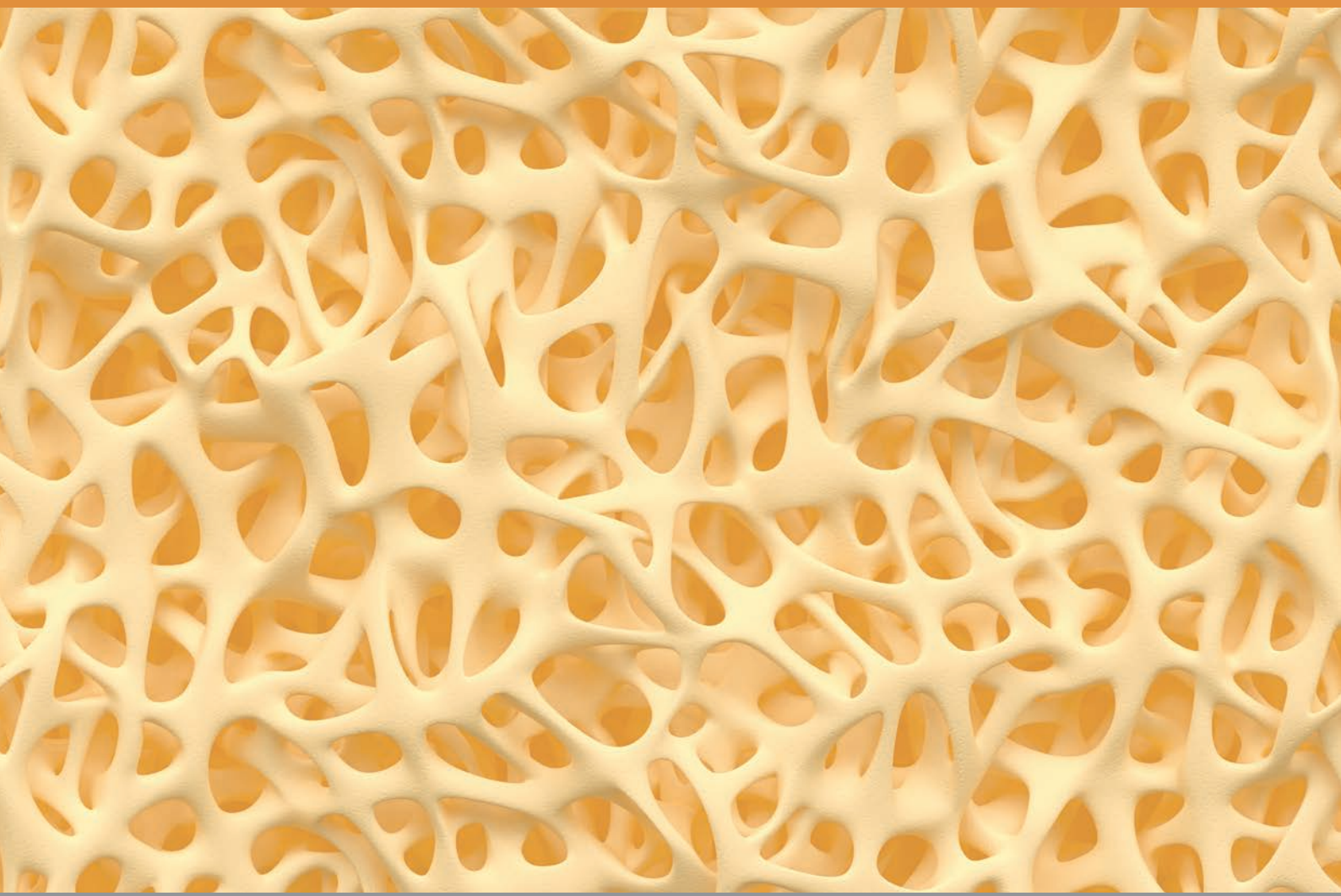
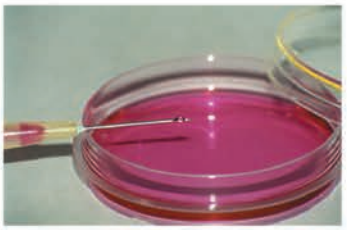
actualidad en
farmacología y terapéutica
ajt
VOL.15 Nº3
SEPTIEMBRE 2017
REVISTA
TRIMESTRAL

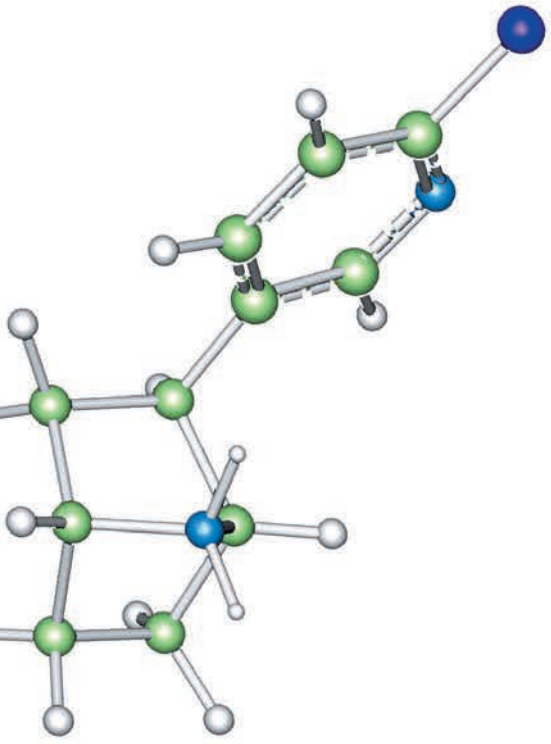
Disociación del calcio a partir de dos sales: pidolato cálcico y carbonato cálcico, a diferentes pH y su importancia terapéutica



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

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





Trabajamos para mejorar la calidad de vida

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

www.ifth.es

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

IF TEÓFILO HERNANDO

actualidad en
farmacología y terapéutica
aft
VOL.15 Nº3 SEPTIEMBRE 2017 REVISTA TRIMESTRAL

Disociación del calcio a partir de dos sales: pidolato cálcico y carbonato cálcico, a diferentes pH y su importancia terapéutica

actualidad en
farmacología y terapéutica

CONSEJO DE REDACCIÓN
PRESIDENTE
Antonio García García
c.e. agg@uam.es

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

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

COORDINADORES DE SECCIONES
Francisco Abad Santos
c.e. francisco.abad@salud.madrid.org
Josep Eladi Baños Diez
c.e. josepeladi.banos@upf.edu
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

INSTITUTO FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO
I+D del Medicamento / Drug Discovery
Cincuenta Aniversario 1968 2018 UAM
Sociedad Española de Farmacología
Fundación Española de Farmacología

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

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

JUNTAS DIRECTIVAS

Junta Directiva de la SEF
Presidenta:
María Jesús Sanz Ferrando
Vicepresidenta:
María Isabel Loza García
Secretario:
Ricardo Caballero Collado
Tesorero:
Juan Manuel Duarte Pérez
Vocales:
Concepción Peiró Vallejo
Núria Godessart Marina
Juan José García Vieitez
Josep Eladi Baños Díez

Junta Directiva del IFTH
Directora:
Manuela García López
Doctor secretario:
Luis Gandía Juan
Director Gerente:
Arturo García de Diego
Vocales:
Antonio García García
Cristóbal de los Ríos Salgado
Javier Egea Maíquez
Rafael León Martinez
Francisco Abad Santos
María Cano Abad

FUNDACIONES

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
Consejo de Patronato
Presidenta:
María Jesús Sanz Ferrando
Vicepresidenta:
María Isabel Loza García
Secretario:
Amadeu Gavaldà Monedero
Tesorero:
Juan Manuel Duarte Pérez
Patronos:
Regina Revilla Pedraira
Eva Delpón Mosquera
José Eduardo González Martínez
Josep Vergés Milano
Ricardo Caballero Collado
Catalina Alarcón de la Lastra
Teresa Millán Rusillo
Clara Faura Giner
Regina Múzquiz Vicente-Arche

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO
Consejo de Patronato
Presidente:
Antonio García García
Director:
Arturo García de Diego
Patrona secretaria:
Manuela García López
Administración
Mª José Cieza Nava
Patronos:
Francisco Abad Santos
Julio Ancochea Bermúdez
José María Arnaiz Poza
Jesús Frías Iniesta
Luis Gandía Juan
Paloma Hernando Helguero
Miguel Puerro Vicente
Josep Vergés Milano

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.

AFT es una revista independiente, abierta a todas las opiniones, aunque no se identifique necesariamente con todas ellas. Se edita trimestralmente y su difusión es en soporte electrónico.

La revista Actualidad en Farmacología y Terapeútica (AFT) se edita trimestralmente 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, a los profesionales del medicamento, preferentemente.

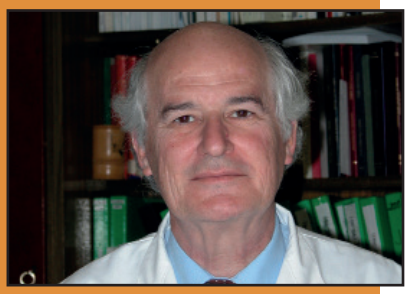
AFT es una revista independiente y abierta a todas las opiniones, pero no se identifica necesariamente con todas las opiniones publicadas. ISSN: 1698-4277

actualidad en
farmacología y terapéutica
aft
VOL.15 Nº3
SEPTIEMBRE 2017
REVISTA
TRIMESTRAL

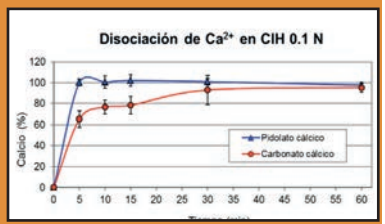
Disociación del calcio a partir de dos sales: pidolato cálcico y carbonato cálcico, a diferentes pH y su importancia terapéutica

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

161



163



166

Vol 15 Nº 3
Índice

161 EDITORIAL DE LA PRESIDENTA
Gracias Juan y Paco

163 EDITORIAL DEL DIRECTOR
SEF-37

166 FARMACOTERAPIA
166 Disociación del calcio a partir de dos sales: pidolato cálcico y carbonato cálcico, a diferentes pH y su importancia terapéutica
174 Recomendaciones para el uso de estatinas para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en adultos
176 Revisión sistemática sobre la eficacia de la heparina sódica para mantener la permeabilidad de los accesos venosos
183 ¿Los inhibidores de la bomba de protones incrementan el riesgo de demencia?

184 NUEVOS MEDICAMENTOS
184 Baricitinib (▼olumiant®) y Tofacitinib (▼xeljanz®): artritis reumatoide

190 CASOS FARMACOTERÁPICOS
Enteropatía Sprue-Like por Olmesartan

192 FRONTERAS EN TERAPÉUTICA
192 ¿Posible disminución del glaucoma con nicotinamida?
193 El aclaramiento local de células senescentes atenúa el desarrollo de osteoartritis post-traumática
194 Reduciendo grasa y construyendo hueso
195 NILVAD: Un nuevo ensayo de fase III para el tratamiento del Alzheimer incrementan el riesgo de demencia?

septiembre 2017

197 FARMACOVIGILANCIA
Notas de la AEMPS

201 ERRORES DE MEDICACIÓN
HIDROFEROL 0,266 mg, 10 ampollas bebibles (calcifediol)

212

207 EDUCACIÓN MÉDICA
Minicongresos de Estudiantes

212 HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA
212 Historiofarmacoetimología de la atropina
220 Una mente maravillosa. Los Psicofármacos

220

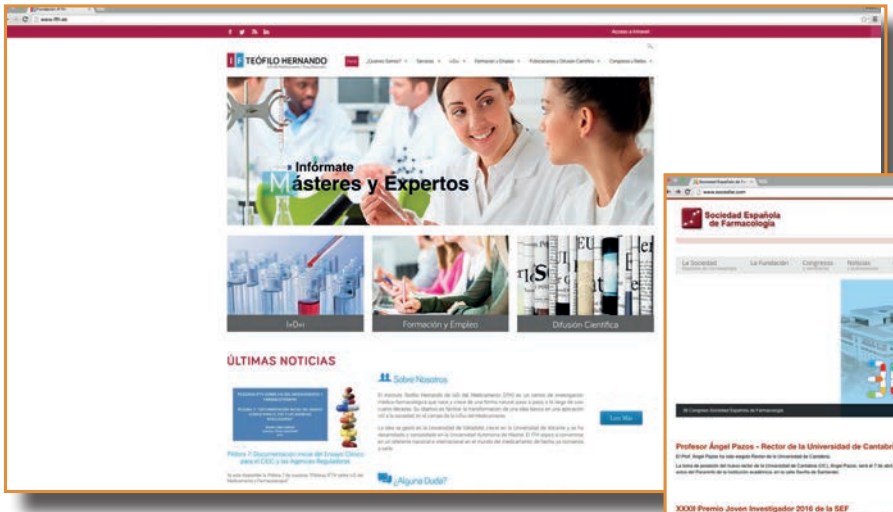
222 EL FÁRMACO Y LA PALABRA
SEMIVIDA Y VIDA MEDIA

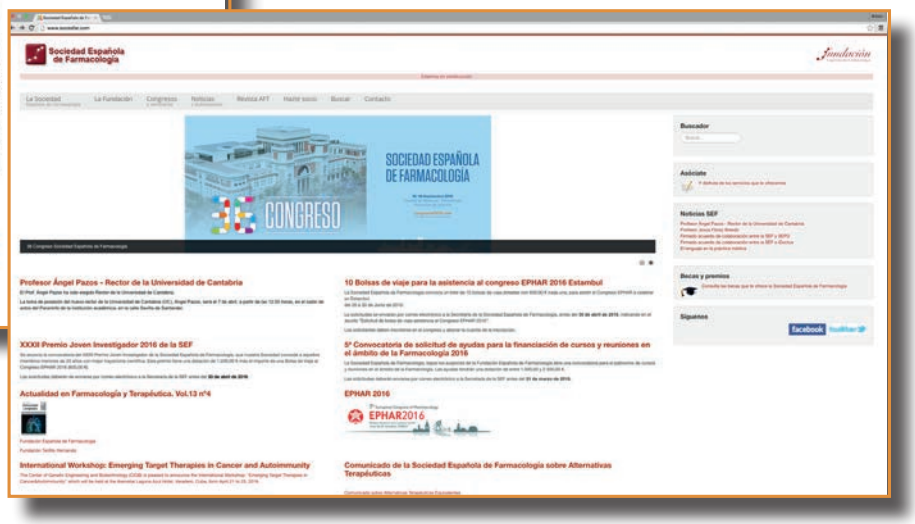
225 NORMAS PARA LOS AUTORES

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.

Juan Tamargo y Paco Zaragoza, dos emblemáticos Presidentes de la SEF que han contribuido a su prestigio y reconocimiento actual.

Gracias Juan y Paco

Queridos amigos/socios: En esta editorial del mes de septiembre, como ya hice el año pasado con otros distinguidos compañeros, quiero hacer un pequeño reconocimiento a dos miembros destacados de la SEF a los que este año sus respectivas Universidades los ha nombrado Profesores Eméritos. Me voy a referir a los Profesores Juan Tamargo Menéndez y Francisco Zaragoza García. Los dos han trabajado de manera destacada en la consolidación de nuestra Sociedad, ambos la han presidido y han contribuido enormemente al prestigio y reconocimiento de los que disfruta en este momento

El Profesor Juan Tamargo se licenció y doctoró en Medicina por la Universidad de Valladolid. En 1968 fue nombrado alumno interno del Departamento de Farmacología de esa misma Universidad por oposición. En aquel momento, el director del Departamento de Farmacología era el Dr. García de Jalón, quién posteriormente se trasladó con todo su equipo, incluido el Dr. Tamargo, a la Universidad Complutense de Madrid (UCM). Durante aquellos primeros años el Dr. Tamargo realizó distintas estancias postdoctorales bajo la dirección de los Dres. G.K. Moe (Masonic Medical Research Institute, Utica, NY, EEUU), W. Trautwein (Universität des Saarlandes, Homburg, Alemania) y M. Vasalle (Downstate Medical Center, Nueva York, EEUU), lo que contribuyó de forma crítica a consolidar su interés por la electrofisiología cardiaca celular y la farmacología cardiovascular. Desde 1983 es Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UCM, donde ha desarrollado la mayor parte de su actividad docente e investigadora. Gracias a su gran talento y dedicación ha conseguido labrar una carrera docente e investigadora reconocida a nivel nacional e internacional. Su labor investigadora se ha desarrollado tanto en el ámbito de la investigación básica como clínica, habiéndose dedicado especialmente al estudio de la terapéutica farmacológica de las arritmias y de la fisiopatología y farmacología clínica cardiovascular. Esta trayectoria ha fructificado en forma de numerosas publicaciones en revistas internacionales, ampliamente citadas, y guías de práctica clínica. A pesar de esta excelente trayectoria científica, nunca ha descuidado su labor docente; así, recientemente ha recibido la Medalla de Oro de la Facultad de Medicina de la UCM y, de hecho, sus alumnos lo reconocen como su mejor Profesor durante la carrera. Además, ha recibido numerosos premios y distinciones como el Premio Lilly de Investigación Preclínica 2007 o su nombramiento en 2012 como Fellow de la British Pharmacological Society. Señalar asimismo que el Dr. Tamargo siempre ha sido un miembro destacado de la Sociedad Española de Farmacología, presidiendo la misma en 1996 y 1997. Bajo su Presidencia, se realizó un memorable Acto Conmemorativo del 25 Aniversario de nuestra Sociedad dentro del XXI Congreso SEF celebrado en Barcelona en el año 1997. En resumen, el Dr. Tamargo es uno de los farmacólogos “por y de excelencia” de nuestro país, que han hecho grande nuestra disciplina por su trayectoria y por la escuela que ha creado.

Es un honor para nuestra Sociedad haber contado con sus aportaciones tanto científicas como humanas.

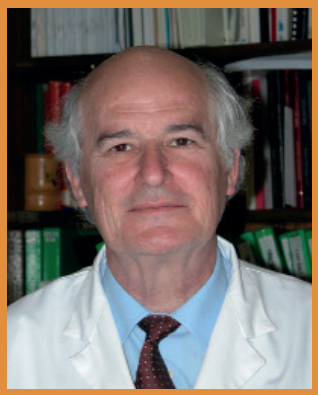
Por otro lado, el Profesor Francisco Zaragoza, Paco Zaragoza para todos, se licenció y doctoró en Farmacia con Premio Extraordinario por la UCM y además ejerció de Inspector Farmacéutico Municipal, cargo que alcanzó por oposición. Asimismo es especialista en Análisis Clínicos y diplomado en Óptica. Fue Profesor Adjunto y Profesor Titular en la Facultad de Farmacia de la UCM desde 1969 a 1989, donde también ejerció el cargo de Vicedecano. Desde 1989 es Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares (UAH) y actualmente es el director del Departamento de Ciencias Biomédicas. Sus líneas principales de investigación se han centrado en el estudio de los inhibidores de la agregación plaquetaria, la Farmacología de productos naturales y de fármacos en preparaciones vasculares aisladas. Es autor numerosas publicaciones y ha sido Presidente del Comité Científico de un elevado número de congresos. Además, ha sido miembro de ilustres comités como el Comité Científico del Plan Nacional de Fomento de Investigación (Ministerio de Industria) o el Comité Consultivo Farmacéutico Europeo (CEE), el cual presidió. En la actualidad es miembro del Consejo Asesor del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y coordinador del Plan Profarma de los Ministerios de Industria, Energía y Turismo, Economía y Competitividad y Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, dentro del Plan Nacional de I+D de industria farmacéutica. Asimismo, es vocal Nacional de Investigación y Docencia del Consejo General de Farmacéuticos de España. Igualmente destacan sus nombramientos como Académico de diferentes Academias de Farmacia como la de Cataluña, la Iberoamericana o la Argentina. Ha sido distinguido con diferentes premios de altas instituciones como el premio de la Consejería de Sanidad de Castilla-La Mancha a la mejor labor científica, el premio de Correo Farmacéutico a "Las Mejores Iniciativas" o el premio otorgado por el Colegio de Mendoza en reconocimiento a su trayectoria y participación en perfeccionamiento de la profesión farmacéutica en la República Argentina, entre otros. Destaca también en el Prof. Zaragoza, su gran capacidad comunicativa, siempre ha sido un gran docente, tremendamente querido por sus alumnos y, de hecho, es famoso el elevado número de anécdotas introducidas en sus lecciones magistrales que ha facilitado el conocimiento de la Farmacología a tantos. Al igual que el Dr. Tamargo, presidió la SEF desde 2005 a 2009 y es otro de los farmacólogos más destacados de nuestro país, que ha contribuido notablemente al prestigio de nuestra disciplina, especialmente a nivel institucional.

De nuevo, muchas gracias a los dos por las grandes aportaciones hechas tanto a la Farmacología nacional como internacional y por vuestro apoyo continuo a la SEF. Somos conscientes de que continuaréis colaborando y asesorando a nuestra Sociedad dado el cariño que siempre habéis mostrado por ella y vuestra gran experiencia en tantos ámbitos relacionados con nuestra disciplina.

Finalmente quisiera agradecer al comité organizador del 37º Congreso de la SEF, celebrado en junio en Barcelona, la excelente labor realizada. El congreso fue un éxito de participación y calidad científica, por ello me gustaría dedicarle la mayor parte de mi próxima editorial.

Un fuerte abrazo,

María Jesús Sanz
En representación de toda la SEF



Antonio García García
Profesor Emérito Universidad Autónoma de Madrid

SEF-37

Un ratoncito entrenado es capaz de empujar una palanca cientos de veces, aunque reciba una descarga eléctrica en la pata, con tal de obtener una pequeña pastilla con sabor a chocolate. Un puñado de investigadores de la Pompeu Fabra, capitaneados por Rafael Maldonado, se divierten con ratones adictos al chocolate. En su conferencia plenaria, Rafael comparó la adicción a la cocaína, que borra las espinas dendríticas, que vimos en una ilustrativa imagen tomada de un artículo de Javier de Felipe, con la adicción a la ingesta de alimentos. En ratones con ablación del gen que expresa el receptor cannabinoide CB1, la adicción no se produce y las alteraciones dendríticas tampoco. La conclusión farmacoterápica es obvia: bloqueemos el CB1 y dispondremos de un tratamiento eficaz para mitigar el hambre de alimentos y la obesidad.

Con este curioso tema conductual dio comienzo el congreso número 37 de la Sociedad Española de Farmacología (SEF), en el Hotel Alimara, en una zona tranquila de Barcelona, "la Vall'd Hebron". Este hotel está vinculado, de alguna manera, a la Escuela de Hostelería de la Universidad de Barcelona, alojada en un edificio anexo. Sus jóvenes alumnos hacen prácticas en el hotel, según me contaron muchos de ellos; algunos se quedan trabajando con un contrato en el mismo hotel. ¡Estupendo acuerdo!

Hubo más de 300 participantes, españoles la mayoría, pero también de varios países iberoamericanos, Canadá, EEUU y el Reino Unido. Tres de los simposios se organizaron por la "British Pharmacological Society"; esta sociedad figuraba como invitada en el programa. El inglés fue la lengua oficial. Un acierto y un estímulo para los jóvenes aspirantes a farmacólogos.

Me gustó una larga sesión en la que los jóvenes investigadores que habían terminado su posdoctorado en el extranjero, daban consejos a los jóvenes doctorandos: pasión, constancia, paciencia, iniciativa, búsqueda de oportunidades. Y en el trasfondo, 20.000 científicos españoles trabajando allende nuestras fronteras. Y otros muchos, que regresan, continúan con contratos vulnerables adscritos a proyectos. Consejos y palabras, que no dan de comer ni ayudan a nuestros jóvenes investigadores a consolidar su situación y formar una familia.

La modalidad de las "ponencias estrella" es acertada porque dan una idea general del conocimiento de un campo por ejemplo, el de las proteínas G acopladas a receptores. Así, Paul Insel (Universidad de California en San Diego), nos recordó que los receptores con 7 segmentos transmembrana (receptores heptahelicoideos) se acoplan a nada menos que 800 proteínas G; de éstas, 120 huérfanas andan a la búsqueda de un receptor. Insel busca proteínas G desconocidas en fibroblastos cardiacos y cáncer de páncreas; cree que son dianas farmacológicas de interés terapéutico. Le deseo suerte; los pacientes cardiópatas y oncológicos están esperando.

Los productos naturales, omnipresentes en los congresos SEF, no faltaron a la cita de Barcelona. Hubo un simposio que, aunque poco concurrido, fue interesante. Lo protagonizaron Sal-

Más de 300 participantes arroparon al Congreso Anual de la SEF.

Me gustó la sesión en la que los jóvenes investigadores expusieron sus incertidumbres profesionales.

Me gustó, y aprendí, una sesión de productos naturales, que nunca falta en los congresos de la SEF

vador Cañigueral (Universidad de Barcelona) que resumió los criterios de calidad y su regulación, que se exigen para los extractos de plantas medicinales. Sentí curiosidad por su llamativa y entusiasta descripción de la Farmacopea Europea (que incluye otros países además de los de la Unión). Al parecer, y esto también llamó mi atención, hay empresas que cultivan las plantas en rigurosas condiciones que aseguran la calidad de los extractos que se obtienen de ellas. Un aspecto que no me quedó claro se relaciona con los requisitos de desarrollo preclínico de un extracto de plantas que se va a utilizar con fines terapéuticos. ¿Cuáles son los estudios mínimos de seguridad que exigen las autoridades reguladoras? ¿Y cómo se establece la reproducibilidad de un lote a otro?.

Rafael de la Torre (Hospital del Mar) mencionó algunos de los 5.000 flavonoides identificados y de su capacidad para mejorar el flujo sanguíneo cerebral. Tengo curiosidad por conocer los resultados de algún ensayo clínico hecho en pacientes de alzheimer, tratados con flavonoides del té verde. Estaría bien que el paciente de alzheimer mejorara tomando té verde. Se refirió también al potencial terapéutico de los flavonoides para tratar el alcoholismo y la adicción a cocaína. Curioso.

Los más de 5000 flavonoides identificados encierran secretos farmacológicos que hay que sacar a la luz: Mejora del flujo sanguíneo cerebral, en tratamiento de las adiciones al alcohol y cocaina....

El dolor tuvo especial protagonismo. En el simposio sobre dolor, el profesor José Manuel Baeyens narró la interacción entre receptores sigma 1 y opioides mu con la sorprendente potenciación que ejercen los antagonistas sigma 1 sobre el efecto analgésico de la morfina. Una sinergia que está cercana a la aplicación clínica en un programa de desarrollo de Laboratorios Dr. Esteve, que colabora estrechamente con el grupo vecino de La Alhambra. Un grupo que desarrolla ideas originales y atractivas como las que, miembros destacados del grupo granadino como Enrique Cobos, que hizo su posdoctorado en Harvard, han publicado recientemente en el Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA (PNAS). El dolor también fue objeto de la didáctica conferencia plenaria del profesor Antonio Ferrer Montiel, que cultiva la nocicepción y está teniendo éxito en el desarrollo de ligandos para receptores valinoides, en la ilicitana Universidad Miguel Hernández.

La aportación española al desarrollo de nuevos fármacos ha sido históricamente pobre. En su conferencia plenaria, la profesora Mabel Loza (Universidad de Santiago) presentó una red de investigadores interesados en aportar moléculas para conocer sus potenciales propiedades farmacoterápicas en una plataforma centralizada de cribado farmacológico. La idea es buena, pues si los químicos médicos y los farmacólogos uniéramos fuerzas, alguna molécula española para una diana original, podría pasar con éxito por todas las largas y complejas etapas del desarrollo preclínico y clínico, y llegar a la clínica como un novedoso medicamento.

No resulta fácil desarrollar una idea farmacoterápica en el entorno académico. La mayoría de las patentes se hacen con fines académico-curriculares, y muchos artículos que se publican en revistas no han pasado por la criba de patentes porque sus autores quieren "publicar para no perecer". En nuestro Instituto Fundación Teófilo Hernando de I+D del Medicamento (IFTH), en la Universidad Autónoma de Madrid, llevamos dos décadas cultivando el diseño, la síntesis y el cribado farmacológico de nuevas estructuras químicas. Esta actividad se desarrolla por dos grupos de químicos médicos del IFTH pero también aportan compuestos de nueva síntesis otros científicos del CSIC y de universidades. Hemos realizado más de veinte patentes, algunas con extensiones a Europa y Norteamerica. Con los años, muchas de esas patentes se han caído porque su mantenimiento era muy caro. Pero van por buen camino dos compuestos, uno para el dolor neuropático y otro para la esclerosis múltiple. Pero no nos hacemos demasiadas ilusiones pues el desarrollo preclínico cuesta, al menos, 1 millón de euros y los potenciales inversores solo se interesan por una molécula cuando esta alcanza las primeras fases del desarrollo clínico.

Hubo muchos temas más que no puedo describir en este espacio; asistí a los que pude y aprendí lo que mi cabeza me permite. Termino con unos comentarios generales.

El SEF-37 discurrió por derroteros de buena ciencia, con los defectos inherentes a la etapa que nos toca vivir con una farmacología desdibujada. Muchos farmacólogos prefieren hacer oír sus voces científicas en foros

El dolor sigue necesitado de nuevos fármacos; el Grupo de Granada (José Manuel Baeyens, Enrique Cobos), cultivan aproximaciones originales

Gracias, Gracias, Gracias a Elisabeth Vila, Josep Eladí Baños y Francisco Ciruela por este estupendo y divertido SEF37

más especializados, piénsese en la cardiología, neurología, psiquiatría, o inmunooncología. ¿Qué porcentaje de los miembros de la SEF nos sentimos identificados a muerte con la interacción fármaco-receptor y la curva dosis-respuesta?. Ocurre algo parecido a lo que acontece en el ámbito de la clínica con el médico internista. ¿Qué campo le queda si le quitamos los aparatos gastrointestinal, respiratorio o cardiovascular? Por no hablar de la oncología, la neuropsiquiatría y tantas otras subespecialidades. ¿Qué le queda al internista y al farmacólogo, si hemos repartido sus contenidos en decenas de especialidades?.

Josep Eladi Baños y yo tuvimos unas jugosas conversaciones sobre la identidad de la farmacología de hoy, en sus vertientes académica, científica y asistencial. Le contaba que a la reunión anual de los Farmacólogos de Madrid (FARMADRID, 26 ediciones) acudíamos más de 150 "farmacólogos" (con comillas). ¿Cuántos de esos "farmacólogos" eran socios de la SEF y cuántos de ellos asistieron al congreso de Barcelona? ¿El 10 %, el 20 %?. La crisis de identidad de la farmacología no es solo española. Recuerdo que cuando yo asistía a las reuniones de la ASPET (American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics) éramos miles de asistentes; hoy son solo unos cientos, según me cuentan algunos amigos.

De todas formas, mientras que recuperamos nuestra identidad farmacológica (sin apellidos), estaría bien que tomáramos algunas decisiones que mejoraran la participación de más socios de la SEF en sus congresos. ¿Sería muy ambicioso esperar una asistencia al Congreso SEF38 de Santiago de 2017 de un 50 % de los socios?. Deberíamos dar más tiempo para las sesiones en carteles y orales para dar protagonismo a los jóvenes aprendices de farmacólogo; si se aligera el programa de tantos simposios y conferencias, y se favorecen los carteles y comunicaciones orales, tanto mejor. En esos carteles y sesiones se refleja el trabajo más reciente de nuestros laboratorios. Démosle más voz y presencia a sus jóvenes protagonistas. Siempre lo sugiero pero es como predicar en el desierto. Los paneles en la sala de comidas y bebidas no fueron compatibles: los corrillos de congresistas no se formaban en torno a los paneles, sino a las mesa de las comidas. ¿Y los precios de las inscripciones? ¿Cómo podemos llevar a nuestros doctorandos y posdoctorandos a un congreso que cuesta 400, 500 y a veces 600 euros? ¿Por qué se celebra el congreso en un hotel?. En Valencia se celebró en la Facultad de Medicina e imagino que los gastos serían inferiores.

No quiero terminar este relato del SEF-37 con críticas negativas. Hubo muchas actividades sociales y científicas muy positivas. He reseñado algunas de ellas con anterioridad, aunque no puedo abarcar todas las sesiones y visitas a paneles a las que tuve la agradable experiencia de asistir. Mis felicitaciones a Elisabeth Vila, Josep Eladi Baños y Francisco Ciruela. Gracias a sus esfuerzos, todo salió redondo y bien. Muchas gracias.

"La farmacología es un compendio de todas las ciencias biológicas, físicas, químicas y médicas. El farmacólogo tiene que conocer la biología molecular de las células, tejidos y sistemas, en la salud (fisiología) y en la enfermedad (fisiopatología); Es un buscador de dianas y moléculas que las reconozcan. La curva dosis-respuesta se ha quedado pequeña en este universo molecular en el que tenemos que movernos, necesariamente, en la actualidad. ¿Camina la SEF en esa dirección?"(A.G.García).

Disociación del calcio a partir de dos sales: pidolato cálcico y carbonato cálcico, a diferentes pH y su importancia terapéutica

RESUMEN: *El propósito de este estudio fue comparar la disociación del calcio a partir de dos sales de calcio, carbonato y pidolato, a diferentes niveles de pH (1,2, 4, 5 y 6,8) que simulan el pH del tránsito gastrointestinal. Los resultados obtenidos muestran que la disociación del calcio a partir de la sal pidolato es mayor y más rápida que la observada a partir del carbonato cálcico; además la disociación del calcio a partir del pidolato es independiente del pH del medio; por el contrario el carbonato cálcico presenta una clara dependencia del pH, siendo la disociación más alta a pH ácido y reduciéndose a medida que el pH aumenta. La disociación del pidolato cálcico independiente del pH podría ser de gran importancia en pacientes con hipoclorhidria o aclorhidria o en pacientes tratados con IBP donde la absorción del calcio no se vería afectada al haber una buena disociación del calcio elemento a cualquier valor de pH.*

SUMMARY: *The aim of this study was to compare calcium dissociation from carbonate and pidolate salts at three different pH values (1.2, 4.5, and 6.8). The results showed that calcium dissociation from the pidolate salt is greater and faster than that obtained from calcium carbonate; in addition, the calcium dissociation from the pidolate salt was pH independent, whereas the calcium carbonate showed a high pH dependence. Thus the highest dissociation was produced at acidic pH while it decreased at more basic pH. Calcium pH-independent dissociation from calcium pidolate could have a great importance in patients with hypochlorhydria or achlorhydria or in PPIs treated patients.*

Además de su función en la construcción y mantenimiento de huesos y dientes, el calcio tiene múltiples funciones metabólicas.

INTRODUCCIÓN

El calcio es el cuarto componente de nuestro organismo, después del oxígeno, hidrógeno y nitrógeno y representa el 38% de la composición total mineral del hueso.

Además de su función en la construcción y mantenimiento de huesos y dientes, el calcio tiene múltiples funciones metabólicas. Interviene en la función de transporte de las membranas celulares, influye en los movimientos de iones a través de las membranas, y la liberación de neurotransmisores, actúa como mediador intracelular cumpliendo una función de segundo mensajero, interviene en la contracción del musculo cardiaco, musculo liso y músculo esquelético y también está implicado en la regulación de algunas quinasas que realizan funciones de fosforilación.

La insuficiencia dietética de calcio nunca llega a afectar notablemente todas estas funciones biológicas celulares pero sí a la estructura del esqueleto. El organismo mantiene normales los niveles extracelulares de calcio, mediante mecanismos muy eficientes que movilizan el calcio desde el hueso, deteriorando la cantidad, estructura y calidad de éste.

El calcio ingerido, para ser absorbido debe ser soluble y estar en forma iónica; la "absorción" se ve beneficiada por la presencia de los ácidos

GONZÁLEZ-MORALES MA, DURO FERNÁNDEZ, R* y PINILLA DE BLAS, A*
Departamento Médico y Farmacovigilancia, Laboratorios Alter, S.A., Madrid.
* Departamento de I+D, Laboratorios Alter, S.A., Madrid

Como la absorción del calcio es prioritariamente intestinal y el pH intestinal suele ser > 6.1, quiere decir que para su disociación se necesita un pH ácido a nivel gástrico.

El calcio a nivel intestinal se absorbe primero por difusión pasiva y después por un mecanismo de transporte activo.

gástricos que incrementan la solubilidad de las sales de calcio, ya que la mayoría tienden a precipitar con pH más básicos. Como la absorción del calcio es prioritariamente intestinal y el pH intestinal suele ser > 6.1, quiere decir que para su disociación se necesita un pH ácido a nivel gástrico.

La absorción intestinal del calcio en forma iónica (Ca^{2+}), que se realiza a mayor nivel en el intestino delgado proximal, pero también en el grueso, presenta diversas variaciones, principalmente dependientes de la edad y del estado gonadal (menor a más edad y después de la menopausia), pero se considera que es aproximadamente de un 20% a un 45% (media ~ del 33%) del calcio ingerido (Allen y col., 1982).

Varios factores, que conviene recordar a la hora de administrar calcio como nutriente o como fármaco, pueden influenciar su absorción:

- **Condicionamientos dietéticos y terapéuticos que se muestran en la Tabla 1.**
- **Condicionamientos patológicos** también influencian la absorción del calcio, en este sentido las operaciones gástricas y resecciones del tubo digestivo disminuyen su absorción; por otra parte, la cirrosis biliar primaria, el hipoparatiroidismo, los estados de vitamina D-deficiencia, los síndromes de malabsorción y la diabetes, también la disminuyen, favoreciendo esta última a su vez una mayor eliminación renal. Por el contrario la sarcoidosis, la acromegalia y el hiperparatiroidismo la aumentan. En las alteraciones tiroideas los datos son controvertidos, pero es lógico presumir que el mayor tránsito intestinal en el hipertiroidismo dificulta su absorción y favorece su eliminación fecal (Levine y col., 1982; Rico 2001).
- **Condicionamientos dependientes de la propia sal de calcio** que se administra, de su cantidad, de la forma cómo se da y de cuándo y cómo se recomienda ser ingerida. Relativo a la forma, se reconoce que las formas líquidas son mejor absorbidas que las sólidas (Rico 1989).

Otro aspecto muy importante a conocer, en cuanto a la absorción intestinal del calcio, es el mecanismo de la misma. El calcio a nivel intestinal se absorbe primero por difusión pasiva y después por un mecanismo de transporte activo; la pasiva es por el aumento de la concentración en el lumen intestinal y la activa, que es vitamina D-dependiente, es la más importante cuando hay menos de 2 mmol en el lumen (2.0 mmol = 8 mg/dl). Esto conlleva importantes implicaciones nutricionales y terapéuticas, dado que en los adultos mayores, como ya se ha comentado, hay una menor absorción intestinal de calcio, pero también hay menores niveles de vitamina D y menores receptores intestinales para la misma; esto viene a indicar que en esas edades, el principal mecanismo que debemos promover para la absorción intestinal del calcio sea el pasivo, el dependiente de su concentración intraluminal y por ello, a mayor cantidad de sal de calcio aportada, como ocurre cuando se administra pidolato de calcio,

Tabla 1. Factores que, independientemente de los condicionamientos fisiológicos o patológicos, aumentan o disminuyen la absorción intestinal del calcio (Rico, 2001).

Aumentan	Disminuyen
Ácido ascórbico	Alcohol etílico
Aminoácidos	Anticonvulsivos
Azúcares	Bisfosfonatos
Lactosa	Corticoides
Neomicina	Fibra
Polialcoholes	Fitatos
Proteínas	Fosfatos Inhibidores de bomba de protones Magnesio Oxalatos Tetraciclinas

La absorción del calcio es muy dependiente del tipo de sal de calcio utilizada y esta dependencia se fundamenta en tres hecho

es obvio que debemos esperar una mayor absorción intestinal del mismo. Debemos señalar que para el transporte activo hay dos proteínas fijadoras del calcio, una a nivel de la membrana (IMCal) y otra a nivel intracelular (CaBP); ambas son vitamina D y calcio dependientes, y facilitan el transporte de calcio a través de la membrana del enterocito y de la propia célula respectivamente, hacia el polo hemático del enterocito, donde se completa la absorción vía aparato digestivo (Miller y col., 1979).

NORMAS EN CALCIOTERAPIA.

Ya sea como suplemento o como fármaco, son varios los condicionamientos que se deben conocer:

1º Independientemente de la sal de calcio administrada, el calcio elemento debe disociarse de su sal, a nivel gástrico, para ser absorbido.

2º La absorción del calcio es muy dependiente del tipo de sal de calcio utilizada y esta dependencia se fundamenta en tres hechos:

- La dependencia del pH de las sales de calcio para disociar el calcio elemento.
- La solubilidad de las sales de calcio. El cloruro de calcio se absorbe mejor que el gluconato o el lactato y éstos más que el carbonato. Sales como el oxalato de calcio y la de fosfato de calcio son altamente insolubles y otras como el pidolato son mejor absorbidas por su propia composición como sal. La buena solubilidad del pidolato de calcio y el administrarse en forma líquida, facilita grandemente la absorción intestinal (Rico 1989 y Rico 2001).
- La presión o concentración intraluminal de calcio que generen las sales. El calcio a administrar debe considerarse como calcio elemento y es obvio que debemos conocer cuál es la equivalencia de calcio farmacéutico a calcio elemento, así para dar 1 gramo de calcio elemento; hay que dar 2,5 de carbonato, 3,7 de cloruro, 4,0 de acetato, 5,0 de citrato, 5,7 de glicerofosfato y 7,0 g de pidolato. El tener que dar mucha cantidad de sal de calcio para conseguir una cantidad idónea de calcio elemento, puede tener su ventaja, preferentemente en individuos adultos, dado que se potencia su absorción intestinal pasiva por generar una mayor concentración intraluminal (Rico 1989 y Rico 2001).

El objetivo principal de este estudio es comparar la disociación del calcio a partir de dos sales de calcio, carbonato y pidolato, a diferentes niveles de pH que simulan el pH del tránsito gastrointestinal.

OBJETIVOS

Es altamente conocida la mayor solubilidad del pidolato cálcico en comparación al carbonato y la mayor presión intraluminal que ejercen 7,0 gr versus 2,5 gr de pidolato y carbonato, respectivamente, para aportar las recomendaciones de 600 mg de calcio elemento; sin embargo no se dispone de datos específicos de disociación de calcio en forma de pidolato frente al carbonato cálcico.

El objetivo principal de este estudio es comparar la disociación del calcio a partir de dos sales de calcio, carbonato y pidolato, a diferentes niveles de pH que simulan el pH del tránsito gastrointestinal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron dos preparados comerciales de calcio: Osvical® D sobres de granulado efervescente de Laboratorios Alter S.A que incluye en su composición 600 mg de calcio elemento (en forma de pidolato cálcico) y 400 UI de vitamina D y otro preparado comercial en comprimidos bucodispersables con una composición de 600 mg de calcio elemento (en forma de carbonato cálcico) y 1000 UI de vitamina D. Ambas formulaciones aportaban la misma composición de calcio elemento: 600 mg/unidad de dosis.

Ambas formulaciones se ensayaron, a fin de comparar el perfil de disociación del calcio elemento, en tres medios de disolución (0,1 N HCl, tampón acetato pH 4,5 y tampón fosfato pH 6,8), utilizando las siguientes condiciones experimentales:

- Sistema: Paletas (según Ph.Eur)
- Volumen de medio de disolución: 500 ml
- Velocidad de agitación: 50 rpm
- Temperatura: 37° C
- Número de unidades analizadas: 12 unidades/formulación
- Tiempos de muestreo: 5, 10, 15, 30 y 60 minutos.

De acuerdo a la directriz CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1, se utilizaron los siguientes medios de disolución que incluyen tres pH comprendidos en el rango de pH 1 - 6,8 (rango de pH fisiológicamente relevante en el tracto gastrointestinal):

a. HCl 0,1 N (pH 1,2): HCl 8.3 mL 35% se diluyen a 1 L con agua desionizada. Simula el medio gástrico

b. tampón acetato, pH 4,5: 2,99 g de acetato de sodio trihidratado en agua desionizada. Añadir 1,6 mL de ácido acético glacial. Diluir hasta 1 L con agua. El pH final es de 4,5. Ajustar el pH si es necesario. Simula el medio en intestino delgado

c. tampón fosfato, pH 6,8: 9,06 g de fosfato trisódico monohidratado se disuelven en agua desionizada. Añadir 6,2 mL de HCl 35%. Ajustar el pH a 6,8 con HCl 35%. Diluir hasta 1 L con agua. Simula el medio en el intestino delgado más distal y colon.

La valoración analítica se realizó de acuerdo con las Buenas Prácticas de Laboratorio.

La determinación del calcio elemento en cada muestra se realizó mediante espectroscopía de absorción atómica de llama (FAAS), midiendo la absorbancia a una longitud de onda de 422,7 nm y con un rango de linealidad entre 0-3 mg/ml.

Las muestras para ser analizadas por FAAS deben ser disueltas en un medio de ácido nítrico diluido y la ionización del calcio en el óxido nitroso/acetileno tiene que ser superada por la adición de potasio, un elemento fácilmente más ionizable.
De acuerdo con esto, la preparación de la muestra se definió utilizando 0,1 N de ácido nítrico como disolvente para diluir las muestras de ensayo de disolución (1: 500) y una concentración de potasio en las muestras de 3,000 g / mL, aproximadamente.
En cada tiempo y cada uno de los pH, se tomaron 3 ml de muestra de cada recipiente de disolución con una jeringa provista de un filtro de la boquilla 0.45 µm (muestra de ensayo de disolución); 1 mL de la solución previamente filtrada se diluyó a 25 ml con solución de disolvente (dilución de la muestra I). Posteriormente 1 ml de las soluciones de la muestra de dilución y 2 ml de la solución ionizable de potasio se llevaron a un volumen final de 20 mL.
El método fue validado en cuanto a linealidad, límite de cuantificación, precisión y exactitud.
Para comparar las curvas de disociación de calcio de las dos formulaciones, se calculó, para cada unidad ensayada (n=12), el área bajo la curva de disolución de 0 a 60 minutos (AUC_{0-60}) y se realizó un análisis de varianza de una vía (ANOVA) de los datos resultantes para ese parámetro de la curva, según la siguiente hipótesis:

H_0: $AUC_1=AUC_2$; Intervalo confianza: 95%
Si Fexp ≥ Fcrit; p ≤ 0,05: H0 falsa
Si Fexp < Fcrit; p > 0,05: H0 verdadera.

RESULTADOS

La disociación del calcio a cada pH y con cada uno de los preparados se muestra en las Figuras 1 a 3 y tabla 2. En el primer tiempo de medida (5 minutos), ambas formulaciones, granulado y comprimido bucodispersable, se encontraban perfectamente disgregados en el medio de disolución.

Tabla 2. Media ± DS de 12 muestras por formulación y tiempo de muestreo

Porcentaje de calcio disociado con cada una de las sales a diferentes pH Tiempo (min)					
Medio HCl 0.1 N (pH 1,2)					
	5	10	15	30	60
Pidolato cálcico	103,3±3,3	100,6±6,1	102,1±5,6	101,0±2,9	98,7±1,8
Carbonato cálcico	65,4±7,7	76,7±6,8	78,4±8,5	93,0±13,9	95,3±4,7
Medio buffer acetato pH 4.5					
Pidolato cálcico	99,9±2,1	99,6±3,3	99,0±3,8	97,2±3,5	97,1±3,6
Carbonato cálcico	30.2±8.0	38,2±4,4	42,1±2,2	46,9±3,5	56,3±4,5
Medio buffer fosfato pH 6.8					
Pidolato cálcico	92,5±5,1	90,8±3,0	89,1±2,1	87,1±2,2	86,1±2,6
Carbonato cálcico	8,7±2,7	7,7±1,4	7,7±1,2	7,7±2,3	6,9±0,8

1. Medio HCl 0.1 N (pH 1,2)

En la Figura 1 se muestra el porcentaje de calcio elemento libre disuelto obtenido a partir del pidolato cálcico y carbonato cálcico en medio ácido (similar al medio gástrico).

Como se observa en la figura, a los 5 minutos la disociación del calcio a partir del pidolato es completa (100%) y se mantiene durante todos los tiempos de muestreo, mientras que la disociación del calcio a partir del carbonato cálcico se va produciéndose más lentamente siendo del 95,3 ± 4,7% a los 60 minutos.

En medio ácido a los 5 minutos la disociación del calcio a partir del pidolato es completa (100%) mientras que la disociación del calcio a partir del carbonato cálcico se va produciéndose más lentamente siendo del 95,3 ± 4,7% a los 60 minutos.

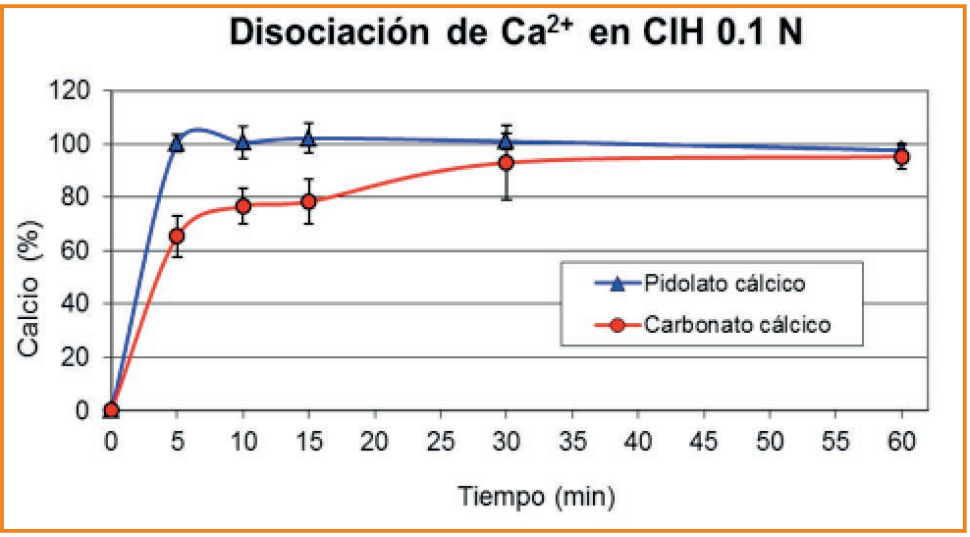


Figura 1. Porcentaje de calcio elemento libre disuelto obtenido a partir del pidolato cálcico y carbonato cálcico en medio ácido (similar al medio gástrico).

El ANOVA mostró diferencias estadísticamente significativas entre las AUC de calcio disociado a pH 1,2 entre ambas formulaciones ($p<0.05$) (Tabla 3)

Tabla 3. gl= grados de libertad

Origen de variación	gl	Media cuadrática	Fexp	p	Fcrit
Inter-gupos	1	1528256,8	65,42	0,0000	4,3
Intra-grupos	22	23360,5			
Total	23				

Resultado: Fexp > Fcrit; p ≤ 0,05; AUC1≠AUC2

2. Medio buffer acetato pH 4.5

En la Figura 2 se muestra el porcentaje de calcio elemento libre disuelto obtenido a partir del pidolato cálcico y carbonato cálcico a pH 4,5.

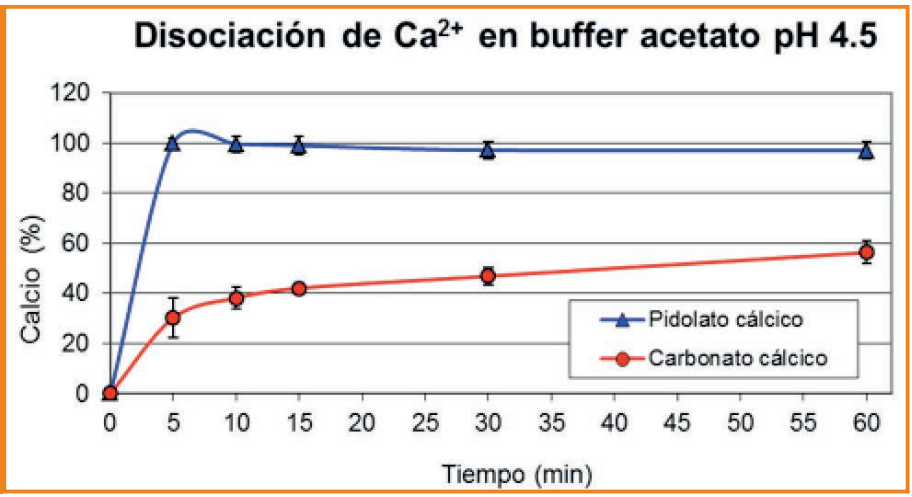


Figura 2. Porcentaje de calcio elemento libre disuelto obtenido a partir del pidolato cálcico y carbonato cálcico a pH 4,5.

A pH 4.5, la disociación del pidolato es completa a los 5 minutos mientras que a partir del carbonato el máximo porcentaje de calcio disuelto es del 56,3 ± 4,5% a los 60 minutos

A pH 4.5, la disociación del calcio difiere entre ambas sales, así a partir del pidolato es completa a los 5 minutos (100%) mientras que a partir del carbonato el máximo porcentaje de calcio disuelto es del 56,3 ± 4,5% a los 60 minutos y al igual que ocurría en la situación experimental anterior, la liberación del calcio se produce lentamente, sin llegar en este caso al 100%.

El análisis estadístico mostró diferencias significativas entre ambas AUC (Tabla 4)

Tabla 4. gl= grados de libertad

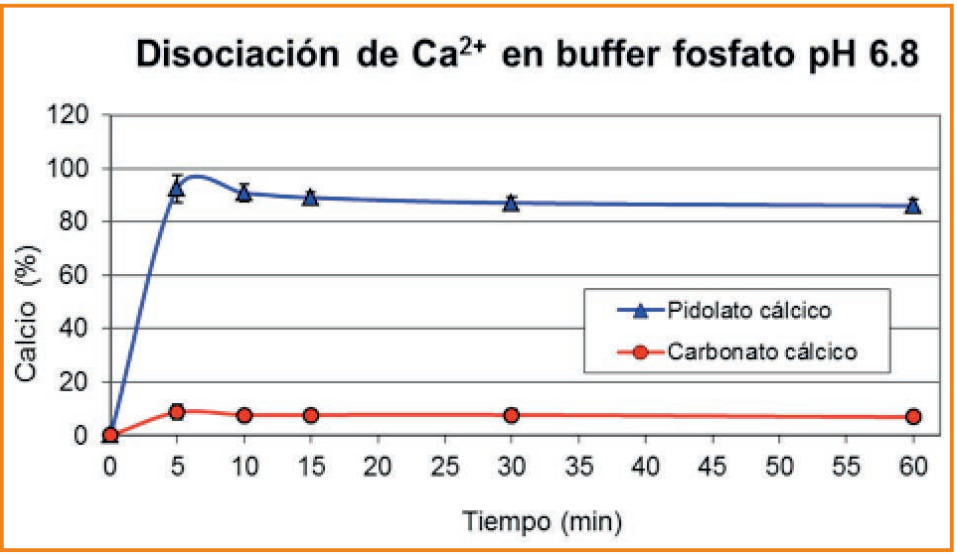
Origen de variación	gl	Media cuadrática	Fexp	p	Fcrit
Inter-gupos	1	13888252,0	2890,82	0,0000	4,3
Intra-grupos	22	4804,3			
Total	23				

Resultado: Fexp > Fcrit; p ≤ 0,05; AUC1≠AUC2

3. Medio buffer fosfato pH 6.8

En la Figura 3 se muestra el porcentaje de calcio elemento libre y disuelto obtenido a partir del pidolato cálcico y carbonato cálcico a pH 6,8.

Figura 3. Porcentaje de calcio elemento libre y disuelto obtenido a partir del pidolato cálcico y carbonato cálcico a pH 6,8.



A pH 6.8, las diferencias entre ambas sales son mucho más acusadas. De nuevo la disociación del calcio a partir del pidolato es rápida y casi completa a los 5 minutos

A pH 6,8, las diferencias entre ambas sales son mucho más acusadas. De nuevo la disociación del calcio a partir del pidolato es rápida y casi completa a los 5 minutos (92,5 ± 5,1%) mientras que a partir del carbonato cálcico el máximo porcentaje de calcio disuelto es de 8,7 ± 2,7% a los 5 minutos.

Al igual que para pH 1,2 y 4,5, el ANOVA mostró diferencias significativas entre ambas AUC a pH 6,8 (Tabla 5).

Tabla 5. gl= grados de libertad

Origen de variación	gl	Media cuadrática	Fexp	p	Fcrit
Inter-gupos	1	29936159,1	25637,91	0,0000	4,3
Intra-grupos	22	1167,7			
Total	23				

Resultado: Fexp > Fcrit; p ≤ 0,05; AUC1≠AUC2

La disociación del calcio tiene gran importancia en la absorción del calcio ingerido.

Estos resultados muestran que la disociación del calcio a partir del pidolato cálcico es independiente del pH del medio; por el contrario el carbonato cálcico presenta una clara dependencia del pH, siendo la disociación más alta a pH ácido y reduciéndose a medida que el pH aumenta.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La disociación del calcio tiene gran importancia en la absorción del calcio ingerido. El medio muy ácido del estómago y discretamente ácido del duodeno proximal es un factor endógeno fundamental para liberar el calcio desde la sal de calcio ingerida y facilitar la absorción intestinal del mismo.

La mayoría de sales de calcio requieren ácido clorhídrico para convertirse en calcio iónico soluble (Ca^{2+}), de tal manera que si se inhibe o suprime la secreción ácida gástrica, la sal de calcio no se disocia adecuadamente en el estómago o duodeno proximal y se produce una malabsorción de calcio, con un balance orgánico negativo de calcio y pérdida de la calidad y cantidad de hueso.

La importancia de la secreción gástrica en la absorción de calcio dietético y farmacológico es crítica y tiene una gran relevancia clínica en pacientes con hipoclorhidria o aclorhidria, por cualquier causa: destrucción o pérdida del funcionamiento fisiológico de las células parietales gástricas, de causa autoinmune o asociada al envejecimiento; por gastrectomía total o cirugía bariátrica, o por tratamiento médico con inhibidores de la bomba de protones (IBP), o antagonistas de los receptores de histamina H2, empleados para el tratamiento del reflujo gastroesofágico y de la úlcera gástrica o duodenal (Quesada y Sosa, 2011).

La mayoría de sales de calcio requieren ácido clorhídrico para convertirse en calcio iónico soluble (Ca^{2+})

La disociación del calcio pidolato independiente del pH tiene gran importancia en estas patologías y en los pacientes tratados con IBP, ya que la absorción del calcio no se vería afectada al haber una buena disociación del calcio elemento a cualquier valor de pH.

O'Connell y col., demostraron que el tratamiento con omeprazol (20 mg al día) disminuía significativamente la absorción del calcio, administrado como carbonato cálcico, en mujeres postmenopáusicas entre 65 y 89 años (O'Connell y col., 2005); lo que puede explicarse por la precipitación de esta sal a pH más altos junto a la menor disociación del calcio observada en nuestro estudio.

Desconocemos si ésta disminución en la disolución y absorción del calcio, observada en pacientes tratados con IBP, es en parte responsable, entre otros factores, del mayor riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral observado en estos pacientes; pero hay autores que lo han sugerido (Yang y col., 2006; Vestergaard y col., 2006; Targownik y col., 2008; Yu y col., 2011; Eom y col., 2011; Cai y col., 2015). Este riesgo de fracturas en consumidores de IBP llevó a las Agencias Reguladoras Europeas y a la FDA, a realizar un exhaustivo análisis de todas las evidencias existentes, concluyendo en 2012 que "Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en dosis altas y durante tratamientos prolongados (más de un año) pueden aumentar el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna vertebral, sobre todo en pacientes de edad avanzada o en presencia de otros factores de riesgo. Estudios observacionales indican que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo global de fractura entre 10-40%. Parte de este aumento puede ser debido a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir tratamiento según las guías clínicas vigentes y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Nuestros resultados muestran que a pH 4,5 la disociación del calcio a partir de la sal carbonato se encuentra muy reducida en comparación al pidolato. En la mayoría de los estudios de eficacia de los IBP se observan que el pH gástrico alcanza valores de 4, 4,5 y en algún caso hasta 5,5, donde la disociación del calcio, y en consecuencia su absorción, a partir del pidolato no estaría afectada pero sí se reduciría a par-

En todos los casos, los perfiles de disolución de la formulación de Osvical D fueron más rápidos.

tir del carbonato. En estos pacientes, si se necesita utilizar preparados de calcio, se deben emplear sales de calcio fácilmente ionizables (Quesada y Sosa, 2011) como el pidolato cálcico.

En conclusión, el método propuesto para la determinación de calcio en muestras del ensayo de disolución mostró una buena linealidad y precisión. La comparación de los perfiles de disolución mostró diferencias significativas entre las formulaciones, logrando la máxima diferencia en medio tampón fosfato de pH 6,8. En todos los casos, los perfiles de disolución de la formulación de Osvical D fueron más rápidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allen LH. Calcium bioavailability and absorption: a review. Am J Clin Nutr 1982; 35:783-808.
2. Cai D, Feng W, Jiang Q. Acid-suppressive medications and risk of fracture: an updated meta-analysis. Int J Clin Exp Med 2015; 8(6): 8893-8904
3. Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. Ann Fam Med. 2011; 9(3):257-67.
4. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the investigation of bioequivalence. London, 20 January 2010. Doc. Ref.: CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1.
5. Miller A, Ueng TH, Bronner F. Isolation of vitamin D-dependent, calcium binding protein from brush borders of rat duodenal mucosa. Febs Lett 1979; 103:319-322.
6. Levine B, Walling MW, Coburn JW. Intestinal absorption of calcium: its assessment, normal physiology, and alterations in various disease states. En: Bronner F, Coburn JW, eds. Disorders of Mineral Metabolism. Vol. II. Academic Press. New York. 1982:103-188.
7. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. Am J Med. 2005 Jul; 118(7):778-81.
8. Quesada JM, Sosa M. Nutrición y Osteoporosis. Calcio y Vitamina D. Rev Osteoporos Metab Miner 2011 3; 4:165-182
9. Rico H. El Calcio si, ¿pero cuál, cuánto, cuándo y cómo?. Rev Ortop Traumatol 1989; 33 IB:442-445.
10. Rico H. El Calcio como nutriente y fármaco. Ediciones Ergon, 2001
11. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-r elated fractures. Canadian Medical Association Journal 2008; 179:319-62.
12. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors,histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. Calcif Tissue Int 2006; 79:76-83.
13. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long term protons pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006; 296:2947-53.
14. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. Am J Med. 2011; 124(6):519-26.

Recomendaciones para el uso de estatinas para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en adultos

La USPSTF (United States Preventive Services Task Force) ha publicado las recomendaciones para el uso de estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en adultos

DANIEL R. ROMERO PALACIÁN
Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

La USPSTF (United States Preventive Services Task Force) ha publicado las recomendaciones para el uso de estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en adultos, el 15 de noviembre de 2016 en el JAMA (Journal of the American Medical Association), donde se recomienda el uso generalizado de estatinas para la prevención de enfermedad cardiovascular. Principalmente incorpora el uso de dosis bajas o medias de estatinas en adultos entre 40 y 75 años sin historia de enfermedad cardiovascular, pero con uno o más factores de riesgo cardiovascular (dislipemia, diabetes, hipertensión o tabaquismo) y a aquellos que presentan un riesgo mayor al 10% de presentar un evento cardiovascular (infarto agudo de miocardio, ictus) en los próximos 10 años (Nivel B de recomendación) y en aquellos con un riesgo entre el 7,5% y el 10% (Nivel C de recomendación).

La evidencia es insuficiente para los beneficios y riesgos del uso de estatinas en adultos mayores de 76 años. Se aconseja a los clínicos determinar el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular en 10 años utilizando ecuaciones de cohorte desarrolladas por el ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association). Las nuevas recomendaciones no se aplican a pacientes con riesgo muy elevado, así como individuos con hipercolesterolemia familiar o aquellos con niveles de LDL (Low Density Lipoprotein) por encima de 190 mg/dL. Sin embargo, existe un debate acerca del uso de estatinas para la prevención de enfermedad cardiovascular debido a la existencia de brechas de evidencia. Dichas brechas han llevado a cuatro diferentes grupos de recomendaciones mayores en cuanto a estatinas.

Las guías difieren con respecto a los niveles específicos de LDL y umbrales para iniciar el tratamiento con estatinas, principalmente por falta de evidencia. También existen brechas de investigación con respecto a los beneficios de las estatinas en la prevención de enfermedad cardiovascular, la evidencia para tratar pacientes asintomáticos con estatinas no alcanza a merecer un nivel de recomendación B o incluso C. Todos los ensayos incluidos en la revisión de evidencia, excepto uno, fueron patrocinados por la industria farmacéutica, los cuales pueden reportar mayores beneficios y menos efectos adversos que aquellos estudios sin ataduras comerciales. Muchos estudios no informan de los efectos nocivos comunes, como mialgias y debilidad, los cuales afectan significativamente a la calidad de vida del paciente, y algunos estudios sugieren un aumento

Para estandarizar las pautas para la administración de estatinas en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular es necesario realizar más investigación independiente de la industria farmacéutica.

del riesgo para desarrollar disfunciones cognitivas y diabetes.

Los datos aportados por los ensayos clínicos representan un buen comienzo, pero deben estar complementados con el amplio espectro de experiencia clínica. Ya que la ateroesclerosis se desarrolla a lo largo de décadas, valorar el riesgo a largo plazo y no a 10 años en adultos jóvenes puede identificar a aquellos que se beneficien de tratamiento temprano y agresivo. Sin embargo, es necesario realizar más investigación para entender los riesgos acumulativos y beneficios de la terapia con estatinas a largo plazo en individuos menores de 40 años. Debido a que existen brechas importantes en la literatura respecto a la identificación adecuada de aquellos pacientes entre 40 y 75 años, y aquellos mayores de 75 años que puedan beneficiarse de terapia con estatinas, ya que los estudios infra-representan a los pacientes mayores, por lo que se ha sugerido extrapolar los datos de pacientes más jóvenes.

Algunos clínicos indican con precaución el tratamiento con estatinas en prevención primaria, dada la escasez de evidencia respecto a la relación riesgo-beneficio, por lo que recomiendan reenfocar los esfuerzos en la promoción de la salud a través del control de factores de riesgo cardiovascular mediante la promoción de una dieta cardio-saludable, actividad física regular y la suspensión del hábito tabáquico. Dada la brecha de evidencia científica aún vigente, la práctica clínica habitual se presta para dar paso a la experiencia clínica y la toma de decisiones conjunta entre el médico y el paciente. Para estandarizar las pautas para la administración de estatinas en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular es necesario realizar más investigación independiente de la industria farmacéutica.

Las recomendaciones de la USPSTF están disponibles en el portal: *www.uspreventiveservicestaskforce.org*

BIBLIOGRAFÍA

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
2. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016 Nov 15;316(19):2008-2024.
3. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA. 2016 Nov 15;316(19):1997-2007.
4. Goldfine AB. Statins: is it really time to reassess benefits and risks? N Engl J Med. 2012;366(19):1752-1755.

NOTA: Modificado de: Hackethal, V. USPSTF Finalizes Statin Recommendations for CVD Prevention. Medscape. Nov 14, 2016.

Revisión sistemática sobre la eficacia de la heparina sódica para mantener la permeabilidad de los accesos venosos

Patricia SERRANO MANZANO
Facultad de Medicina. UAM

INTRODUCCIÓN

La canalización y uso de accesos venosos es una de las actividades que lleva a cabo el personal de enfermería, y no sólo conlleva canalizar el catéter, fijarlo y usarlo, sino también mantenerlo en funcionamiento para poder utilizarlo siempre que sea necesario.

Actualmente la técnica más utilizada es el uso de heparina como agente anticoagulante para mantener funcionante un acceso venoso

Dicho mantenimiento es esencial ya que se trata de un acceso directo al torrente sanguíneo que puede ser de vital importancia tanto ante una situación crítica (administración de medicación en una parada cardiaca) como durante un periodo de hospitalización en el que el paciente puede recibir medicación intermitente con intervalos variables (cada 6, 8, 12 o incluso 24 h). Es por ello que las enfermeras nos encargamos de "limpiar" las vías tras su uso, para no sólo mantenerlas permeables y poder así seguir utilizándolas para posteriores tratamientos sino también para evitar infecciones que puedan afectar al paciente.

Si bien la mayoría del colectivo enfermero está de acuerdo en la necesidad de permeabilizar la vía tras su uso, no todos tienen tan claro cuál es la mejor forma de hacerlo. El motivo de esta incertidumbre reside en la falta de protocolos individualizados para cada tipo de unidad, catéter o paciente que guíen la práctica clínica enfermera. Por ello, cada profesional hace lo que cree oportuno, lo que, por su experiencia, ha visto que funciona, lo que han leído en la poca bibliografía que hay o lo que ve que hacen sus compañeras.

Actualmente la técnica más utilizada es la heparinización de la vía, es decir, el uso de heparina como agente anticoagulante para mantener funcionante un acceso venoso; por otro lado, parte del colectivo enfermero, prefiere el uso de suero salino por los posibles efectos secundarios que la administración de heparina pueda causar.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es encontrar la evidencia científica que sustente la utilización de heparina como solución para mantener permeables los catéteres con vistas a reducir las complicaciones que puedan surgir de un mal uso o administración de dicho fármaco, ofreciendo como posible alternativa el suero salino.

MÉTODOS

Se ha realizado una revisión sistemática. Para la búsqueda de artículos se utilizaron las siguientes bases de datos: PUBMED, BVS CINAHL, COCHRANE, SciELO, SCOPUS y Clinical trials.

Se buscaron los siguientes términos en las distintas bases de datos: Heparin, heparin solution, heparin saline (MeSH)/heparina, solución heparinizada (DeCS) y "Saline, chloride saline, 0,9% saline solution/suero salino, salino al 0.9%" con el subencabezamiento "venous access, catheter/acceso venoso, catéter venoso"; "lock, locking solution"; "Flush, flushing solution". Se incluyeron publicaciones escritas tanto en español como en inglés.

En la selección de documentos se utilizó como criterio de inclusión aquellos ensayos clínicos aleatorizados que evaluasen la eficacia de la heparina frente al suero salino como solución para mantener permeable un acceso venoso.

Se descartaron aquellos estudios que estuviesen relacionados con hemodiálisis o con cirugías cardiovasculares, que comparasen la heparina con otro fármaco (taurolidina o citrato entre otros) o que asociaran la heparina a otra solución (nutrición parenteral), así como los estudios no controlados o no aleatorizados, los estudios repetidos o las revisiones.

Para el análisis de resultados, los distintos ensayos clínicos encontrados en las búsquedas han sido agrupados en dos categorías: accesos venosos centrales y accesos venosos periféricos. Estos, a su vez, se han dividido en dos subgrupos según el tipo de población elegido como muestra para el ensayo clínico: adultos o niños (principalmente neonatos).

RESULTADOS

Tras la búsqueda bibliográfica, se obtuvieron 648 resultados cuyo título respondía a los términos de búsqueda introducidos en las bases de datos. Tras la lectura de los resúmenes de esos 648 resultados, se descartaron los documentos repetidos, aquellos relacionados con el uso de la heparina en cirugías, o en accesos arteriales en vez de en venosos, así como los documentos que hacían referencia al uso de heparina en hemodiálisis o como tratamiento de enfermedades tromboembólicas. Los resultados, por tanto, se vieron reducidos a 40 documentos finales que trataban sobre el uso de la heparina como anticoagulante para mantener permeable un acceso venoso. Una vez revisados estos 40 documentos encontrados, fueron 10 los ensayos clínicos que cumplían con todos los criterios de inclusión y exclusión como muestra la Figura 1.

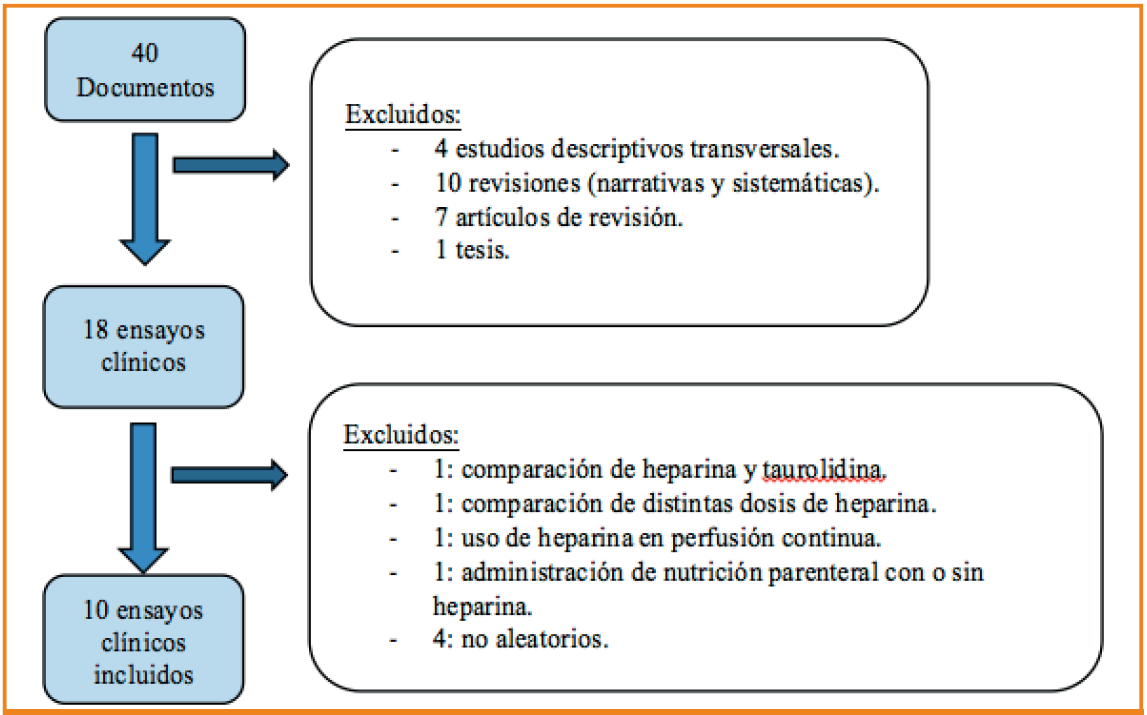


Figura 1. Diagrama de selección de estudios.

Accesos venosos centrales

De los 10 ensayos clínicos encontrados, 3 hacían referencia a catéteres centrales (ver tabla 1), 2 de los cuales llevados a cabo con reservorios o catéteres totalmente implantados (1-2) y 1 con catéteres venosos centrales no implantados (3). Dos de los tres ensayos clínicos fueron realizados solo en pacientes adultos mientras que el tercer ensayo fue realizado en pacientes mayores de 1 año de edad (1).

Cabe destacar que tanto en los ensayos de Dal Molin (2) como de Goossens (1) se utilizó el método pulsátil y la técnica de presión positiva para limpiar y sellar los catéteres mientras que en el estudio de Heidari Gorji (1) no especifica el método o técnica de permeabilización.

Por otro lado, Dal Molin utilizó la técnica conocida como SASH (salinización, administración de medicación, salinización, heparinización) para la permeabilización de la vía (2), es decir, se administra suero salino para limpiar la vía y después se sella con heparina en el grupo de heparina o con suero salino que en el grupo control.

Entre los criterios de exclusión en los tres ensayos están: pacientes en tratamiento con heparina, con antecedentes de intolerancia a la heparina, o con antecedentes hemorrágicos, coagulopatías o recuento anormal de plaquetas.

La duración del tratamiento fue la variable de eficacia analizada. Al ser realizados en vías centrales, la duración del tratamiento fue bastante prolongada, pero ninguno pudo demostrar la superioridad del uso de heparina frente al suero salino como método para prevenir la obstrucción de un acceso venoso central.

Se recomienda mayor investigación acerca de los beneficios de la heparina como anticoagulante para mantener la permeabilidad de catéteres venosos con tamaños muestrales mayores.

Tabla 1. Resumen de ensayos clínicos realizados en accesos venosos centrales.

Ensayo Clínico	Diseño	Nº de Pacientes	Dosis	Duración	Resultados
Goossens y col (2013) (1)	Ensayo clínico aleatorizado	802 pacientes >1 año divididos en: heparina (404) y salino (398).	300 UI/3 ml de solución heparinizada. *10 ml de NaCl 0'9%.*	150.9 días/pte. *152.4 días/pte.*	El suero salino es igual de efectivo que la heparina.
Dal Molin y col (2015) (2)	Ensayo clínico aleatorizado.	415 pacientes >18 años divididos en dos grupos: heparina (212) y salino (203).	250 UI/5 ml de solución heparinizada. *5 ml de NaCl 0'9%.*	74 días (media). *50.5 días (media).*	El suero salino es igual de eficaz que la heparina.
Heidari Gorji y col (2015) (3)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.	84 pacientes adultos totales divididos en dos grupos de 42.	300 UI/3 ml de solución heparinizada. *10 ml de NaCl 0'9%.*	50.0 ± 8.9 días. 51.98 ± 7.8 días.	No existe diferencia significativa entre ambos grupos.

Accesos venosos periféricos

Se encontraron 7 ensayos clínicos referentes a accesos venosos periféricos (tabla 2), 2 de ellos están realizados en adultos (4-5) y los otros 5 en población infantil (6-10).

Tanto en los ensayos clínicos de De la Torre (4) y LeDuc (6), el criterio utilizado para medir la eficacia de la heparina o el suero salino fue "si la vía refluía bien o no" entendiéndose esto cwwomo la posibilidad de extraer sangre del catéter con facilidad y no la duración del mismo, por lo que en la tabla se muestra el porcentaje de catéteres en los que era posible dicha extracción fácilmente. En uno de los estudios (de la Torre) la heparina fue más eficaz que el suero salino y en el otro no.

En cuanto al manejo de los catéteres, Mok (7) y Arnts (8) mencionan la utilización en sus ensayos de la técnica de presión positiva para sellar el catéter; por otro lado, LeDuc (6) y Upadhyay (10) emplean el método SASH para permeabilizar las vías. En dichos ensayos, a excepción del llevado a cabo por Upadhyay, el suero salino resultó ser igual de eficaz que la heparina.

Tabla 2. Resumen de los ensayos clínicos realizados en accesos venosos periféricos.

Ensayo Clínico	Diseño	Nº de Pacientes	Dosis	Duración	Resultados
De la Torre y col (2012) (4)	Ensayo clínico aleatorizado.	12 pacientes adultos. Se dividió el número de VVP (83): heparina (40) y salino (43).	60 UI/3 ml de solución heparinizada. *3 ml de NaCl 0'9%.*	82.9% (porcentaje de VVP permeables). 39.5% (porcentaje de VVP permeables).	La heparina es más eficaz que el suero salino.
Bertolino y col (2011) (5)	Ensayo clínico aleatorizado.	214 pacientes adultos divididos en: heparina (107) y suero salino (107).	300 UI/3 ml de solución heparinizada. *3 ml de NaCl 0'9%.*	72 h (media). 62 h (media).	La heparina es más eficaz que el suero salino.
LeDuc (1995) (6)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.	150 pacientes de 1 a 22 años divididos en: heparina (77) y suero salino (73).	30 UI/3 ml de solución heparinizada. *3 ml de NaCl 0'9%.*	97.4% (porcentaje de VVP permeables). 94.5% (porcentaje de VVP permeables).	No existe diferencia significativa entre la heparina y el suero salino.
Mok y col (2007) (7)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.	123 pacientes de 1 a 10 años divididos en 3 grupos de 41.	1 UI/1 ml de sol. heparinizada. *10 UI/1 ml de sol. heparinizada.* 1 ml de NaCl 0'9%.	38.5 h (media). 35.4 h (media). 34.4 h (media).	No existe diferencia significativa entre los tres tipos de soluciones.
Arnts y col (2011) (8)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.	88 neonatos divididos en: heparina (42) y suero salino (46).	0.7 UI/0.7 ml de solución heparinizada. 0.7 ml de NaCl 0'9%.	56 h (media). *61 h (media).*	El suero salino es igual de efectivo que la heparina.
Schultz y col (2002) (9)	Ensayo clínico aleatorio doble ciego.	49 neonatos divididos en: heparina (20) y salino (29).	1 UI/0.5 ml de solución heparinizada. 0.5 ml de NaCl 0'9%.	38.5 h (media). 34.4 h (media).	La heparina es más eficaz que el suero salino.
Upadhyay y col (2015) (10)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.	120 neonatos divididos en dos grupos de 60.	10 UI/1 ml de solución heparinizada. 1 ml de NaCl 0'9%.	71.7 h (media). 57.7 h (media).	La heparina es más efectiva que el suero salino.

De la Torre (4), Bertolino (5) y Upadhyay (10) no tienen en cuenta el número de pacientes, sino que exponen sus resultados teniendo en cuenta el número de catéteres canalizados, por tanto:

- De la Torre incluyó un total de 83 VVP (vías venosa periféricas) de las cuales 40 fueron aleatorizadas en el grupo de la heparina y 43 en el del suero salino (4).

- Bertolino incluyó un total de 648 VVP de las cuales 285 fueron aleatorizadas en el grupo de la heparina y 363 en el del suero salino. Esta diferencia muestral entre ambos grupos fue debido al mayor número de complicaciones relacionadas con el catéter que se dieron en el grupo de la heparina y que requirieron de un mayor número de nuevas canalizaciones (5).

- Upadhyay incluyó un total de 196 VVP de las cuales 96 fueron aleatorizadas en el grupo de heparina y 100 en el del suero salino (10).

Por último, cabe mencionar el calibre empleado en cada uno de los estudios. En los estudios realizados en adultos, se incluyeron catéteres de los calibres 18, 20 y 22G (5) y sólo 22G (4); en aquellos realizados en niños, salvo Mok (7), que también incluyó el calibre 22G, el resto incluyó únicamente catéteres del calibre 24G (6, 8, 10).

En total, de los 7 ensayos clínicos realizados con vías venosas periféricas, en 4 la heparina era más eficaz que el suero salino.

DISCUSIÓN

Analizando los resultados de cada ensayo podemos ver que, de los 10 ensayos encontrados, en 4 de ellos sus autores recomiendan seguir utilizando la heparina para mantener un acceso venoso permeable, en 5 ensayos recomiendan cambiar la heparina por el suero salino ya que es igual de eficaz y en uno de ellos no se decantan por ningún tipo de solución.

Debemos destacar que en los catéteres centrales ningún estudio mostró diferencias significativas a favor de la heparina; sin embargo, la heparina fue más eficaz que el suero salino en 4 de los 7 ensayos clínicos realizados con vías periféricas, por lo podríamos pensar que en este tipo de vías es donde posiblemente la heparina puede ser útil.

Son De la Torre et al (4), Bertolino et al (5), Schultz et al (9) y Upadhyay et al (10) los autores que en sus ensayos clínicos han obtenido como resultado una mayor eficacia de la heparina frente al suero salino como solución para permeabilizar una vía venosa periférica, aunque las diferencias entre la duración de los catéteres en ambos grupos sean pequeñas y posiblemente poco relevantes desde un punto de vista clínico. Tanto las dosis como el tipo de pacientes varían: de la Torre y Bertolino recomiendan el uso de 60 UI/3 ml y 300 UI/3 ml, respectivamente, en pacientes adultos mientras que Schultz y Upadhyay recomiendan 1 UI/0'5 ml y 10 UI/1 ml, respectivamente en pacientes neonatales. Todos ellos defienden una mayor eficacia de la heparina, la cual no ha producido ningún efecto secundario relacionado con su administración, por lo que los autores recomiendan seguir con el uso de heparina para el mantenimiento de VVP.

Cabe destacar que a diferencia de Bertolino (5), Schultz (9) y Upadhyay (10), el ensayo de De la Torre (4) se llevó a cabo en un período corto de tiempo (24 h) ya que su objetivo era valorar la eficacia de la heparina para mantener permeable una VVP en el ámbito de un ensayo clínico, en donde el acceso venoso es utilizado únicamente como punto de extracción sanguínea y no para infundir medicación como en el resto de ensayos.

Por otro lado, Goossens et al (1), Heidari Gorji et al (3), LeDuc (6), Mok et al (7) y Arnts (8) no han encontrado diferencias significativas entre la efectividad de la heparina y la del suero salino como solución para permeabilizar tanto catéteres centrales como periféricos. Al igual que en los ensayos anteriores, las dosis y los pacientes varían, así como el tipo de catéter; dichas dosis de heparina van desde 0'7 UI/0'7 ml hasta 300 UI/3 ml dependiendo del tipo de población (neonatos o adultos, respectivamente) y del tipo de catéter en cuanto al volumen administrado (VVP o CVC, respectivamente). Todos ellos recomiendan el uso

de suero salino frente a la heparina debido a que no han encontrado diferencias significativas entre ambas soluciones en cuanto al mantenimiento de un acceso venoso permeable, teniendo en cuenta además que así se evitan las posibles complicaciones de la administración de heparina y que supone un ahorro tanto económico como en tiempo empleado por el personal de enfermería.

Dal Molin et al (2) no se decantan por ninguna de las soluciones ya que alegan que no existe suficiente evidencia científica que sustente el uso de la heparina ni del suero salino, por lo que recomiendan seguir investigando y realizando ensayos clínicos con muestras de población mayores que puedan respaldar el uso bien de la heparina bien del suero salino como solución de elección para permeabilizar un catéter venoso.

Otras vías de investigación podrían ir encaminadas a seguir estudiando la eficacia de otros fármacos como la taurolidina o el citrato

Comparando los dos estudios realizados con una misma dosis de heparina por Goossens (1) y Bertolino (5), siendo dicha dosis de 300 UI/3 ml, podemos observar diferencias en los resultados. Mientras que el estudio de Goossens sustenta el uso de suero salino por ser igual de efectivo que la heparina, Bertolino defiende el uso de la heparina por mantener permeable un acceso venoso durante más tiempo; dicha diferencia puede estar justificada por el tipo de catéter utilizado (central y periférico, respectivamente) así como por el tamaño muestral de cada uno de los ensayos (802 y 214, respectivamente) y la duración del catéter (≈150 días y ≈170 horas, respectivamente).

Mok et al (7) y Upadhyay et al (10) también realizaron sus ensayos con la misma dosis de heparina (1 UI/1 ml) y en el mismo tipo de catéteres (VVP) variando la población entre niños (1-10 años) y neonatos, respectivamente y llegando a conclusiones opuestas. Tanto el tamaño muestral como la duración de los catéteres, son distintos siendo superiores en el ensayo de Upadhyay: 60 pacientes en cada grupo frente a los 41 de Mok y una duración de 71,7 horas de media en el grupo de heparina frente a las 35,4 h de Mok.

Por último, se comentan algunos estudios descartados por no cumplir los criterios de inclusión:

- Bertoglio et al (11) subraya el hecho de que la heparina no tiene efecto fibrinolítico por lo que los posibles coágulos que pudieran haberse formado en el catéter no se romperían tras la administración de heparina. Además, el efecto de la heparina es de entre 60-90 minutos, por lo que queda en entredicho la eficacia de dicha acción anticoagulante fuera de ese periodo de tiempo.

- Tanto Kefeli et al (12) como Fujita et al (13) destacan en sus ensayos la importancia de la educación que reciben las enfermeras en cuanto a cuidados de catéteres, pudiendo ser este el motivo por el cual unos catéteres duran más que otros (método pulsátil y técnica de presión positiva).

Por tanto, hay que tener en cuenta todos los factores relacionados con el mantenimiento de un catéter, no sólo el fármaco utilizado como anticoagulante sino también las técnicas realizadas para su cuidado y mantenimiento.

Por todo ello, se recomienda mayor investigación acerca de los beneficios de la heparina como anticoagulante para mantener la permeabilidad de catéteres venosos con tamaños muestrales mayores. Incluso, siendo las dosis de heparina utilizadas en estos estudios tan bajas, otro punto de partida para la investigación podría ser el aumento de dicha dosis hasta concentraciones más eficaces sin que este aumento de concentración cause efectos secundarios relacionados con su administración.

Otras vías de investigación podrían ir encaminadas a seguir estudiando la eficacia de otros fármacos como la taurolidina o el citrato para permeabilizar vías venosas como se menciona en otros estudios descartados para esta revisión.

Una de las principales limitaciones fue la escasez de ensayos clínicos encontrados en las búsquedas, si bien dicha búsqueda pudo verse sesgada por los términos de búsqueda introducidos o por la limitación del idioma (inglés y español).

La mayoría de los estudios muestran que el suero salino es igual de eficaz que dosis bajas de heparina como solución para permeabilizar accesos venosos.

Otra de las posibles limitaciones está relacionada con la variabilidad existente dentro de los 10 ensayos seleccionados para realizar dicha revisión ya que cada uno está realizado en distinto tipo de población (adultos, niños y neonatos), en distinto tipo de catéteres (centrales y periféricos) y con distintas dosis de heparina (concentraciones de entre 0,7 UI/ml hasta 300 UI/3 ml) por lo que la comparación de resultados entre los mismos puede resultar difícil.

CONCLUSIÓN

La mayoría de los estudios muestran que el suero salino es igual de eficaz que dosis bajas de heparina como solución para permeabilizar accesos venosos. Si bien cuatro de los ensayos utilizados en esta revisión demuestran la mayor eficacia de la heparina frente al salino, no existe suficiente evidencia que respalde su uso en el mantenimiento de catéteres venosos, por lo que se recomienda mayor investigación sobre la eficacia de la heparina o sobre fármacos alternativos para permeabilizar catéteres venosos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goossens GA, Jérôme M, Janssens C, Peetermans WE, Fieuws S, Moons P, et al. Comparing normal saline versus diluted heparin to lock non-valved totally implantable venous access devices in cancer patients: a randomised, non-inferiority, open trial. Ann Oncol. 2013 Apr; 24(7): p. 1892-9.
2. Dal Molin A, Clerico M, Baccini M, Guerretta L, Sartorello B, Rasero L. Normal saline versus heparin solution to lock totally implanted venous access devices: results from a multicenter randomized trial. Eur J Oncol Nurs. 2015 Dec; 19(6): p. 638-43.
3. Heidari Gorji M, Rezaei F, Jafari H, Yazdani Chetari J. Comparison of the effects of heparin and 0'9% sodium chloride solutions in maintenance of patency of central venous catheters. Anesth Pain Med. 2015 Apr; 5(2): p. 1-4.
4. de la Torre Montero JC, Montealegre Sanz M. Heparinización versus salinización en catéteres periféricos cortos para extracciones de sangre en ensayos clínicos. Metas de Enferm. 2012 Sep; 15(7): p. 15-8.
5. Bertolino G, Pitassi A, Tinelli C, Staniscia A, Guglielmana B, Scudeller L, et al. Intermittent flushing with heparin versus saline for maintenance of peripheral intravenous catheters in a medical department: a pragmatic cluster-randomized controlled study. Worldviews Evid Based Nurs. 2012 Nov; 9(4): p. 221-6.
6. LeDuc K. Efficacy of normal saline solution versus heparin solution for maintaining patency of peripheral intravenous catheters in children. J Emerg Nurs. 1997 Aug; 23(4): p. 306-9.
7. Mok E, Kwong TK, Chan MF. A randomized controlled trial for maintaining peripheral intravenous lock in children. Int J Nurs Pract. 2007 Jan 22; 13(1): p. 33-45.
8. Arnts IJJ, Heijnen JA, Wilbers HTM, van der Wilt GJ, Groenewoud JMM, Liem KD. Effectiveness of heparin solution versus normal saline in maintaining patency of intravenous locks in neonates: a double blind randomized controlled study. J Adv Nurs. 2011 Dec; 67(12): p. 2677-85.
9. Schultz AA, Drew D, Hewitt H. Comparison of normal saline and heparinized saline for patency of IV locks in neonates. Appl Nurs Res. 2002 Feb; 15(1): p. 28-34.
10. Upadhyay A, Verma KK, Chawla D, Sreenivas V. Heparin for prolonging peripheral intravenous catheter use in neonates: a randomized controlled trial. J Perinatol. 2015 Apr; 35(4): p. 274-7.
11. Bertoglio S, Solari N, Meszaros P, Vassallo F, Bonvento M, Pastorino S, et al. Efficacy of normal saline versus heparinized saline solution for locking catheter of totally implantable long-term central vascular access devices in adult cancer patients. Cancer Nur. 2012 Jul-Aug; 35(4): p. 35-42.
12. Kefeli U, Dane F, Yumuk PF, Karamanoglu A, Iyikesici S, Basaran G, et al. Prolonged interval of prophylactic heparin flushing for maintenance of subcutaneous implanted port care in patients with cancer. Eur J Cancer Care. 2009 Mar; 18(2): p. 191-4.
13. Fujita T, Namiki T, Suzuki T, Yamamoto E. Normal saline flushing for maintenance of peripheral intravenous sites. J Clin Nurs. 2006 Jan; 15(1): p. 103-4.

¿Los inhibidores de la bomba de protones incrementan el riesgo de demencia?

MARTÍN D. GUTERMAN
Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

La demencia es un problema muy común que se observa en los pacientes ancianos. Se estima aproximadamente que en el mundo hay 36 millones de personas con demencia y se espera que esta cifra se duplique para el año 2030 y triplique para el 2050.

Los datos son bastante contundentes y apoyan que no hay asociación entre los inhibidores de la bomba de protones y la demencia.

La exposición a fármacos representa un factor de riesgo en esta patología. Las benzodiacepinas así como los fármacos anticolinérgicos se han vinculado directamente a disfunción cognitiva y tal vez directamente con la demencia. Los inhibidores de la bomba de protones has sido reportados por tener un mecanismo indirecto relacionado con la demencia. La hipótesis, según un modelo animal, sugiere que los inhibidores de la bomba de protones pueden inhibir la degradación de fibras amiloides, particularmente beta-amiloide. También los inhibidores de la bomba de protones pueden inhibir las enzimas lisosomales vacuolares de la microglia, teniendo entonces de este modo dos mecanismos por los cuales se incrementaría el depósito de beta-amiloide.

Recientemente han aparecido dos nuevos estudios que de modo contundente descartan la asociación entre los inhibidores de la bomba de protones y el deterioro cognitivo:

- Uno de ellos, NURSES´ HEALTH STUDY, que incluyó casi 40.000 enfermeras que fueron evaluadas cada dos años desde 1999 a 2013. En unas 14.000 se evaluó la función cognitiva de forma prospectiva a lo largo de dos décadas utilizando un instrumento validado. Los resultados sugieren que no hay deterioro en las funciones cognitivas asociado con el uso, duración o dosis de los inhibidores de la bomba de protones (1).

- El otro, FINISH DATA, que incluyó unos 70.000 pacientes con Alzheimer en Finlandia y se ha publicado recientemente en American Journal of Gastroenterology (2). Informa que después de 3 años de exposición, los resultados concluyen que no hay deterioro cognitivo que relacione la enfermedad de Alzheimer con la exposición a los inhibidores de la bomba de protones.

Afortunadamente, los datos son bastante contundentes y apoyan que no hay asociación entre los inhibidores de la bomba de protones y la demencia, por lo que se debe recomendar a los pacientes ancianos que no abandonen el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones si tienen indicación para tomarlos (3).

BIBLIOGRAFÍA

1. **Lochhead P, Hagan K, Joshi AD, et al. Association between proton pump inhibitor use and cognitive function in women. Gastroenterology. 2017 Jul 17. [Epub ahead of print]**
2. **Taipale H, Tolppanen AM, Tiihonen M, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S. No association between proton pump inhibitor use and risk of Alzheimer's disease. Am J Gastroenterol. 2017 Jul 11. [Epub ahead of print]**
3. **Johnson DA. Are PPIs Linked With Increased Dementia Risk? The Latest Evidence Says No - Medscape - Aug 17, 2017.**

Baricitinib (▼olumiant®) y Tofacitinib (▼xeljanz®): artritis reumatoide

Santiago Cuéllar
Sociedad Española de Farmacología.
santiagocuellarrodriguez@gmail.com

Entre la amplia familia de **proteína cinasas** merece una especial mención en el ámbito de las enfermedades autoinmunes (además de ser dianas farmacológicas antineoplásicas) las **cinasas Janus** (JAK), una familia de la que hasta ahora se han identificado 4 miembros: JAK-1, JAK-2, JAK-3 y TYK-2 (*tyrosine kinase-2*), los cuales se expresan prácticamente en cualquier tipo de célula, excepto JAK-3, que restringido a las células hematopoyéticas. Cada combinación de JAK y/o TYK es modulada por estímulos específicos y ejerce una función diferente sobre la señalización celular. Los dímeros JAK-1/JAK-3, JAK-1/TYK-2, JAK-1/JAK-2 y JAK-2/TYK ejercen diferentes funciones propias de la inmunidad innata y adaptativa, mientras que otros, como el dímero JAK-2/JAK-2, regulan la maduración y la diferenciación de los linajes hematopoyéticos.

La fosforilación de las JAK/TYK induce la fosforilación de los factores de la transcripción (*signal transducers and activators of transcription; STAT*), que se encuentran más abajo en la cascada de señalización que, al ser fosforilados por JAK, se dimerizan y translocan al núcleo donde se unen a los genes diana, aumentando o reprimiendo la transcripción génica y la función celular. La existencia de mutaciones en estas enzimas o de fallos en la señalización se han asociado con el desarrollo de trastornos mieloproliferativos, autoinmunes e inflamatorios, incluyendo la artritis reumaoide; en concreto, se han relacionado determinados genes de receptores, citocinas y enzimas asociados a JAK/TYK con la susceptibilidad a desarrollar alergia y diversas patologías autoinmunes e inflamatorias. Esta vía de señalización es regulada por diversas proteínas, como *suppressors of cytokine signalling* (SOCS), *protein inhibitor of activated* STAT (PIAS) y/o las tirosinas-fosfatasas SHP-1 y 2, que bloquean la unión de las STAT al ADN. Así mismo, esta vía de señalización regula y es regulada por otras vías de señalización, como las cinasas PI3 (PI3K) y MAP (MAPK), y el NF-kB. En la artritis reumatoide se produce una sobreproducción de citocinas proinflamatorias, tales como IL-1, IL6, IL-8, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23 y Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNFα), aunque las JAK no actúan como transductoras de la señal del TNFα, pero sí de muchos otras citocinas proinflamatorias.

El **baricitinib** es un agente inmunosupresor selectivo que actúa específicamente inhibiendo de forma reversible las cinasas Janus (JAK) 1 y 2. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Por su parte, el **tofacitinib** actúa específicamente inhibiendo de forma reversible las cinasas Janus (JAK) 1, 2 y 3, y en menor medida sobre la TYK-2. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento, en combinación con metotrexato, de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a uno más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Puede utilizarse en monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento con éste no sea adecuado. El *baricitinib* es una 10 veces más potente como inhibidor de las JAK-1 y JAK-2 que sobre la TYK-2 y más de 100 sobre la JAK-3, mientras que el *tofacitinib* muestra un grado de selectividad decreciente JAK-3>JAK-1>JAK-2>TYK-2.

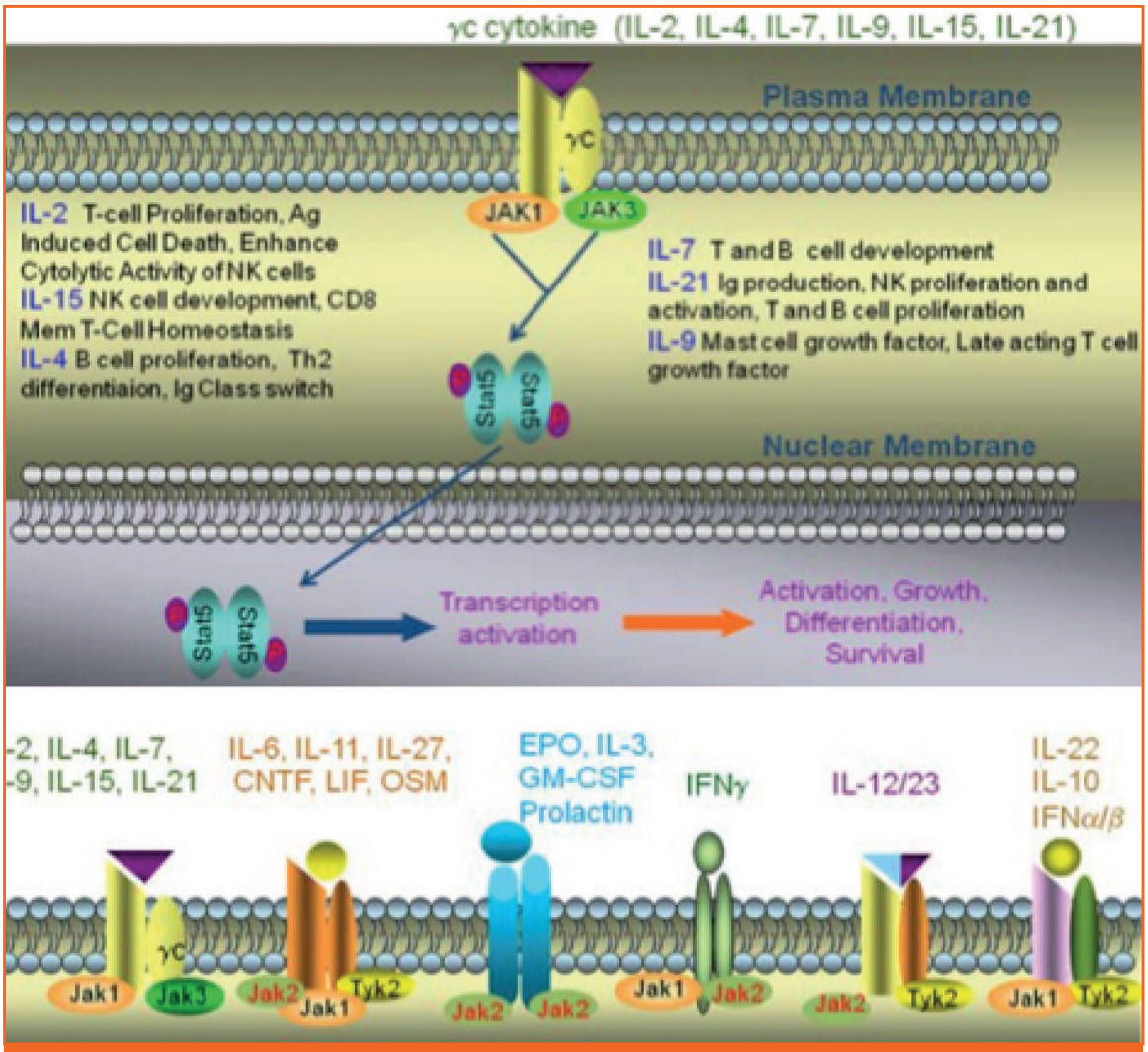


Figura 1. Ag= Antígeno; γc= Cadena gamma común; CNTF= Factor neurotrófico ciliar (Ciliary neurotrophic factor); EPO= Eritropoyetina; GM-CSF= Factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos (Granulocyte/macrophage colony stimulating factor); IFN= Interferón; Ig= Immunoglobulina; IL= Interleucina; JAK= Cinasa Janus; LIF= Factor inhibidor de leucemia (Leukemia inhibitory factor); NK= Células Natural Killer; OSM= Oncostatina M; P= Fosfato; STAT= Transductor de señal y activador de la trascripción (Signal transducer and activator of transcription); TyK= Tirosina cinasa (Tyrosine kinase) (EPAR/EMA).

Cada combinación de JAK y/o TYK es modulada por estímulos específicos y ejerce una función diferente sobre la señalización celular. Los dímeros JAK-1/JAK-3, JAK-1/TYK-2, JAK-1/JAK-2 y JAK-2/TYK ejercen diferentes funciones propias de la inmunidad innata y adaptativa, mientras que otros, como el dímero JAK-2/JAK-2, regulan la maduración y la diferenciación de los linajes hematopoyéticos. La fosforilación de las JAK/TYK induce la fosforilación de los factores de la transcripción (*signal transducers and activators of transcription*; STAT), que se encuentran más abajo en la cascada de señalización que, al ser fosforilados por JAK, se dimerizan y translocan al núcleo donde se unen a los genes diana, aumentando o reprimiendo la transcripción génica y la función celular. La existencia de mutaciones en estas enzimas o de fallos en la señalización se han asociado con el desarrollo de trastornos mieloproliferativos, autoinmunes e inflamatorios, incluyendo la artritis reumatoide; en concreto, se han relacionado determinados genes de receptores, citocinas y enzimas asociados a JAK/TYK con la susceptibilidad a desarrollar alergia y diversas patologías autoinmunes e inflamatorias. Esta vía de señalización es regulada por diversas proteínas, como *suppressors of cytokine signalling* (SOCS), *protein inhibitor of activated* STAT (PIAS) y/o las tirosinas-fosfatasas SHP-1 y 2, que bloquean la unión de las STAT al ADN. Así mismo, esta vía de señalización regula y es re-

gulada por otras vías de señalización, como las cinasas PI3 (PI3K) y MAP (MAPK), y el NF-kB.

En la artritis reumatoide se produce una sobreproducción de citocinas proinflamatorias, tales como IL-1, IL6, IL-8, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23 y Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNFα). Sin embargo, las JAK no actúan como transductoras de la señal del TNFα, por lo que los inhibidores de las JAK actúan vías bioquímicas diferentes de las que emplean los agentes antirreumáticos biológicos anti-TNFα utilizados en artritis reumatoide.

El baricitinib y el tofacitinib están estrechamente relacionado estructural y farmacológicamente con otros miembros de la serie de inhibidores de proteína cinasas y, en particular con ruxolitinib, también inhibidor específico de las cinasas Janus (JAK). Como otros miembros de la serie de inhibidores de proteína cinasas, estos fármacos son el resultado de la optimización funcional mediante modelización molecular a partir de una serie de 2-*fenilaminopirimidinas*, de donde surgió el imatinib, cabeza de serie del grupo. En cualquier caso, todos ellos guardan – en mayor o menor grado – una familiaridad química con la molécula de ATP (o, en su caso, con la de GTP, como sucede en las cinasas MAPK), con la que compiten para provocar el bloqueo de la cinasa correspondiente.

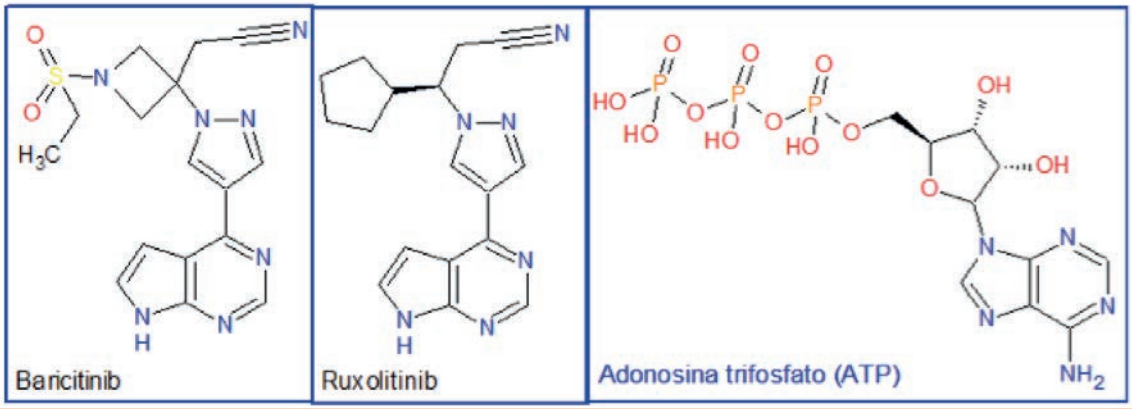
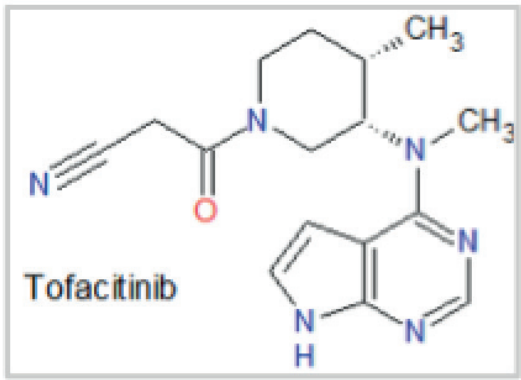


Figura 2.

Figura 3.



La eficacia y la seguridad clínicas del **baricitinib** han sido adecuadamente contrastadas en las indicaciones autorizadas mediante cuatro ensayos clínicos principales – pivotales – de fase 3 (confirmatorios de eficacia y seguridad), aleatorizados, multicéntricos, doblemente ciegos y controlados con placebo y comparadores activos (metotrexato, adalimumab), en pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave, correspondientes a tres tipos diferentes: no tratados previamente con DMARD (terapia de primera línea), no respondedores o intolerantes a DMARD (segunda línea) y no respondedores a medicamentos biológicos antirreumáticos (tercera línea). Dos de los estudios tuvieron una duración de un año (52 semanas) y los otros dos de seis meses (24 semanas). En todos los estudios se

empleó la misma posología de baricitinib (4 mg/24 h, oral), aunque los dos estudios más cortos también emplearon la de 2 mg/kg.

En el caso del **tofacitinib** se dispone de seis ensayos clínicos pivotales de fase, aleatorizados, multicéntricos, doblemente ciegos y controlados con placebo y comparadores activos (metotrexato, adalimumab), en pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave, correspondientes a tres tipos diferentes: no tratados previamente con DMARD (terapia de primera línea), no respondedores o intolerantes a DMARD (segunda línea) y no respondedores a medicamentos biológicos antirreumáticos (tercera línea). Dos de los estudios tuvieron una duración de dos años, otros dos de un año (52 semanas) y los otros dos de seis meses (24 semanas). En todos los estudios se compararon las dos posologías de tofacitinib (5 o 10 mg/12 h, oral) con placebo o, en su caso, con metotrexato. Los pacientes tratados con placebo fueron reasignados a tofacitinib 5 o 10 mg/12 h al cabo de 12 semanas (3 meses) en los dos estudios a seis meses (24 semanas), y al cabo de seis meses (o a los tres meses en caso de no alcanzar el ACR20 y experimentar dolor e inflamación articular).

Como variable clínica principal de eficacia se utilizó en la mayoría de los estudios principales el porcentaje de pacientes que alcanzaron la **ACR20**[1] a las 12 semanas. Como variables secundarias de eficacia también se determinaron las **ACR50** y **ACR70**, a 12, 24, 52 (baritinib) y 104 (tofacitinib) semanas, así como la variación media de la **HAD-QI**[2] (Health Assessment Questionnaire-Disability Index, de funcionalidad física), de la **mTSS** (van der Heijde Modified Total Sharp Score; de progresión de la alteración estructural derterminada radiográficamente), de la **DAS28**[3] (tanto con proteína C reactiva, **DAS28-hsCRP**, como con velocidad de sedimentación, **DAS28-ESR**), y el **SDAI**[4], un indicador de baja actividad y remisión de la enfermedad.

Los datos clínicos fundamentales del **baricitinib** indican que es eficaz por vía oral en dosis de 2 y 4 mg/24 h para reducir la actividad de la artritis reumatoide de moderada a grave, en términos clínicamente significativos, aunque – como ha enfatizado la EMA – la variable principal de eficacia utilizada en los cuatro estudios (ACR20 a las 12 semanas) es un parámetro poco exigente, ya que supone apenas una mejora del 20% en los signos y síntomas; no obstante, cabe indicar que, junto con esta variable, se han registrado otras variables, como la ACR50 y ACR70, a 12, 24 y 52 semanas, amén de otros parámetros relativos a la evolución del daño estructural contrastada radiológicamente, la mejoría de la función física, fatiga, rigidez matutina y otros parámetros relativos a la calidad de vida y del control antiartrítico, cuyos valores son coherentes con la variable primaria.
La monoterapia con baricitinib fue superior a la metotrexato en 20 puntos porcentuales (ACR20/12 semanas) en pacientes no tratados previamente con ningún agente modificador de la enfermedad (DMARD), aunque quizá la monoterapia con metotrexato en este tipo de pacientes no es la más idónea; por otro lado, desde el punto de vista de progresión radiológica del daño articular, sola la combinación de baricitinib y metotrexato fue superior al metotrexato solo. En cualquier caso, los efectos favorables parecen mantenerse durante un año de tratamiento. En pacientes refractarios o intolerantes a los DMARD convencionales, el baricitinib mostró puntuaciones algo mejores con adalimumab en la mayoría de los parámetros y no inferior a éste en la progresión radiológica. Tanto las dosis de 4 mg como de 2 mg de baricitinib fueron claramente superiores al placebo en todas las variables clínicas consideradas (en torno a 15-20 puntos porcentuales de diferencia), tanto a 12 como a 24 semanas; en general, la dosis de 4 mg fue algo más eficaz – al menos en algunos parámetros clínicos – que la de 2 mg.

Por su parte, los datos clínicos del **tofacitinib** indican que es eficaz por vía oral en dosis de 5 y 10 mg/12 h para reducir la actividad de la artritis reumatoide de moderada a grave, en términos clínicamente significativos, aunque – como ha enfatizado la EMA – la variable principal de eficacia utilizada en los cinco de los seis estudios (ACR20 a las 12 semanas) es un parámetro poco exigente, ya que supone apenas una mejora del 20% en los signos y síntomas; no obstante, cabe indicar que, junto con esta variable, se han registrado otras

variables, como la ACR50 y ACR70, a 12, 24, 52 y 104 semanas, amén de otros parámetros relativos a la evolución del daño estructural contrastada radiológicamente, la mejoría de la función física, fatiga, rigidez matutina y otros parámetros relativos a la calidad de vida y del control antiartrítico, cuyos valores son coherentes con la variable primaria.

El tofacitinib fue superior placebo en 25-40 puntos porcentuales en ACR20, tanto en monoterapia como asociado a otros DMARD, incluyendo metotrexato, tanto sobre pacientes no tratados previamente con ningún DMARD, como en los tratados, incluyendo agentes anti-TNF. Esta superioridad se correspondió también con parámetros más exigentes, como ACR70 a 6 y 12 meses, con diferencias estadísticamente significativas de 10-20 puntos porcentuales sobre el placebo, y también sobre metotrexato en pacientes no tratados previamente con éste. Los resultados fueron similares a los encontrados con adalimumab (40 mg/2 sem, sc) en pacientes insatisfactoriamente tratados con metotrexato.

Desde el punto de vista de la seguridad de ambos medicamentos, el principal aspecto a considerar es un ligero incremento de la tasa de infecciones del tracto respiratorio superior y de herpes zóster con respecto a metotrexato y adalimumab, aunque en alguno de los estudios la incidencia fue prácticamente igual.

En resumen, baricitinib y tofacitinib han mostrado producir una respuesta clínica relevante y persistente en el tiempo en una población representativa de la diversidad de los pacientes con artritis reumatoide. En este sentido, cabe indicar que en aquellos en los que no se consigue una respuesta satisfactoria con DMARD convencionales (metotrexato, penicilamina, etc.), actualmente no hay disponible ningún tratamiento oral y que los DMARD biológicos (anti-TNF, etc.) presentan algunas limitaciones como la formación de anticuerpos neutralizantes y el riesgo de reacciones alérgicas (en especial, para aquellos que se administran por vía IV). Aunque baricitinib y tofacitinib han sido asociado con un leve incremento de la incidencia de herpes zóster en relación lo observado con la mayoría de los DMARD biológicos, debe tenerse en cuenta que los anti-TNF se han asociado a un incremento del riego de tuberculosis diseminada y el rituximab lo ha sido con la PML (leucoencefalopatía multifocal pregresiva), algo que no ha sido observado con baricitinib y tofacitinib. Por otro lado, la menor persistencia de estos últimos en el organismo, en relación con los DMARD biológicos, permite una más rápida resolución de los efectos adversos y un más fácil afrontamiento de estos.

El baricitinib y el tofacitinib son los primeros inhibidores de tirosina cinasas autorizados para la artritis reumatoide, ampliando las opciones terapéuticas disponibles para pacientes con respuesta insatisfactoria o intolerantes a los DMARD convencionales o biológicos. Aunque la respuesta clínica no puede ser considerada espectacular, sí resulta clínicamente relevante y les faculta como una opción terapéuticamente útil, a lo que cabe acompañar por la cómoda y segura administración oral, y un perfil toxicológico aceptable. Por este motivo, consideramos que constituyen una innovación en este campo, en el que no se había producido ninguna novedad en los últimos siete años. Y ello ha sido objeto de consideración para actualizar las guías clínicas internacionales de la artritis reumatoide.

El Grupo de Trabajo de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) recomienda como primera estrategia metotrexato (ajuste rápido a 25 mg/semana) más corticosteroides a corto plazo, con el objetivo de mejorar >50% dentro de los tres primeros 3 y remisión dentro de los 6 meses. Si esto falla, se recomienda la estratificación; sin marcadores pronósticos desfavorables, se sugiere cambiar a – o añadir – otros DMARD convencionales (más corticosteroides a corto plazo). En presencia de marcadores pronósticos desfavorables (autoanticuerpos, alta actividad de la enfermedad, erosión precoz, fallo de varios DMARD convencionales), cualquier DMARD biológico o inhibidor de JAK debería añadirse al DMARD convencional utilizado. Si esto falla, se recomienda cualquier otro DMARD biológico o inhibidor de JAK. Si un paciente está en remisión sostenida, puede utilizarse un DMARD biológico de forma crónica (*Smolen*, 2017).

1. La puntuación ACR (American College of Rheumatology) es el criterio de eficacia de la respuesta clínica más relevante en la artritis reumatoide y consiste en un cuestionario que permite el registro y la valoración de hasta siete componentes del cuadro artrítico: recuento de articulaciones dolorosas ("con sensibilidad") e inflamadas, valoración global del dolor y de la actividad de la enfermedad por el propio paciente, valoración de actividad de la enfermedad por el reumatólogo, y valoración de la funcionalidad física por el paciente y por el reumatólogo. Las definiciones de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 corresponden, respectivamente a mejorías del 20%, 50% y 70% en los índices de articulaciones dolorosas e inflamadas, así como en al menos tres de los otros cinco índices del cuestionario.

2. La diferencia mínima considerada como clínicamente significativa es de al menos 0,30 puntos.

3. La puntuación DAS28 está formada por la cuantificación de cuatro variables: dolor e inflamación en 28 articulaciones, valor de la velocidad de sedimentación (ESR) de los glóbulos rojos o de la proteína C reactiva, (RCP) y la valoración global del paciente sobre su estado de salud. Por debajo de 2,5 puntos se considera que la enfermedad está en remisión, de 2,5 a 3,1 es de baja actividad, de 3,2 a 5,1 es moderada y más de 5,1 supone gravedad.

4. Una puntuación de SFAI inferior a 3,4 es considerada como remisión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al C; ORAL Step investigators. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. Lancet. 2013; 381(9865): 451-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X.
2. Cuéllar Rodríguez S. Baricitinib (Olumiant®) y tofacitinib (Xeljanz®) en artritis reumatoide. Panorama Actual Med 2017; 41(407): 825-40.
3. Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, Greenwald M, Drescher E, Liu J, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. Ann Rheum Dis. 2017; 76(1): 88-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210094.
4. European Medicines Agency (EMA). Baricitinib®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/13493/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004085/WC500223725.pdf
5. European Medicines Agency (EMA). Xeljanz®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/CHMP/853224/2016; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004214/WC500224913.pdf
6. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al; ORAL Solo Investigators. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2012; 367(6): 495-507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071.
7. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. Arthritis Rheumatol. 2017; 69(3): 506-17. doi: 10.1002/art.39953.
8. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2016; 374(13): 1243-52. doi: 10.1056/NEJMoa1507247.
9. Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, Schlichting DE, Beattie SD, Berclaz PY, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. Ann Rheum Dis. 2015; 74(2): 333-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206478.
10. Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2013; 159(4): 253-61. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006.
11. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al; ORAL Start Investigators. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2014; 370(25): 2377-86. doi: 10.1056/NEJMoa1310476.
12. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017; 76(6): 960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
13. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al; ORAL Scan Investigators. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. Arthritis Rheum. 2013; 65(3): 559-70. doi: 10.1002/art.37816.
14. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Meijide JA, Wagner S, et al; ORAL Standard Investigators. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2012; 367(6): 508-19. doi: 10.1056/NEJMoa1112072.

Serrano Benavente Rosa Ana[1], Pérez Ruiz Ana[1], Martín Aurioles Esther[2]. [1]UGC Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Comarcal de la Axarquía. Vélez-Málaga. Málaga. [2]UGC La Roca, Distrito Sanitario Málaga-Guadalhorce. Málaga

Enteropatía Sprue-Like por Olmesartan

HISTORIA CLÍNICA:

Anamnesis:
Mujer de 75 años sin alergias medicamentosas conocidas. Hipertensión arterial esencial de un año de evolución. No diabetes mellitus ni dislipemia. No cardiopatía ni enfermedad pulmonar. Glaucoma. Vitíligo. Intervenciones quirúrgicas: Histerectomía total con doble anexectomía. En tratamiento con olmesartán 40 mg 1 comp./24 h, furosemida 40 mg ½ comp. en desayuno si edemas, latanaprost 50 mcg/ml 1 gota/ en cada ojo/ 24h. No hábitos tóxicos.

Acude al servicio de urgencias por síndrome diarreico acuoso sin productos patológicos con 2-3 deposiciones al día que no respetan el sueño, junto a perdida de 15 kg de peso de 6 meses de evolución. Dolorimiento difuso abdominal asociado. No nauseas ni vómitos. No fiebre. Astenia y debilidad en la última semana.

Exploración física:
TA: 100/60 mmHg, FC: 70 lpm, SatO2: 97%. FR: 18 rpm. Afebril. Regular estado general, consciente. Bien perfundida. Sequedad de piel y mucosas. Eupnéica. Palidez cutánea. Vitíligo.
Cabeza y cuello: No ingurgitación yugular, Carótidas simétricas y palpables. No adenopatías. No bocio. No signos meníngeos
Exploración neurológica sin focalidad
Auscultación cardiopulmonar: tonos rítmicos sin soplos a 70 lpm. Murmullo vesicular conservado sin ruidos patológicos.
Abdomen: blando y depresible, no masas ni megalias, leve dolorimiento difuso, peristaltismo aumentado, pulsos femorales simétricos palpables, puño percusión renal negativa.
Extremidades: no edemas, no signos de trombosis venosa profunda, pulsos simétricos palpables.

Pruebas complementarias:
ECG: Ritmo sinusal a 70 lpm, eje normal, Bloqueo incompleto de rama derecha.
Analítica: Glucosa 105 mg/dl, creatinina 3,4 mg/dl, sodio 138 mEq/L, potasio 2,5 mEq/L, calcio 8,6 mEq/L, ALT 62 U/L, AST 54 U/L, GGT 26 U/L, Hierro 131 mcg/dL, Ferritina 323 ng/mL, TSH: 2,93 mcg/dL, Cortisol 9,7 mcg/dL. Proteinograma normal. ANCA, ANA, Anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomisio negativos. Hemograma: Hb 9,4 g/dL, VCM 70, Leucocitos 7720 (formula normal), Plaquetas 413000/mcL. Coagulación normal. Estudio heces (coprocultivo, parásitos, digestión) negativos.
Rx tórax: ICT normal, no condensación, ni derrame.
Rx abdomen simple: luminograma inespecífico, no signos obstructivos.
TC abdominal y tránsito baritado intestinal: sin alteraciones significativas.
Colonoscopia: mucosa cuarteada en recto-sigma con exudado blanquecino; el estudio histológico identificó aplanamiento de vellosidades con atrofia moderada-grave, hiperplasia de criptas y linfocitosis intraepitelial T.

DIAGNÓSTICO FINAL

Enteropatía sprue-like por olmesartán.

EVOLUCIÓN

Durante el ingreso en planta de Medicina interna se instauró tratamiento con sueroterapia y cloruro potásico para corrección de la hipopotasemia. Se inició dieta sin gluten las primeras 2 semanas, ante los resultados de la biopsia, sin mejoría clínica evidente, continuando con el síndrome diarreico. Ante la escasa mejoría se reinstauró una dieta normal y se

suspendió el tratamiento con olmesartán ante la sospecha del origen de medicamentoso. Tras 3 semanas sin tratamiento la paciente quedó asintomática con normalización analítica. Seis meses más tarde la paciente permanece completamente asintomática.

DISCUSIÓN

El Olmesartán es un fármaco que bloquea los receptores de la angiotensina II (ARA II) y está aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial. La enteropatía sprue-like solo ha sido detectada con olmesartán y no con los otros medicamentos pertenecientes a los ARA-II. El 3 de julio de 2013, la FDA advirtió que el medicamento para la hipertensión arterial olmesartán medoxomil, se asociaba con problemas intestinales conocidos como enteropatía sprue-like , y la agencia aprobó los cambios en la ficha técnica de este medicamento que mencionaba esta reacción adversa.

La enteropatía por olmesartán es una entidad rara pero grave, probablemente poco conocida y, por ello, infradiagnosticada. Tal y como comprobamos en el presente caso diagnosticado en nuestro centro, así como en la revisión de la literatura médica publicada hasta la fecha, es una reacción adversa del olmesartán que cursa con una diarrea crónica que aparece meses o incluso años después de iniciar el tratamiento con olmesartán (en nuestro caso a los 6 meses), asociada a importante pérdida de peso. El sexo, edad, dosis y duración del tratamiento no parecen relacionarse con el desarrollo de la enfermedad.

Los hallazgos histológicos se presentan fundamentalmente en el duodeno, con atrofia de las vellosidades, pero también en el colon y otros órganos digestivos, son indistinguibles de enteropatía sensible al gluten. La mayoría de pacientes se diagnostican erróneamente de enfermedad celiaca. No obstante, la determinación de anticuerpos-antitransglutaminasa y la dosificación de inmunoglobulinas son normales. Sorprendentemente, la incidencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 es mayor en pacientes con enteropatía asociada al olmesartán que en la población general, no descartándose una susceptibilidad genética. En el estudio histopatológico el hallazgo más habitual es la linfocitosis intraepitelial, distintos grados de atrofia de las vellosidades intestinales y engrosamiento de la membrana basal subepitelial.

La retirada del fármaco produce una mejoría clínica en semanas, e incluso la normalización histológica de la mucosa intestinal, si bien esta no es necesaria para confirmar el diagnóstico. Por todo ello, es muy importante que se incluya el tratamiento crónico con olmesartán en el diagnóstico diferencial de la diarrea crónica inexplicada y la atrofia de vellosidades intestinales refractaria a la dieta sin gluten.

Desde el 2 de enero de 2017 el olmesartán se ha excluido de la financiación en Francia. En España la AEMPS no ha publicado ninguna alerta sobre el olmesartan aunque en la ficha técnica de este principio activo sí que figuran el efecto adverso anteriormente mencionados.

CONCLUSIÓN

La comunicación de este caso refuerza la necesidad de tener en cuenta esta patología en pacientes con diarrea crónica y pérdida de peso en tratamiento con olmesartan; ya que se trata de una patología infradiagnosticada con pocos casos descritos en la literatura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dreifuss SE, Tomizawa Y, Farber NJ, Davison JM, Sohnen AE Spruelike enteropathy associated with olmesartan: An unusual case of severe diarrhea. Case Rep Gastrointest Med. 2013; 2013: 618071
2. Stanich PP, Yearsley M, Meyer MM. Olmesartan-associated sprue-like enteropathy. J Clin Gastroenterol., 2013; 47: 894-895
3. Téllez Villajos L, Crespo Pérez L, Cano Ruiz A, et al. Enteropatía por olmesartán. Med Clin (Barc) 2015;144:140-1
4. Téllez Villajos L, Crespo Pérez L, Cano Ruiz A. Atrofia vellositaria sin enfermedad celiaca: ¿un nuevo síndrome o más confusión? Med Clin (Barc) 2015;144:121-5
5. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. Mayo Clin Proc 2012;87:732-8.
6. DeGaetani M, Tennyson CA, Lebwohl B, et al. Villous atrophy and negative celiac serology: A diagnostic and therapeutic dilemma. Am J Gastroenterol 2013;108:647-53.

¿Posible disminución del glaucoma con nicotinamida?

Previniendo la disfunción mitocondrial, se produce un efecto positivo en el estado energético de las células ganglionares retinianas, evitando su muerte sin producir efectos adversos.

Coordinado por:
Dr. Cristóbal de los Ríos
Instituto Teófilo Hernando
Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UAM.c.e.:
cristobal.delosrios@inv.uam.es

La neuropatía óptica glaucomatosa o glaucoma es la forma más común de neurodegeneración que implica al sistema nervioso central. Las células ganglionares retinianas, residen en la retina interna, intermediarias entre los fotorreceptores de la capa externa de la retina y el cerebro, son las encargadas de transmitir la información visual al córtex visual. Son las que se encuentran dañadas en el glaucoma, que supone la principal causa de pérdida de visión en todo el mundo.

Durante 150 años, el único tratamiento probado para el glaucoma ha sido la reducción de la presión intraocular tanto con fármacos como por aproximaciones quirúrgicas. En la actualidad, las investigaciones en este campo tratan de averiguar las dianas terapéuticas abordables para la protección neuronal. Desafortunadamente, muchos de los fármacos diseñados para ello han fallado en ensayos preclínicos.

Siendo necesarios más estudios en este ámbito, Williams y colaboradores han publicado recientemente sus investigaciones sobre la disfunción mitocondrial en un modelo murino de glaucoma. Usando técnicas de secuenciación de ARN han identificado anormalidades transcriptómicas en las células ganglionares retinianas de animales con elevada presión intraocular que resultan indistinguibles fenotípicamente en comparación con los animales control. Han observado una expresión diferente de genes implicados en la disfunción mitocondrial, así como menor número de crestas mitocondriales, lo que sugiere menores niveles de fosforilación oxidativa. Además, han demostrado que hay menores niveles del dinucleótido de nicotinamida adenina retinal (NAD), tal y como ocurre en el envejecimiento, y glutatión. Estos cambios moleculares preceden a la neurodegeneración. Los investigadores proponen que las diferencias en la expresión génica y en los niveles totales de NAD afectan a la función de las células ganglionares retinianas, en parte limitando la energía producida por las neuronas. Aunque la disminución de NAD no deriva en muerte celular, puede desestabilizar el metabolismo en periodos de estrés debido al aumento de presión intraocular y, combinado con la disminución de NAD en el envejecimiento normal, tiene efectos negativos en la función mitocondrial. Esto genera un aumento en el metabolismo de los ácidos grasos y de generación de radicales libres que conlleva finalmente a la muerte de las células ganglionares.

Para comprobar esta hipótesis, los investigadores suplementaron la dieta murina con nicotinamida para promover la producción celular de energía. Con la dosis oral más baja probada (equivalente a 2,5 g para una persona de 60 kg), la nicotinamida previno la pérdida de estructura y función de las células ganglionares retinianas aunque no disminuyó la presión intraocular. En una aproximación alternativa, inyectando intravítreamente un gen codificante para una enzima que produce NAD+, protegió el 70% de los ratones del daño del glaucoma durante 12 meses. No obstante, la combinación de la terapia génica y un tratamiento de nicotinamida proporciona una protección más alta que por separado. Por tanto se propone que mejorando la disfunción mitocondrial, se produce un efecto positivo en el estado energético de las células ganglionares retinianas evitando su muerte sin producir efectos adversos.

Con todo, la cuestión de si el glaucoma puede ser retrasado o posiblemente prevenido mediante suplementación dietética con nicotinamida, requiere un estudio más cuidadoso en humanos.

Sheila Abril
Instituto Teófilo Hernando
Universidad Autónoma de Madrid

El aclaramiento local de células senescentes atenúa el desarrollo de osteoartritis post-traumática

Las células senescentes (SnCs) se acumulan en muchos tejidos de vertebrados con la edad y contribuyen al desarrollo de patologías relacionadas con el envejecimiento, presumiblemente mediante la secreción de diversos factores. Así, la eliminación de dichas células retrasa varias patologías y aumenta la esperanza de vida sana.

El envejecimiento, así como los traumatismos, son factores de riesgo para el desarrollo de la osteoartritis (OA), una enfermedad crónica caracterizada por la degeneración del cartílago articular que conduce al dolor y a la discapacidad física. Condrocitos senescentes se encuentran en el tejido cartilaginoso aislado de pacientes sometidos a cirugía de reemplazo articular. Sin embargo, se desconoce su papel en la patogénesis de la enfermedad.

La administración del compuesto UBX0101 produce una eliminación de células senescentes que aparecen tras una lesión articular, reduciendo así el dolor y favoreciendo un ambiente procondrogénico.

Recientemente, H. Elisseff y colaboradores han estudiado el papel causal que podrían desempeñar las SnCs en la enfermedad osteoartrítica. Para ello utilizaron ratones transgénicos p16-3MR, que expresan el biomarcador de SnCs INK4, lo que permite monitorizar por luminiscencia SnCs y eliminarlas selectivamente. Estos ratones fueron sometidos a una transección del ligamento cruzado anterior. En primer lugar, gracias a técnicas de inmunotinción, se encontró que después de la cirugía las SnCs se acumulaban en el cartílago articular y sinovial. La localización de estas células tenía lugar en la capa superficial del cartílago, donde tiene particular relevancia la regeneración del tejido. Por otro lado, los casos más graves de OA se registraron en los animales más envejecidos, lo que demuestra el impacto sinérgico de la edad y el trauma en la patogénesis de la OA.

A continuación, los autores comprobaron como la administración postquirúrgica a estos ratones de una molécula senolítica, UBX0101, capaz de eliminar selectivamente SnCs, producía una reducción del desarrollo de la OA post-traumática, mitigando el dolor y aumentando el desarrollo del cartílago. Asimismo, dicha inyección intraarticular del compuesto UBX0101 producía también un ambiente procondrogénico en ratones jóvenes, indicador de crecimiento de cartílago nuevo. Los mismos resultados fueron observados previamente por estos investigadores cuando se procedió a la eliminación selectiva de las SnCs mediante ganciclovir en ratones transgénicos.

Por último, el grupo de H. Elissef observó como la eliminación selectiva de las SnCs de cultivos *in vitro* de condrocitos aislados de pacientes con OA sometidos a reemplazo total de rodilla, provocó una disminución de la expresión de marcadores senescentes e inflamatorios al mismo tiempo que aumentó la expresión de proteínas de matriz extracelular de tejido de cartílago.

En conclusión, estos hallazgos aportan nuevas perspectivas para el uso de SnCs como una diana terapéutica para el tratamiento de la enfermedad articular degenerativa relacionada con la edad.

Raquel López Arribas
Instituto Teófilo Hernando
Universidad Autónoma de Madrid

Reduciendo grasa y construyendo hueso

El bloqueo de la señalización mediada por la hormona FSH podría reducir la osteoporosis y la acumulación de grasa que se producen durante la menopausia.

La menopausia, durante la cual se produce una reducción de la masa ósea y un aumento de la grasa corporal, se caracteriza por una elevación de los niveles de la hormona folículo-estimulante (FSH) y una menor producción de estrógenos por los ovarios. En un contexto en el que los tratamientos existentes para la obesidad y la osteoporosis presentan efectos secundarios que limitan su uso, Zaidi y colaboradores han publicado en Nature recientemente que un anticuerpo policlonal contra FSH previene al mismo tiempo la pérdida ósea y la acumulación de grasa en ratones. Previamente, este anticuerpo, específico de la subunidad β de FSH (FSHβ), demostró inhibir la pérdida ósea en ratones sometidos a ovariectomía, por lo que Zaidi y su grupo quisieron determinar si el bloqueo de FSH podría también reducir el incremento de la grasa corporal.

En primer lugar, los investigadores estudiaron los efectos del anticuerpo en ratones, tanto machos como hembras, alimentados con una dieta alta en grasas. A pesar de que todos los ratones presentaron un aumento de peso similar, los tratados con el anticuerpo mostraron una reducción en la grasa corporal y un aumento del ratio masa magra/masa total, además de un incremento en la densidad ósea. En otro modelo, consistente en ratones sometidos a ovariectomía, el tratamiento con el anticuerpo anti FSHβ redujo la masa grasa y aumentó el ratio masa magra:masa total, tanto en el grupo ovariectomizado como en el control. Este fenotipo también fue observado en ratones deficientes en el receptor de FSH, lo que otorgaría a esta hormona un papel central en la regulación de la grasa corporal.

Desde el punto de vista del mecanismo, estos investigadores observaron que el anticuerpo anti-FSHβ induce la conversión del tejido adiposo blanco (TAB) en marrón (TAM) y activa la termogénesis en el TAM ya existente. Además, aumentó notablemente los niveles de la proteína desacoplante 1 (UCP1), tanto en TAB como en TAM, lo cual iba acompañado de una mayor expresión de los genes implicados en la termogénesis en el TAM.

Los resultados obtenidos por Zaidi y colaboradores indican que el bloqueo de la señalización de FSH podría ser una diana de utilidad para el tratamiento de la osteoporosis y del aumento de la grasa corporal, que concurren en la mujer durante la etapa post-menopáusica, una aplicación que incluso podría extenderse al tratamiento de la obesidad.

Isabel María Gameiro Ros
Instituto Teófilo Hernando
Universidad Autónoma de Madrid

NILVAD: Un nuevo ensayo de fase III para el tratamiento del Alzheimer

La demencia y su causa más común, la enfermedad de Alzheimer (EA), a la que se atribuyen entre el 60%-80% de los casos, representan hoy día uno de los mayores retos globales en salud. Aún a pesar de esto, la situación actual de los ensayos clínicos dirigidos al descubrimiento de nuevos fármacos para el tratamiento de la EA resulta decepcionante. En la última década, solo cinco fármacos con una eficacia modesta se han aprobado para el tratamiento sintomático de la EA (tacrina, donepezil, rivastigmina, galantamina), el último de ellos en 2003 (memantina), y desde entonces son más de 200 fármacos los que no han logrado superar las tres fases del desarrollo clínico[1].

Los datos clínicos preliminares indican que el nivaldipino es seguro y bien tolerado por los pacientes de EA[7].

En este contexto, a comienzos del año 2013 se inició a nivel europeo un ensayo clínico multicéntrico en fase III (Trial registration number: 2012-002764-27) para investigar la eficacia y seguridad del nilvadipino; que es un principio activo ya autorizado en algunos países de la Comunidad Económica Europea como por ejemplo Irlanda, para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial (Nivadil®). El objetivo por tanto del ensayo es el reposicionamiento terapéutico con una nueva indicación para tratamiento potencialmente modificador del curso de la EA de leve a moderada[2,3].

Éste fármaco reduce la acumulación de Aβ en el cerebro, mediante la alteración de su producción cerebral y mediante la depuración del mismo a través de la barrera hematoencefálica.

El nilvadipino es una dihidropiridina (DHP) perteneciente a una clase de medicamentos indicados para reducir la presión arterial, por bloquear los canales de calcio voltaje dependientes (CCVD) del subtipo L (Cav 1.2)[4]. Sin embargo, investigaciones recientes han puesto de relieve otras propiedades farmacológicas de ciertos antagonistas de CCVD, entre los que se incluye el nilvadipino[5,6]. Estas nuevas indicaciones se centran sobre su posible capacidad neuroprotectora, no sólo frente a la demencia asociada al accidente cerebrovascular, sino también de forma independiente frente a la EA[2].

Hasta la fecha, los datos clínicos preliminares indican que el nivaldipino es seguro y bien tolerado por los pacientes de EA[7]. Además, sugieren que podría tener efectos beneficiosos sobre la función cognitiva, puesto que ha demostrado reducir la incidencia de EA y estabilizar el deterioro cognitivo en pacientes hipertensos con un grado de demencia leve[5]. No obstante, lo interesante es que este potencial efecto no está relacionado con su función antihipertensiva, sino más bien con un mecanismo anti-β-amiloide (Aβ). Éste fármaco reduce la acumulación de Aβ en el cerebro, mediante la alteración de su producción cerebral y mediante la depuración del mismo a través de la barrera hematoencefálica. Además de estas propiedades farmacológicas, ensayadas en modelos animales de Alzheimer[6], el nilvadipino ha demostrado su eficacia frente a una amplia gama de mecanismos patológicos que acontecen en la EA, incluyendo la fosforilación τ, la reducción del flujo sanguíneo cerebral y la neuroinflamación[2].

En definitiva, el estudio (NILVAD) se basa en las investigaciones preliminares acerca del potencial del nilvadipino para el tratamiento de la EA. Tal y como fue publicado en BMJ Open (2014), el estudio NILVAD se realizó en 500 pacientes con EA de gravedad leve a moderada. El objetivo primario era examinar el efecto de este medicamento en comparación con placebo sobre la tasa de deterioro de la memoria y la cognición durante un periodo de administración del fármaco de 18 meses. De tener éxito este ensayo (A European multicentre double-blind placebo-controlled phase III trial of nilvadipine in mild-to-moderate Alzheimer's disease), completado recientemente en 2017, representaría un avance en el tratamiento de los pacientes de Alzheimer y tendría un importante impacto en los costes sobre la salud y asistencia social asociados a este trastorno neurodegenerativo a nivel europeo[2].

Nuria Cano Adamuz
Instituto Teófilo Hernando
Universidad Autónoma de Madrid

Referencias

[1] *Gustavsson, A. et al. (2017). Alzheimer's & Dementia. 13:312–321.*

[2] *Lawlor, B. et al. (2014). BMJ Open. 4:e006364.*

[3] *Meulenbroek, O. et al. (2016). BMJ Open. 6:e011584.*

[4] *Cho, H. et al. (1989). J Med Chem. 32: 2399–2406.*

[5] *Hanyu, H. et al. (2007). Dialogues in Clin Neurosci. 11:1264–1266.*

[6] *Paris, D. et al. (2011). Mol Med. 17:1.*

[7] *Kennelly, S. P. et al. (2011). Int J Geriatr Psychiatry. 26:1038–1045.*

HIDROFEROL 0,266 mg, 10 ampollas bebibles (calcifediol)

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.

CARACTERÍSTICAS DE LOS ERRORES

En el año 2015 se elaboró una Hoja de Recomendaciones a Profesionales donde se informaba de varios errores de medicación con consecuencias para el paciente, que coincidían en el origen (administración incorrecta de la dosis por parte del paciente). A pesar de las Recomendaciones difundidas, el error se sigue produciendo y durante este año 2017 (enero a 15 de julio), hemos tenido conocimiento de 14 errores de medicación. Las causas, en un 50% de los casos, fueron los problemas en la interpretación de la prescripción: ambigua, ilegible, uso de abreviaturas. El paciente, por error, se administra la medicación a diario cuando la pauta debía ser discontinua (71% de los casos, n=14) y en dos casos hubo consecuencias para el paciente.

Posología y forma de administración:

- Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una ampolla bebible (0,266 mg de calcifediol) cada 5-6 días.
- Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una ampolla bebible de 0,266 mg de calcifediol al mes.

ERRORES DE MEDICACIÓN CON DAÑO:

Caso 1.- Paciente con diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia renal crónica estadio III e hipovitaminosis D. Se prescribe Hidroferol con la intención de pautar 1 vial cada 7 días. Por error, al prescribir en receta informatizada, se le entrega pauta de 1 vial cada 7 horas. Tres meses mas tarde se automedica con Enantyum® (por lumbalgia) y, en control analítico posterior, se detecta hipercalcemia grave e insuficiencia renal agudizada. Requirió hospitalización y seguimiento posterior.

Caso 2.- Paciente al que se le prescribe calcifediol ampollas 1 amp bebida a la semana. A los dos meses acude a revisión y se objetiva en la analítica una creatinina sérica de 1,5 mg/dl (previa de 0,93). Al preguntar por la medicación el paciente indica que cumple con la toma de una ampolla diaria de calcifediol. Se suspende la medicación. Posteriormente acude a urgencias con dolor lumbar y se solicita una ecografía renal, dónde se informa de un cálculo renal. El episodio se resuelve y se pauta calcifediol en gotas, a diario.

RECOMENDACIONES:

- Asegurarse de que los pacientes han entendido correctamente la información facilitada sobre la posología del medicamento, tanto de forma verbal como por escrito (hoja de medicación), incluso preguntándoles cómo lo tienen que tomar.
- Insistir a los pacientes con el cumplimiento correcto de la posología de este medicamento y los posibles efectos adversos en caso de sobredosis.

Metilprednisolona inyectable con lactosa de origen bovino como excipiente (Solu-Moderín® 40 mg): No administrar a pacientes alérgicos a las proteínas de la leche de vaca

Nota de la AEMPS publicada con fecha 7 de julio de 2017. Referencia: MUH (FV), 6/2017

- En pacientes alérgicos a las proteínas de la leche de vaca pueden aparecer reacciones alérgicas graves tras la administración parenteral de preparados de metilprednisolona que contienen lactosa de origen bovino (en España: Solu-Moderín 40 mg) para el tratamiento de cuadros alérgicos agudos.
- Se van a reformular todos los medicamentos implicados (en España: Solu-Moderín 40 mg) para eliminar la lactosa.
- Mientras no se disponga de las nuevas formulaciones, no debe administrarse Solu-Moderín 40 mg en pacientes con antecedentes de alergia a las proteínas de la leche de vaca.

El Comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC) ha finalizado la revisión acerca del uso de medicamentos de administración parenteral con metilprednisolona, que contienen lactosa de origen bovino como excipiente, para el tratamiento de procesos alérgicos agudos.

En España solo se encuentra comercializado un medicamento con estas características, Solu-Moderín, y únicamente en su presentación inyectable de 40 mg/vial. Por lo tanto, esta información no afecta al resto de presentaciones de Solu-Moderín, ni a otros medicamentos con metilprednisolona de administración parenteral.

La evaluación se inició tras haberse notificado 35 casos de reacciones alérgicas (la mayor parte de ellas graves) en pacientes a los que se les había administrado por vía parenteral metilprednisolona con lactosa bovina como excipiente, como tratamiento de una reacción alérgica aguda. La mayoría de estos pacientes eran niños menores de 12 años y se recuperaron de la reacción adversa en todos los casos en los que se dispone de esta información.

Las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

- En pacientes con antecedentes personales de alergia a las proteínas de la leche de vaca existe el riesgo de aparición de reacciones alérgicas graves (incluyendo reacción anafiláctica) tras la administración, intramuscular o intravenosa (IM/IV) de preparados de metilprednisolona que contienen lactosa de origen bovino (en España: Solu-Moderín 40 mg), para el tratamiento de cuadros alérgicos agudos.

Ello es debido a la potencial presencia de trazas de proteínas de la leche de vaca en la lactosa de origen bovino que se utiliza como excipiente.

Este hecho tiene especial relevancia ya que puede ser difícil determinar si los síntomas que el paciente está sufriendo se deben a una nueva reacción alérgica causada por la metilprednisolona que contiene lactosa de origen bovino o son debidos a un empeoramiento de la condición alérgica original que condujo a su administración.

Esta circunstancia puede incluso conducir a que se administren dosis adicionales de metilprednisolona con lactosa, lo cual empeoraría aún más el estado clínico del paciente.

Mientras no se disponga de las nuevas formulaciones, no debe administrarse Solu-Moderín 40 mg en pacientes con antecedentes de alergia a las proteínas de la leche de vaca.

Si tras administrarse Solu-Moderín 40 mg el paciente experimenta un empeoramiento de los síntomas o aparecen nuevos síntomas alérgicos deberá suspenderse inmediatamente su administración.

- Con la información disponible hasta el momento no es posible establecer un umbral seguro en cuanto a la cifra de proteínas lácteas que pueda estar presente en la lactosa de origen bovino que se utiliza como excipiente en los productos que contienen metilprednisolona para uso IM/IV en condiciones alérgicas agudas.

- Teniendo en cuenta que la metilprednisolona se utiliza para el tratamiento de reacciones alérgicas graves en un entorno de emergencia donde los detalles acerca de las alergias de los pacientes no siempre se conocen, la forma más eficaz de minimizar cualquier riesgo es eliminar las proteínas de la leche de vaca de estos medicamentos.

- Las recomendaciones del PRAC serán valoradas por el Comité de Coordinación de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado (CMDh) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

Basándose en las conclusiones que acaban de exponerse, la AEMPS informa a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

- Para evitar que puedan producirse reacciones adversas graves en pacientes alérgicos a las proteínas de la leche de vaca que son tratados con Solu-Moderín 40 mg (metilprednisolona parenteral formulada con lactosa bovina como excipiente), se va a proceder a su reformulación, eliminando de su composición el citado excipiente.

- Mientras no se disponga de las nuevas formulaciones, este medicamento no debe administrarse en pacientes con antecedentes de alergia a las proteínas de la leche de vaca.

- Si tras administrarse Solu-Moderín 40 mg el paciente experimenta un empeoramiento de los síntomas o aparecen nuevos síntomas alérgicos deberá suspenderse inmediatamente su administración.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del formulario electrónico disponible en https://*www.notificaRAM.es*

Se recomienda no iniciar nuevos tratamientos con ▼Monoferro® (hierro-isomaltósido) debido al riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad

Nota de la AEMPS publicada con fecha 19 de julio de 2017. Referencia: MUH (FV) 8/2017

- Recientemente el Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido un número elevado de notificaciones de sospechas de reacciones graves de hipersensibilidad asociadas a la administración de hierro-isomaltósido (Monoferro®).
- Actualmente se están analizando pormenorizadamente todos los datos disponibles, y como medida de precaución la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que no inicien ningún nuevo tratamiento con este producto.

La administración de medicamentos con hierro para administración intravenosa puede asociarse a la aparición de reacciones de hipersensibilidad. En el año 2013, dicha cuestión ya fue objeto de evaluación (Véase la nota informativa MUH (FV) 20/2013, la AEMPS).

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que no inicien ningún nuevo tratamiento con hierro-isomaltosido (Monoferro®).

En España se encuentran comercializados los siguientes preparados de hierro para administración intravenosa: con hierro-carboximaltosa (Ferinject®); con hierro-dextrano (Cosmofer®); con hierro-isomaltósido (Monoferro®); con hierro-sacarosa (Feriv®, Venofer®).

Recientemente el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) ha recibido un número elevado de notificaciones de sospechas de reacciones graves de hipersensibilidad asociadas a la administración de hierro-isomaltósido (Monoferro®).

En concreto, a fecha 5 de julio de 2017, tras haberse realizado una búsqueda en la base de datos del SEFV, FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas), se identificaron un total de 108 casos notificados de reacciones anafilácticas graves o de situaciones clínicas graves relacionadas con anafilaxia / shock anafiláctico, asociados a la administración de alguno de los preparados de hierro intravenoso.

De esas 108 notificaciones graves, 44 estaban relacionadas con la administración de hierro-isomaltósido (Monoferro®). Con la estimación de 5080 pacientes expuestos en 2017 (en base a las cifras de ventas del producto), la tasa de notificación de reacciones graves de hipersensibilidad (casos notificados en relación a los pacientes tratados) es bastante más elevada que la estimada para otros preparados de hierro de administración intravenosa.

Actualmente se están analizando pormenorizadamente todos los datos disponibles, y como medida de precaución la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que no inicien ningún nuevo tratamiento con hierro-isomaltosido (Monoferro®).

La AEMPS informará de la decisión final que se adopte en base a la evaluación detallada de todos los datos disponibles.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del Sistema Español de Farmacovigilancia, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponible en la web https://*www.notificaRAM.es.*

Factor VIII de la coagulación: la evidencia científica disponible no permite establecer diferencias en el desarrollo de inhibidores según el tipo de medicamento

Recomendaciones del Comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC). Nota de la AEMPS publicada con fecha 10 de mayo de 2017. Referencia: MUH (FV) 4/2017

- No existe evidencia científica clara y consistente que permita establecer diferencias en el riesgo de desarrollo de inhibidores entre los dos tipos de medicamentos que contienen FVIII (derivado del plasma o recombinante).

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII (FVIII) de la coagulación es una complicación conocida del tratamiento de los pacientes con hemofilia A con el tratamiento de sustitución. Estos inhibidores son generalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor por lo que la formación de los mismos redunda en una pérdida sobre el control de los episodios hemorrágicos del paciente.

Recientemente, el Comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC) ha finalizado la revisión acerca del riesgo de desarrollo de inhibidores tras la administración de medicamentos con FVIII de la coagulación en pacientes con hemofilia A no tratados previamente con estos productos.

No puede concluirse que existan evidencias claras y consistentes que permitan establecer diferencias en cuanto al riesgo de desarrollo de inhibidores entre ambos tipos de FVIII (derivado del plasma o recombinante).

La revisión se inició tras conocerse los resultados del estudio SIPPET (1) (Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers) pues si bien, y tal y como acaba de referirse, la formación de inhibidores ya es un hecho conocido, el citado estudio concluía que los inhibidores se desarrollan más frecuentemente en pacientes que reciben FVIII recombinante que en aquellos que reciben FVIII derivado del plasma.

Durante el curso de la evaluación fueron analizados además del estudio mencionado, los datos procedentes de ensayos clínicos, de estudios observacionales y de la literatura publicada.

Las principales conclusiones alcanzadas han sido las siguientes:

- Dado que los estudios revisados difieren en diseño, poblaciones de pacientes incluidas y resultados, no puede concluirse que existan evidencias claras y consistentes que permitan establecer diferencias en cuanto al riesgo de desarrollo de inhibidores entre ambos tipos de FVIII (derivado del plasma o recombinante).
- Debido a las diferencias existentes entre los productos individuales incluidos dentro de cada una de los dos tipos de FVIII, se considera que la evaluación del riesgo de desarrollo de inhibidores debería realizarse para cada uno de los medicamentos en lugar de a nivel del tipo de medicamento. El riesgo para cada medicamento individual continuará evaluándose a medida que se disponga de mayor evidencia al respecto procedente de estudios actualmente en marcha.

En base a ello, el PRAC recomienda actualizar la información de la ficha técnica y prospecto de todos los medicamentos compuestos por el FVIII de la coagulación. El desarrollo de inhibidores será incluido, como reacción adversa de aparición muy frecuente entre los pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con este tipo de productos, y con frecuencia de aparición poco frecuente en pacientes tratados previamente. Además, se especificará que el riesgo de sangrado es menor con niveles bajos de estos inhibidores que con niveles elevados.

Referencias:

Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. New England Journal of Medicine 2016; 374 (21): 2054-64.

Posibilidad de administración de una dosis inadecuada de insulina con determinados lotes de las plumas NovoPen® Echo®

Nota de la AEMPS publicada con fecha 14 de julio de 2017. Referencia: PS 13/2017

- La AEMPS informa de la posibilidad de que los portacartuchos de determinados lotes de plumas NovoPen® Echo®, fabricadas por Novo Nordisk A/S, Dinamarca, puedan agrietarse o romperse, y administrar una dosis inadecuada de insulina.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha sido informada por la empresa Novo Nordisk Pharma S.A., de la posibilidad de que los portacartuchos de las plumas NovoPen® Echo®, fabricados por Novo Nordisk A/S, Dinamarca, puedan agrietarse o romperse, y por tanto administrar una dosis inadecuada de insulina.

El portacartuchos es un componente de la pluma reutilizable NovoPen® Echo®, donde se insertan los cartuchos de insulina Penfill de Novo Nordisk.

De acuerdo con la información facilitada, la empresa ha detectado que el diseño del portacartuchos utilizado durante el periodo de julio de 2014 a abril 2016 con las plumas NovoPen® Echo®, es más susceptible de agrietarse y romperse cuando se expone a determinados productos químicos, como por ejemplo, algunos agentes de limpieza.

El uso de un dispositivo con un portacartuchos agrietado/roto podría hacer que se administrara

El uso de un dispositivo con un portacartuchos agrietado/roto podría hacer que se administrara una dosis de insulina inferior a la esperada, provocando un nivel alto de azúcar en sangre (hiperglucemia).

Situación actual en España

Novo Nordisk Pharma está enviando notas de aviso para informar del problema detectado a los profesionales sanitarios, distribuidores, farmacias, y pacientes que han suministrado o disponen de los lotes afectados de la pluma de insulina NovoPen® Echo®, así como a las sociedades médicas y asociaciones de pacientes, en las que se incluyen las recomendaciones y actuaciones a seguir por cada uno de ellos.

Asimismo, la empresa está reemplazando los portacartuchos suministrados a los pacientes y retirando del mercado las plumas con portacartuchos afectados de distribuidores, farmacias, hospitales y médicos.

Productos afectados

Portacartuchos incluidos en las plumas de insulina NovoPen® Echo® con nº de lote DVG1564-6, EVG2298-2, EVG2914-4, EVG3011-4, EVG4140-1 y FVG7571-1, fabricadas por Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

Aquellos dispositivos con un número de lote distinto de los citados anteriormente no están afectados por este problema.

Estos productos se distribuyen en España a través de la empresa Novo Nordisk Pharma S.A., sita en la Vía de los Poblados 3, Parque Empresarial Cristalia, Edificio 6, 3ª Planta, 28033 Madrid.

RECOMENDACIONES

a. Profesionales Sanitarios

1. Contacte con los pacientes que estén utilizando la pluma de insulina NovoPen® Echo® de los lotes mencionados en el apartado "Productos afectados", para hacerles entrega de la nota de aviso de la empresa a pacientes, informarles del problema detec-

tado y de los pasos a seguir para la sustitución del portacartuchos.

2. Si en su consulta u hospital dispone de dispositivos NovoPen® Echo® con los números de lote afectados, deberán contactar con Novo Nordisk para su sustitución.

b. Pacientes

Si usted es un paciente diabético que está utilizando una pluma NovoPen® Echo® de los lotes anteriormente indicados:

1. No interrumpa el tratamiento sin consultar a su médico y controle sus niveles de azúcar en sangre.
2. Siga las recomendaciones y advertencias de la nota de aviso de la empresa que le será entregada por su médico.
3. Póngase en contacto con el Servicio de atención al cliente de Novo Nordisk, llamando al número 900 550 055 o enviando un correo electrónico a novoes@novonordisk.com y registre sus datos de contacto a través de la web de Novo Nordisk para recibir un portacartuchos nuevo, que deberá acoplar y utilizar según lo indicado en las instrucciones de uso de la página: http://www.novotraining.com/novopenecho/es01.

c. Farmacias

1. Si dispone de unidades de NovoPen® Echo® de alguno de los números de lote afectados, no los venda. Devuélvalos a Novo Nordisk o a su distribuidor y solicite plumas nuevas.
2. Si conoce a algún paciente que utilice NovoPen® Echo® de alguno de los números de lote afectados, informe al paciente de este problema y solicite que se registre en la web de Novo Nordisk o que se ponga en contacto con el Servicio de atención al cliente para la sustitución del portacartuchos.

Riesgo de formación de depósitos cerebrales asociado a la administración de agentes de contraste con gadolinio: Actualización de la información

Recomendaciones del Comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC) publicada con fecha 11 de julio de 2017. Referencia: MUH (FV) 7/2017

El PRAC en su reunión de julio de 2017 ha recomendado que el ácido gadobénico (Multihance) se mantenga autorizado exclusivamente para la visualización de imágenes hepáticas.

- Tras la reevaluación de los datos llevada a cabo por el PRAC, se han actualizado las recomendaciones inicialmente establecidas, considerándose que el ácido gadobénico (Multihance) puede utilizarse para la visualización de imágenes hepáticas.
- El resto de recomendaciones emitidas en marzo de 2017 se mantienen inalteradas.

Como continuación de la nota informativa MUH (FV), 2/2017, la AEMPS informa sobre la actualización de las recomendaciones después de la reexaminación de la información sobre este asunto llevada a cabo por el PRAC.

Tras la reexaminación de los datos disponibles, se ha considerado, que dentro del grupo de los contrastes con gadolinio, tanto el ácido gadobénico (Multihance) como el ácido gadoxético (Primovist), tienen utilidad específica para la visualización de imágenes hepáticas, en particular cuando se trata de lesiones poco vascularizadas que no podrían ser estudiadas adecuadamente con otros agentes de contraste.

Por ello, el PRAC en su reunión de julio de 2017 ha recomendado que el ácido gadobénico (Multihance) se mantenga autorizado exclusivamente para la visualización de imágenes hepáticas. Previamente, en marzo de 2017 había recomendado suspender su autorización de co-

mercialización, así como la de otros contrastes con gadolinio de tipo lineal.

El resto de recomendaciones establecidas en marzo de 2017 se mantienen inalteradas.

En consecuencia, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que ácido gadobénico (Multihance) se utilice exclusivamente para la visualización de imágenes hepáticas.

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): 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) serían 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

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.

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 autotrasplante 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 cardiaca, 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, doxorrubicina, 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.

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.

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/µl) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (linfocitos T colaboradores) (<200 células/µl), 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.

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 frecuencias 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/µl) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (linfocitos T colaboradores) (<200 células/µl), 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

Se han notificado casos de sepsis neutropénica en pacientes que han recibido 6 mercaptopurina.

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.

MINICONGRESOS DE ESTUDIANTES

ANTONIO G. GARCÍA
INSTITUTO FUNDACIÓN TEOFILO HERNANDO DE I+D DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Los Minicongresos de estudiantes me han proporcionado un sin número de experiencias docentes maravillosas

En mi Facultad, la de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), he vivido experiencias extraordinarias. Recuerdo que a la salida del acto de clausura del XXI Minicongreso de Farmacología y Terapéutica de los Estudiantes de Medicina de la UAM, celebrado en mayo de 1998, se acercaron a mí tres alumnos de tercer curso, para confesarme su decepción porque no les había formulado pregunta alguna al finalizar su exposición. Habían preparado un tema sobre un nuevo fármaco, el sildenafilo, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa V, que evita la degradación del GMP cíclico, favoreciendo así la vasodilatación y acumulación de sangre en los cuerpos cavernosos, y la erección del pene; por entonces este fármaco, bautizado con el nombre de Viagra, estaba abriéndose camino en el tratamiento de la impotencia. Les comenté que su comunicación había estado muy bien, les recordé que había habido otras preguntas de la audiencia, y les felicité no tanto por su trabajo, que era excelente, sino porque se sintieran orgullosos de él y quisieran que fuera apreciado por sus profesores. Es esta una actitud poco común en estudiantes universitarios que, se cree, les mueve tan solo la consigna de aprobar con el mínimo esfuerzo y complicación. Se piensa (y en muchos casos es así) que el estudiante de medicina asiste a clase para copiar, textual y acríticamente, las palabras del profesor que imparte la lección, que repite monótonamente días tras día, año tras año, casi como en el colegio que imaginó Antonio Machado:

<<Con timbre sonoro y hueco/truena el maestro, un anciano/mal vestido, enjuto y seco,/ que lleva un libro en la mano./ Y todo un coro infantil/va cantando la lección:/ mil veces ciento, ciento mil: / mil veces mil, un millón.>>

A pocos se les ocurre pensar que con técnicas pedagógicas más motivadoras puede lograrse que un estudiante de medicina prefiera trabajar en un laboratorio durante los meses de verano, en vez de pasarlos de aquí para allá en terrazas, playas, viajes, discotecas o simplemente contando cada minuto de cada día con hastío. O que se moleste en ir a consultas y servicios clínicos de hospitales, o buscando historias clínicas o bibliografía para dar respuesta a una pregunta farmacoterápica que se ha formulado. En mi Facultad, aunque no les sirva para aprobar, los estudiantes de tercer curso, organizadores del XXI Minicongreso de Farmacología y Terapéutica, María Palencia, Miguel Fernández, Cristina Fernández, Marta Taida, Ana Martínez, Miriam Quero, Emilio Salgado y Juan Solivera, con el asesoramiento del profesor Jesús Frías, utilizaron una parte importante de su tiempo a lo largo del curso, para pedir apoyo financiero a distintas instituciones y laboratorios farmacéuticos, convocar premios al mejor cartel anunciador del XXI Minicongreso y a las mejores comunicaciones oral y en panel, confeccionar un magnífico libro con los resúmenes de todas las comunicaciones y estar pendientes de que funcionaran los medios audivisuales y de que la programación científica y social discurriera, armónica y puntualmente, durante los dos días que duró el Minicongreso. Pocos médicos licenciados en Facultades de Medicina española pueden decir que participaron en un congreso científico

durante su etapa de estudiantes. Y pocos disfrutaron las magníficas experiencias de los estudiantes de la UAM, Complutense, Córdoba y Cádiz que participaron en este XXI Minicongreso.

La idea del Minicongreso se inspiró en una actividad docente de la "State University of New York, Downstate Medical Center", en donde trabajé tres años haciendo mi posdoctorado, en el laboratorio de Sadashiv Mahdad Kirpekar, que solía llegar a las 9 de la mañana. Nos saludaba e, inmediatamente, encendía un mechero Bunsen y calentaba agua en un matraz. Cualquiera que le hubiera visto por vez primera podía haber pensado que Sada (que así le llamábamos) iba a preparar una solución para hacer un experimento. No era esa su intención ya que, cuando ya hervía, vertía el agua en una gran taza que contenía dos o tres cucharadas de café soluble, que edulcoraba con sacarina para mitigar las consecuencias negativas que sobre su diabetes podía ejercer el azúcar. Mientras yo pesaba el cloruro cálcico y otras sales en la balanza, ubicada en la poyata, a 1 metro escaso de su escritorio, comentábamos el experimento que iba a hacer aquél día y los resultados que podía obtener. Sada había rechazado varias veces el despacho que Robert F. Furchgott, el director del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York, le había ofrecido. Sada había alcanzado ya el máximo rango académico de "full professor" y merecía un despacho; pero prefería estar en el laboratorio, cerca de sus colaboradores y del experimento. Quería sentir la ciencia fisio-farmacológica en primera línea. Siempre le recuerdo, a media tarde, acudir al contador de centelleo, para ver salir los datos del experimento que, si eran los esperados, daba un grito de alegría.

El Minicongreso de Farmacología y Terapeútica de los Estudiantes de Medicina de la UAM se inició en 1977

Cuando en 1971 aterricé en el laboratorio de Kirpekar, hacían su tesis doctoral Prasad Kulkarni, Walter Dixon, John Krustz, Dan Rubin y un posdoctorando japonés, Kashimoto. El laboratorio funcionaba bien porque el técnico John Prat, de origen argentino, llevaba años trabajando con el jefe y, al tiempo que hacía su experimento de cada día, gestionaba también los pedidos de materiales y reactivos, asegurando así la buena marcha del laboratorio. En Downstate asistía a los cursos de doctorado que se impartían en la biblioteca del departamento, y a las clases de farmacología que los profesores del departamento (Friedman, Kao, Furchgott, Sheid, Wakade, Kirpekar, Rubin, Bedford, Li…) impartían a los alumnos de medicina. Más tarde, cuando Furchgott decidiera nombrarme "assistant professor", yo mismo impartiría algunas prácticas en el perro anestesiado, para que los estudiantes de medicina apreciaran los poderosos efectos que los fármacos tenían sobre los diversos parámetros cardiovasculares.

Durante mi primer verano neoyorquino vinieron al laboratorio algunos estudiantes de medicina. Asesorados por Kirpekar, desarrollaban un pequeño proyecto de investigación que incluía una revisión bibliográfica de un tema farmacológico y la redacción de un informe siguiendo el estilo de un manuscrito científico. La idea era que los futuros médicos tuvieran algún contacto con la investigación básica; con ello se buscaba despertar su curiosidad y que vivieran los entresijos del método experimental. En el futuro, esos hábitos y actitud inquisidora mejorarían, sin duda, su práctica del oficio de médico. También serviría para estimular a algunos de los futuros médicos para que practicaran simultáneamente la medicina asistencial y la experimental.

En 1977, el profesor Pedro Sánchez García, quien años antes había hecho su posdoctorando junto a Robert Furchgott, en el mismo departamento neoyorquino que yo, se afanaba por desarrollar el Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina, que había creado en la Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Para ello, reclutó a un creciente grupo de jóvenes farmacólogos, entre los que me encontraba. Un día, Don Pedro y yo comentábamos los proyectos de investigación veraniegos que hacían los estudiantes de medicina en la Universidad de Nueva York. Aquellos

proyectos se limitaban a la redacción de un manuscrito, que luego sería evaluado por un profesor e incorporado a la nota final del alumno. Recurriendo al lema de nuestra Universidad Autónoma, "Quid ultra faciam?", se nos ocurrió hacer más, ir más allá; en vez de limitarnos a que los alumnos recogieran en un informe su trabajo de investigación y búsqueda bibliográfica, pensamos que sería más estimulante para ellos que lo presentaran a sus compañeros, dándole la forma de un congreso. Dicho y hecho. En mayo de 1977 nacería el Minicongreso de Farmacología y Terapéutica de los Estudiantes de Medicina de la UAM.

La idea de exponer públicamente los resultados de la investigación sobre un tema farmacológico de laboratorio, una revisión bibliográfica, un estudio basado en tratamientos farmacológicos, revisando historias clínicas de pacientes, o haciendo una encuesta de opinión sobre el uso de los medicamentos, sirvió de acicate para que los alumnos tomaran como propias todas las actividades que, a lo largo del curso, se coronarían con la celebración del Minicongreso. Año tras año, fue adquiriendo la estructura de cualquier congreso médico. El Minicongreso tuvo la virtud de ilusionar a alumnos y profesores de farmacología; y no solo de la UAM. Con los años, acudirían al Minicongreso de la UAM estudiantes y profesores de otras universidades, concretamente Salamanca, Córdoba, Alcalá de Henares, Complutense de Madrid, Valencia y Santander. Hubo ediciones en las que nos dimos cita más de 300 alumnos y profesores que, durante dos días, invadíamos el Aula Magna, "José María Segovia de Arana", los seminarios aledaños, la Pagoda y el amplio vestíbulo del Decanato, en donde se ubicaban los paneles y los refrigerios de café, en los descansos de la sesiones orales. Era emocionante ver a los alumnos, ataviados con vestimenta de fiesta, participar en los vívidos debates, compartir con ellos el trabajo científico y la amistad, en una fantástica relación alumno-profesor, que se cultivaba a lo largo del curso, en las reuniones que los profesores tutores celebrábamos con los alumnos para orientar y seguir la evolución de su trabajo.

Año tras año, el Minicongreso de la UAM fue adquiriendo la estructura de cualquier congreso médico

Cada año, el departamento nombraba a un profesor para que, con una veintena de alumnos, coordinara y catalizara la buena organización del Minicongreso. A su vez, los alumnos elegían a un compañero presidente del Comité Organizador, al tesorero, secretario, vocales, y responsables de las distintas actividades, desde conseguir recursos para financiarlo, siempre escasos, hasta la organización del programa, las sesiones temáticas, la selección de alumnos para moderar dichas sesiones o la evaluación de paneles y comunicaciones orales, hechas por profesores, para otorgar los premios a los mejores trabajos, en la sesión de clausura. Estos premios adquirieron mayor impacto cuando la Fundación Teófilo Hernando, con el apoyo de don Luis y doña María Hernando, decidió dotarlos con una gratificación económica. Los cuatro premios a los mejores trabajos estaban dotados con 1000, 800, 600 y 400 euros. También se otorgaba un premio de 200 euros al alumno que había diseñado el mejor cartel para anunciar el Minicongreso y ponerlo en la portada del libro de resúmenes. El cartel era elegido por votación de los propios alumnos. Otro hecho notable era la impartición de una conferencia por un científico relevante. Con los años, el espacio de esta conferencia sería ocupado por la Lección Conmemorativa Teófilo Hernando, organizada y financiada por la Fundación que también lleva el nombre del adelantado de la Farmacología española.

En años sucesivos, los Minicongresos de estudiantes de medicina se extendieron a otras universidades españolas y extranjeras. Uno de mis más apasionado colaborador de mi etapa lucentina, el profesor Ricardo Borges, inició el Minicongreso de Estudiantes de Medicina y Enfermería de la Universidad de La Laguna. Ricardo me invitó en dos ocasiones para que impartiera una charla científico-docente a los estudiantes del minicongreso lagunero. También mis amigos farmacólogos de la Facultad de Medicina de la Universidad del País Vasco, se animaron a organizar un Minicongreso de Estudiantes con un original formato. Los estudiantes desarrollaban un proyecto de investigación en el laboratorio y luego lo presentaban, al finalizar el curso, en forma de carteles y comunicaciones orales. También estuve un año con ellos, impartiendo una charla. Fue una experiencia muy grata. Luego supe que esta

experiencia educativa tan maravillosa, la acogerían otras universidades españolas y foráneas (Gröningen en Holanda, Byalistok en Polonia, Bonn en Alemania, o Peruggia en Italia).

La idea del Minicongreso de la UAM se exportó a otras Universidades. En la de Alicante se inició el Minicongreso en el curso 1982-1983. Más tarde, se convertiría en el Congreso Nacional de Estudiantes de Medicina, cuya edición número 35 se celebra estos días en la Universidad Miguel Hernández.

En 1982, los avatares de la vida académica me llevaron a la recién creada Universidad de Alicante. Impartí allí el curso de Farmacología a la primera promoción de sus estudiantes de Medicina, junto con mi recordado Alfredo Orts, farmacólogo y amigo, fallecido prematuramente. En el improvisado Campus, un aeródromo militar, estaba todo por hacer. Si crear actividades novedosas en una organización veterana es difícil, en el Campus de San Vicente del Raspeig había hambre de cosas nuevas, de seminarios de investigación, de conferencias impartidas por científicos foráneos, de iniciativas docentes singulares. Tardé pocas semanas en darme cuenta de que aquel terreno universitario, virgen pero potencialmente fértil, podría acoger con entusiasmo la rica experiencia del Minicongreso de los Estudiantes de la UAM. Además, aquella primera promoción contaba solo con 100 estudiantes y, como éramos pocos profesores, pensé que la siembra minicongresual podía caer en terreno apropiado y crecer. ¡Vaya si creció!
Al finalizar el curso en mayo de 1983, celebramos el Primer Minicongreso de Farmacología y Terapéutica de los Estudiantes de Medicina de la Universidad de Alicante. La escasez de edificios y aulas en Medicina nos condujo a la Escuela de Obras Públicas, que contaba con un salón de actos adecuado. Por lo demás, el formato del minicongreso lucentino fue similar al de la UAM. Hubo sesiones orales y en cartel, se formó un Comité Organizador de alumnos, con el asesoramiento y coordinación de un profesor, y los tutores fuimos los profesores del naciente Departamento de Farmacología, jóvenes colaboradores que fui reclutando al iniciarse aquel emocionante curso académico 1882-1983, entre otros, Francisco Sala, Ricardo Borges, Juan Antonio Reig y Pilar Pérez Hervás.

Recuerdo vagamente que en las mejores épocas del Minicongreso de la UAM, los alumnos organizaban una cena o comida de clausura en algún restaurante cercano a la Facultad, a la que acudíamos algunos profesores. Esto, en el Minicongreso de Alicante, fue mucho más fácil y divertido de organizar. Así, en la primera edición hubo comida y baile durante largas horas en el Restaurante del Aeroclub, ubicado en la Torre de Control del antiguo aeródromo. En años sucesivos, el baile se haría por la noche, en una discoteca de Alicante, abierta en exclusiva para la ocasión.
Mi estancia en la Universidad de Alicante duró 5 cursos académicos. Aunque mi departamento creció con el reclutamiento de algunos profesores y la fusión con los bioquímicos para transformarnos en un Departamento de Neuroquímica, pensé que el futuro del Minicongreso era frágil si su organización iba a depender solo de ese departamento. Por tanto, mis colaboradores y yo decidimos transformarlo en un Minicongreso de toda la Facultad. De esta manera, en su tercera edición del curso 2004-2005, el Minicongreso se organizó con el nuevo nombre de Minicongreso de Patología y Terapeútica. Acordamos que el Minicongreso se organizaría por los distintos departamentos, en turno rotatorio. Y con más o menos dificultades de coordinación, tuvo este formato hasta su quinta edición, al final de la cual retorné a la UAM.

Aunque en años sucesivos seguiría en contacto con mis antiguos colaboradores de la Universidad de Alicante, sobre todo para mantener viva la llama de la colaboración en temas de neurociencia y neurofarmacología, no seguí de cerca los aspectos docentes de la Facultad, ni siquiera cuando se creó la nueva Universidad Miguel Hernández en Elche, y la incorporación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alicante, a la nueva universidad. Años después, en la primavera de 2005, me encontraba en la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández, que se había trasladado a esta nueva universidad

desde la de Alicante. Fui al Campus de San Juan para asistir a una tesis doctoral. Al salir del acto académico se dirigieron a mi dos estudiantes de medicina, Elena Calderón y Jorge Jiménez. Hacían de secretarios del Comité Organizador del XXIII Congreso Nacional de Estudiantes de Medicina. Querían hacer un homenaje al Comité Organizador del I Minicongreso de Farmacología y Terapéutica, que luego evolucionaría a ese fantástico foro nacional de estudiantes de medicina, al que acuden también estudiantes extranjeros. Los días 19 a 21 de octubre de 2005 se celebró aquel Congreso Nacional número 23, al que asistí gustosamente. Su sede fue el magnífico Palacio de Congresos del Colegio de Médicos de Alicante. Su presidente, el doctor Ricardo Ferré, me decía que estaba muy satisfecho cediendo las instalaciones del Colegio a los 840 estudiantes de Medicina de toda España que habían acudido a la llamada de la Universidad ilicitana.

El acto académico de homenaje al Comité Organizador del Primer Minicongreso lucentino se celebró en el patio de armas del Castillo de Santa Bárbara. Lo presidió el decano, prof. Juan Caturla. El acto comenzó con las palabras de bienvenida del decano y con la proyección de un curioso vídeo realizado por dos estudiantes del Comité Organizador, Cristian Escolano y Ariadna García-Grajalva. Para montar el vídeo los estudiantes utilizaron las grabaciones que habían hecho a varios miembros del Comité Organizador del Primer Minicongreso de Farmacología y Terapéutica, presidido por la doctora Pilar Pérez Hervás, actuando como secretaria Rosa Sempere y como vocales Ricardo Borges, Jesús Cancillo, José Castejón, Vicente Elvira, Joaquín Ferrer, Francisco Pascual, José M. Sempere, María José Serralta y Paloma Vela. Hoy, aquellos estudiantes de Medicina son flamantes médicos y, algunos, también profesores de universidad.

La fiesta de clausura del XXIII Congreso Nacional de Estudiantes de Medicina se celebró en el Castillo de Santa Bárbara, con su impresionante vista al Mediterráneo. Tras los discursos del homenaje hubo cena y música estridente. Me acerqué a la muralla que rodea la mole del castillo. Una hermosa luna llena proyectaba su luz sobre las aguas mediterráneas de la Bahía de Alicante. Sentí una dulce brisa sobre mi cara y pensé que el Minicongreso había sido una de las actividades pedagógicas más atractivas de las que había practicado en mi camino docente. Pensé también que aquel homenaje que los estudiantes de medicina de la Universidad Miguel Hernández fue lo mejor que me había ocurrido en mi vida académica.

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

Historiofarmacoetimología de la atropina

Josep-E. Baños y Elena Guardiola

Pocos términos son tan 'farmacológicos' como atropina. Desde su descubrimiento en el siglo XIX, este fármaco ha constituido un elemento básico de la investigación farmacológica y se ha utilizado ampliamente en terapéutica. Su interés toxicológico no es menor y a él nos referiremos también en el presente artículo.

La atropina está íntimamente vinculada a la belladona o *Atropa belladonna* (Figura 1), la planta de la que se originó su nombre, a pesar de que se encuentra presente en otras solanáceas y de que no es el único alcaloide contenido en ella. Para muchos farmacólogos es fácil asociar ambas, ya que la vinculación entre planta y principio activo es obvia aunque sólo sea por una similitud nominal. Sin embargo, la historia de esta relación es más compleja y nos lleva desde la mitología griega a los salones renacentistas de la república de Venecia, desde las brujas medievales a los jóvenes contemporáneos deseosos de experimentar con drogas 'naturales'. En las próximas páginas intentaremos desentrañar una de las historias más interesantes de la farmacología.

ETIMOLOGÍA DE *ATROPA BELLADONNA*

Atropa

El nombre de la atropina proviene de *Atropa* y éste del término griego Átropos (Ἄτροπος), una de las tres moiras griegas (en griego antiguo Μοῖραι, 'repartidoras'), que se asocian al destino de los seres humanos[1]. Significa inexorable o inevitable, aunque también puede traducirse como a, "no" y tropos, "volver"[2]. En cualquier caso, indica una situación sin retorno como es la muerte. El nombre de esta sustancia como tal fue utilizado por primera vez por el químico alemán Rudolph Brandes para nombrar un extracto obtenido de la belladona al que llamó, realmente, *atropia*[3]. Fue más tarde, con la normalización de los términos químicos, que se modificó y se incorporó el sufijo –ina (en la denominación en castellano) con lo que adoptó la forma con la que hoy es conocida; así, *atropine* ya figura con este nombre en la *British Pharmacopeia* de 1885[4]. Había sido Carl von Linné (1707-1778) quién le había dado anteriormente el nombre botánico a la belladona en su obra *Species plantarum* (1753)*5* e incluyó el término *Atropa* por su reputación como planta tóxica e incluso mortal.

Figura 1. Belladona (*Atropa belladona*)

En la mitología griega, las moiras eran tres hermanas, hijas de Zeus y Temis, diosa del orden, o de Nix, diosa de la noche, según Hesíodo[1]. Se las representaba como tres ancianas: Cloto, que hilaba en una rueca; Láquesis, que devanaba el hilo y medía su longitud; y la temible Átropos, que representaba la muerte, pues era quien cortaba el hilo de la vida (por ello, ésta se representa habitualmente con unas tijeras) (Figura 2). Se consideraba a Átropos como la mayor de las tres moiras y, en ocasiones, también se la llamaba Aisa. En general, se las representaba con aspecto hierático, vestidas con túnicas y con instrumentos específicos. Cloto llevaba una rueca, Láquesis una vara o una pluma

y Átropos unas tijeras o una balanza. En otras imágenes aparecen como tres viejas hilanderas o como tres damas (una doncella, una matrona y una anciana). Parece que Shakespeare se inspiró en este mito para las figuras de las tres brujas que aparecen en Macbeth.

Figura 2. Bajorrelieve que muestra a Átropos cortando la hebra de la vida (Foto de Tom Oates)

En la mitología romana, las moiras se convertían en las parcas (lat. *Parcae*). Para los romanos eran las diosas del destino y, por analogía con los griegos, controlaban el hilo de la vida de cada mortal desde el nacimiento a la muerte[1]. Ello no excluía a los dioses y el propio Júpiter estaba sujeto a su poder -de hecho, en castellano se utiliza el término 'parca' también para referirse a la muerte-. Las parcas eran Nona, Décima y Morta, equivalentes respectivamente a Cloto, Láquesis y Átropos[1]. Eran tres hermanas hilanderas que personificaban el nacimiento, la vida y la muerte. Procedían a escribir el destino de los hombres en un muro de bronce y sus inscripciones eran imborrables. Este mito de las hilanderas también llegó a la mitología nórdica de los pueblos germanos septentrionales. En estos, eran las nornas, conocidas como Urd (lo que ha ocurrido), Verdandi (lo que ocurre ahora) y Skuld (lo que debería suceder o es necesario que ocurra). Las tres se dedicaban también a hilar; luego cortaban el hilo que medía la longitud de la vida con una tijera y ese corte fijaba el momento de la muerte.

Las moiras y las parcas han sido motivo de innumerable inspiración artística por motivos obvios y pueden encontrarse en numerosas obras pictóricas. Entre ellas, reproducimos las de Giovanni Antonio Bazzi, pintor italiano del siglo XVI (Le tre Parche, ca. 1525; Figura 3) y las del decimonónico francés Alfred Agache (Figura 4). No podemos, sin embargo, olvidar la obra de Francisco de Goya Las Parcas o Átropos (Figura 5). Formaba parte de las llamadas Pinturas Negras, pinturas murales que realizó entre 1820 y 1823 para su casa, la Quinta del Sordo, y que en la actualidad se encuentran en el Museo del Prado[6]. Goya reinterpreta la visión mitológica y, aunque conserva las tijeras de Átropos-Morta, Cloto-Nona tiene una figura, un muñeco en su mano, mientras que Láquesis-Décima muestra una lente o un espejo. En medio de ellas, Goya representa a un pobre mortal cuyo destino se encuentra, sin duda, en manos de las tres.

Figura 3. Le tre Parche (ca. 1525) de Giovanni Antonio Bazzi (1477–1549). Galleria Nazionale d'Arte Antica (Roma).

Figura 4. Les Parques de Alfred Agache (ca. 1885). Palais de Beaux-Arts (Lille).

Belladonna

La segunda parte del nombre de la planta tiene más de un presunto origen. Parece que la primera referencia se debe a Mattioli en 1554[7]. La versión más extendida justifica la elección de *belladonna* al hecho de que las damas venecianas del Renacimiento utilizaban el jugo de las bayas para dilatarse las pupilas y mejorar su atractivo físico, ya que parece que los ojos midriáticos eran considerados especialmente bellos en esa época. El precio a pagar debía ser una cicloplejía de larga duración que comprometía la acomodación y la capacidad de ajustar la pupila a la intensidad de la luz y, por ello, debía producir con toda probabilidad un cierto deslumbramiento si esta aumentaba. Barbará[8] dio una explicación alternativa y sugirió el uso de la belladona aplicada sobre la piel de las mejillas para colorearlas, por la dilatación capilar que provocaba. En cualquiera de los dos casos, el uso era cosmético, para embellecer a sus usuarias, y de ahí el término *belladonna* (Ita. bella, "hermosa, bella" y donna, "mujer"). En cualquier caso, parece que el empleo con cualquiera de estas indicaciones se limitó a la sociedad veneciana de la época, pues no se conocen referencias fuera de esta área[7].

Algunos autores incluyen otra posible explicación. Ésta se refiere al empleo eufemístico del término *buona donna* para referirse a las brujas a las que acudían las personas pobres durante la Edad Media en busca de un tratamiento con pociones inventadas por aquellas[9]. También era conocido su uso como afrodisíaco, pero no parece que esta propiedad deba relacionarse con el nombre.

HISTORIA

La belladona (*Atropa belladonna*) pertenece a la familia de las solanáceas, dentro del grupo llamado 'hierbas de las brujas' junto a las daturas (*D. inoxia, D. metel* y *D. stramonium* o estramonio) y la mandrágora (*Mandragora autumnalis*). Junto al beleño o hierba loca (*Hyosciamus niger*), tienen una larga tradición en la historia mágica de la humanidad debido a sus potentes propiedades psicoactivas[10]. Como curiosidad, la mandrágora era utilizada como proconceptiva y para expulsar el demonio de los poseídos. Era tan deseada que se difundió la leyenda de que al ser arrancada emitía un grito que mataba a cualquier ser humano que lo escuchara. Para evitar este castigo se utilizaba a un perro que se ataba a la planta y, una vez situado a prudente distancia, el dueño le llamaba para que con su carrera la arrastrara y le librara de oír el mortal grito. Por esta razón, Harry Potter y sus compañeros se colocaban tapones en los oídos cuando manipulaban raíces de mandrágora en la clase de

botánica de la profesora Sprout, en las conocidas obras de J. K. Rowling.

Una de las primeras descripciones del uso de derivados con atropina la realizó Teofrasto (370-285 a. C.), quien definió el posible uso de la mandrágora para el tratamiento de heridas, gota, erisipela e insomnio, así como su uso como afrodisíaco[11]. En el siglo I d. C., Dioscórides (ca. 40-90) describió el uso del vino de mandrágora como anestésico para el tratamiento del dolor y el insomnio y señaló su interés para ser administrado antes de la cirugía o del empleo del cauterio. De hecho, a él se le atribuye la primera utilización del concepto de anestesia en sus obras[12]. Otro gran médico medieval, Avicena (980-1037), también recomendó en su *Canon de la Medicina* el uso del beleño negro y de la mandrágora.

El uso del vino de las solanáceas conjuntamente con opio para la anestesia quirúrgica persistió durante siglos hasta que fue finalmente superado por el empleo del éter, el cloroformo y otros anestésicos modernos. Desde 1910 se siguió utilizando una combinación de escopolamina y papaverina como medicación preanestésica en los países anglosajones. A finales del siglo XX, la administración de atropina o escopolamina aún se incluía en los protocolos preanestésicos en España con el objetivo de evitar la reacción vagal secundaria a la intubación endotraqueal y porque causan amnesia anterógrada, en pacientes sensibles. Holzman[7] revisó su uso y las recomendaciones de su empleo en la medicación preanestésica para reducir el estrés psicológico de la inducción anestésica, el consumo de anestésicos, la salivación, los vómitos postanestésicos y la depresión respiratoria.

El uso de las solanáceas con indicación médica o con un uso recreativo es muy antiguo. Así, se usaban en el antiguo Egipto como narcótico y en las orgías griegas en honor de Dionisos como afrodisíaco. Los pueblos celtas y centroeuropeos las utilizaban para honrar a Bellona, diosa de la guerra. Más tarde, este uso común languideció y durante la Edad Media pasó a ser un remedio secreto vinculado a la alquimia y al empleo en brujería. Su uso frecuente como veneno en tiempos del Imperio Romano y en la Edad Media inspiró probablemente a Linné[13] quién, como hemos dicho anteriormente, bautizó con el nombre *Atropa* a un género de plantas dentro de la familia de las *Solanaceae*. Otra indicación médica de estas plantas proviene de la India donde se utilizaba el estramonio para tratar el asma, mediante la inhalación del humo derivado de su quema. Las tropas coloniales inglesas observaron el procedimiento e introdujeron el empleo médico, en este caso de la belladona, en la medicina occidental a principios del siglo XIX[14]. En la me-

Figura 5. Las Parcas o Átropos de Francisco de Goya, óleo pintado entre 1820 y 1823, Museo del Prado (Madrid).

dicina ayurvédica se empleaban las hojas de la *Datura ferox*, que al calentarse producían un vapor que se inhalaba a través de un narguile o pipa de agua[15]. James Anderson, un médico de la Royal Society y del Hospital de Madrás, además de botánico entusiasta, se sometió a este tratamiento para el asma en 1802 y la mejoría observada le llevó a popularizarlo en el Reino Unido. Así, a principios del siglo XIX los cigarrillos fabricados con las hojas de *D. stramonium* se hicieron populares como tratamiento del asma. En 1869 se describió el uso eficaz de la belladona y de la atropina, de forma que el empleo de esta última se generalizó con esta indicación.

Su empleo cosmético parece que es también muy antiguo. Cleopatra ya utilizaba extractos de solanáceas (*Hyosciamus niger*, más rica en escopolamina) para dilatarse las pupilas en el siglo I a. C.13. Como ya hemos comentado, esta costumbre era frecuente en las mujeres renacentistas de Venecia, que utilizaban el jugo de las bayas de *A. belladonna* con la misma intención. Este hábito persistió en los siglos siguientes y aún la empleaban las parisinas a finales del siglo XIX y principios del XX[13]; parece que algunas modelos de alta costura aún la emplean con el mismo objetivo[13].

La historia de la obtención de la atropina es un poco confusa. Parece que Louis Nicolas Vauquelin (1763-1829) aisló por primera vez una forma impura a partir de la belladona. Quizá la primera cita sobre la presencia de atropina en la belladona proviene de Thompson[3], quien recogió en una obra recopilatoria sobre novedades de la época el hecho de que Rudolph Brandes había encontrado cinco substancias alcalinas en *D. stramonium, H. niger, A. napellus. A. belladonna* y *C. virosa*, a las que sugirió llamar, respectivamente, datura, hyosciama, aconita, atropia y cicuta.

Hubo que esperar hasta 1831 para que Heinrich Mein (1799-1864) realizara la cristalización del principio activo a partir de las raíces[16]. Existen contradicciones sobre el año en que lo consiguió. Para algunos, fue en 1831 mientras que para otros lo hizo en 1833; en este último caso coincidiría con la descripción de su aislamiento en semillas realizada por Geiger y Hesse[17] ese mismo año. La confusión podría provenir de que la primera referencia bibliográfica a la cristalización de la atropina la publicó Heinrich Mein en 1833 pero en el texto del artículo cita que los estudios provienen de 1831[16]: "Als ich in August 1831, das Vergnügen hatte, Herrn Apotheker Mein in Norderney kennen zu lernen, hörte ich mit grossem Interesse dass es ihm gelungen sey, ein krystallinisches Atropin darzustellen" (Figura 6). Tan solo dos años después de esa publicación ya se recogía en los textos científicos españoles[18]:

"Atropina. Este es un nuevo álcali orgánico, que ha descubierto Mr. Mein en el atropa belladona. Sus propiedades principales son: blanca, y cristaliza en prismas trasparentes y agrupados, con resplandor como de seda; no tiene olor y se disuelve en el alcohol absoluto y en el éter, pero mas bien al calor que al frío. El agua no disuelve más que una corta cantidad: esta misma disolución muy floja dilata con prontitud la pupila del ojo humano. Si se calienta la atropina se derrite y aun se volatiliza; pero si se calienta con el hidrato de potasa entonces se desprenden abundantes vapores amoniacales. La atropina se puede extraer de los tallos, las hojas y las raíces de la belladona".

El estudio del principio activo de la belladona se había iniciado antes de su aislamiento. Karl Himly estudió el efecto de los extractos de belladona en el ojo en 180219. Más tarde, Graham (1842) demostró que la atropina causaba midriasis, Bezold y Bloebaum mostraron que podía bloquear los efectos cardíacos de la estimulación vagal (1867) y Heidenhain (1872) demostró que su administración prevenía la secreción salivar inducida por la estimulación de la *chorda tympani*[14].

EL EMPLEO DE LAS SOLANÁCEAS EN BRUJERÍA Y COMO DROGA RECREATIVA

Quizá una de las primeras referencias al empleo de las solanáceas en los rituales de brujería proviene de Andrés de Laguna (1499-1560), médico de los emperadores Carlos V y Felipe II[20]. Al solicitarle su opinión sobre un ungüento encontrado en el domicilio de una pareja acusada de brujería, lo definió como compuesto por diversas hierbas, entre ellas belladona, beleño negro y mandrágora[7]. Caro Baroja[21] describió la experiencia de Andrés de Laguna cuando éste aplicó el ungüento a una pacien-

te suya, mujer del verdugo de la ciudad, que padecía de insomnio intenso: "No bien la untó de pies a cabeza, cayó la mujer en un profundo sopor, durante el que soñó mil cosas raras, y así es cómo Laguna (que ya estaba estudiando a Dioscórides y preocupado por el texto en que éste habla de una planta que adormece y produce visiones extravagantes) se convenció de que las brujas, en general, no se mueven y es solo en sueños como vuelan y asisten a sus juntas". Fue la primera aproximación a separar la ficción de la visita a los aquelarres de la pura intoxicación farmacológica. Por el mismo tiempo, Johan Weyer (1515-1588) también concluía en la dirección de Laguna sobre la composición de los preparados de brujas: beleño negro, belladona y mandrágora[22]. Parece que este ungüento se aplicaba sobre los muslos y los genitales y producía la sensación de volar. También parece que utilizaban palos de escoba para aplicárselo vaginalmente, con lo que podía facilitarse su absorción[23]. Además, la aplicación con una base grasa podría haber favorecido también la absorción a través de la piel intacta y las mucosas[7].

Pero esto conocimiento no era tan solo de hombres de ciencia. En la comedia "Lo que quería ver el Marqués de Villena", Francisco de Rojas (1607-1648) recoge un interesante diálogo entre el Marqués y Zambapalo, un estudiante gorrón[24]:

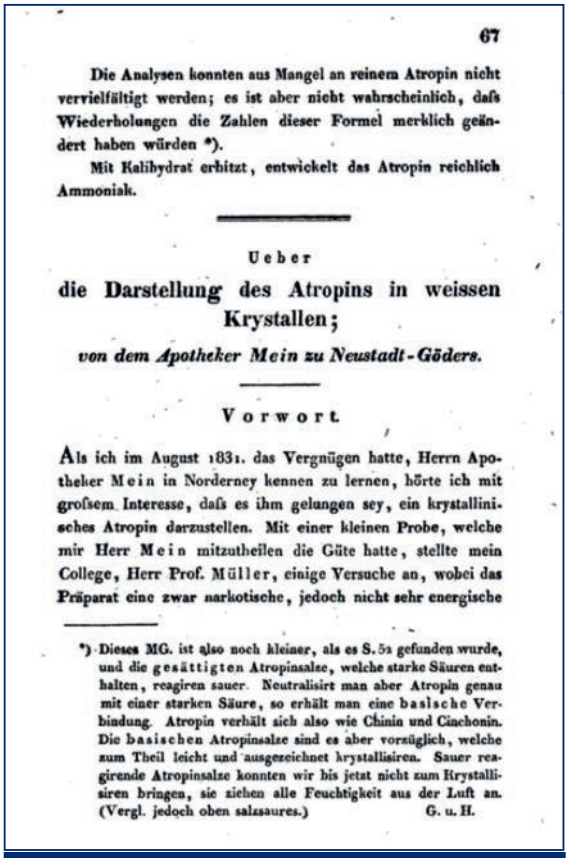
"Marqués: Luego otros creen que vuelan
las brujas
Zambapalo: ¿Pues no?
Marqués: No, ignorante
Zambapalo: Yo pregunto como es que soy
un lego
Marqués: Úntanse todas
Zambapalo: ¿Y luego?
Marqués: Provoca a sueño aquel unto,
que es un opio de beleño
que el demonio les ofrece,
de calidad, que parece
que es verdad lo que fue sueño;
pues como el demonio espera
solamente en engañar,
luego las hace soñar
a todas de una manera;
y así piensan que volando
están cuando duermen más,
y aunque no vuelan jamás,
presumen en despertando
que cada una en persona
el becerro ha visitado,
y que todas han paseado
los campos de Baraona;
siendo así que, vive Dios,
que se ha visto por momentos
durmiendo en sus aposentos
untadas a más de dos".

Caro Baroja[21] concluía:

"Dejando de un lado todas las fantasías allegadas sin la menor crítica una y otra vez, acerca de polvos maléficos, ungüentos hechos de sapos, etc., hay que reconocer que la bruja ha podido recurrir con frecuencia a los estupefacientes para alcanzar ciertos estados de ensueño en ella y en otros. Y parece ser que los estupefacientes más empleados en Europa durante tiempos pasados se sacaban de plantas de la familia de las solanáceas, entre las cuales se hallan la belladona, el beleño y el estramonio […] Con las cocciones se hacían bebidas o bien una pomada que es probable sea la base de los ungüentos de que con tanta frecuencia se habla en los procesos […] Con este pobre vehículo y no sobre escobas voladoras o animales demoníacos es con lo que la bruja se abre un mundo de fantasías y emociones".

Esta certeza, sin embargo, no evitó que miles de brujas fueran asesinadas durante siglos, acusadas de los más variopintos delitos, entre los cuales la supuesta asistencia a aquelarres. Un análisis más detallado de todo este episodio puede consultarse en Mann[25] y Escohotado[26].

Pero más allá de las historias de brujas, en tiempos actuales no es infrecuente la intoxicación accidental en niños por el consumo de las bayas. Tampoco es inusual la intoxicación voluntaria por solanáceas, especialmente en jóvenes deseosos de experimentar los efectos alucinógenos causados por sus principios activos. Este interés parece ser relativamente universal y se han descrito intoxicaciones en países como Gran Bretaña[27], la República Checa[28], Irán[29], Canadá[30], Francia[31] y España[32].



67

Die Analysen konnten aus Mangel an reinem Atropin nicht vervielfältigt werden; es ist aber nicht wahrscheinlich, dafs Wiederholungen die Zahlen dieser Formel merklich geändert haben würden *).

Mit Kalihydrat erhitzt, entwickelt das Atropin reichlich Ammoniak.

Ueber

die Darstellung des Atropins in weissen Krystallen;

von dem Apotheker Mein zu Neustadt-Göders.

Vorwort.

Als ich im August 1831. das Vergnügen hatte, Herrn Apotheker Mein in Norderney kennen zu lernen, hörte ich mit grofsem Interesse, dafs es ihm gelungen sey, ein krystallinisches Atropin darzustellen. Mit einer kleinen Probe, welche mir Herr Mein mitzutheilen die Güte hatte, stellte mein College, Herr Prof. Müller, einige Versuche an, wobei das Präparat eine zwar narkotische, jedoch nicht sehr energische

*) Dieses MG. ist also noch kleiner, als es S. 5a gefunden wurde, und die gesättigten Atropinsalze, welche starke Säuren enthalten, reagiren sauer. Neutralisirt man aber Atropin genau mit einer starken Säure, so erhält man eine basische Verbindung. Atropin verhält sich also wie Chinin und Cinchonin. Die basischen Atropinsalze sind es aber vorzüglich, welche zum Theil leicht und ausgezeichnet krystallisiren. Sauer reagirende Atropinsalze konnten wir bis jetzt nicht zum Krystallisiren bringen, sie ziehen alle Feuchtigkeit aus der Luft an. (Vergl. jedoch oben salzsaures.) G. u. H.

Figura 6. Primera publicación en la que se refiere el aislamiento de la atropina en agosto de 1831 (H. Mein. Annalen der Pharmacie, 1833)

EL EMPLEO ACTUAL DE LA ATROPINA EN TERAPÉUTICA

A pesar de los siglos de empleo que lleva a sus espaldas, la atropina (Figura 7) sigue siendo un fármaco de notable interés en sus vertientes farmacológicas, toxicológicas y antropológicas. Es una de las pocas sustancias de uso terapéutico que ha resistido el paso de los siglos y que compite con la morfina por ser la más longeva en el botiquín de los médicos. Aún hoy, existen algunas situaciones clínicas en las que se usa como fármaco de primera elección, a pesar de que sus frecuentes y previsibles efectos indeseables han reducido muchas de las aplicaciones en las que se utilizó en el pasado[33].

La atropina es útil para limitar los signos de hiperactividad parasimpática que aparecen de forma reactiva a situaciones emocionales o por intervenciones instrumentales. Así, puede evitar la aparición de bradicardias vagales, hipersecreción de las vías respiratorias o de las glándulas salivales y lagrimales.

Es muy frecuente el uso de la atropina como parte de la medicación preanestésica con un doble objetivo. En primer lugar, permite reducir las secreciones salivales y del aparato respiratorio; en segundo lugar, contribuye a prevenir la aparición de reflejos vagales, en forma de bradicardias intensas, que pueden aparecer en la fase de inducción anestésica pero también durante la intervención quirúrgica por manipulaciones viscerales.

Sus efectos cardíacos la hacen de elección en diversas situaciones que cursan con bradicardia, como la estimulación vagal intensa, algunos casos de bloqueo aurículo-ventricular, en bradicardias por bloqueo beta-adrenérgico excesivo y en el reflejo del seno carotídeo hiperactivo[33].

Puede utilizarse también por vía tópica en el tratamiento de enfermedades oftálmicas para producir midriasis y/o cicloplejía, efectos que pueden ser de importancia terapéutica en el tratamiento de iritis aguda, iridociclitis, coroiditis y queratitis, así como en la exploración retiniana y del fondo de ojo. Sin embargo, los efectos de la atropina pueden ser muy prolongados (de 7 a 10 días en el caso de la midriasis y de 8 a 12 días en la cicloplejía[33]) por lo que suelen preferirse derivados antimuscarínicos con efecto de menor duración. En las enfermedades del aparato digestivo puede ser útil como fármaco coadyuvante en el tratamiento en cólicos biliares, en colon irritable, colon espástico o diarreas incoercibles.

Finalmente, la atropina también tiene un papel importante para prevenir o revertir los efectos muscarínicos de los fármacos anticolinesterásicos. En el primer caso, la atropina suele asociarse a los anticolinesterásicos, como la neostigmina, cuando se emplean para revertir la acción de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes. En el segundo, la atropina a dosis altas contribuye a reducir la activación muscarínica causada por la intoxicación con organofosforados. Por este motivo, es también frecuente utilizarla en el tratamiento de la miastenia grave con anticolinesterásicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grant M, Hazel J. Who's who in classical mithology. Londres: Routledge; 2002.
2. Haubricht WS. Medical meanings. A glossary of word origins. 2ª ed. Filadelfia: American College of Physicians; 2003.
3. Thompson T. Annals of Philosophy or magazine of chemistry, mineralogy, mechanics, natural history, agriculture, and arts. Vol. XVL. Londres: Baldwin, Cradock, and Joy; 1820. p. 35, 68-69.
4. Skinner HA. The origin of medical terms. Baltimore: William and Wilkins; 1961.
5. Linnaei C. Species plantarum exhibentes plantas rite cognitas ad genera relatas cum differentiis specificis, nominibus trivialibus, synonymis selectis, locis natalibus, secundum systema sexuale digestas. Holmiae: Impensis Laurentii Salvii; 1753.
6. Santos-Bueso E, Sáenz-Francés F, García-Sánchez J. Átropos o Las parcas. Francisco de Goya y Lucientes. Arch Soc Esp Oftalmol. 2013; 88(11): e78-e79.
7. Holzman RS. The legacy of Atropos, the fate who cut the thread of life. Anesthesiology. 1998; 89: 241-249.
8. Barbará Riudor A. Etimologías médicas. Barcelona: Tipografía Católica Casals; 1925.
9. Brighetti A. Dalla belladonna all'atropina (Note storico-mediche). Policlinico-Sezione Pratica. 1966; 73: 1171-1174.
10. Fowler CJ. Plant sources of antimuscarinics: Comment. BJU Int. 2015; 115 (Suppl. 6): 4-7.
11. Leake C. A historical account of pharmacology to the 20th Century. Springfield: Charles C. Thomas; 1975. p. 210.
12. Dioscórides Pedanius of Anazarbos. The Greek herbal of Dioscorides. Illustrated by a Byzantine A. D. 512. Englished by John Goodyer. Oxford: Oxford University Press; 1933. p. 464-474.
13. Behçet AI. The source-synthesis-history of atropine. J Acad Emerg Med. 2014; 13: 2-3.
14. Sneader W. Drug discovery. A history. Chichester: John Wiley and Sons; 2005.
15. Salter H. On the treatment of asthma by belladonna. Lancet. 1869 Jan 30; 1(2370): 152-153.
16. Mein HFG. Ueber die Darstellung des Atropins in weissen Kristallen. Annalen der Pharmacie. 1833; 6(1): 67-72.
17. Geiger PL, Hesse H. Darstellung des Atropins. Annalen der Pharmacie. 1833; 5: 43-81.
18. de Lletor Castroverde J. Repertorio médico extrangero de Medicina, Cirugía, Veterinaria, Farmacia, Química y Botánica. Tomo V. Madrid: Imprenta Real; 1835.
19. Himly K. De la paralysie de l'iris, occasionée par une aplication locale de la Belladonna, et de son utilité dans le traitement de diverses maladies des yeux (traduit par Émile Auguste Ehlers, avec des notes et des observations du traducteur). Paris: Méquignon; 1802.
20. Rothman T. The Laguna's commentaries on hallucinogenic drugs and witchcraft in Dioscoride's Materia Medica. Bull Hist Med. 1972; 46: 562-567.
21. Caro Baroja J. Las brujas y su mundo. Madrid: Revista de Occidente; 1961 [Consultada la edición de Alianza Editorial, Madrid; 1993].
22. Weyer J. Witches, devils and doctors in the Renaissance: Johann Wefer. De Praestigiis Daemonum. Binghantom. Medieval and Renaissance Texts and Studies; 1991. p. 225.
23. Summers M. A popular history of witchcraft. London: Kegan Paul, Trench Trubner; 1937. p. 106-159.
24. de Rojas Zorrilla F. Lo que quería ver el Marqués de Villena. Madrid: Imprenta de Francisco Martinez; 1645. Consultable en: http://www.cervantesvirtual.com/nd/ark:/59851/bmcjh427 [transcripción del texto consultada en: http://www.biblioteca.org.ar/libros/71348.pdf]. Acceso el 26 de julio de 2017.
25. Mann J. Murder magic and medicine. Oxford: Oxford University Press; 1992.
26. Escohotado A. Historia general de las drogas. 2ª ed. Madrid: Espasa Calpe; 1998.
27. Chadwick A, Ash A, Day J, Borthwick M. Accidental overdose in the deep shade of night: a warning on the assumed safety of 'natural substances'. BMJ Case Rep. 2015 Nov 5; doi 10.1136.
28. Balikova M. Collective poisoning with hallucinogenous herbal tea. Forensic Sci Int. 2002; 128: 50-52.
29. Amimi M, Khosrojerdi H, Afshari R. Acute Datura stramonium poisoning in East of Iran - a case series. Avicenna J Phytomed. 2012; 2: 86-89.
30. Wiebe TH, Sigurdson ES, Katz LY. Angel's trumpet (Datura stramonium) poisoning and delirium in adolescents in Winnipeg, Manitoba: Summer 2006. Paediatr Child Health. 2008; 13: 193-196.
31. Birmes P, Chounet V, Mazerolles M, Cathala B, Schmitt l, Lauque D. Intoxication volontaire par Datura stramonium. 3 observations. Presse Med. 2002: 31(2): 69-72.
32. Jiménez Mejías ME, Montaño Díaz M, López Pardo F, Campos Jiménez E, Martín Cordero MC, Ayuso González MJ et al. Intoxicación atropínica por Mandragora autumnalis: descripción de quince casos. Med Clin (Barc). 1990; 95(18); 689-692.
33. Ceña V, Posadas I. Fármacos antagonistas colinérgicos muscarínicos. En Flórez J (dir.) Farmacología humana. 6ª ed. Barcelona: Elsevier-Masson; 2014. p. 237-242.

Estrella G. de Diego.
Responsable Departamento Comunicación y Divulgación Instituto Fundación Teófilo Hernando

Una mente maravillosa. Los Psicofármacos

INTRODUCCIÓN

En este número de septiembre continuamos con la idea de compartir los textos de las exposiciones que el Instituto Fundación Teófilo Hernando de I+D del Medicamento ha producido para acercar la historia del medicamento a la sociedad. En esta ocasión, presentamos el panel en el que hablamos de la evolución del concepto y tratamiento de las enfermedades mentales y la revolución que supuso la incursión de los psicofármacos.

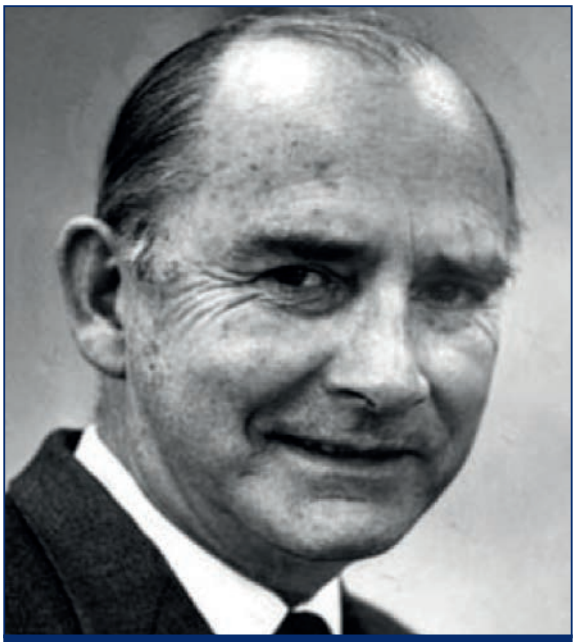
En nuestra búsqueda por encontrar un "gancho" atractivo y un referente conocido para incentivar la lectura, seleccionamos al premio Nobel de Economía, John F. Nash, y la película que narra su vida, "Una mente maravillosa". Que lo disfruten y lo compartan.

El panel: la revolución de los psicofármacos en el tratamiento de las enfermedades mentales

Quizá uno de los pacientes con enfermedad mental más conocido sea John Forbes Nash (1928-2015), premio Nobel de Economía en 1994, cuya historia llegaría al público general cuando en 2001 se estrenó la película de Ron Howard, "Una mente maravillosa", basada en su biografía. Tras hacerse famoso a los 21 años definiendo el "Equilibrio de Nash" para la Teoría de Juegos, fue contratado por las Fuerzas Aéreas de Estados Unidos en programas de investigación estratégica.

En la película asistimos al desarrollo de las vidas paralelas del protagonista, producto de su deterioro mental progresivo, pasando de la cotidianidad del día a día a un mundo de guerras y espías del que cree formar parte. Tras varios ingresos en centros psiquiátricos, aceptó la importancia de su medicación y decidió aprender a vivir con sus alucinaciones, llegando a ignorarlas por completo. El secreto de su recuperación fue la medicación neuroléptica que tomaba, probablemente haloperidol.

Pinel liberando a los "locos" de sus cadenas en el asilo de Bicetre en París en 1793, C.L. Lucien Muller (Fuente: Wikigallery)



John Cade. Fuente: Australian Dictionary of Biography (autor desconocido)

La Ilustración, con sus principios de predominio de la razón y reformismo institucional, trajo una nueva consideración hacia la "locura" (lo opuesto a la razón) y hacia el "loco" como individuo. El médico francés Philippe Pinel (1745-1826) inició la práctica de observación y análisis de la enfermedad, estableciendo una primera clasificación de dolencias mentales. En el campo institucional, propugnaría la humanización del trato eliminando, como primera medida, el encadenamiento a las paredes.

Pinel y su discípulo Jean-Etienne-Dominique Esquirol (1772-1840), defenderían el "tratamiento moral", que consideraba que el origen de las enfermedades mentales residía en las pasiones del alma. Sin embargo, a lo largo de la segunda mitad del siglo XIX fue tomando fuerza el concepto de "somatización" y las enfermedades mentales comenzaron a considerarse el producto de un problema biológico y no el resultado de las pasiones.

En la primera mitad del siglo XX, predominaron la psiquiatría Kraepeliniana (Emil Kraepelin, 1856-1926) que propugna y practica tratamientos somáticos como la psicofarmacología o las terapias de choque (tratamiento de coma insulínico, electroshock) o incluso la cirugía cerebral; y, por otro lado, el psicoanálisis freudiano (Sigmund Freud, 1856-1939), que apuesta por la psicoterapia. Pero la gran revolución llegaría en la década de 1950, con los psicofármacos.

El cerebro está formado por un conjunto de redes neuronales, que se comunican entre sí por medio de reacciones químicas. Estas comunicaciones se basan en la liberación de neurotransmisores (dopamina, serotonina, etc.) hacia sus dianas correspondientes (receptores). La misión de los psicofármacos es estabilizar las posibles alteraciones de esas comunicaciones químicas entre neuronas, producidas por enfermedades mentales, y depende de su afinidad por los diferentes receptores.

John Cade (1912-1980), descubriría en 1949 el primer fármaco psicotrópico capaz de mejorar específicamente una enfermedad mental, el litio, eficaz para rebrotes de psicosis.

A comienzos de los cincuenta, Henri Laborit (1914-1995), descubrió accidentalmente que la clorpromacina podía suprimir los síntomas psicóticos y, en 1958, Paul Janssen (1926-2003) sintetizaba el haloperidol, verdadera revelación en el tratamiento de la esquizofrenia. El uso de estos fármacos puso en marcha la revolución farmacológica de la psiquiatría y "vaciaría" los hospitales de enfermos mentales, reduciendo la estancia hospitalaria enormemente y dando la vuelta a la terapéutica de estos pacientes, lo que mejoraría su calidad de vida. Hoy disponemos de una gran variedad de psicofármacos que son eficaces para el tratamiento de diversas enfermedades mentales, como las crisis de ansiedad (diacepam), la depresión (fluoxetina), la esquizofrenia (risperidona) o el síndrome de hiperactividad (dextroanfetamina).

Panel "Una mente maravillosa. Los psicofármacos". Parque Científico de Madrid (Fuente: autora)

Coordinado por Antonio G. García y Francisco Sala

En esta sección iremos recogiendo la forma que consideramos más correcta de esxribir 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.

SEMIVIDA Y VIDA MEDIA

Francisco Sala
Instituto de Neurociencias
Universidad Miguel Hernández/ CSIC

En esta sección se ha advertido en muchas ocasiones del peligro de caer en traducciones 'automáticas' o demasiado literales del inglés, sobre todo cuando existen palabras en nuestra lengua que pueden cumplir perfectamente la misión. Estamos convencidos de que esa indolencia no hace más que empobrecer nuestro lenguaje. Pero el ejemplo de hoy acaso muestra el caso contrario: cuando parece que no quedando satisfechos del todo con la traducción "obvia", se utiliza una expresión que es errónea o alimenta la confusión. Nos referimos al uso del término 'vida media' como sinónimo de 'semivida'. Para poner más leña al fuego, hasta la mismísima Real Academia Española ampara dicho uso, contrario al criterio científico. Veamos.

Refiriéndose a las propiedades farmacocinéticas de un fármaco, y más concretamente a su velocidad de eliminación, es muy frecuente leer, y sobre todo escuchar, los términos 'semivida' y 'vida media' como traducción indistinta del término inglés *half-life*. De hecho, si uno busca en Google ("fármaco" o "droga") Y ("vida media"), obtiene aproximadamente siete veces más resultados que si usa "semivida" como término de búsqueda. Es más, como nos explica Fernando Navarro (1), cediendo a dicha frecuencia de uso, la Real Academia Española decidió en 2001 recomendar 'vida media' como **forma preferente**, ya que a este término nos remite 'semivida'. La definición que se da a 'vida media' es:

[1]. f. Fís. Tiempo en que se reduce a la mitad el número de átomos de un nucleido radiactivo

Efectivamente, esa es justamente la procedencia del término inglés **half-life** y que, por analogía, se emplea en Farmacología para expresar el tiempo en que se reduce a la mitad la concentración plasmática de un fármaco. Pero la Academia parece ignorar que en Física (y Farmacología) también existen los términos mean *life y average life,* con significado diferente al de *half-life*, y que se refieren a la **media aritmética** de las vidas individuales de los nucleidos radiactivos (o el promedio de los tiempos que cada molécula de fármaco permanece en el plasma), y cuya lógica traducción es precisamente **'vida media'** (acaso vida promedio). De modo que 'semivida' y 'vida media' **no** son sinónimos, porque expresan conceptos distintos (aunque relacionados) y, consecuentemente, sus valores numéricos también son distintos (aunque relacionados). Concretamente, la vida media de un fármaco (o de un isótopo radiactivo) es 1.443 veces mayor que su semivida (el factor corresponde a 1 dividido por el logaritmo neperiano de 2).

Tratando de analizar el origen de la confusión observamos que gran parte del embrollo se debe al carácter marcadamente polisémico del término 'medio/a', del que el Diccionario de la lengua española recoge hasta 37 entradas, todas ellas provenientes del latín *medius* (y el Diccionario panhispánico de dudas, 10 entradas). Las que más nos pueden interesar aquí son:

[1]. adj. Igual a la mitad de algo. Medio metro
[2]. adj. Que está entre dos extremos, en el centro de algo o entre dos cosas

Correspondencia

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

[33.] f. Mat. media aritmética. Cociente de dividir la suma de varias cantidades por el número de ellas.

Esta última entrada tiene algunos derivados más como son las medias cuadráticas, geométricas, ponderadas y proporcionales, todas ellas de uso común en matemáticas, y que, como hemos comentado anteriormente, serían buena traducción de los términos ingleses *mean y average*. Algo parecido ocurre con la segunda entrada, que hace referencia al **centro** de algo y que es justamente una de las definiciones del término *mean*. En cambio, la primera acepción la hace equivalente al término 'mitad' y sería la traducción literal del inglés *half.*

Analizando una palabra relacionada con 'media', como es 'promedio', el diccionario no nos resuelve el asunto, ya que también presenta dos entradas, ambas con origen en el latín *pro medio* 'por término medio':

[1]. m. Punto en que algo se divide por la mitad o casi por la mitad.
[2]. m. término medio
(cantidad igual o más próxima a la media aritmética).

Vemos cómo la primera entrada se relaciona con *half,* y la segunda con *mean o average*, de manera que la ambigüedad se mantiene. Sin embargo, es interesante reparar en que, igual que ocurría con 'medio/a', la primera entrada se refiere a **algo**, es decir, un sujeto **individual** que podemos partir o dividir por la mitad, pero del que quizás no podríamos determinar "su centro" (por carecer de extremos), o su media aritmética, ya que para ello necesitaríamos un **conjunto** de esos mismos sujetos individuales.

Si volvemos a 'medio/a' podemos advertir que la entrada 33 'media aritmética' es un sustantivo, mientras que en las dos primeras entradas 'medio/a' es adjetivo. Siguiendo ese hilo, la primera entrada en el Diccionario panhispánico de dudas nos recuerda:

medio -dia. 1. Adjetivo que, antepuesto al sustantivo, significa 'igual a la mitad': *Se comió media sandía; Mide medio metro. (…)* Pospuesto al sustantivo significa 'situado entre dos extremos': *Nació en el seno de una familia de clase media; Realizó estudios medios en su ciudad natal; o* 'que corresponde a los caracteres más generales de su grupo': *El español medio no suele ir a la ópera.*

Aquí puede estar la clave. Démonos cuenta de que cuando el adjetivo precede al sustantivo estamos usando 'medio/a' en el sentido de mitad, *half*, y que podríamos sustituirlo por el prefijo 'semi-'. Así 'semivida' equivale a 'media vida', tanto como 'semicírculo' equivale a 'medio círculo', y tantas otras palabras que contienen el prefijo 'semi-'; en todas ellas existe una mitad que es igual (o casi) a la otra.

En cambio, cuando sigue al sustantivo, 'medio/a' adquiere un carácter de ubicación dentro de un conjunto; en los ejemplos del párrafo anterior, el conjunto de las clases sociales, el de los estudios académicos, o el de la población española (en nuestro caso, los tiempos en que una molécula de fármaco puede permanecer en el organismo). Esto es interesante porque nos permite sospechar que la posición relativa del adjetivo es importante para su significado y por eso 'media vida' (semivida) no es equivalente a 'vida media', de la misma forma que un 'medio círculo' (semicírculo) no es un 'círculo medio', ni un 'medio dios' (semidiós) es un 'dios medio', ni un 'mediopensionista' es un 'pensionista medio'.

Si a todas estas reservas añadimos el sentido de "media aritmética" que adquieren las palabras cuando se les **pospone** el adjetivo 'medio/a' ("tensión arterial media", "temperatura media", "volumen corpuscular medio", etc.) estamos en las mejores condiciones para recelar de la equivalencia de 'semivida' y 'vida media'.

El error puede llevarnos a situaciones curiosas. Consideremos, por ejemplo, la siguiente situación: queremos determinar el valor de la semivida (*half-life)* de un fármaco y para ello lo administramos a X voluntarios, de los que tomamos muestras de sangre y medimos la concentración del fármaco en cada uno de los

individuos a lo largo del tiempo. Podremos determinar la semivida en cada individuo (no serían idénticas) y, al calcular la media aritmética (*mean/average*) de los X valores obtendremos el valor de la semivida intrínseca *(average half-life)*. Si se ha cometido el error de traducir half-life por 'vida media', la traducción y el concepto de average half-life podría adquirir formas, además de erróneas, bastante pintorescas: 'media vida media', 'vida media media', 'media de vidas medias', 'promedio de vidas medias', 'promedio de la vida media', …(2)

Curiosamente, según el contexto, no siempre resulta totalmente erróneo el uso de 'vida media' en lugar de 'semivida'. Por ejemplo, si decimos que "la vida media de la amiodarona es larga", o que "la vida media de la teicoplanina es mayor que la de la vancomicina" no estamos incurriendo en ningún error o inexactitud puesto que, como hemos mencionado antes, hay una relación constante entre los valores de las vidas medias y los de las semividas (si una semivida es más larga que otra, las vidas medias conservan exactamente la proporción). La inexactitud (aunque tampoco grave) aparece al decir, por ejemplo, que "la vida media de la teicoplanina es de 40-70 horas", cuando deberíamos haber dicho "58-100 horas"… pero ¿acaso no es mucho más sencillo decir "la **semivida** de la teicoplanina es de 40-70 horas"? (3).

COMO CONCLUSIÓN, PODEMOS DECIR QUE:

- La Real Academia Española yerra en su definición del término 'vida media', menoscabando incluso su propio Diccionario panhispánico de dudas. En todo caso, si quisiera mantener en su Diccionario de la lengua española el uso extendido de 'vida media' con esa definición, debería por un lado advertir de que es erróneo (como hace, por ejemplo, la Wikipedia, o como la propia Academia ha consignado recientemente respecto al uso de 'iros' e 'idos'), y por el otro retirarle la categoría de término que se aplica en Física.
- El concepto de 'vida media' de un fármaco (media aritmética de los tiempos en que un fármaco permanece en el organismo) tiene en la práctica clínica muy poco uso (o ninguno).
- Por lo tanto, y por seguridad, deberíamos **usar siempre el término 'semivida',** porque si nos queremos referir al tiempo en que la concentración de un fármaco se reduce a la mitad, 'semivida' es justamente la palabra española para expresar dicho concepto sin ambigüedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Fernando A. Navarro. Diccionario de dudas y dificultades de traducción del inglés médico (3ª edición). Versión 3.09; junio de 2017**
2. *http://www.argos-tsp.com/es/inicio/argos-pharma/un-modelo-original.html*
3. **Jesús Flórez. Farmacología Humana (6ª edición). Elsevier-Masson, 2014**

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

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

TEÓFILO HERNANDO
I+D del Medicamento / Drug Discovery

XIX Máster en Monitorización de Ensayos Clínicos

Dirección:

Prof. Antonio García García / Francisco Abad Santos

Departamento de Farmacología y Terapéutica de de la Universidad Autónoma de Madrid.
Servicio de Farmacología Clínica del Hospital La Princesa. Instituto Fundación Teófilo Hernando de I+D del Medicamento.

VII Máster en Investigación y Comercialización del Medicamento

Dirección:

Prof. Antonio García García / Luis Gandía Juan

Departamento de Farmacología y Terapéutica de de la Universidad Autónoma de Madrid.
Instituto Fundación Teófilo Hernando de I+D del Medicamento.

- Nuestros másteres profesionales, títulos propios de la UAM, ofrecen una sólida formación teórica (en la UAM) y práctica (en empresas farmacéuticas y unidades hospitalarias de investigación clínica) que hacen que nuestros alumnos sean altamente competitivos a nivel laboral.
- Los más de 700 graduados y doctores matriculados durante los últimos 20 años en estos másteres están trabajando fundamentalmente en empresas farmacéuticas (la mayoría) pero también en otros entornos de la I+D del Medicamento (hospitales y CRO).
- Fecha de iniciación del Máster en Investigación y Comercialización del Medicamento: 23/02/2018
- Fecha de iniciación del Máster en Monitorización de Ensayos clínicos: CERRADA para el curso 17/18.

MÁS INFORMACIÓN:
Cristina Lamata (cristina.lamataa@ifth.es)
Adriana Zapardiel (adriana.zapardiel@ifth.es)
Instituto Fundación Teófilo Hernando (www.ifth.es)
C/ Faraday 7. 28049 Madrid.
Teléfono: 911 923 700

TEÓFILO HERNANDO
I+D del Medicamento / Drug Discovery

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
Departamento
Farmacología y terapéutica