endrino cobertor tendido,
en donde reposa el propio dios, sus miembros
por la languidez relajados".*

HISTORIA

La historia de la morfina está inevitablemente ligada a la del opio. Sobre la historia del opio se han publicado diversas revisiones que consideran este tema de forma extensa⁴⁻⁸. En el presente artículo nos centraremos exclusivamente en el descubrimiento de la morfina y en sus consecuencias.

Los intentos por obtener el principio activo del opio habían empezado a mediados del siglo XVI⁹. Daniel Ludwig (1625-1680), médico de la corte del duque de Sajonia-Gotha, obtuvo una sustancia a la que llamó *Magisterium opii* después de disolver opio en una solución ácida y saturarla con una alcalina. Pocos años después, Robert Boyle (1627-1691) mezcló opio con carbonato de potasio y alcohol para aislar sin éxito el principio activo. Lo siguieron probando, muchos años más tarde, los franceses Jean-François Derosne (1774-1855) y Armand Séguin (1767-1835) (comentamos sus intentos más adelante). Pero el mérito real del aislamiento y caracterización de la morfina debe atribuirse a Friedrich Sertürner.

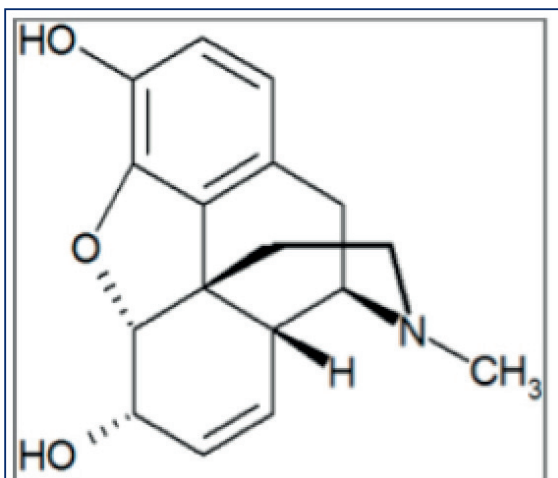


Figura 2. Estructura química de la morfina

Friedrich Wilhelm Adam Sertürner (1783-1841) había nacido el 19 de junio de 1783 en Schloss Neuhaus, cerca de Paderborn (Westfalia), y en 1803 era un joven aprendiz de farmacéutico que trabajaba en la farmacia Cramersche Hof-Apotheke del anciano Cramer en esa ciudad (Figura 4)¹⁰. Como muchos antes que él, había observado que los preparados de opio que dispensaba tenían en ocasiones efectos imprevisibles. Mientras que en algunos pacientes no mostraban apenas efectos analgésicos, la misma posología podía llegar a intoxicar a otros. Empezó a sospechar que la razón de tan diferente com-

portamiento podía deberse a la presencia variable de una sustancia que sería la responsable de los efectos farmacológicos del opio. Su hipótesis era que si podía aislarla, el opio podría dosificarse con mayor seguridad y eficacia.



Figura 3. *Morpheus* (circa 1771) de Jean Bernard Restout (1732-1797). Cleveland Museum of Art.

Sertürner se dedicó a aislar el principio activo del opio. En aquellos tiempos, a principios del siglo XIX, ya podía ser posible gracias a los avances realizados en el campo de la química durante las décadas anteriores. Estos progresos empezaban a permitir el aislamiento de las sustancias presentes en las drogas vegetales utilizadas desde hacía siglos. Sin embargo, no se disponía del principio activo de ninguna de ellas y la terapéutica farmacológica seguía con el empleo de las tradicionales drogas vegetales. Con los suficientes conocimientos químicos, Sertürner intentó obtener mediante precipitación la sustancia responsable de los efectos analgésicos y narcóticos del opio. Utilizó una solución ácida y obtuvo una solución clara pero que pasó a ser turbia, oscura y caliente al añadirle un preparado amoniacal. Al enfriarse, aparecieron unos cristales grises, lo que desconcertó a Sertürner que sabía del color marrón del opio. Como resultado obtuvo un ácido orgánico desconocido hasta entonces que llamó ácido mecónico (del griego *mekon* = adormidera). Para comprobar si era lo que buscaba, administró la sustancia a varios perros de la vecindad sin observar efecto alguno⁷. Por tanto, el ácido mecónico no era la solución, pues no causaba efecto farmacológico alguno en los animales. Sertürner elaboró entonces la hipótesis de que quizá los cristales grises tenían más de una sustancia con actividad biológica. Los purificó con alcohol y obtuvo una nueva formada por cristales blancos, inodoros y amargos pero de características

En el proceso de aislamiento de la morfina del opio, a principios del siglo XIX, Sertürner administraba a los perros del vecindario los productos que obtenía

alcalinas. Pensando que ésta sí podía ser la responsable de los efectos del opio, la administró también a los perros del vecindario.



Figura 4. Friedrich Wilhelm Adam Sertürner (1783-1841), descubridor de la morfina

Los primeros a los que les administró la sustancia obtenida fallecieron tras un largo período de coma profundo pero, tras aprender a dosificarla correctamente, consiguió determinar la dosis que causaba inconsciencia sin producir la muerte. Sertürner se convenció de que había conseguido lo que quería: el principio activo del opio. Bajo los consejos de su jefe, Cramer, escribió la experiencia y la publicó en una revista científica menor que editaba el profesor Trommsdorff de la Universidad de Erfurt y que difundía especialmente entre farmacéuticos de oficina de farmacia¹¹. Era el año 1805 y Sertürner tenía veintidós años.

Al año siguiente publicó un artículo más detallado de lo que llamó *principium somniferum* en la misma revista¹². Sertürner incluyó una nota en la que negaba tener conocimiento de los trabajos de Derosne cuando realizó sus descubrimientos¹³ (comentamos más adelante estos trabajos a los que se refería). En esa ocasión el propio editor incluyó un editorial poco elogioso con los hallazgos descritos, lo que molestó profundamente al joven farmacéutico. Tanto se enfadó que decidió abandonar toda la investigación sobre el opio y se dedicó a otros temas, coincidiendo con su traslado a Einbeck para trabajar como farmacéutico ayudante.

Pero el interés de Sertürner por la morfina no tardó en reaparecer, por una razón meramente

personal, ya que fue víctima de un terrible dolor de muelas que le tuvo una noche sufriendo sin parar. Por la mañana recordó los cristales que había obtenido en Paderborn y pensó que podrían aliviarle. Pesó una dosis, la incluyó en un jarabe para disimular el terrible sabor amargo y la ingirió. Ocho horas después se despertó y el dolor había desaparecido¹⁴. Ahora tenía muy claro que la sustancia presente en los cristales también tenía efectos analgésicos y se animó a probarla en humanos.

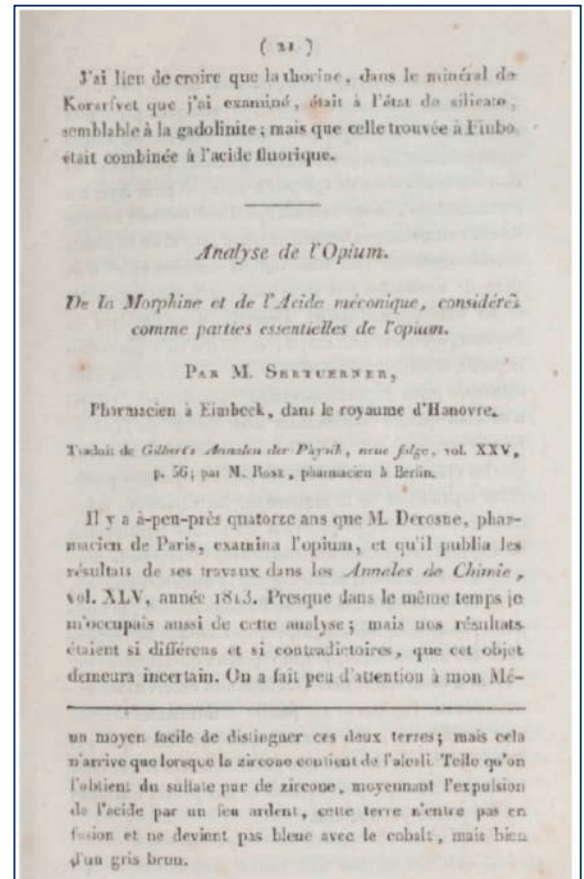


Figura 5. Primera página de la publicación de Sertürner en *Annales de Chimie et de Physique* (1817) que permitió difundir sus investigaciones sobre la identificación de la morfina

Una noche convenció a tres jóvenes amigos suyos para que ingirieran esos cristales; para hacerlo tuvo que tomarlos también él mismo. Así tomaron varias dosis hasta que quedaron inconscientes. Cuando Sertürner despertó horas después, observó que sus compañeros estaban comatosos y con dificultades respiratorias. Se dio cuenta de que estaban sufriendo una sobredosis e intentó revertirla mediante la administración de un fuerte vinagre, con intención emética. Afortunadamente, vomitaron y recuperaron la consciencia, aunque estaban en un

Sertürner sólo tenía 22 años cuando logró obtener el principio activo del opio

estado lamentable⁷. El potente efecto adormecedor llevó a Sertürner a llamar morfina al principio activo presente en los cristales.

En 1811 aportó nuevas pruebas de que se trataba de una sustancia alcalina¹⁵ y cuatro años después señaló algunos datos de su estructura, como la presencia de carbono, oxígeno, hidrógeno y, probablemente, nitrógeno. Organizó los resultados y los envió a la revista *Annalen der Physik*; su editor, el profesor Ludwig Gilbert de Leipzig, aceptó publicarlos sin demasiado entusiasmo¹⁶ e incluyó una nota editorial que irritó profundamente a Sertürner: *“Publicamos el artículo del señor Sertürner en contra de nuestra opinión. Tiene poco de científico y de químico; si existiera algo como la morfina de Sertürner, los químicos tendríamos muchas cosas nuevas que aprender”*. Mente preclara. Sin embargo, la revista tenía una gran difusión y el artículo fue leído por el francés Joseph Louis Gay-Lussac (1778-1850), a la sazón profesor de química en l'École Polytechnique y de física en la Université de la Sorbonne. Le concedió una gran importancia, lo mandó traducir y lo publicó en *Annales de Chimie et de Physique* en 1817¹⁷ (Figura 5), la revista de la que era editor. En el editorial con el que acompañaba a la publicación, Gay-Lussac llamaba la atención sobre el proceso de obtención del extracto y su posible aplicación a otras drogas vegetales. Fue de alguna manera el inicio de la química extractiva que florecería en el siglo XIX. Un año después, Wilhem Meissner creaba el término alcaloide para referirse a las sustancias de origen vegetal y de comportamiento alcalino, la primera de las cuales era la morfina.



Figura 6. *La morfina* (1894) de Santiago Rusiñol. Museu Cau Ferrat, Sitges.

Sin embargo, los sinsabores de Sertürner no habían acabado. En algunos medios científicos, especialmente los franceses, se llegó a negar su descubrimiento por el hecho de que se defendía que Jean François Derosne (1780-1946), un importante farmacéutico parisino de la calle Saint Honoré, había aislado la morfina en 1802, tres años antes de la primera publicación de Sertürner. Pero, ¿qué había de cierto en ello? Ese año, Derosne había enviado una memoria a la Sociedad de Farmacia donde describía una nueva sal cristalina que había aislado en el curso de sus investigaciones con el opio. Como el dogma aceptado era que los principios vegetales eran ácidos, argumentó que el carácter alcalino debía deberse a la contaminación por el hidróxido de potasio que había empleado en el proceso de precipitación. Aunque Derosne sospechaba el interés de su descubrimiento, no lo asignó a ningún grupo químico conocido y no fue más allá¹³. En 1804, Armand Séguin (1767-1835), discípulo de Antoine Lavoisier, comunicó al Institut de France que había obtenido una sustancia narcótica cristalina a partir del opio. Sus datos se incluyeron en un artículo enviado a *Annales de Chimie et Physique* que fue finalmente publicado en 1814, cuando ya había perdido novedad¹³.

Con la polémica en marcha, Gay-Lussac pidió a Pierre Jean Robiquet (1780-1840), profesor de la Escuela de Farmacia, que comparara la sustancia de Sertürner con la de Derosne¹³. Robiquet concluyó que eran dos sustancias distintas y, tras purificar la segunda, le dio el nombre de narcotina, que pronto retiró vista la incapacidad de ésta para producir efectos narcóticos. Esta sustancia se conoce ahora como noscapina y se utiliza como antitusígeno.

Tenían que pasar muchos años todavía para que se clarificara la estructura química de la morfina. Fue obtenida por primera vez en 1847 por August Lauren (1809-1853), mientras que la fórmula estructural fue obra de Robert Robinson (1866-1975) y John Gilland (1898-1947) en 1925⁹. Su síntesis química no fue posible hasta 1952, gracias al trabajo de Marshall D. Gates Jr (1915-2003) y Gilg Tschudi^{18,19} y el estudio cristalográfico no se completó hasta 1968. Cómo actuaba la morfina para producir sus efectos no se conoció hasta la década siguiente gracias a investigadores suecos y norteamericanos, pero esta historia merecería otro artículo para ser explicada...

El editor de la revista Annalen der Physik publicó el artículo de la morfina en 1871, con la siguiente nota escéptica: “Publicamos el artículo del señor Sertürner en contra de nuestra opinión. Tiene poco de científico y de químico; si existiera algo como la morfina de Sertürner, los químicos tendríamos muchas cosas nuevas que aprender”

Sertürner no vivió bien toda la polémica sobre su autoría en el descubrimiento. Se trasladó a Hamelin donde vivió veinte años regentando su propia farmacia y abandonó el tema de la morfina. Siguió, sin embargo, investigando en otros ámbitos como, por ejemplo, las enfermedades infecciosas. Así, aportó algunas ideas importantes, como el interés de hervir el agua antes de beberla para evitar el cólera, recogió sus datos sobre este tema en una monografía publicada en 1831, en la que se avanzaba en la idea de que la enfermedad era producida por microorganismos, mucho antes de que el agente etiológico de la enfermedad fuera identificado. En sus últimos años cayó en la melancolía y se vio afectado por episodios muy dolorosos de gota que le causaron una gran debilidad. Murió el 20 de febrero de 1841; tenía 58 años.

Desde el punto de vista terapéutico, el descubrimiento de la morfina pasó casi desapercibido durante décadas. A pesar de que el fisiólogo François Magendie propuso el empleo de las 'gotas calmantes', que eran una solución de acetato de morfina, los médicos siguieron fieles al opio, especialmente al láudano de Sydenham, que contenía un 1% de morfina⁷. La morfina se utilizaba entonces sólo en algunos dolores crónicos, como neuralgias, y en estados de agitación, hasta que en 1840 se inició su empleo en el tratamiento del edema agudo de pulmón¹³. Todo cambió con el descubrimiento de las jeringas hipodérmicas.



Figura 7. *La droga* (1901-1903) de Hermen Anglada-Camarasa. Colección particular.

La primera administración de morfina subcutánea, usando una aguja hipodérmica que permitía el uso de fármacos por otras vías distintas a las digestivas o las tópicas, la realizó el médico

escocés Alexander Wood (1817-1884): la utilizó en 1853 para inyectar morfina a su esposa gravemente enferma de cáncer²⁰. El acto de Wood fue posible gracias a que el irlandés Francis Rynd (1811-1861) había inventado la aguja hueca en 1845. Sin embargo, fue el médico francés Charles-Gabriel Lavaz (1791-1855) quien permitió su empleo generalizado al diseñar una jeringa adecuada el mismo año que Wood. Estos inventos causaron un cambio muy importante en el uso de la morfina. Por ejemplo, en París el uso terapéutico pasó de 272 g en 1855 a 10 kg solo diez años después⁷. Se popularizó hasta el extremo de que el novelista Jules Verne, herido de un balazo en un pie, que la utilizó para aliviar los dolores que le causaba, le dedicó un soneto en 1886 con el nombre de *la morphine* que acababa con los versos siguientes²¹:

*“Ah! Perce moi cent fois de ton aiguille fine
(¡Ah! Pínchame cien veces con tu aguja fina)
Et je te bénirai cent fois, Sainte Morphine (Y te
bendeciré cien veces, Santa Morfina)
Dont Esculape eût fait une Divinité”*
(De la que Esculapio habría hecho una divinidad)

Finalmente, gracias a estos adelantos, los médicos aceptaron su empleo y empezaron a usarla con notable entusiasmo. Los casos de dependencia, sin embargo, no tardaron en aparecer aunque la primera 'epidemia' se asoció a las guerras de la época: la Guerra de Crimea (1853-1856), la Guerra de Secesión en Estados Unidos (1861-1865) y la Guerra franco-prusiana (1870-1871)⁹. El uso generalizado para atender a los combatientes heridos supuso la aparición de numerosos casos de adicción tras finalizar los conflictos bélicos, de manera que fue conocida como la 'enfermedad de los soldados'. La aparición de la heroína, a finales del siglo XIX, no hizo más que agravar la situación, de manera que se tomaron medidas legislativas muy severas para limitar el problema. Así, en 1912 se firmó un acuerdo internacional, conocido como la *International Opium Convention*⁹, para controlar la producción, la importación y la venta de morfina a nivel mundial, y más tarde se promulgó la *Harrison Narcotics Tax Act* (1914) en Estados Unidos. Se establecieron controles estrictos sobre el empleo de los derivados del opio, con consecuencias graves para los médicos, los pacientes y los consumidores de opioides. Convertía a los médicos que prescribían morfina en sospechosos de tráfico ilícito y se puso a todos los consu-

midores habituales de morfina, heroína y opio fuera de la ley. El resultado fue la aparición de una delincuencia asociada al tráfico de drogas y la de los ‘médicos de las agujas’ en Estados Unidos. Esta figura aparece en algunas novelas, como en *Lady in the lake*, de Raymond Chandler, donde describe a uno de ellos (el Dr. Almore).



Figura 8. *Le paon blanc* (1904) de Hermen Anglada-Camarasa. Museo Colección Carmen Thyssen-Bornemisza, Málaga.

Las medidas legislativas de restricción de uso se extendieron también a Europa por lo que la morfina y sus derivados sintetizados en la primera mitad del siglo XX apenas se prescribían. En muchas ocasiones, los enfermos que los necesitaban no los recibían por el severo control y la mala fama que la morfina tenía⁷. En Catalunya, se acuñó incluso un refrán “*Morfina, mort fina*” (“Morfina, muerte fina”), que hacía referencia a la administración de este fármaco a los pacientes en estado terminal, lo que asociaba tal uso a la muerte inminente. Todo ello criminalizó y desprestigió el empleo de un fármaco de gran eficacia en situaciones de sufrimiento extremo.

Esta situación continuó hasta bien avanzado el último tercio del siglo XX. En la década de 1970, Cicely Saunders y Robert Twycross intentaron mejorar la situación de los pacientes con enfermedades irreversibles con la creación del *hospice movement*. En sus centros se aconsejaba el empleo de la morfina en pacientes con cáncer avanzado mucho antes de llegar a situaciones terminales. En el medio hospitalario llevó a la creación de los servicios de cuidados paliativos, que tanto sufrimiento han ahorrado en todos estos años. En 1983, la Organización Mundial de la Salud inició un programa para favorecer el uso de la morfina en el dolor neoplásico, especialmente de las presentaciones líquidas orales

como los comprimidos de liberación prolongada o la solución de Brompton (clorhidrato de morfina en solución acuosa)⁷. Esta solución derivaba del famoso cóctel de Brompton, utilizado a principios de siglo en Gran Bretaña, que contenía, entre otros ingredientes, morfina, cocaína y ginebra, la mayoría de los cuales fueron retirados en los años siguientes, hasta dejar prácticamente solo morfina²². El consumo de morfina se incrementó como resultado de estas acciones y en España se multiplicó por diez en el período 1984-1991.



Figura 9. Portada de una edición rusa de *Morfina* de Mijail Bulgákov

En la actualidad vivimos una situación que nos retrotrae a un siglo atrás. El uso inadecuado y generalizado de algunos derivados opioides ha supuesto la aparición de una nueva epidemia de heroínomanía que ha ocasionado miles de muertes en Estados Unidos y ha llevado a una situación de emergencia nacional.

Los farmacólogos sabemos del riesgo del uso inadecuado de los medicamentos, pero sería muy poco inteligente cometer los mismos errores y que el control del uso de los opioides supusiera de nuevo una falta de prescripción para aquellos pacientes que realmente los necesitan. El trato inhumano del dolor, que responde al tratamien-

El uso médico de la morfina cayó en gran desprestigio por el tema de la adicción y el tráfico de drogas. Sólo en el último tercio del siglo XX comenzó a utilizarse para aliviar el sufrimiento en pacientes con cáncer

to con morfina, nos llevaría a lo que Melzack llamó 'la tragedia del dolor innecesario'²³.

LA MORFINA EN LA PINTURA Y LA LITERATURA

La gran repercusión social del uso de la morfina –como tratamiento o como droga– ha tenido también su repercusión en las humanidades. A modo de ejemplo, nos referiremos a algunas obras pictóricas y literarias.

El cuadro probablemente más conocido es *La morfina* (1894), del escritor y pintor Santiago Rusiñol (1861-1931). Él mismo había tenido un largo contacto con la morfina, que recibió entre 1889 y 1899, tras hacerse adicto por un tratamiento médico. En esa época no era infrecuente su amplio uso en los miembros de las clases adineradas. En esta obra Rusiñol, podría haber disimulado el hábito al colocar a la modelo en la cama, como si estuviera enferma (Figura 6). Por otro lado, dos cuadros pintados poco después por Hermen Anglada-Camarasa (1871-1959)

también parecen relacionarse claramente con las drogas. En uno no hay duda respecto al tema, que queda patente en el título, *La droga* (1901), aunque no pueda discernirse qué droga está implicada (Figura 7). En otro, *Le paon blanc* (1904), los ojos desorbitados de la mujer sugieren que se halla bajo los efectos de una sustancia de abuso, aunque tampoco se sepa cuál (Figura 8).

En el caso de la literatura, el relato más conocido es Morfina del médico ruso *Mijail Bulgákov* (1891-1940) (Figura 9). Aunque escrita en 1921, no se publicó hasta 1927 en la revista *Meditssinskii Rabotnik*, aunque se ha incluido con frecuencia en la antología *Relatos de un joven médico* y se han publicado múltiples ediciones en todo el mundo. El relato tiene su origen en la adicción del propio autor y tiene un notable interés ya que refleja los sentimientos de aislamiento y de culpabilidad que le atenazaban hasta que finalmente pudo librarse de la adicción. Según confesaba, logró superar esa adicción gracias a la ayuda de su mujer y a un largo proceso de desintoxicación.

BIBLIOGRAFÍA

- Segura Munguía S. Diccionario etimológico de Medicina. Bilbao: Universidad de Deusto; 2004. p. 345.
- Grant M, Hazel J. Who's who in classical mythology. Londres, Nueva York: Routledge; 2005. p. 225.
- Ovidio. Las metamorfosis. Libro XI, versos 605-613. Biblioteca Virtual Miguel de Cervantes. Consultable en http://www.cervantesvirtual.com/obra-visor/metamorfosis--0/html/ff8ccec6-82b1-11df-acc7-002185ce6064_12.html#l_31. Acceso el 3 de marzo de 2018.
- Porter R, Teich M (eds.). Drugs and narcotics in history. Cambridge: Cambridge University Press; 1995.
- Booth F. Opium. A history. Nueva York: St Martin Press; 1996.
- Esteve de Sagrera J. El opio. De la farmacopea a la prohibición. Offarm. 2005; 24(10): 97-110.
- Baños JE, Bosch F, Farré M. La morfina: un largo viaje de Sumeria a Prusia. En: Historia de la terapéutica analgésica. Madrid: Ergón; 2006. p. 11-21.
- Busse G. Morphine. Nueva York: Chelsea House Publishers; 2006.
- Brook K, Bennett J, Desai SP. The chemical history of morphine: An 8000-year journey, from resin to the-novo synthesis. J Anesth Hist. 2017; 3: 50-55.
- Lockermann G. Friedrich Wilhelm Sertürner, the discoverer of morphine. J Chem Educ. 1951; 28(5): 277-279.
- Sertürner W. Auszüge aus Briefen an den Herausgeber. (a) Säure im Opium. (b) Ein anderes Schreiben von Ebendenselben. Nachtrag zur Charakteristik der Säure im Opium. J Pharmazie für Ärzte, Apotheker, un Chemisten von D.J.B. Trommsdorff. 1805; 13: 29-30.
- Sertürner W. Darstellung der reinen Mohnsäure (Opiumsäure) nebst einer chemischen Untersuchung des Opiums mit vorzüglicher Hinsicht auf einen darin neu entdeckten Stoff und die dahin gehörigen Bemerkungen. J Pharmazie für Ärzte, Apotheker, un Chemisten von D.J.B. Trommsdorff. 1806; 14: 47.
- Chast F. Histoire contemporaine des médicaments. París: La Découverte; 1994.
- Krishnamurti C, Rao SSC. The isolation of morphine by Sertürner. Indian J Anesth. 2016; 60: 861-862.
- Sertürner W. Ueber das Opium und dessen krystallisirbare Substanz. J Pharmazie für Ärzte, Apotheker, un Chemisten von D.J.B. Trommsdorff. 1811; 20: 99.
- Sertürner W. Über das Morphinum, eine neue salzfähige Grundlage, und die Mekönsäure, als Hauptbestandtheile des Opiums. Gilbert's Ann Phys. 1817; 25: 56-89.
- Sertürner W. De la morphine et l'acide méconique, considérés comme parties essentielles de l'opium. Ann Chim Phys. 1817; 5(2): 21-42.
- Gates M, Tschudi G. The synthesis of morphine. J Am Chem Soc. 1952; 74: 1109-1110.
- Gates M, Tschudi G. The synthesis of morphine. J Am Chem Soc. 1956; 78: 1380-1393.
- Hamilton GR, Baskett TF. History of Anesthesia. In the arms of Morphine: the development of morphine for postoperative pain relief. Can J Anesth. 2000; 47: 367-374.
- Crestois P. Jules Verne et la morphine. Revue Hist Pharmac 1980; 245:128.
- Clark D, Graham F. Morphine, cocaine, and the 19th century cancer care. Lancet Oncology. 2008;9: 1018.
- Melzack R. The tragedy of needless pain. Sci Amer. 1990; 262(2): 27-33.

Enrique Raviña Rubira.
Catedrático de Química
Farmacéutica ad honorem
Universidad de Santiago de
Compostela.
15781-Santiago de
Compostela/España
enrique.ravina@usc.es

Las Medicinas de la historia Española en América. El Curare. Un largo Camino. Curares naturales. Curares sintéticos.

Originalmente el término curare fue utilizado para describir los potentes venenos de las flechas usadas por los nativos de las cuencas de los ríos Orinoco y Amazonas en la caza para la procura de alimentos y como defensa; mas raramente como arma de guerra. Los venenos de las flechas proceden de numerosas fuentes botánicas de distintos orígenes según las tribus o naciones indias y muy a menudo, constituyen mezclas complejas de diferentes extractos de plantas. A lo largo del trabajo, se descifran estas mezclas complejas en su vertiente botánica, química, farmacológica/toxicológica y se estudian sus principales componentes. La parte final del trabajo sirve de continuidad de los curares históricos (tubocurarina) con los nuevos curares sintéticos que emergen a partir de 1970 y son los que actualmente se emplean en Anestesiología.

En Cirugía, la relajación de la musculatura esquelética se produce con los *relajantes musculares*, agentes de bloqueo de la unión neuromuscular. Antes del descubrimiento de los relajantes musculares, la relajación en Cirugía se conseguía con anestesia profunda que, muy frecuentemente producía arritmias cardíacas, originaba efectos adversos a nivel hepático y renal y creaba problemas respiratorios.

Es conocido que el proceso de transmisión del impulso nervioso a través de la unión neuromuscular se efectúa por el neurotransmisor acetilcolina. Esta neurotransmisión se puede prevenir mediante el uso de antagonistas competitivos, no despolarizantes, como la succinilcolina o de antagonistas no competitivos, despolarizantes, como los alcaloides del curare (tubocurarina).

Los curares naturales o sintéticos constituyen el prototipo de agentes de bloqueo neuro-

muscular. Bloquean la unión de la acetilcolina a los receptores nicotínicos de la placa neuromuscular. La acetilcolina no puede interactuar con sus receptores y el músculo, en consecuencia, no puede despolarizarse y contraerse.

APROXIMACIÓN HISTÓRICA

Originalmente, el término curare (deformación fonética de las distintas acepciones con que los nativos conocían este material) fue utilizado para describir los potentes venenos con que los nativos de las cuencas del Orinoco y del Amazonas, impregnaban la punta de sus flechas, en la caza para la procura de alimentos o como defensa; mas raramente como arma de guerra.

El curare en su significado auténtico es un material muy complejo. Contiene mezclas de plantas productoras de alcaloides (al estado de base y como sales de amonio cuaternario)

así como otros productos naturales y otros extractos que se añaden por diversas razones y que difieren según las tribus o naciones, generalmente, que habitan en las cuencas de los grandes ríos Orinoco y Amazonas.

Estas mezclas botánicas complejas son la causa de que la historia del curare evolucionara muy lentamente, tanto desde la vertiente química como farmacológica.

El misionero jesuita padre José Gumilla, de las misiones del Orinoco, en el siglo XVII, fue el primer autor que describe el procedimiento de preparación del curare. En su libro *El Orinoco Ilustrado y defendido...* (Figuras 1-3) el padre Gumilla proporciona información exacta acerca del curare, su origen y preparación de acuerdo con las diversas naciones o tribus que lo preparaban; cada tribu modificaba la fórmula-composición, según sus

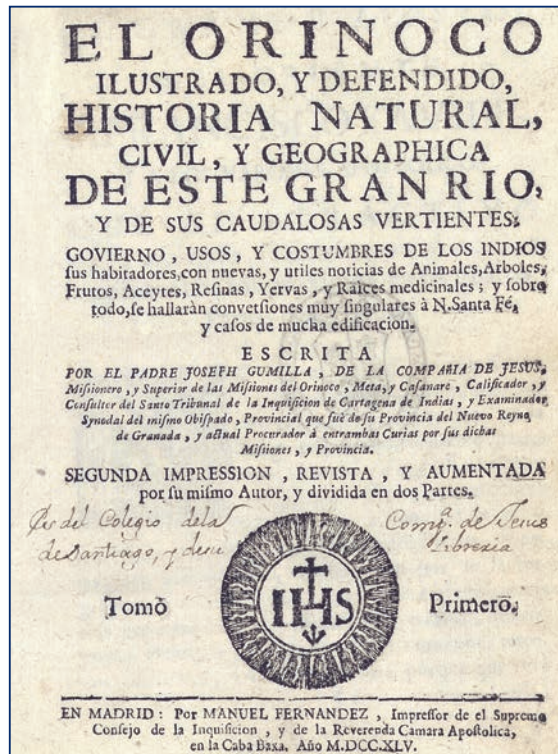


Figura 1. El Orinoco Ilustrado. Por el Padre José Gumilla, de la Compañía de Jesús. [Biblioteca General de la Universidad de Santiago de Compostela]

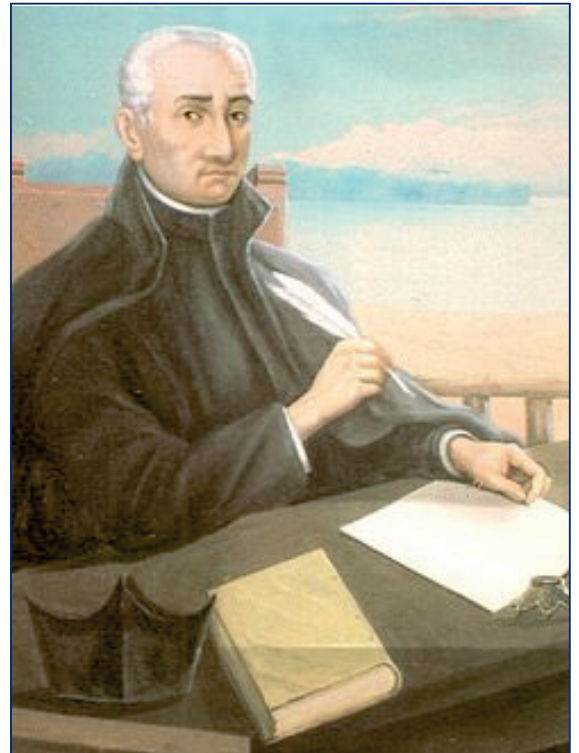


Figura 2. Grabado del Padre José Gumilla (1686-1750). El Padre Gumilla, misionero y explorador en la cuenca del río Orinoco fue Superior General de la Compañía de Jesús.

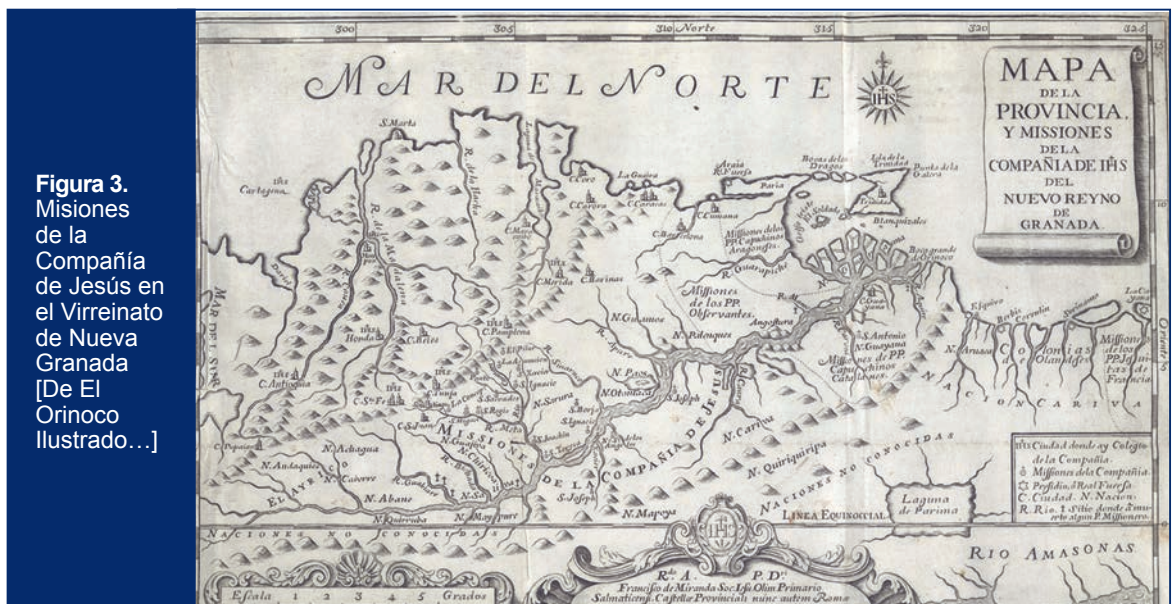


Figura 3. Misiones de la Compañía de Jesús en el Virreinato de Nueva Granada [De *El Orinoco Ilustrado...*]

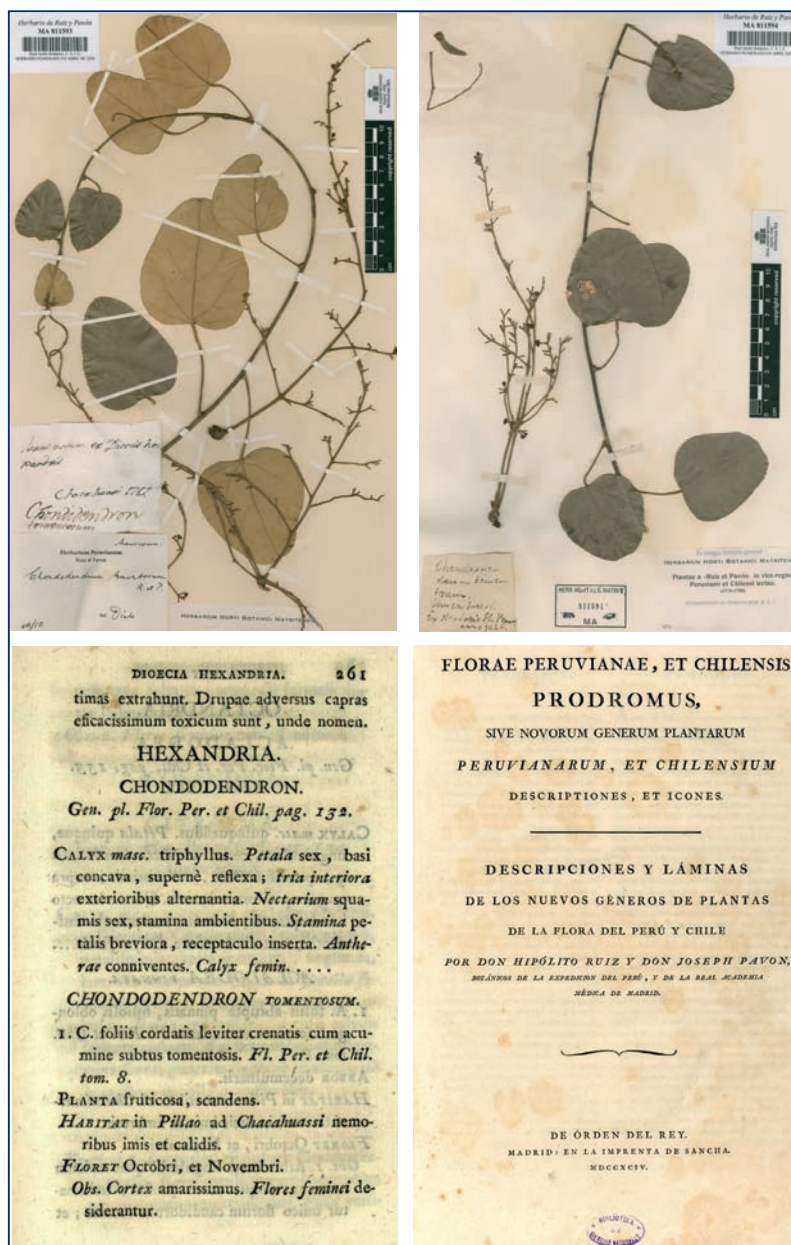


Figura 4. Muestras originales de herbario y descripción botánica del *Chondodendron tomentosum* Ruiz y Pavón. REAL JARDÍN BOTÁNICO CSIC. MADRID

especiales costumbres o según las plantas de que disponían en sus territorios o ambas cosas a la vez.

A finales del siglo XVII, desde su base de La Esmeralda, en el Orinoco superior, Alexander von Humboldt proporciona detalles de la composición de los curares utilizados por las diversas tribus del Orinoco, en los que encuentra, por primera vez, plantas del género *Strychnos* como ingredientes comunes responsables de la alta toxicidad de estos curares.

Durante el siglo XIX, diversos científicos y exploradores europeos viajaron y exploraron los territorios de América del Sur, en expediciones botánicas, entre cuyos objetivos

estaba el llegar a conocer la complejidad del curare.

En sus viajes a Perú y Chile, el botánico alemán Eduard Friedrich Poeppig (1798-1868) describe los materiales utilizados por los nativos para fabricar sus flechas y cerbatanas y proporciona información sobre la liana llamada *bejuco de veneno*, con la que los indios de la nación *Lamista* preparaban su veneno. Con posterioridad esta liana o enredadera resultó ser el *Chondodendron tomentosum* Ruiz y Pavón, con la que los *lamista* de la cuenca del río Huallaga, en Loreto (Perú) preparaban su curare.

El *Chondodendron tomentosum* había sido descrito por primera vez por los botánicos es-



Figura 5. Curare de calabaza
[Musée François Tillequin. Collection de Matière Médicale. Faculté de Pharmacie. Université Paris Descartes. Paris. France] Pavón

pañoles Hipólito Ruiz y José Pavón, en 1798 de muestras recogidas en la cuenca del río Ucayali (Perú) (Figura 4). Es la fuente natural, entre otros, del alcaloide cloruro de (+)-tubocurarina.

Los hermanos Robert y Richard Schomburgk fueron botánicos y exploradores alemanes que viajaron y exploraron partes de los territorios de las Guayanas, Venezuela y Brasil (1830-1850). Los hermanos Schomburgk, con la ayuda del reverendo misionero protestante Thomas Youd describieron la preparación del curare llevada a cabo por un químico nativo (curare-maker) de la tribu de los macushis, en la misión de Pirara en la Guayana británica.

Detallan los ingredientes de la fórmula e identifican como uno de los principales la planta *Strychnos toxifera* y otras especies del género *Strychnos*. [Urari, bark (*Strychnos toxifera*, 2 lb); Arimaru, bark (*Strychnos cogens* ¼ lb) Tarireng, root (no identificada, ¼ lb); Muramu (mucílago, ¼ lb); Manuca, madera; trozos de corteza amarga de un gran árbol...? ...]

Todos los ingredientes se mezclaban en una pota de barro y se procedía a hacer una concocción durante 24 horas; luego la solución concentrada resultante se dejaba evaporar y secar al sol.

En la segunda mitad del siglo XIX, uno de los pioneros de la Farmacología experimental, el Profesor Rudolf Böhm, de las Universidades de Marburg y Leipzig, con las herramientas de aquellos tiempos, estudió el curare desde las vertientes química y farmacológica. Böhm consiguió aislar unas bases impuras que llamó *curinas* (curarinas) y las metiló a fondo. Con estas bases de amonio cuaternario resultantes, Böhm repitió el experimento de Claude



Figura 6. Curare en tubo (Tubecurare)
[Musée François Tillequin. Collection de Matière Médicale. Faculté de Pharmacie. Université Paris Descartes. Paris. France]

Bernard, observando un notable incremento de su actividad de bloqueo de la unión neuromuscular.

Rudolf Böhm clasificó el curare según los recipientes que lo contenían, el cual resultó, de una forma muy general, coincidir con una aproximación botánica de su clasificación (Figuras 5-7).



Figura 7. Muestras originales de herbario y descripción
Curares en calabaza y en tubo
[Copyright Deutsche Apotheken Museum-Stiftung. Heidelberg, Germany]

Curare en tubo o tubocurare, empaquetado en cañas de bambú. El principal ingrediente de este curare es la corteza (raíces y ramas) del *Chondodendron tomentosum* Ruiz y Pavón (Fam. *Menispermaceae*). Predomina en Perú, al pie de la cordillera de los Andes, en

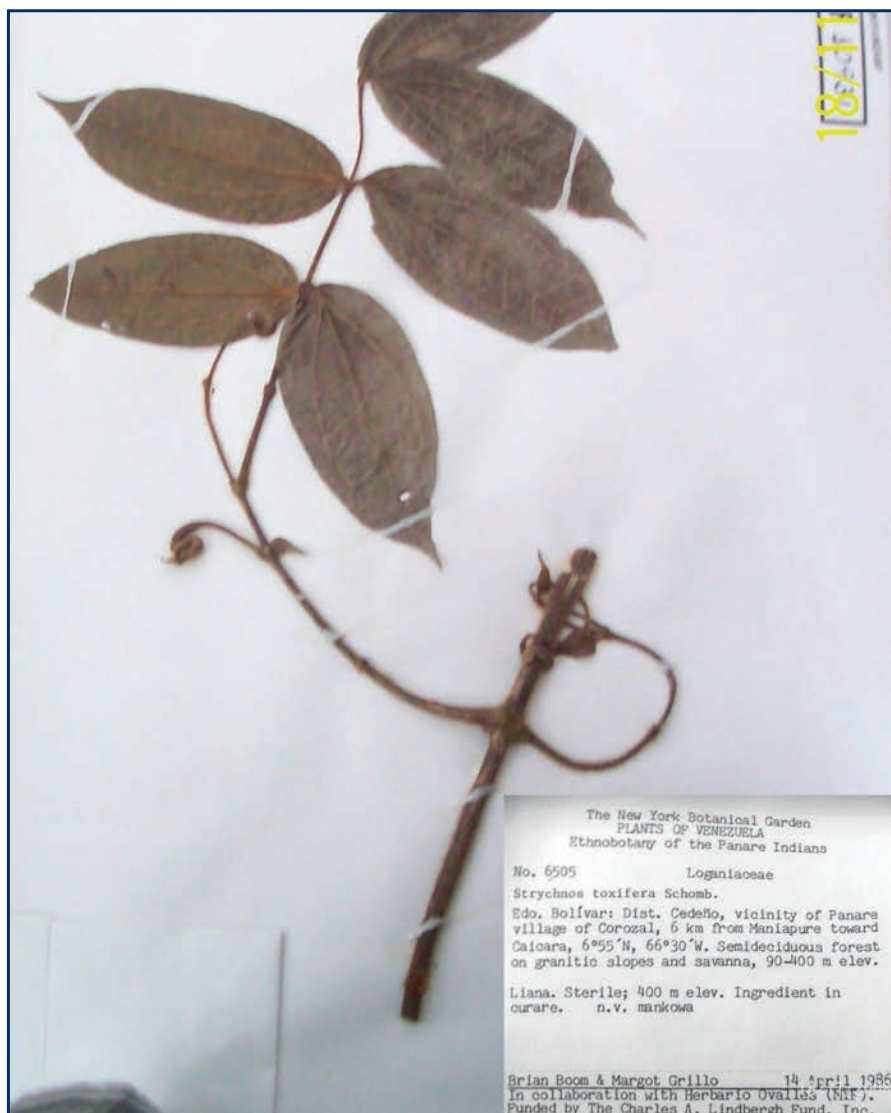
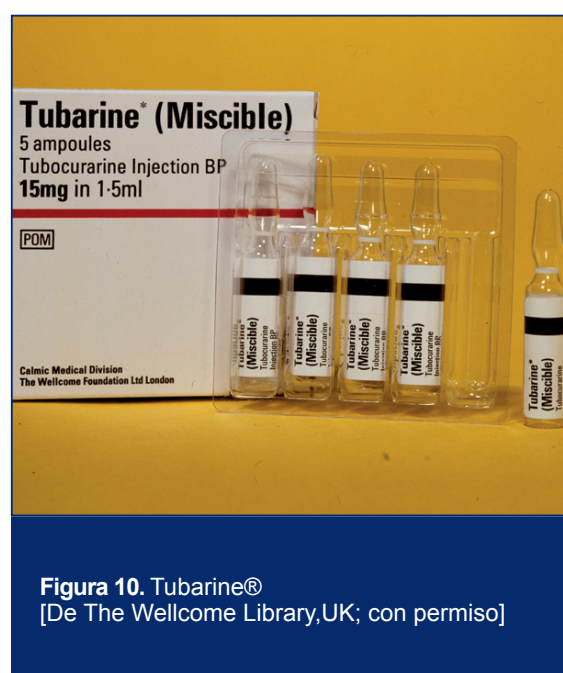
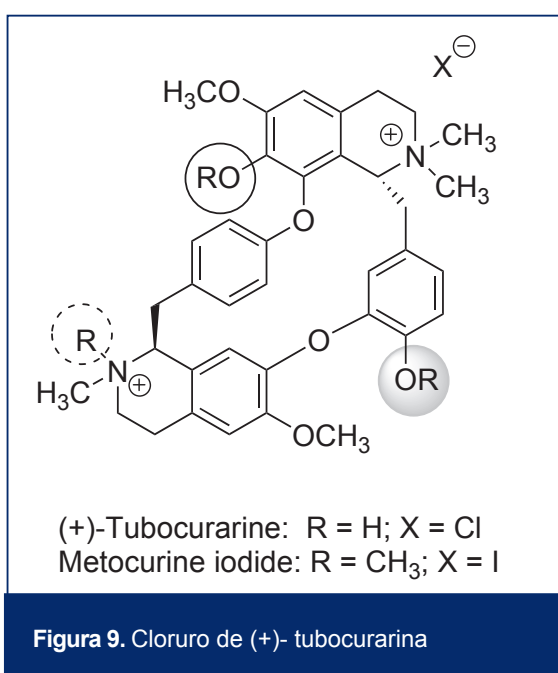


Figura 8. Valiosa reproducción de una muestra de *Strychnos toxifera* Schomb. depositada y preservada en el Herbario V. M. Ovalles de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela (Caracas). En el Anexo I se reproduce al tamaño natural.



la vertiente Este, en la región limitada por los ríos Ucayali, Napo y Marañón. Con posterioridad se comprobó que los alcaloides de este curare eran bis *bencil-isoquinoleínas*, siendo la el cloruro de *tubocurarina* el prototipo y el alcaloide responsable de la actividad de bloqueo neuromuscular, sal de amonio cuaternario, soluble, que coexiste con bases terciarias como *curina*, *bebeerina* y otras bases inactivas.

Curare de calabaza, empaquetado en calabazas. El curare de calabaza deriva de especies del género *Strychnos*, siendo *Strychnos toxifera* Rob Schomb. (Fam. *Loganiaceae*) la especie que muestra mayor actividad curarizante. Este curare procede de la amplia zona entre el Orinoco, en el Norte y el río Negro y las bocas del Amazonas, más al Sur. Humboldt se encontró con este curare de *Strychnos* en su base de La Esmeralda.

Este curare tiene una extraordinaria complejidad química. De él se han aislado hasta 40 alcaloides con actividad curarizante.

Curare en pote. Este curare empaquetado en pots de arcilla procede de una mezcla de ambas especies de los géneros *Chondodendron* y *Strychnos* que hemos mencionado.

A finales del siglo XIX se empezaban a conocer varios métodos de preparación del curare así como las principales fuentes botánicas de sus principios activos, en especial géneros y especies pertenecientes a las familias *Loganiaceae* (género *Strychnos*) y *Menispermaceae* (género *Chondodendron*).

La larga historia del curare entra en el terreno puramente científico, en ambas vertientes, botánica y química, en la década de los años 1930.

En la décadas de 1930 y 1940, el botánico del Jardín Botánico de Nueva York Dr. B. A. Krukoff y colaboradores, realizaron varios viajes a la Amazonia. En estos viajes los botánicos recolectaron y estudiaron numerosas plantas que las diferentes tribus y naciones incorporaban en la preparación de sus curares. Establecieron guías botánicas de clasificación de los géneros *Chondodendron* y *Strychnos*, confirmando que eran los principales géneros de

plantas responsables de la toxicidad de los diferentes curares.

Del monumental trabajo de herborización y posterior estudio de las muestras (*specimens*) llevado a cabo por el Dr. Krukoff y colaboradores cabe destacar:

1. La corteza de la liana *Chondodendron tomentosum* Ruiz y Pavón es el principal ingrediente del curare en tubo y responsable de su potente actividad curarizante.
2. En el curare de calabaza intervienen hasta 21 especies de *Strychnos*, siendo los de mayor relevancia los cinco siguientes: *S. toxifera*, *S. guianensis*, *S. castelnaenana*, *S. glabra* y *S. solimoesana* (Figura 8).

EL CLORURO DE (+) TUBOCURARINA, EL PRIMER CURARE HISTÓRICO AISLADO AL ESTADO PURO, CRISTALINO.

Asimismo, desde la vertiente química, señalar que en 1935 el Dr. Harold King (*National Medical Research*) obtiene cristales de **cloruro de (+) tubocurarina** de dos muestras de curare en tubo depositadas en museos británicos: el Museo Británico y el Museo de la Sociedad de Farmacia Británica. El Dr. King desconocía el origen botánico de las muestras con las que había trabajado.

Años después, en 1942, de una muestra de curare procedente de *Chondodendron tomentosum* Ruiz y Pavón, en el Instituto Squibb de Investigación Médica (New Jersey, EE.UU) los Dres. Oskar Wintersteiner y James Dutcher obtuvieron, entre otros alcaloides bases terciarias, el cloruro de (+)-tubocurarina puro, cristalizado que resultó ser idéntico con la muestra aislada años antes por el Dr. King.

Wintersteiner y Dutcher trabajaron con una muestra de curare preparado por los nativos del Amazonas superior. La planta *Chondodendron tomentosum* Ruiz y Pavón fue autenticada por un botánico. Este curare, que se obtuvo por percolación, representa el extracto acuoso concentrado de las cortezas y tallos triturados de plantas recién recolectadas. Resultó ser una pasta castaño-oscuro que los nativos llaman *serpa*. Con posterioridad, después de la II Guerra Mundial, los nativos

vendían esta pasta, serpa, en latas de un kilo, a las Compañías Farmacéuticas. Es el caso de los Laboratorios Wellcome, que compraban este material del cual obtenían el cloruro de (+) tubocurarina, en formulación inyectable, **Tubarine®** (Figuras 9-10).

La investigación de curare sufrió un incremento notable cuando el ciudadano americano Richard Gill, propietario de una hacienda en Ecuador en la que cultivaba café y cacao, regresó a los EE.UU., en 1938, con 25 libras de curare preparado por los nativos bajo su supervisión. Gill le suministró parte de su curare al psiquiatra Dr. Abram Bennet quien estaba a punto de abandonar la terapia convulsiva experimental con **metrazol** (*pentametileno-tetrazol*) que empleaba como inductor de convulsiones, en el tratamiento de la esquizofrenia y psicosis aguda. Bennet empleó curare estandarizado y valorado por el Prof. A. R. McIntyre y Horace Holladay de la Universidad de Nebraska, con resultados que le permitieron seguir empleando el curare de forma rutinaria. Es conocido que esta terapia convulsiva producía un número inaceptable de fracturas vertebrales en sus pacientes.

El primer medicamento derivado del curare, el **Intocostrin®** fue comercializado por los Laboratorios E. R. Squibb, en 1940. Es un extracto purificado y valorado de *Chondodendron tomentosum* Ruiz y Pavón (Figura 11).

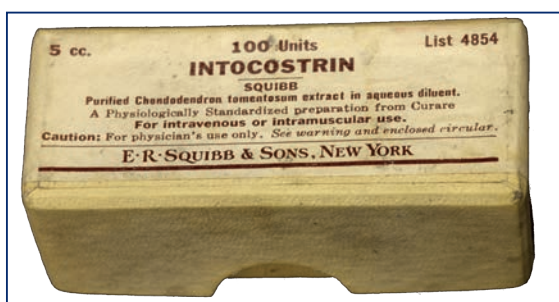


Figura 11. Intocostrin® from Smithsonian Institution, con permiso.

El extracto se valoraba biológicamente mediante el método de la caída de la cabeza del conejo (*head-drop method*) desarrollado por los Dres. A. H. Holladay y McIntyre. El método se basa en la supresión del tono en los músculos de la nuca, prueba precoz, que es previa a la parálisis de los músculos respiratorios.

[Posteriormente, en 1948, este método fue perfeccionado por el Prof. Jean Cheymol, Profesor de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de París. La modificación del Prof. Cheymol está basada en que para mejor poder apreciar el umbral, se observa como síntoma de la intoxicación, la previa caída de las orejas hacia atrás].

En 1940, Bennet presentó una película del uso del curare en el Congreso de la Sociedad Americana de Medicina. La película le interesó al Dr. Wright, quien trabajaba en los Laboratorios Squibb, ya que pensó que podría serle útil a los anestesiistas para producir relajación muscular en las intervenciones quirúrgicas.

El 23 de Setiembre de 1942, el Dr. Harold Griffith, del Hospital Homeopático de Montreal usó el Intocostrin en una operación de apendicitis. Se dio cuenta de la gran ventaja del relajante muscular ya que no tuvo necesidad de administrar altas dosis de anestésico (ciclopropano). A partir de entonces, el Dr. Griffith ensayó el Intocostrin en numerosos pacientes con resultados favorables. El mérito de introducir el curare en Anestesia como relajante muscular se debe al Dr. Harold Griffith.

Durante la Segunda Guerra Mundial, un anestesiista de Liverpool, el Dr. J. Halton sugirió a cirujanos americanos de la base de bombarderos de Burtonwood (Liverpool) que trajesen Intocostrin de los EE.UU. El anestesiista americano, Dr. Cecil Gray y el Dr. Halton usaron el Intocostrin con muy buenos resultados. La experiencia con curare se conoció finalizada la guerra y de ella se derivan las bases de lo que sería conocido como la técnica de Liverpool, que descansa, básicamente en tres principios o postulados: *Narcosis*. *Analgesia*. *Relajación Muscular*.

De acuerdo con el libro del médico anestesiista Dr. Avelino Franco Grande, *Los orígenes de la Anestesia en España* [(Sociedad Española de Anestesia y Reanimación, SEDAR), Madrid, 2003], los primeros ensayos clínicos con curare (Intocostrin o Tubarine) se llevaron a cabo, en España, en 1946, en los Hospitales de San Carlos y Princesa por el médico Dr. J. Marazuela.

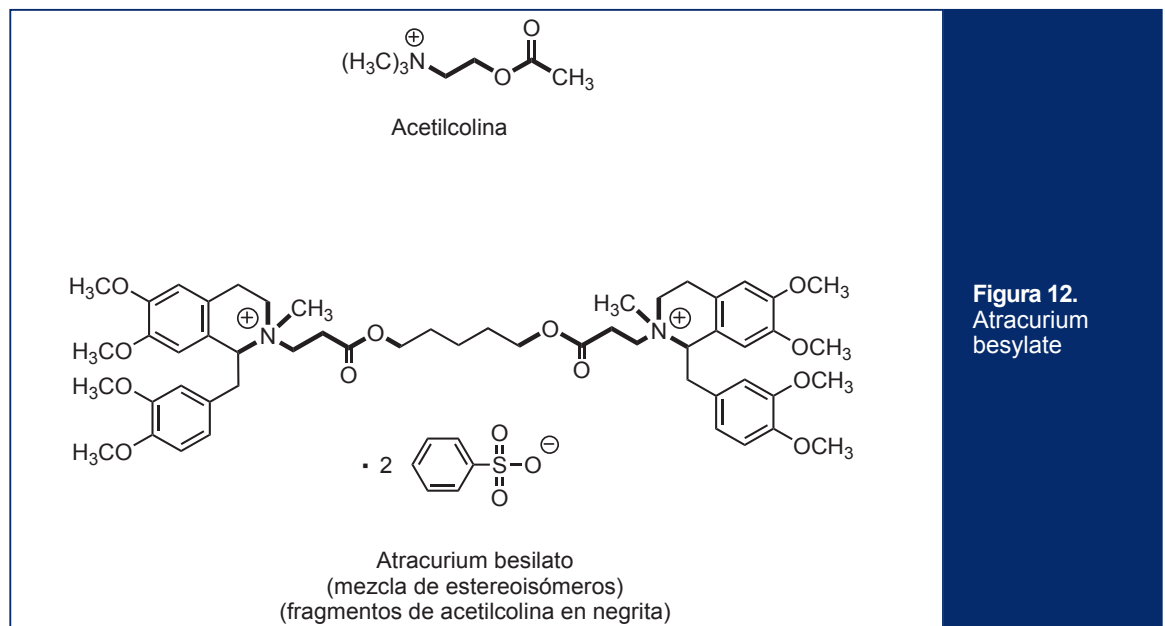


Figura 12.
Atracurium
besylate

El Profesor de Anestesiología de la Universidad de Oxford, Dr. Robert McIntosh le dio un fuerte impulso a esta disciplina. En 1946, por invitación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y del Dr. Soler Roig (de Barcelona) vino a España y realizó demostraciones públicas con curare durante la anestesia, en Clínicas y Hospitales de Madrid y Barcelona.

Finalizada la II Guerra Mundial, los Laboratorios Wellcome obtenían cloruro de (+) tubocurarina, puro, cristalizado, a partir del curare *serpa* que adquirían a los nativos del Alto Amazonas peruano. El **Tubarine®** inyectable, poco a poco, fue desplazando al Intocostrin (que era un extracto, no un compuesto orgánico químicamente puro) y aproximadamente hasta los años 1970, el Tubarine resultó ser el relajante muscular de referencia en Anestesiología.

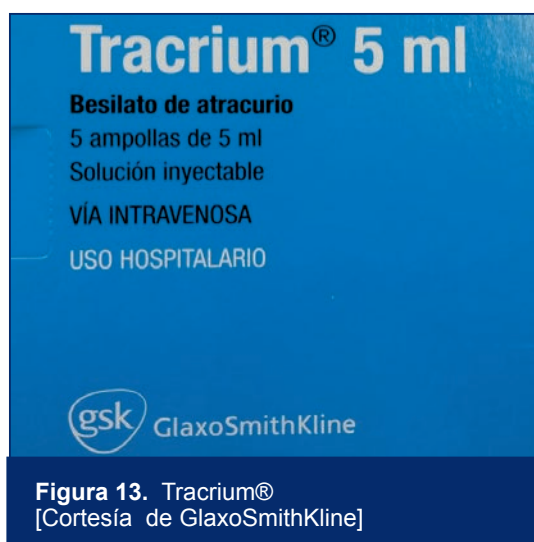


Figura 13. Tracrium®
[Cortesía de GlaxoSmithKline]

La química de los alcaloides de *Strychnos* es muy compleja. Se han aislado hasta cuarenta entidades químicas, alcaloides referibles a estructuras bis indoles C_{19} - C_{20} o *bis* indoles dímeros con esqueleto C_{18} - C_{40} . La actividad relajante reside en estos últimos siendo la *C-toxiferina I* el prototipo (C de calabaza).

Debido a su contenido en toxiferinas, el curare de calabaza es mucho más potente, mucho más tóxico, que el curare de tubo. La potencia de una de estas toxiferinas puede ser hasta veinte veces mayor que la de la tubocurarina. Un gramo de *C-toxiferina* puede paralizar hasta 100 toneladas de ratones.

Ya Humboldt había considerado que en el *bejuco de mevacure*, la planta venenosa usada por los nativos en la zona de La Esmeralda para preparar su curare, pertenecía al género *Strychnos*; efectivamente años después se comprobó que se trataba de *S. guianensis* [(Aubl.) (Mart.)].

En 1958, se introdujo un derivado semisintético de la toxiferina, la *bis* dialil-nortoxiferina, **Alcuronio (Alloferin®)**, de Laboratorios Roche, con el cual fue posible reducir los efectos adversos de la tubocurarina.

Tanto la tubocurarina como el alcuronio son curares de origen natural, históricos, que a partir de los años 1970, dejaron de usarse en Anestesiología. Los curares históricos fueron totalmente superados por los curares sintéticos actualmente en uso.

CURARES SINTÉTICOS

Hasta aquí hemos visto que, aunque los curares son compuestos químicamente complejos, todos ellos tienen una estructura común: la presencia de dos funciones de amonio cuaternario en los extremos de un esqueleto o andamiaje, donde la distancia entre ambas funciones oscila entre 0.8-1.12 nm.

Bases *bis* cuaternarias cuyas cabezas catiónicas están colocadas en un esqueleto molecular complejo y separadas por una distancia del orden de 0.8-1.2 nm.

Debido a su carácter iónico estas bases son solubles en agua. No tienen capacidad de atravesar las membranas celulares, de ahí que no sean activas por vía oral, porque no se absorben. Ciertamente, la carne de los animales muertos con flechas impregnadas de curare es inofensiva porque las moléculas de curare que permanecen en la sangre del animal muerto no se absorben cuando se como su carne. Evidentemente, esto lo sabían los nativos desde la noche de los tiempos, pero desconocían la razón.

En el ámbito químico de la estructura general de un agente de bloqueo neuromuscular, básicamente una base bis-cuaternaria, donde las cabezas catiónicas están situadas en los extremos de un andamiaje complejo, los esfuerzos se han dirigido a conseguir un agente no despolarizante que se inactive por vía metabólica y que se elimine rápidamente.

Las estructuras que han proporcionado los prototipos de curares sintéticos actualmente en uso en Anestesia son:

- Bases *bis* bencil-isoquinolinas.
- Aminoesteroides derivados del pregnano y del androstano.

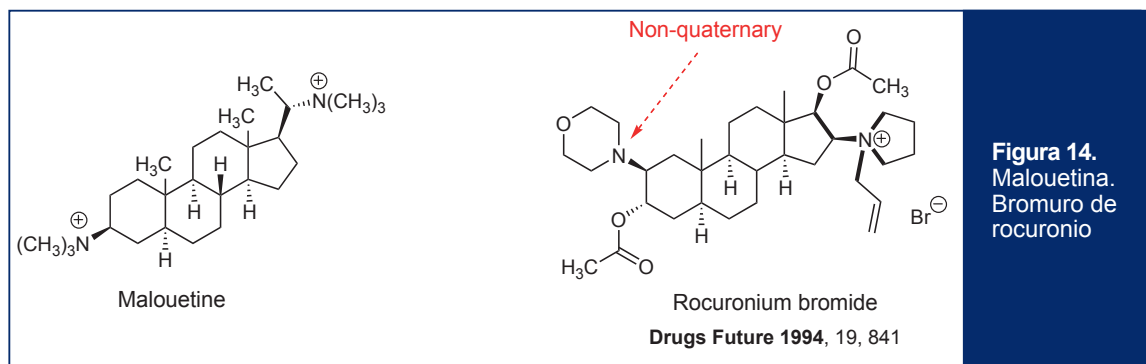
Del primer grupo destacamos el **Atracurio**, descubierto por el Prof. J. B. Stenlake y colaboradores de la Universidad de Strathclyde (UK, 1980) y desarrollado por Glaxo-Wellcome (actualmente GlaxoSmithKline, GSK) como besilato de atracurio, **Tracrium®** (Figuras 12-13). El atracurio se elimina rápidamente, vía esterazas y vía reacción de eliminación de Hofmann y ha de ser administrado conforme se va necesitando. Al cesar la administración prácticamente cesa el efecto.

Al atracurio le siguieron otros análogos como **Mivacurio**, **Doxacurio**, **Cisatracurio** de propiedades farmacocinéticas específicas. El Cisatracurio es uno de los isómeros del atracurio.

El segundo grupo de curares sintéticos tiene su origen en los años 1960- 1970 con el descubrimiento de la actividad de bloqueo neuromuscular del aminoesteroide **Malouetina** (Figura 14)

En 1960, el Prof. Maurice-Marie Janot (Figura 15) de la Facultad de Farmacia de Paris, aisló malouetina de la *Malouetia bequertiana* Woodson (Fam. *Apocynaceae*, subf. *Apocynoideae*). El extracto total de la planta mostró una clara actividad curarizante en la rana.

La malouetina es un esteroide derivado del pregnano, con dos grupos amonio cuaternario en las posiciones C-3 y C-20 del anillo esteroide. La malouetina es casi tan potente como la tubocurarina, en ensayos in vitro e in vivo proporcionando un bloqueo que puede ser invertido por anticolinesterasas prostigmina o neostigmina. Presenta numerosos efectos adversos y, si bien nunca llegó a usarse en Medicina, sirvió de modelo para el desarrollo de nuevas moléculas de naturaleza aminoesteroide, donde el anillo esteroide constituye un excelente andamiaje, idóneo para colocar



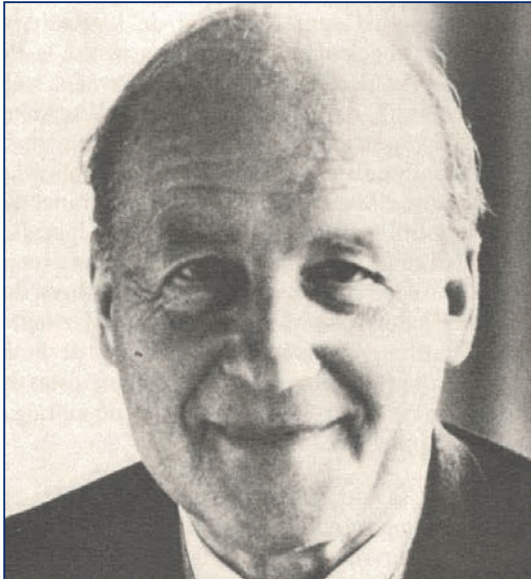


Figura 15. RProf. Maurice-Marie Janot (Plombière-les-Bains, Vosges, 1903-Paris 1978 [De Société de Chimie Thérapeutique, France])

las cabezas catiónicas. Así, de este modo se inicia el desarrollo de agentes de bloqueo en un ámbito químico completamente distinto, en cierto modo inesperado, que nada tiene que ver con las moléculas con heterociclos derivados del indol o quinolinas que se encuentran en los curares naturales y sintéticos que acabamos de estudiar.

Sobre la base de la incorporación de dos fragmentos de acetilcolina en los anillos A y D del 5 α -androstano, se prepararon series de derivados referibles a esta estructura de la que surgió el, clínicamente útil, agente de bloqueo **bromuro de pancuronio**, comercializado como Pavulon® por los Laboratorios Organon (1965-1970).

El Pavulon representó una etapa avanzada en el desarrollo de agentes de bloqueo y sobre todo demostró que con la aplicación de las metodologías de aproximación al diseño racional de fármacos se consiguen buenos resultados.

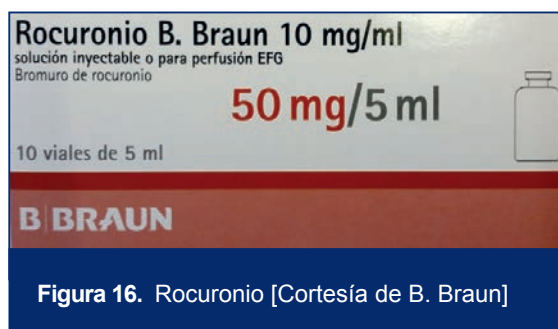


Figura 16. Rocuronio [Cortesía de B. Braun]

Sin embargo, a pesar del gran avance que representó el Pancuronio, presenta ciertos efectos secundarios que restringen su uso, en particular su acción vagolítica y bloqueante neuromuscular que produce taquicardia e hipertensión, así como un lento comienzo de su acción y también una duración de acción prolongada.

Brillantemente, los Dres. W.R.Buckett, Savage y colaboradores reconocieron que la acción vagolítica y bloqueante neuromuscular estaba localizada en partes diferentes de la molécula; el anillo A es responsable de su actividad sobre el corazón y el anillo D lo es de su actividad de bloqueo neuromuscular. Surge así el **Bromuro de Vecuronio (Nouran®)**, un notable éxito de los científicos de los Laboratorios Organon.

Uno de los últimos desarrollos en el ámbito de los aminoesteroides agentes de bloqueo neuromuscular es el **bromuro de rocuronio** (Figura 16). El rocuronio es un adjunto a la anestesia general, facilita la intubación traqueal y proporciona relajación de la musculatura esquelética durante la intervención quirúrgica o también en la ventilación mecánica. La duración de acción, tanto del rocuronio como del vecuronio es intermedia (30-40 mi) y ambos sufren metabolismo hepático y eliminación renal.

En el esquema de la Figura 17 se ilustra, a modo de resumen, el desarrollo cronológico aproximado de la introducción de los agentes de bloqueo neuromuscular en Medicina.

ADDENDA

El **Sugammadex sodium** (Org 25969, *Bridion®* MSD), es un nuevo agente reversor del bloqueo neuromuscular, recientemente introducido en Anestesiología (2008), que se ha mostrado eficaz para revertir el bloqueo neuromuscular residual al final del proceso quirúrgico. El Sugammadex es una γ -ciclodextrina modificada desarrollada como reversor específico que, mediante encapsulación y quelación, forma un complejo irreversible con los aminoesteroides, en especial con el rocuronio (γ , en menor medida con el vecuronio). Literalmente, el rocuronio queda atrapado por la ciclodextrina. De este modo se reducen los niveles plasmáticos de

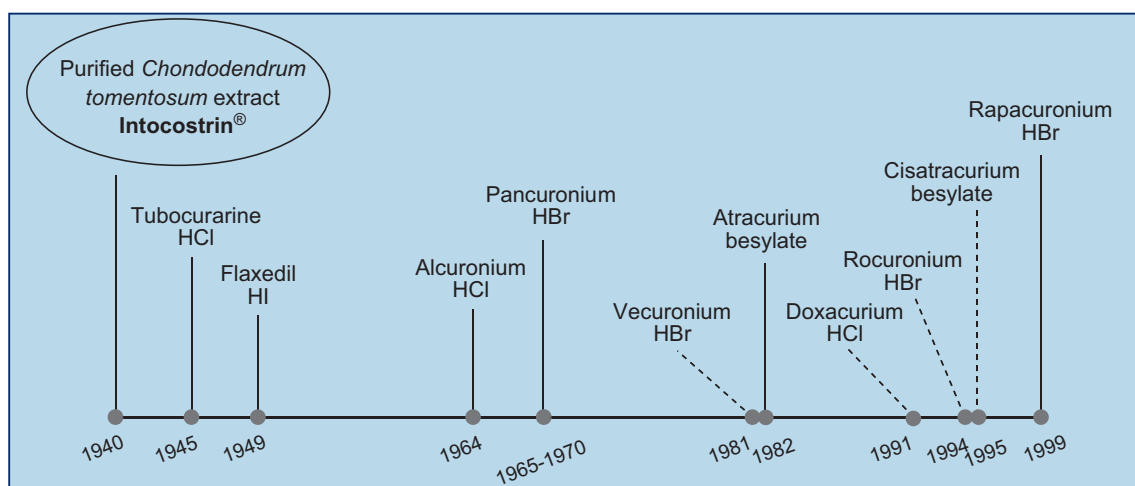


Figura 17. Desarrollo cronológico aproximado de la introducción de agentes de bloqueo neuromuscular.

estos curares, favoreciendo su eliminación renal, disminuyendo el tiempo de bloqueo de los receptores nicotínicos.

En consecuencia, se aumenta la seguridad y la rapidez de recuperación de la fuerza muscular, evitando además los efectos secundarios de los inhibidores de la acetilcolinesterasa.

[Sugammadex sodium. *Drugs of the Future* 2005, 30, 780-784.]

[Sugammadex *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2008, 44,623]

NOTA

Este trabajo constituye un resumen del Capítulo 3 [Curare. Un largo camino. *Curares naturales. Curares sintéticos/Curare. A very long journey. Natural Curares. Synthetic curares*] del libro recientemente publicado (2017) en edición bilingüe español-inglés

Las Medicinas de la Historia Española en América. Drogas de origen americano y su evolución a modernos medicamentos/Medicines of Spanish History from America. *Drugs from America and their evolution to modern drugs* co-editado por la Fundación Lilly y la Universidad de Santiago de Compostela y cuyo autor es el firmante de este artículo.

[Remitimos al lector interesado a la consulta del mencionado Capítulo así como a las referencias bibliográficas y notas allí incorporadas. Las ilustraciones, asimismo, proceden del citado Capítulo así como, en su caso, los correspondientes permisos de reproducción].

ANEXOS



Figura 18. ANEXO I Bella reproducción de una muestra de herbario de *Strychnos toxifera* Schomb.

AGRADECIMIENTO

El presente artículo, resumen del Capítulo 3 Curare Un largo Camino del libro “*Las Medicinas de la Historia Española en América*” anteriormente citado, ha sido redactado a sugerencia del Prof. Antonio García García a quién deseamos expresar

nuestro sincero agradecimiento, no solo por su estimada sugerencia de publicación en Actualidad en Farmacología y Terapéutica sino también por su asistencia personal al acto público de presentación del mencionado libro, en Madrid, en la Real Academia Nacional de Farmacia, el 5 de Octubre de 2017.



Figura 19. ANEXO II Mapa donde se indica la localización aproximada de las áreas de producción de curare.

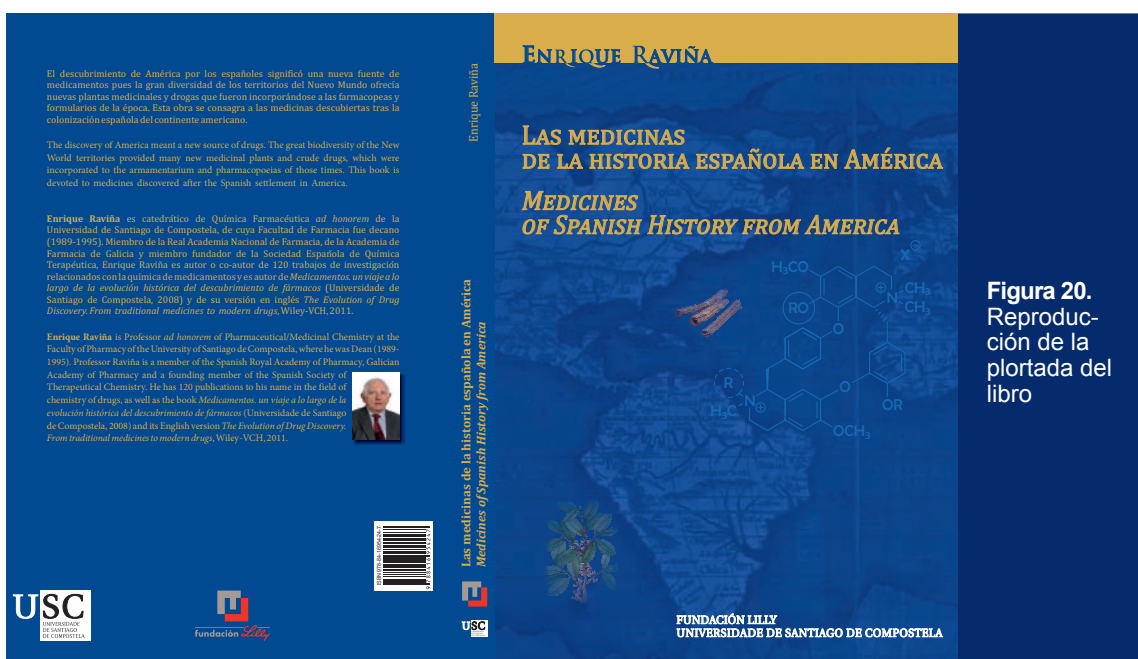


Figura 20. Reproducción de la portada del libro

Coordinado por Antonio G. García y Francisco Sala



En esta sección iremos recogiendo la forma que consideramos más correcta de escribir los términos médicos, a fin de mantener los textos de AFT libres de anglicismos innecesarios. También intentaremos unificar criterios sobre los nombres de los fármacos, acogiéndonos a las normas sugeridas por la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad y Consumo.

SERENDIPIA

Francisco Sala
Instituto de Neurociencias
Universidad Miguel Hernández/ CSIC

Serendipia es una palabra relativamente nueva en el idioma español, que está de moda, y que tiene buena relación con el mundo del fármaco. No en vano el diccionario de la RAE la define desde 2014 como: “Hallazgo valioso que se produce de manera accidental o casual”, y precisamente cita como ejemplo: “*El descubrimiento de la penicilina fue una serendipia*”.

El mismo diccionario nos recuerda que serendipia es una adaptación de la palabra inglesa *serendipity*, y ésta de *Serendip* (lo que en su día fue Ceilán y hoy es Sri Lanka), por alusión a la fábula oriental: “*Los tres príncipes de Serendip*”. Ese relato sería una de las más antiguas historias de detectives y nos cuenta cómo los tres príncipes son capaces, gracias a la suerte y buena fortuna, de resolver diversas situaciones de manera sorprendente e inesperada, incluida la localización de un camello desaparecido. Hasta ahí el encaje con la definición de la palabra parece total: hallazgo, valor, casualidad... pero hay más elementos en el cuento, y son de gran interés.

De hecho, los tres príncipes utilizan métodos deductivos que anticipan al mismísimo Sherlock Holmes, y que, curiosamente, les generan problemas. Por ejemplo, son capaces de describir al camello con tal precisión que incluso se convierten en sospechosos de haberlo robado. Entre otros detalles, afirman que está ciego del ojo derecho, o que llevaba una carga de mantequilla en un costado, y de miel en el otro. Pero la primera conclusión se debía a que habían observado que solo la hierba del lado izquierdo del camino estaba comida, a pesar de ser peor que la del lado derecho; y la segunda, a que en una cuneta había

hormigas y en la otra un enjambre de moscas, siendo que las primeras comen mantequilla, y las otras, la miel. El rey no se deja convencer y los sentencia a muerte... Aunque finalmente el camello aparece y el rey los nombra consejeros como reconocimiento a su talento y agudeza. Final feliz, pues.

Pero ¿quién inventó la palabra inglesa serendipity?

Se trata del afamado escritor del siglo XVIII Horace Walpole, un incansable inventor de más de 200 neologismos en inglés, algunos también exportados a otras lenguas, como malaria o souvenir. Además, se puede decir que también inauguró el género de la novela gótica. Walpole, en una carta del 28 de enero de 1754 a su amigo Horace Mann explica que el término que acaba de inventar, *serendipity*, se describe mejor que se define, y así le menciona la fábula de “*Los tres príncipes de Serendip*”. Relata que estos no paraban de descubrir, por **accidente** y con **perspicacia**, cosas que **no iban buscando**. Describe también esta serendipia (sigamos ya con la palabra española), como una especie de penetración de **ingenio** pero por **casualidad**, en la que lo descubierto no había estado previamente en la mente del descubridor, no había sido el objetivo que perseguía.

Salvo algunos comentarios esporádicos, el vocablo quedó olvidado hasta 1955, en que el microbiólogo italiano Salvador Luria (Premio Nobel en Medicina o Fisiología de 1969) aportó su propia definición de serendipia en un artículo publicado en la revista *Scientific American*, titulado ‘*The T2 Mystery*’. Ahí

Correspondencia

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

relataba el descubrimiento de ese bacteriófago y la serendipia que lo acompañó. Luria habla de la serendipia como si fuera una semilla que, de manera casual e inesperada, cae sobre terreno abonado y por lo tanto fructifica (*the chance observation falling on a receptive eye*). También lo relaciona con el llamado “principio del desorden controlado” (controlled sloppiness), por el que de vez en cuando conviene hacer experimentos un tanto “descuidados” siempre que uno sea consciente de dónde ha introducido el “descuido”. De esa manera, concluye, se producen resultados inesperados que a veces dan lugar a descubrimientos reales.

Reparemos en que tanto en la situación descrita por Walpole como en la de Luria, el elemento fortuito está presente. Pero lo que resulta esencial para el beneficio final de ambas, no es tanto la casualidad sino la **sagacidad y perspicacia** de los protagonistas, sean estos príncipes aventureros o científicos con amplitud de miras.

Desde aquellos comentarios de Luria, el uso y la popularidad de la palabra serendipia han ido aumentando. Fue votada como palabra favorita del Reino Unido en 2000, y calificada como una de las 10 palabras inglesas más difíciles de traducir. Sin embargo, el uso que se le suele dar es para describir situaciones donde el único elemento presente es el de la casualidad, olvidando el sentido por el que Walpole la inventó.

Alex Grijelmo, periodista y gran amante del vocabulario, en su siempre aguda y divertida sección “*La punta de la lengua*”, se ocupaba de esta palabra hace unos meses en una columna titulada “*Serendipia o chiripa*” (1). Ahí comentaba que la RAE, al introducir el vocablo “serendipia” habría desechado u olvidado los equivalentes “chiripa” (casualidad favorable), “churro” (acierto casual) o “chamba”.

Ya lo había glosado el académico de la RAE Félix de Azúa en su discurso de ingreso en marzo de 2016, de título “Un neologismo y la Hache”; el neologismo en cuestión no era otro que “serendipia”. Decía “*Es verdad que teníamos ya la palabra chiripa (que también es bastante estupenda y puede derivar del quechua), pero pertenece al ámbito técnico del billar y designa un éxito casual, sin fundamento alguno. Andaba uno buscando una carambola y de pronto se la encuentra por pura chiripa. Muy al contrario, la serendipia es el resultado de una búsqueda consciente que conduce al investigador a un lugar inesperado y distinto, no de carambola, sino casi de milagro. Vean ustedes que hay cosas enormes que se han descubierto por serendipia, como el continente americano, cuando Colón buscaba las Indias, y cosas mucho más humildes y, sin embargo, de cierta utilidad para algunos pacientes, como la Viagra, que apareció cuando los científicos buscaban un fármaco contra la angina de pecho*” (2).

Y a pesar de todo, las definiciones académicas no distinguen bien chiripa de serendipia, así que, concluía Grijelmo, en la mayoría de los contextos pueden intercambiarse. Y de hecho esto es lo que también ocurre habitualmente en español: se está usando serendipia como sinónimo de suerte, de casualidad, o de la más coloquial chiripa. Sin embargo, desde la ciencia en general, y la Farmacología en particular, debemos reivindicar un vocablo con el prestigio de serendipia, que en sintonía con las indicaciones de Walpole y de Luria, implica necesariamente la presencia de la perspicacia y del ingenio. A lo largo de la historia de la terapéutica ello queda muy bien ilustrado no solo en la penicilina, sino en los descubrimientos de muchos otros fármacos nuevos, o de aplicaciones novedosas de fármacos antiguos: quinolonas, litio, hidrato de cloral, LSD, meprobamato, clorpromacina, gabapentina, cisplatino, sildenafil, minoxidilo, etcétera.

Serendipia es chiripa, suerte, casualidad; pero también es perspicacia e ingenio para orientar los efectos colaterales de los fármacos hacia una nueva indicación terapéutica

BIBLIOGRAFÍA

1. https://elpais.com/elpais/2017/01/13/opinion/1484307920_441766.html
2. http://www.rae.es/sites/default/files/Discurso_ingreso_Felix_de_Azua.pdf



Sociedad Española de Farmacología

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

C/ Girona nº 52, pral. 2ª

Barcelona 08009

Telf./Fax: 93 487 41 15

e-mail: socesfar@socesfar.com

<http://www.socesfar.com>

Socios Corporativos

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

Hazte *Socio de la SEF*

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO *MIEMBRO*

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

DATOS PERSONALES

NOMBRE

DOMICILIO

LICENCIATURA/GRADO:

AÑO DOCTORADO:

POBLACIÓN

CÓDIGO POSTAL

TELÉFONO

CORREO-E

FIRMA

FECHA

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

BANCO O CAJA DE AHORROS

ENTIDAD

OFICINA

D.C.

Nº CUENTA

AGENCIA

CALLE

Nº

C.P.

POBLACIÓN

PROVINCIA

TITULAR DE LA CUENTA

DNI

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

NOMBRE

FIRMADO

FECHA

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

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

Cuotas anuales:

Socio:.....40 Euros

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

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

Jóvenes
Investigadores
en Farmacología_
Sociedad Española de Farmacología

Próximas actividades para los Jóvenes Investigadores

Estimados socios y amigos,

El próximo mes de Junio tendrá lugar el XXXVIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología (SEF), que se celebrará durante los días del 19 al 22 de Junio en Santiago de Compostela. El año pasado, la Sociedad Británica de Farmacología (British Pharmacological Society, BPS) asistió al XXXVII Congreso de la SEF como sociedad invitada, y debido a la buena experiencia que se cosechó, este año contaremos con la colaboración de la Sociedad de Farmacología Griega (Hellenic Pharmacological Society), la Sociedad de Farmacología Italiana (Italian Pharmacological Society) y la Sociedad de Farmacología Portuguesa (Portuguese Pharmacological Society) como Sociedades invitadas, lo cual nos permitirá compartir y disfrutar de las investigaciones y experiencias de los jóvenes investigadores de dichas Sociedades. Además, en este encuentro tomará gran importancia la Farmacología Translacional, ya que será una reunión conjunta entre la Sociedad Española de Farmacología y la Sociedad Española de Farmacogenómica y Farmacogenética.

Como siempre, el congreso nacional de la SEF nos ofrece a los jóvenes investigadores una oportunidad inmejorable para que nos conozcamos de cerca, compartamos experiencias e inquietudes y, sobre todo, disfrutemos de un espacio único dentro del congreso de la SEF. Es por ello, que desde la Comisión de Jóvenes Investigadores os animamos a todos los jóvenes investigadores a formar parte activa en las actividades que hemos propuesto para este congreso desde la CJI-SEF y que se detallan a continuación:

1. Taller de divulgación científica.- Con este taller pretendemos dar información sobre las distintas fuentes de divulgación científica que pueden ser utilizadas por los investigadores para dar difusión a sus investigaciones en farmacología. Para

ello, queremos contar con la presencia de un experto en divulgación científica que nos dé una charla de unos 30-40 minutos sobre este tema. Asimismo, queremos contar con vuestra participación para llevar a cabo este taller. Para ello, os proponemos una actividad que creemos os puede resultar muy fructífera y simpática. Se trata de la realización de un video personal, de una duración de 60-90 segundos, donde nos contéis de forma sencilla y divulgativa, cuál es el objetivo de vuestra investigación o tema de tesis, las conclusiones que puedes extraer de los resultados obtenidos hasta ahora, y sus posibles aplicaciones futuras en la sociedad. Queremos con ello hacer un montaje con todos los videos presentados y reproducirlos al final de este taller, así que ¡animaos!

2. Seminario-Encuentro: “Meet the Pharmacologist”. En este seminario queremos llevar a cabo un intercambio de experiencias personales entre investigadores sénior e investigadores jóvenes sobre cómo se percibe la Farmacología, los objetivos, las limitaciones y las perspectivas de la investigación farmacológica y sus aplicaciones en la sociedad e industria. Para ello, contaremos con la participación de destacados investigadores sénior en las distintas disciplinas de la investigación farmacológica que atenderán a los jóvenes investigadores interesados en grupos de 5-8 personas durante una sesión de 30-40 minutos. Es necesario que todos aquellos jóvenes investigadores interesados se inscriban en dicho taller mediante el envío de una solicitud de interés al email de la CJI-SEF: jovenessef@gmail.com, o al email personal de cualquiera de los miembros de la CJI-SEF, antes del 1 de junio de 2018.

Comisión de Jóvenes Investigadores

M^a Luisa Castejón, Aida Collado, Patrice Marques, Sergio Montserrat, Mariella Ramos, Azahara Rodríguez, Miguel Romero, Enrique Luengo y Álvaro San Hipólito.
jovenessef@gmail.com

3. Cena Jóvenes Investigadores.- Como todos los años, estamos interesados en organizar una cena para los jóvenes investigadores durante el transcurso del congreso de la SEF, donde podamos conocernos mejor en un entorno más informal y distendido. El lugar y la fecha de la cena todavía está por concretar y se informará una vez que se conozca el programa del congreso. Os iremos informando por redes sociales, ¡estad atentos!.

Comisión de Jóvenes Investigadores.

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

Facebook:

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

Twitter:

<https://twitter.com/jovenessef>

¡Esperamos vuestra participación en todas las actividades!



La Comisión de Jóvenes Investigadores se renueva y deseamos contar contigo.

Estimados socios y amigos,

Este año la Comisión de Jóvenes Investigadores (CJI) cumple 8 años y queremos agradecer a todos los miembros que han formado parte de la Junta Directiva durante este tiempo, el apoyo mostrado a los jóvenes investigadores, y el protagonismo dado dentro de la Sociedad Española de Farmacología (SEF).

Desde sus inicios, la CJI-SEF ha estado formada por miembros jóvenes de la SEF de diversas partes de España que, con gran entusiasmo y dedicación, han llevado a cabo no sólo la constitución y puesta en marcha de la comisión como tal, sino también diversas iniciativas y actividades que han intentado cumplir con los objetivos propuestos por dicha comisión, que son: a) Asesorar a los jóvenes investigadores en el proceso de la carrera investigadora, en etapas pre- y post-doctorales, dentro del mundo académico o de la industria farmacéutica; b) Fomentar la participación de los jóvenes farmacólogos en las actividades de la SEF; y c) Fomentar el intercambio de ideas y la difusión de las mismas entre los miembros de la SEF y de otras sociedades de Farmacología foráneas. Para llevar a cabo tales objetivos, hemos utilizado varias vías: el uso de las redes

sociales; la organización de eventos sociales, talleres y seminarios dentro de los congresos anuales organizados por la SEF; así como la publicación de artículos informativos y de opinión en la revista trimestral Actualidad en Farmacología y Terapéutica. Todo esto ha sido posible gracias a la confianza depositada en nosotros, los jóvenes investigadores, por parte de todos los miembros de la SEF. No obstante, la renovación de la CJI-SEF se hace necesaria, ya que algunos de sus miembros ya no somos tan jóvenes, y se necesita el aporte de nuevos miembros que den un nuevo impulso a dicha comisión. Sea como fuere, creemos que es un buen momento para reflexionar sobre el pasado, el presente y el futuro de los jóvenes investigadores de la SEF, por lo que durante los días de celebración del XXXVIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología, que se celebrará el próximo mes de junio en Santiago de Compostela, queremos animaros a todos aquellos que estén interesados a participar y formar parte de la CJI-SEF. Seguro que con vuestra ilusión y esfuerzo conseguiremos mejores y mayores retos para los Jóvenes Investigadores en Farmacología. Así que, ¡anímate!, ¡infórmate! y pasa a formar parte de esta comisión con nosotros.

Por último, queremos agradecer públicamente a nuestra compañera Azahara Rodríguez Luna por la labor llevada a cabo durante estos últimos años. Azahara es Doctora en Farmacia y ha llevado a cabo toda su labor investigadora en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla. Durante su etapa pre-doctoral, ha fomentado a través de esta Comisión de Jóvenes Investigadores, la importancia de la búsqueda de alternativas que nos ayudasen a financiar nuestros proyectos y a utilizar las Redes Sociales: como fuente divulgativa de conocimientos, fomentando las colaboraciones entre investigadores. Más allá de su labor y aportación científica, esta Comisión quiere reconocer la ayuda que siempre ha prestado en todas las actividades que hemos llevamos a cabo, así como su carácter y aportación personal, que han hecho siempre más amenos todos nuestros encuentros.

Azahara, esperamos sinceramente poder seguir contando contigo en la manera que nos sea posible, y desearte muchísima suerte en tu nueva etapa que ahora comienzas.

Comisión de Jóvenes Investigadores.

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

Facebook:

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

Twitter:

<https://twitter.com/jovenessef>

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

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

Granada: José Garrido Mesa
[Universidad de Granada]

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

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

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

Murcia: Javier Navarro-Zaragoza
[Universidad de Murcia]

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

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

Valencia: Fermí Josep Montó
[Universidad de Valencia]

Normas para los autores de colaboraciones

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

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

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

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

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

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

Artículos originales

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Contacto:

Luis Gandía Juan.

Redactor Jefe.

Instituto Teófilo Hernando

Facultad de Medicina. UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4

28029-Madrid

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

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

2



SIMPOSIUM DE LA CÁTEDRA UAM - LINDE
DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN EN
INNOVACIÓN EN LA GESTIÓN INTEGRAL DEL
ENFERMO RESPIRATORIO CRÓNICO (INTEGRA)

EL RETO DE LA SANIDAD PÚBLICA EN ESPAÑA

E-HEALTH/TELEHEALTH/TELEMONITORIZACIÓN



Facultad de Medicina, UAM. LA PAGODA. 10 de abril de 2018. 16.00 horas



Cincuenta
Aniversario

UAM Universidad Autónoma
de Madrid



Secretaría técnica:

INSTITUTO

FUNDACIÓN

TEÓFILO HERNANDO

I+D del Medicamento/Drug Discovery