

*Actualidad en*  
**Farmacología**  
*y* **Terapéutica**

AFT VOL.11 Nº3

SEPTIEMBRE 2013

REVISTA  
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA  
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

*Actualidad en torno al medicamento*

*Farmacovigilancia*

*Casos farmacoterápicos*

*Comisión de Farmacoterapéutica de la SEF*

*Historia de la Farmacología*

*Fronteras en terapéutica*

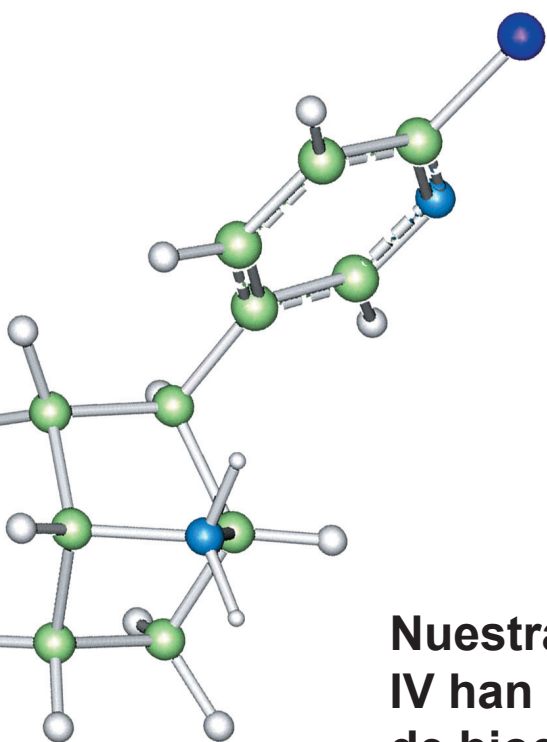
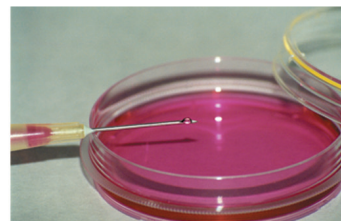
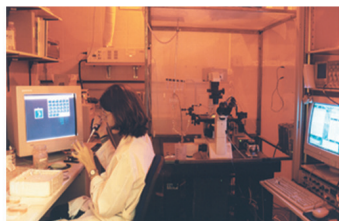
*El rincón del lector*

*La SEF informa*

## *Tratamiento del tabaquismo*



# 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 un centenar de estudios de bioequivalencia y Fases I a VI de nuevos fármacos**

[www.ifth.es](http://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](mailto:ith@uam.es)



**Instituto  
Teófilo Hernando**  
*de I+D del Medicamento*



## Actualidad en Farmacología y Terapéutica

### DIRECTOR

Antonio García García

### REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan

### SUBDIRECTORES

Francisco Abad Santos

Manuela García López

### CONSEJO DE REDACCIÓN

Jesús Miguel Hernández Guijo

Cristóbal de los Ríos Salgado

Mercedes Villarroya Sánchez

Pilar D'Ocón Navaza

Clara Faura Giner

Manuel Vázquez Carreras

José Antonio Gonzalez Correa

### CONSEJO ASESOR

José Aznar López

Rosario Calvo Dúo

Alfonso Carvajal García-Pando

Julio Cortijo Gimeno

José Pedro de la Cruz Cortés

Jesús Frías Iniesta

Amadeu Gavalda Monedero

Jesús Honorato Pérez

Francesc Jané Carrencá

### EDICIÓN Y PRODUCCIÓN

Infarmex, S.L.

### DISEÑO Y MAQUETACIÓN

Infarmex, S.L.

### DISTRIBUCIÓN

Estrella García de Diego

Teléfono: 914 973 121

Correo-e: estrella.garcia@uam.es

### PUBLICIDAD

Arturo García de Diego

Teléfono: 91 497 31 20

Correo-e: arturo.garcia@uam.es

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

## FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Girona 52, ppal. 2ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

correo-e: socesfar@socesfar.com

http://www.socesfar.com

Secretaria: Elvira Piera

## FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Dpto. de Farmacología y Terapéutica

Facultad de Medicina, UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4.

Madrid 28029

Tel./Fax: 91 497 31 21 / 3680

correo-e: ith@uam.es

http://www.ifth.es

Consulte la revista en formato electrónico en: [www.socesfar.com](http://www.socesfar.com)  
[www.iqb.es/farmacologia/revista/](http://www.iqb.es/farmacologia/revista/)  
[www.ifth.es](http://www.ifth.es)

### Junta Directiva de la SEF

#### Presidenta:

Mª Teresa Tejerina Sánchez

#### Vicepresidente:

José Pedro de la Cruz Cortés

#### Secretario:

Manuel Vázquez Carrera

#### Tesorero:

José Antonio González Correa

#### Vocales:

Pilar D'Ocón Navaza

María José García Barrado

Jesús Reviriego Fernández

María Álvarez de Sotomayor Paz

### FTH

(Fundación Teófilo Hernando)

Consejo de Patronato

#### Presidente:

Pedro Sánchez García

#### Vicepresidente:

Antonio García García

#### Secretario:

Manuela García López

#### Patronos:

Francisco Abad Santos

José María Arnaiz Poza

Luis Gandía Juan

Luis Hernando Avendaño

María Hernando Avendaño

Paloma Hernando Helguero

### FEF

(Fundación Española de Farmacología)

Consejo de Patronato

#### Presidenta:

Mª Teresa Tejerina Sánchez

#### Vicepresidente:

José Pedro de la Cruz Cortés

#### Secretario:

Amadeu Gavalda Monedero

#### Tesorero:

José Antonio González Correa

#### Patronos:

Catalina Alarcón de la Lastra

Clara Faura Giner

Juan López Belmonte

Regina Múzquiz Vicente-Arche

Eric Patrouillard

Regina Revilla Pedreira

Mercedes Salaices Sánchez

Manuel Vázquez Carrera

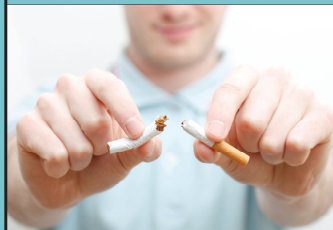
Josep Vergés Milano

### COMITÉ DE FARMACÓLOGOS

Almudena Albillos Martínez (Madrid), Mª Jesús Ayuso González (Sevilla), José Manuel Baeyens Cabrera (Granada), Juan José Ballesta Payá (Alicante), Julio Benítez Rodríguez (Badajoz), Ricardo Borges Jurado (Tenerife), Mª Isabel Cadavid Torres (Santiago), José Mª Calleja Suárez (Santiago), Ana Cárdenas (Chile), Raimundo Carlos García (Granada), Juan Ramón Castillo Ferrando (Sevilla), Valentín Ceña Callejo (Albacete), Diego M. Cortés Martínez (Valencia), Asunción Cremades Campos (Murcia), Joaquín del Río Zambrana (Pamplona), José Antonio Durán Quintana (Sevilla), Juan Esplugues Requena (Valencia), Juan Vicente Esplugues Mota (Valencia), Clara Faura Giner (Alicante), Jesús Flórez Beledo (Santander), Javier Galiana Martínez (Cádiz), Manuel García Morillas (Granada), Juan Gibert Rahola (Cádiz), Carmen González García (Albacete), José A. González Correa (Málaga) Agustín Hidalgo Balsaera (Oviedo), José F. Horga de la Parte (Alicante), José Jiménez Martín (Granada), Joaquín Jordán Bueso (Albacete), Aron Jurkiewicz (Brasil), Baldomero Lara Romero (Córdoba), Jordi Mallol Mirón (Reus), Elisa Marhuenda Requena (Sevilla), Rafael Martínez Sierra (Córdoba), Juan Antonio Micó Segura (Cádiz), Francisco Javier Miñano Sánchez (Sevilla), Carmen Montiel López (Madrid), Julio Moratinos Areces (Salamanca), Esteban Morcillo Sánchez (Valencia), Alfonso Moreno González (Madrid), Concepción Navarro Moll (Granada), Ángel Pazos Carro (Santander), Antonio Quintana Loyola (Vizcaya), Antonio Rodríguez Artalejo (Madrid), Francisco Sala Merchán (Alicante), Mercedes Salaices Sánchez (Madrid), Mª Adela Sánchez García (Córdoba), Luis Sanromán del Barrio (Salamanca), Mª Isabel Serrano Molina (Sevilla), Juan Tamargo Menéndez (Madrid), Andrés Torres Castillo (Córdoba), Alfonso Velasco Martín (Valladolid), Ieda Verreschi (Brasil), Pedro Zapater Hernández (Alicante), Antonio Zarzuelo Zurita (Granada).

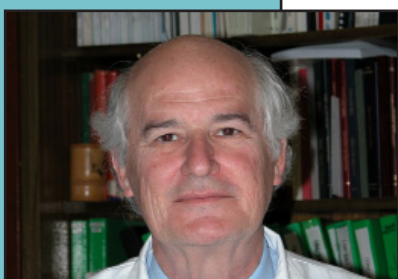
### COMITÉ DE ESPECIALISTAS MÉDICOS

**Anestesiología y reanimación:** Margarita Puig (Barcelona); Aurelio Gómez Luque (Málaga). **Cirugía General:** Luis García Sancho (Madrid); José Hernández Martínez (Murcia). **Dermatología:** Amaro García Díez (Madrid). **Digestivo:** Agustín Albillos Martínez (Madrid); José Mª Pajares García (Madrid). **Endocrinología y Metabolismo:** Rafael Carmena Rodríguez (Valencia); Rafaele Carraro (Madrid). **Geriatría y Gerontología:** José Manuel Ribera Casado (Madrid); Leocadio Rodríguez Mañas (Madrid); Antonio Ruíz Torres (Madrid). **Hematología:** José María Fernández (Madrid), Manuel Fernández (Madrid). **Hepatología:** Raul Andrade (Málaga); Ricardo Moreno (Madrid). **Medicina Interna:** José Luis Aranda Arcas (Madrid); Juan Martínez López de Letona (Madrid); Ciril Rozman Borstnar (Barcelona), José María Segovia de Arana (Madrid). **Microbiología, enfermedades infecciosas y antibioterapia:** Diego Dámaso López (Madrid); Joaquín Gómez (Murcia). **Nefrología:** Luis Hernando Avendaño (Madrid); Joaquín Ortuño (Madrid). **Neumología:** Julio Ancochea Bermúdez (Madrid), José Villamor León (Madrid). **Neurología:** Juan José Zarranz Imirizaldu (Bilbao); Manuel Martínez Lage (Pamplona), Justo García de Yébenes (Madrid), Rafael Blesa (Barcelona). **Obstetricia y Ginecología:** Juan Troyano Luque (Tenerife); José Antonio Usandizaga Beguiristain (Madrid). **Oftalmología:** Jorge Alió (Alicante). **Oncología:** Manuel González Barón (Madrid). **Otorrinolaringología:** Javier Gavilán Bouza (Madrid); **Pediatría:** Florencio Balboa de Paz (Madrid); Alfredo Blanco Quirós (Valladolid). **Psiquiatría:** Jesús Valle Fernández (Madrid). **Reumatología:** José Mª Alvaro Gracia (Madrid); Gabriel Herrero Beaumont (Madrid). **Urología:** Eloy Sánchez Blasco (Mérida); Remigio Vela Navarrete (Madrid).



139

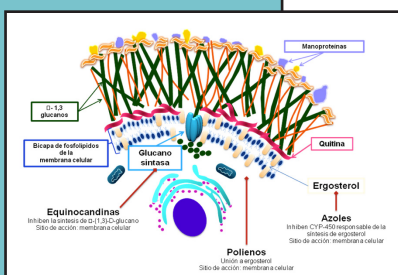
139 **Editorial de la Presidenta**  
*Hemos llegado con energías renovadas*



141 **Editorial del Director**  
*SEF-34 en el Mar Menor*

141

146 **Actualidad en torno al medicamento**  
*Estudio comparativo multidisciplinar de las equinocandinas, anidulafungina, caspofungina y micafungina*



160 **Farmacovigilancia**

146

175 **Casos farmacoterápicos**  
*Complicaciones hemorrágicas en paciente portadora de prótesis valvular en tratamiento con acenocumarol*

# VOL 11 N°3

## ÍNDICE

# SEPTIEMBRE 2013

**179** *Comisión de farmacoterapéutica*  
*Tratamiento del tabaquismo.*

**189** *Historia de la Farmacología*  
*El fisiólogo J.M. Gandarias.*

**195** *Fronteras en terapéutica*

**200** *La SEF informa*  
**202** *La Comisión de Jóvenes Investigadores informa...*  
**204** *El camino a la excelencia investigadora IV:  
De la consolidación a la consolación*  
**207** *Premio Almirall*

**208** *Normas para los autores*







**Mª Teresa Tejerina**  
Doctora en Medicina.  
Catedrática del  
Departamento de  
Farmacología de  
la Universidad  
Complutense de Madrid.  
Presidenta de la SEF.

## *Hemos llegado con energías renovadas*

---

*Hemos llegado con energías renovadas y lo primero en las que las hemos volcado han sido en el XXXIV Congreso de nuestra sociedad.*

---

La sede del congreso fue el Hotel Mercure Thalasia Costa de Murcia, el cual nos permitió disfrutar de la comodidad y vanguardia de sus instalaciones, así como de sus amplios salones de conferencias, su variada gastronomía y de su centro de talasoterapia, que en conjunto nos ayudó a disfrutar aún más del congreso.

La conferencia de inauguración, nos emocionó gratamente, ya que en las elocuentes palabras del Prof. Jesús Flórez, nos mostró una perspectiva más amplia de la aplicación traslacional de los modelos animales en los procesos de discapacidad intelectual, así como sus últimos avances.

Tuvimos la suerte de que la conferencia de clausura estuviera a cargo del Prof. Garcia que nos deleitó con una estupenda charla sobre el tratamiento de la artrosis, esa enfermedad silenciosa que nos amenaza a todos

Los temas presentados durante las conferencias plenarias y las sesiones fueron de gran calidad y excelencia, desde los avances en el

tratamiento de la Esclerosis Múltiple, nuevos anticoagulantes en las enfermedades cardíacas, nuevas dianas terapéuticas como las orexinas, mostrando nuevas perspectivas y realidades y posteriormente la visión molecular de la participación tan activa de los micro RNAs en diversas patologías y su implicación con el efecto de la morfina; los cuales permitieron una participación dinámica y objetiva de los asistentes.

Los jóvenes farmacólogos tuvieron una gran representación en este congreso, no solo en el grueso de las comunicaciones orales y carteles presentadas en todos los campos de la Farmacología: desde el uso de los productos naturales hasta la farmacogenética pasando por la cardiovascular, del dolor y la inflamación entre otros campos, tanto desde un punto de vista molecular como clínico. Pero también fueron partícipes de una sesión organizada por y para ellos, gracias al trabajo de la Comisión de Jóvenes Investigadores. El éxito del primer seminario de "Orientación hacia la carrera académica y

otras alternativas del joven doctor" fue rotundo, atrajo a un centenar de asistentes, más de la mitad de los presentes eran jóvenes investigadores en etapas pre-doctorales. La sesión de los Jóvenes Investigadores, fue sin duda alguna, de lo más enriquecedora. Nos presentaron cinco puntos de vista de aplicación de la investigación de hoy en día, desde la legislación en la Agencia Española de Medicamentos, las normativas y el arduo trabajo de selección de los editores en Nature, la investigación en el sector privado y su paso al reto de emprender una nueva agencia de biotecnológicos, así como la visión de investigación en nuestros organismos públicos. Cada cual con sus pros y contras, pero con un mismo objetivo en común, seguir colaborando en la investigación. Se escucharon los consejos de cinco jóvenes profesionales en ámbitos diversos de la investigación científica que sin duda sirvieron para abrir los ojos ante diferentes caminos laborales para los que tener un doctorado en ciencias sin duda alguna aporta los valores necesarios para superar los obstáculos que se presenten. Estoy segura que estos buenos momentos entre nuestros más jóvenes investigadores forjarán las colaboraciones científicas del futuro, porque ellos son el futuro de la ciencia, y de nuestra sociedad, y por ello hay que apoyarlos.

Una sesión que nos mostro las nuevas herramientas tecnológicas de aplicación en docencia, así como los programas basados en metodologías activas, fue la sesión de docencia en farmacología. En la cual se remarco que tenemos herramientas muy útiles para alentar a los jóvenes estudiantes de pre y post grado, a aprender de una manera más práctica las bases de la farmacología.

En las sesiones de Innovación Terapéutica nos acercamos a los nuevos me-

dicamentos, sus mecanismos de acción, sus indicaciones e interacciones, nuevos fármacos para viejas enfermedades, nos dieron una visión de los nuevos fármacos y sus aplicaciones clínicas con una visión global y nueva

En esta ocasión las comunicaciones orales y en poster, estuvieron representando temas muy variados, desde el análisis farmacocinético de los medicamentos, las terapias innovadoras de prevención y tratamiento para la enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico y otras enfermedades crónico degenerativas y oncológicas, así como nuevas dianas terapéuticas para dolor e inflamación.

Fue un placer disfrutar de la visita guiada al Parque Natural de las Salinas de San Pedro, donde pudimos disfrutar de un paseo muy agradable al atardecer, el cual enmarcaba nuestro recorrido por el camino durante el cual pudimos apreciar algunas aves representativas del parque, culminando a las orillas del Mar, el cual nos esperaba con una resplandeciente luna.

Así mismo disfrutamos de la cena de Clausura, en el Restaurante La casa del reloj. Una villa muy acogedora, decorado con bellas pinturas, esculturas y numerosas antigüedades que permitieron disfrutar aún más de la convivencia entre los asistentes.

Desde estas líneas nuestro agradecimiento a las organizadoras Prof Milanes y Laorden y a todo su equipo, por todo su esfuerzo, y nuestra enhorabuena por tan estupendo Congreso.

El próximo Congreso será en Madrid, hay que ir reservando del 24 al 26 de Septiembre 2014 Buen comienzo de curso

Un abrazo





**Antonio García García**

es Catedrático del Departamento de Farmacología. Jefe del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa. Director del Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, Universidad Autónoma de Madrid.

**Lo mejor del SEF-34 fueron las 25 comunicaciones orales y los 91 carteles presentados por jóvenes farmacólogos**

## SEF-34 en el Mar Menor

*Al atardecer del segundo día de congreso de la SEF (Sociedad Española de Farmacología), un centenar de farmacólogos dimos un largo paseo por el Parque Regional Salinas y Arenales de San Pedro. Los guías llamaban nuestra atención sobre los grupos de flamencos rosados, garzas reales, gallinetas, gaviotas, martín pescador y lechuzas, entre otras aves que habitan este entorno natural. En el paraje Punta de Algas, también llamado las “encañizadas”, un estilo de pesca origen árabe, se produce el intercambio de aguas entre el Mediterráneo y el Mar Menor. Cuando llegamos a la playa de la Llana era ya de noche y la luna llena rielaba en el azul del Mediterráneo. Este paseo constituyó tan solo una de los múltiples estímulos sensoriales que hacen más rica nuestra vida. Quizás fue esta la razón por la que las presidentas del Comité Organizador del congreso número XXXIV de nuestra SEF, las profesoras de la Universidad de Murcia María Victoria Milanés Maquilón y María Luisa Laorden Carrasco, eligieron San Pedro del Pinatar para su sede.*

No pude asistir a la conferencia inaugural que impartió el profesor Jesús Florez (Universidad de Cantabria) sobre modelos animales de enfermedades que cursan con déficits intelectuales y su respuesta a distintos tratamientos farmacológicos. Pero sí pude asistir a la conferencia de la profesora Raquel E. Rodríguez (Universidad de Salamanca) sobre su experimentos en peces cebra, la expresión de los receptores  $\mu$  para la morfina y las posibles aplicaciones de los micro ARN y sus posibles aplicaciones terapéuticas en el cáncer, el parto prematuro, o la drogadicción.

El programa incluía 4 conferencias, 8 mesas redondas, 3 sesiones de comunicaciones orales y dos sesiones de carteles. Tengo para mí que muchos creen que el peso y la calidad científica de un congreso recaen

en los veteranos conferenciantes y en los simposios y mesas redondas que imparten también los investigadores consolidados; sin embargo, creo que esas variables de peso y calidad se reflejan mejor en las comunicaciones en forma oral o de carteles. En el congreso SEF-34 del Mar Menor asistí a las 25 comunicaciones orales y visité los 91 carteles protagonizados por jóvenes farmacólogos o aspirantes a ser farmacólogos cuando ultimen sus doctorados y posdoctorados. También asistí a algunas mesas redondas y conferencias. Destaco lo que me causó más impresión a fuer de dejar fuera aspectos importantes. Pido perdón por ello.

Las plantas han sido, y aún hoy lo son, fuente de excelentes medicamentos. Así lo aseguró el doctor Arturo Soto, director de desarrollo clínico de PharmaMar,

***El Yondelis y el bromuro de aclidinio han alcanzado la clínica gracias a los sólidos programas en I + D + i de Pharmamar y Almirall***

quien narró en forma de ameno cuento el desarrollo clínico de yondelis partiendo de uno de los 140.000 organismos marinos que componen la colección de ese laboratorio farmacéutico español. Contada por la doctora Maite Pérez, directora de Laboratorios Almirall, también despertó interés la historia sobre el desarrollo del bromuro de aclidinio, un bloqueante de los receptores muscarínicos M3, de duración prolongada y recientemente aprobado para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La farmacología cardiovascular ocupó la mayor parte de la primera sesión de comunicaciones orales. Eduardo Oliver (Imperial College, Londres) explicó su hipótesis sobre el papel de los transportadores de zinc en la hipertensión pulmonar de origen hipóxico y Elena Ogalla (Universidad de Sevilla) contó su estudio sobre un extracto de aceite de oliva enriquecido en polifenoles, que mejora la disfunción endotelial asociada a la aterosclerosis mediante la reducción de mediadores de la inflamación y de la producción de anión superóxido. En esta sesión también salieron a colación las chaperonas o proteínas de choque térmico; la HS P27, fosforilada aumenta en el corazón tras la administración de etanol y MDMA (Javier Navarro-Zaragoza, Universidad Pompeu Fabra). Por su parte, María Luisa Justo (Universidad de Sevilla) propuso que una dieta enriquecida en salvado de arroz podría contribuir a la restauración de la función vascular en las arterias de resistencia de ratas obesas Zucker.

En su comunicación, Úrsula Medina-Moreno (Universidad Complutense) destacó la utilización de células mononucleares preparadas a partir de tejido de pacientes intervenidos de estenosis aórtica, para el estudio de algunos factores implicados en el remodelado vascular. Fue curiosa también la observación de que el compuesto ZM241385, un antagonista de los receptores de adenosina A2A, previene la instauración de lesiones de piel inducidas por la radiación (Miguel Pérez-Aso, Universidad de Nueva York). Como lo fue el modelo de nefropatía diabética en el minicerdo, presentado por María Fernanda Martín Cancho, del Centro de Cirugía Experimental Jesús Usón, de Extremadura.

El dolor y la inflamación tuvieron un protagonismo notable. Margarita Puig (Hospital del Mar, Barcelona) nos intrigó con su hipótesis sobre la memoria del dolor posquirúrgico. Por su parte, José Manuel Baeyens (Universidad de Granada), aseveró que los antagonistas del todavía misterioso receptor sigma-1 son harto eficaces para combatir el dolor neuropático. Comentó que en la base de datos [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) aparecen 20 ensayos clínicos en curso para el tratamiento de este rebelde tipo de dolor; uno de ellos es un antagonista de los receptores sigma-1, que se encuentra en la fase II de ensayos clínicos y que está desarrollando el Laboratorio Dr. Esteve. En la tercera sesión de comunicaciones orales también se presentaron varios trabajos relacionados con el dolor y la inflamación. Por ejemplo, Ana Torrent (Laboratorios Bioibérica) se

refirió a los efectos antiinflamatorios de la asociación de condroitín sulfato con sulfato de glucosamina en un modelo de osteoporosis y artrosis en la rata. Por su parte, Carmen de Pablo (Universidad de Valencia) contó su trabajo para esclarecer el mecanismo de toxicidad cardiovascular por abacavir, relacionado con los receptores purinérgicos P2X7 y la adhesión y acumulación leucocitaria en la pared vascular. Elisabet Romero-Alejo (Hospital del Mar, Barcelona) abundó en la hipótesis de Margarita Puig sobre el tema de la hiperalgesia prosoperatoria y Esther Berrocoso (Universidad de Cádiz) contó sus experimentos sobre el cuadro de ansiedad y depresión que produce la artritis en la rata, y su reversión con un tratamiento tópico con diclofenaco.

Sobre productos naturales se presentaron una veintena de carteles y comunicaciones orales. Varios de ellos se relacionaban con las virtudes cardioprotectoras, vasculoprotectoras y antioxidantes de distintos extractos de aceite de oliva. Estuvieron presentes, también, las propiedades antiinflamatorias, neuroprotectoras e incluso antihipertensoras de cumarina, esculetina, derivados fenólicos, apocinina, extracto de *Punica granatum*, hidroxitirosol, oleuropeina, aceite esencial de mandarina, *Phalasis canariensis* y un largo etcétera imposible de resumir en esta breve crónica del SEF-34.

Me cuento entre los escépticos que dudan de las bondades farmacoterápicas de los extractos de plantas. Los anuncios sobre los

mismos abundan en los medios de comunicación: un extracto para la memoria, otro para prevenir el envejecimiento de las células, otro para dormir, uno más para afrontar el día con energía, aún otro para el estreñimiento, etc. Pero una cosa son los extractos y los suplementos alimenticios que en los tiempos de crisis por los que pasamos suponen un beneficio si no para la salud, si para generar puestos de trabajo; y otra cosa muy diferente es el principio activo aislado de las plantas y convertido en eficaz medicamento (digoxina, ácido acetilsalicílico, quinina, morfina, vincristina, colchicina, doxorubicina, paclitaxel, irinotecan, etopósido, bleomicina, mitomicina...).

El sistema nervioso estuvo escasamente representado, probablemente por la celebración casi simultánea en Oviedo del congreso bienal de la Sociedad Española de Neurociencia. Sin embargo, además de la mesa redonda y algunas comunicaciones de dolor ya comentadas, hubo una interesante mesa redonda sobre hipocretinas, más corrientemente llamadas orexinas. Jyrki Kukkonen (Universidad de Helsinki) hizo una revisión de las orexinas A y B y de sus receptores OX1 y OX2, así como sobre las potenciales indicaciones de sus agonistas en el tratamiento de la narcolepsia o de las alteraciones del ciclo vigilia-sueño. Miguel Garzón (Universidad Autónoma de Madrid) comentó sus experimentos relacionados con las orexinas y el ciclo vigilia-sueño y vaticinó que en 2014 aparecería

**Los productos naturales y sus variados efectos farmacológicos estuvieron muy bien representados en el SEF-34**

*Aunque no fuera abundante, en el SEF-34 si hubo una buena representación de temas relacionados con la farmacología clínica*

el primer antagonista dual de los receptores OX1 y OX2 para tratar el insomnio; ojalá que puedan desplazar a las benzodiacepinas, sin producir adicción. La mesa redonda finalizó con la comunicación de Rafael Maldonado (Universidad Pompeu Fabra), quien expuso sus datos sobre el refuerzo del consumo de drogas inducido por las orexinas. Destacó el hecho de que la rata que se autoadministra nicotina deja de hacerlo en ausencia del sistema orexinérgico.

Hubo también algunas comunicaciones orales y carteles relacionados con el sistema nervioso. Por ejemplo, Javier Meana (Universidad del País Vasco) comentó sus experimentos sobre la desensibilización de los receptores alfa-2 presinápticos, mediada por la serotonina. Marcos Maroto (Universidad Autónoma de Madrid) presentó un cartel que contenía un trabajo hecho en colaboración con neurocientíficos del Instituto Bionostia del Hospital de San Sebastian, sobre la transformación de células dérmicas en células de músculo estriado. ¿Es este un tema farmacológico? Por supuesto que sí; las agencias reguladoras dan el título de medicamento a las células que se utilizan con fines terapéuticos. También Enrique Calvo (Universidad Autónoma de Madrid) presentó un trabajo sobre la alteración de los finos mecanismos de la excitación (poro de fusión) de neurotransmisores en un modelo murino de esclerosis lateral amiotrófica. La neurotoxicidad del líquido cefalorraquídeo de pacientes con esta enfermedad, fue objeto

de otro cartel presentado por Juan Alberto Arranz Tagarro (Universidad Autónoma de Madrid). Por su parte, Fernando Padín (Universidad Autónoma de Madrid) presentó un estudio comparativo sobre la circulación del calcio en el retículo endoplásmico y la mitocondria y la liberación cuantitativa de catecolaminas, en células cromafines, en edades tempranas de la vida y en la rata adulta.

¿Hubo farmacología clínica en el SEF-34 del Mar Menor? La hubo. Por ejemplo, L. Rojas (Universidad de Valencia) se refirió al citocromo P450 CYP3A5, sus polimorfismos y el metabolismo y la nefrotoxicidad del tacrolimus. I. Ayani (Hospital San Pablo y Laboratorio Rovi) comentó sus datos sobre el ajuste de dosis de la bemiparina, que no es necesario en mayores de 65 años ni en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada; sin embargo, si se requiere dicho ajuste en la insuficiencia renal grave. El diseño y la formulación de nanoesferas para la liberación prolongada de indometazina fue otra de las comunicaciones orales (E. García Montoya, Universidad de Barcelona). También se presentaron carteles sobre terapia antihipertensiva y cognición, hábitos de prescripción, efectos a largo plazo de la medicación SYSADOA en la artrosis, sobre la nefrotoxicidad por gentamicina, la farmacocinética del alfaxan o el danofloxacino, entre otros. No faltaron las clásicas sesiones sobre docencia en farmacología y una interesante mesa redonda sobre la carrera científica.

He asistido con asiduidad a los congresos de la Sociedad Internacional

de Neuroquímicos. En ocasiones escuché como ponente a uno de los grandes neuroquímicos alemanes, Victor Whitaker, refiriéndose a la neurotransmisión colinérgica en el cerebro. Pero, ya mayor, también le vi en alguno de esos congresos, al pie de un cartel. Para mi fue una lección que nunca olvidaré. ¡Un científico mundialmente conocido, presentando un cartel sobre su trabajo!. Esta lección deberían aprenderla los organizadores de futuros congresos de la SEF, que tendrían que prestar mucha más atención a las comunicaciones libres, que constituyen el grueso y soporte de toda sociedad científica. ¿Para qué necesita un farmacólogo español asistir a un congreso de la SEF, y escuchar una revisión de este o aquel tema, impartida por personas que nunca hicieron aportación científica alguna en ese tema del que creen “hablar con autoridad”. ¿Acaso los miembros de la SEF somos aprendices de farmacólogos que necesitamos ir al Mar Menor para conocer las aportaciones farmacoterápicas recientes en la esclerosis múltiple, la diabetes, la hepatitis C, la infección por clostridium difficile o los recientes anticoagulantes? La SEF no es la Facultad ni sus miembros somos estudiantes de grado. Si queremos ser una sociedad científica seria, respetada nacional e internacionalmente, los congresos de la SEF deben ser un buen retrato anual de la buena ciencia farmacológica que se practica en España y en nuestro entorno. Somos 700 socios y en el Mar Menor apenas estuvimos el 20%. Tampoco hacían

falta más. Lo importante es separar el grano de la paja: el grano son las aportaciones científicas originales de jóvenes y veteranos; la paja es todo lo demás. En el congreso de la Complutense de Madrid, septiembre de 2014, podremos hacer acto de presencia 100, 200 o 400 farmacólogos; no importa el número. Lo que importa (y repito) es que el retrato del congreso SEF-35 refleje fidedignamente la buena ciencia farmacológica que hacemos en España.

*Lo que verdaderamente importa es que los congresos de la SEF sean un referente anual del progreso de la buena ciencia farmacológica que se hace en España*

## Estudio comparativo multidisciplinar de las equinocandinas, anidulafungina, caspofungina y micafungina

*Las equinocandinas son actualmente el fármaco de elección en la candidiasis invasiva del paciente crítico. Se debe individualizar en cada caso la equinocandina que debe ser utilizada, teniendo en cuenta en la elección la experiencia clínica acumulada, las posibles interacciones medicamentosas, las comorbilidades y las terapias de soporte que requiere el paciente.*

*R. Ferrer (1), A. Gómez de la Cámara (2), I. Jarque (3), G. Quindós (4), T. Tejerina (5)*

En esta revisión se compara la farmacología, espectro antifúngico, seguridad y eficacia clínica de tres fármacos de la familia de las equinocandinas: anidulafungina, caspofungina y micafungina <sup>(1,2)</sup>.

Las equinocandinas pertenecen al grupo de los antifúngicos lipopeptídicos (tamaño molecular ~1200kDa), formados por un núcleo peptídico cíclico unido a un grupo hidrofóbico por un nitrógeno aminoterminal y una cadena lateral. La gran variedad de análogos radica en la conformación del hexapéptido cíclico y un ácido graso en el caso de la caspofungina, un complejo aromático (3,5-difenil isoxazol) en el de la micafungina y alcoxitrifenil en el de la anidulafungina, los cuales son críticos para su actividad antifúngica.

La caspofungina pertenece al grupo de las neumocandinas, que han sido químicamente modificadas a partir de la síntesis de un producto natural del hongo denominado *Glarea lozoyensis*. Se diferencia de las equinocandinas del grupo B por las sustituciones en la cadena lateral linoleol, la treonina adyacente por 3-hidroxiglutamina y la 3-hidroxi-4-metilprolina por 3-hidroxiprolina. La adición de aminos en el grupo peptídico, le confiere mayor potencia, tolerabilidad y mejores propiedades farmacocinéticas.

La anidulafungina es un derivado semi-sintético del núcleo de la equinocandina B, con una cabeza terfenilo, sintetizada a partir de *Aspergillus nidulans*

Micafungina (FK463) es un derivado semisintético obtenido por modificación del hexapéptido cíclico con una cadena lateral de ácido graso del FR901370, derivado del FR131531, que fue aislado de *Coleophoma empetri*.

Las equinocandinas son inhibidores no competitivos de la 1,3-β-D-glucano sintetasa, un complejo enzimático que forma polímeros de glucano en la pared celular. Su acción sobre esta diana inhibe la síntesis de la pared celular con un efecto fungicida consistente en la pérdida de la resistencia mecánica en la pared, lo que hace que se produzcan cambios osmóticos, que llevan a la destrucción celular <sup>(3)</sup> (Figura 1). Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la síntesis del 1,3-β-D-glucano de la pared celular fúngica, mediante la inhibición no competitiva de la 1,3-β-D-glucano sintetasa. Este enzima presenta dos subunidades: Fksp (subunidad activa codificada por los genes FKS1, FKS2 y FKS3) y Ro1p.

La absorción oral de todas las equinocandinas es baja (<0,2% para caspofungina), presentando una baja biodisponibilidad y su vía de administración es solo intravenosa. Su distribución es amplia, alcanzándose concentraciones terapéuticas en la mayoría de los tejidos, como pulmón, hígado y bazo, pero con una penetración mínima en el sistema nervioso central y en el tejido ocular debido a su alto peso molecular. Presentan una elevada unión a proteínas (>99%). Las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas por la caspofun-

R. Ferrer <sup>(1)</sup>, A. Gómez de la Cámara <sup>(2)</sup>, I. Jarque <sup>(3)</sup>, G. Quindós <sup>(4)</sup>, T. Tejerina <sup>(5)</sup>

<sup>(5)</sup> Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Mutua de Terrassa. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria (i+12). Hospital Universitario 12 de Octubre. <sup>3</sup>Servicio de Hematología – Hospital La Fe de Valencia. <sup>4</sup>UFI 11/25, Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Bilbao, España. <sup>5</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UCM.

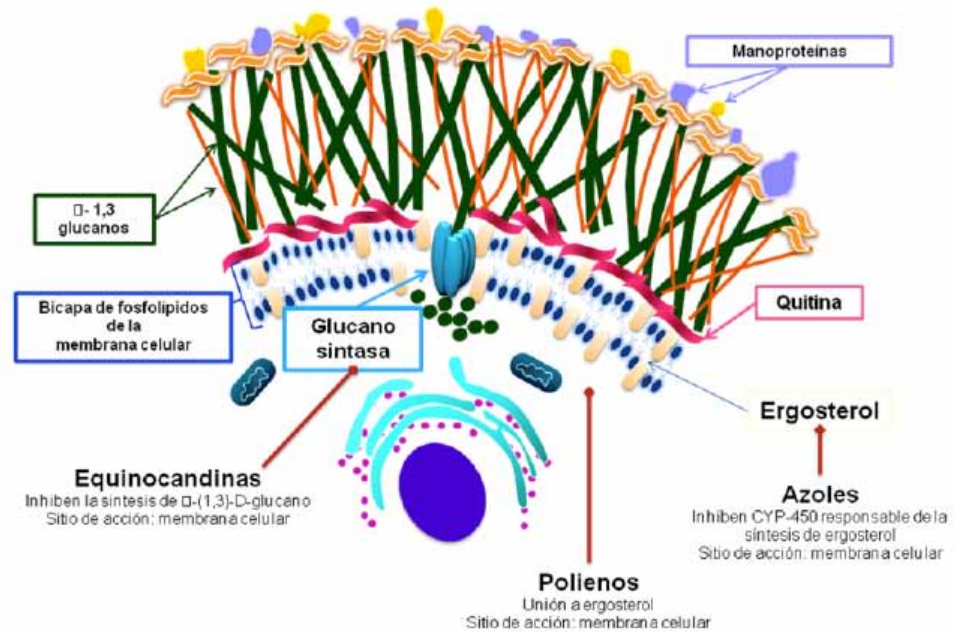
### Correspondencia:

T. Tejerina. Catedrática de Farmacología. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Av. Complutense, s/n. E-mail: teje@med.ucm.es

Coordinado por Teresa Tejerina

Catedrática de Farmacología. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid,

*El creciente uso de antibióticos de amplio espectro, la quimioterapia citotóxica, el trasplante de células madre y de órganos sólidos, la implantación de prótesis y el uso de catéteres intravasculares han favorecido la mayor incidencia de infecciones fúngicas sistémicas durante las pasadas dos décadas.*



**Figura 1.** Esquema del lugar de acción de las equinocandinas y otros antifúngicos sistémicos empleados en la actualidad: polienos y azoles (modificado de Maertens J, Theunissen K, Boogaerts M. 2002. Curr Med Chem - Anti-Infective Agents, 65 - 81 )

gina (50 mg dosis única) y la micafungina (50 mg dosis única) son similares (7,64 y 4,95 mg/L) y considerablemente más altas que las observadas con la anidulafungina [(2,07 – 3,5 mg/L) 50 mg dosis única]. La semivida plasmática (SP) es muy similar en la caspofungina y micafungina (9–11h y 13–17 h) mientras que en el caso de la ani-

dulafungina es mayor (25-26h). La SP está determinada por el proceso de redistribución, así después de la administración de la dosis de choque, la fase estacionaria se alcanzará con una única dosis en el caso de la anidulafungina, a los cuatro días con la micafungina y a las dos semanas con la caspofungina (Tabla 1).

**Tabla 1:** Farmacocinética de las Equinocandinas. (PP: proteínas plasmáticas).

EQUINOCANDINAS	CASPOFUNGINA	MICAFUNGINA	ANIDALAFUNGINA
Unión a PP (%)	96 – 97	99.8	>99
Metabolismo	Hidrólisis peptídica lenta, N-acetilación y degradación	Vía Catecol-O-metiltransferasa	No es metabolizada
Semivida (h)	9 – 11	11 – 17	24 – 26
Fracción excretada sin cambios (%)	1,4	0,7	<1
Eliminación	35% fecal, 41% orina	40% fecal, <15% orina	1% orina
Interacciones	In vitro no es inhibidor de enzimas 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 del citocromo P450. No induce o inhibe metabolismo de otros fármacos mediante CYP3A4. No es sustrato de glucoproteína P y es mal sustrato de las enzimas citocromo P450.	Substrato para CYP3A4 Inhibidor débil de CYP3A4 No es sustrato/ inhibidor de P-glicoproteína	No es ni sustrato, ni inductor o inhibidor clínicamente relevante de las isoenzimas del citocromo P450.

**Las Equinocandinas son fungicidas in vitro e in vivo sobre la mayoría de las especies de *Candida* spp. y fungistáticos sobre *Aspergillus* spp. Presentan un perfil de toxicidad bajo y mucho mejor que el de la anfotericina B.**

Posterior a la degradación inicial y al ser absorbidas por los eritrocitos (micafungina), las equinocandinas se degradan lentamente en el hígado principalmente por hidrólisis, N-acetilación y degradación espontánea (caspofungina), pueden seguir la vía Catecol-O-metiltransferasa (micafungina) o por degradación química a metabolitos inactivos (anidulafungina). Los productos de degradación son excretados a través de la bilis. Las equinocandinas no son sustratos, ni inductoras o inhibidoras de las isoenzimas del citocromo P450 y no son metabolizadas por la glucoproteína P intestinal <sup>(1,4)</sup>.

No se han podido establecer las dosis máximas toleradas para micafungina y anidulafungina. Solo se conocen datos sin efectos nocivos en un pequeño grupo de pacientes tratados con micafungina (8mg/kg) y anidulafungina (130mg/kg). Estudios con caspofungina en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), han mostrado concentraciones mínimas significativamente mayores en pacientes con un peso <75kg. Ninguno de estos compuestos requiere ajustes de la dosis en casos de insuficiencia renal o con insuficiencia hepática (Child-Pugh <9), en los pacientes tratados con caspofungina, se debe disminuir la dosis de mantenimiento de 50 a 35mg/d <sup>(4,5,6)</sup>.

Los tres compuestos son fungicidas in vitro e in vivo sobre la mayoría de las especies de *Candida* y fungistáticos sobre *Aspergillus* spp. Presentan un perfil de toxicidad bajo y mucho mejor que el de la anfotericina B. Los efectos adversos más comunes son diarrea, elevación de las enzimas hepáticas y reacciones en el sitio de infusión. Todas las equinocandinas pueden utilizarse concomitantemente con ciclosporina cuando el beneficio supera el posible riesgo. En el tratamiento con caspofungina se recomienda la monitorización de las enzimas hepáticas y en el caso de la micafungina, aunque de forma infrecuente se han notificado alteraciones hepáticas más graves, hepatitis y fracasos hepáticos mortales. En ratas se ha observado el desarrollo de alteraciones hepatocitarias y de tumores hepatocelulares con el uso de micafungina. Estos datos no se han corroborado en personas, pero hace que la micafungina deba administrarse bajo estrecha vigilancia hepática valorando cuidadosamente el riesgo/beneficio de su uso, especialmente en pacientes con alteraciones hepáticas crónicas/graves o que reciben una terapia concomitante potencialmente hepatotóxica <sup>(5,6)</sup> (Tabla 2).

**Tabla 2:** Efectos adversos de las Equinocandinas. (ALT: Alanina transaminasa; AST: Aspartato aminotransferasa; FA: Fosfatasa alcalina).

EFFECTO ADVERSO	CASPOFUNGINA	MICAFUNGINA	ANIDALAFUNGINA
Pirexia	21,2 %	No documentado	0,7 %
Diarrea	14,9 %	2,1% Alteraciones gastrointestinales (57,2%)	3,1% nausea
Elevación enzimas Hepáticas	ALT (14,9 %), AST (12,5 %), FA (12,1 %)	raro	ALT (2,3%) Y glutamil Transferasa 1,3%
Hipocalemia	11,8 %	1,8 %	3,1%
Relacionadas con Infusión	2	45,6 %	No documentado
Alteraciones Metabólicas	No documentado	42,7 %	No documentado
Cefalea	No documentado	No documentado	1,3 %
Neutropenia	No documentado	No documentado	1,0 %



La caspofungina ha sido aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para su administración en pacientes pediátricos, micafungina tiene indicación pediátrica, incluidos neonatos (ficha técnica). La anidulafungina no se debe administrar en pacientes menores de 18 años (5, 7, 8).

#### Actividad in vitro de anidulafungina, caspofungina y micafungina

Las equinocandinas desarrollan una actividad antifúngica excelente contra los principales patógenos oportunistas, *Candida* y *Aspergillus*. La mayoría de las candidiasis invasoras (90-97%) son producidas por cinco especies: *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*. Todas son sensibles a las equinocandinas, incluyendo especies resistentes a la anfotericina B, como *Candida lusitanae*, o a fluconazol y otros azoles, como *Candida glabrata* o *Candida krusei* (9-11). Las equinocandinas han demostrado también un efecto postantifúngico superior al de los azoles. Las candidiasis invasoras se asocian con frecuencia a la formación de biopelículas en catéteres y otros dispositivos intravasculares. Estas biopelículas son de 30 a 2000 veces más resistentes a la anfotericina B, fluconazol, posaconazol y voriconazol que las células planctónicas que se emplean en los estudios de sensibilidad in vitro a los antifúngicos. Sin embargo, las equinocandinas han mostrado una actividad excelente contra las biopelículas, relacionada con su acción contra el 1,3- $\beta$ -D-glucano que juega un papel importante en la adhesión de *Candida* a las superficies y en la formación de la biopelícula (11-12). Su actividad contra *Aspergillus* y otros hongos filamentosos es fungistática, inhibiendo el crecimiento del hongo y deformando las hifas (12).

El Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) ha propuesto un punto de corte clínico de sensibilidad a las equinocandinas para los aislamientos clínicos de *Candida* en una concentración mínima inhibitoria (CMI)  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  (13). Con este punto de corte, el 95-99% de los aislamientos clínicos de *Candida* son sensibles (14-15). Habría un grupo de especies de *Candida* extremadamente sensibles a las equinocandinas (CMI 0,015-0,25  $\mu\text{g/mL}$ ), como *Candida albicans*, *Candida dubli-*

*niensis*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* y *Candida kefyr*. Un segundo grupo lo formarían *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitanae* y *Candida famata* en las que se han observado aislamientos con CMI más elevadas (0,25-4  $\mu\text{g/mL}$ ) (14). Se han descrito algunas candidiasis invasoras de brecha producidas por aislamientos de *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata* y *Candida guilliermondii* con una sensibilidad reducida a anidulafungina, caspofungina o micafungina (10-12). Algunos de estos aislamientos presentan mutaciones en un gen FSK que pueden inducir resistencia a las equinocandinas y que con el punto de corte clínico propuesto por el CLSI se clasificarían como "sensibles" (10) Pfaller et al. (10, 14) han propuesto unos puntos de corte epidemiológicos (Epidemiological cutoff values -ECV-) que valorarían las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de las equinocandinas y las propiedades fisiológicas de *Candida*, y que permitirían detectar aquellos aislamientos con mutaciones de resistencia. Los aislamientos de *Candida albicans*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei* con una CMI  $\geq 1 \mu\text{g/mL}$  se considerarían resistentes a las equinocandinas. En el caso de *Candida glabrata*, indicarían resistencia las CMI  $\geq 0,5 \mu\text{g/mL}$  de anidulafungina y caspofungina o  $\geq 0,25 \mu\text{g/mL}$  de micafungina. Finalmente, una CMI  $\geq 8 \mu\text{g/mL}$  de cualquier equinocandina para *Candida parapsilosis* y *Candida guilliermondii* sería indicadora de resistencia.

Pfaller et al. (14) han aplicado estos ECV a 15269 aislamientos de *Candida* recolectados, entre 2001 y 2009, en 100 centros hospitalarios de diferentes países. La resistencia microbiológica observada era muy baja: el 0,4% de los aislamientos de *Candida* eran resistentes a anidulafungina, el 0,7% a caspofungina y el 1,7% a micafungina (Tabla 3). En el periodo de estudio (de 2001 a 2009 para caspofungina y de 2004 a 2009 para anidulafungina y micafungina), se produjo un incremento de la resistencia microbiológica en algunas especies: del 0,5% al 3,1% en *Candida parapsilosis* para caspofungina y del 0% al 3,1% para micafungina, del 0,4% al 1,8% en *Candida glabrata* para anidulafungina, y del 2,4% al 5,7% en *Candida krusei* para micafungina. La concordancia global de la actividad in vitro entre las tres equinocandinas era muy elevada: 98,6% entre anidulafungina

**Caspofungina ha sido aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para su administración en pacientes pediátricos. Anidulafungina no se debe administrar en pacientes menores de 18 años (5, 7, 8). Micafungina también tiene indicación pediátrica y es la única equinocandina con indicación en neonatos.**

**Tabla 3:** Efecto antifúngico y resistencia microbiológica de las equinocandinas

ESPECIE DE CANDIDA	ANTIFÚNGICO	RESISTENCIAS MICROBIOLÓGICAS (%)	
		ECV (Pfaller et al 2011)	CLSI / ECV (Pemán et al 2012)
Todas las especies	Nº de aislamientos	15269	1348
	Anidulafungina	0,4	0,8 / NR
	Caspofungina	0,7	0,4 / NR
	Micafungina	1,7	1,1 / NR
Candida albicans	Nº de aislamientos	8378	615
	Anidulafungina	0,3	0,2 / 0,8
	Caspofungina	0,1	0 / 0,2
	Micafungina	2,1	0,4 / 1,1
Candida parapsilosis	Nº de aislamientos	2195	366
	Anidulafungina	0	1,6 / 0,5
	Caspofungina	1,5	0,3 / 0,3
	Micafungina	0,5	2,2 / 1,1
Candida glabrata	Nº de aislamientos	2352	158
	Anidulafungina	0,8	0,6 / 2,5
	Caspofungina	1,3	0 / 1,9
	Micafungina	1,6	1,2 / 3,2
Candida tropicalis	Nº de aislamientos	1841	113
	Anidulafungina	0,9	0,9 / 0,9
	Caspofungina	0,7	0 / 0
	Micafungina	0,9	0,9 / 0,9
Candida krusei	Nº de aislamientos	503	27
	Anidulafungina	0,5	3,7 / 3,7
	Caspofungina	6,4	7,4 / 7,4
	Micafungina	3,5	3,7 / 7,4

**En Candida albicans y Candida tropicalis, que representan el 67% de los aislamientos clínicos, el número de aislamientos resistentes a caspofungina es menor que para anidulafungina y micafungina. La actividad contra estas especies se podría expresar como caspofungina > anidulafungina > micafungina.**

y caspofungina, 98% entre anidulafungina y micafungina y 96,6% entre caspofungina y micafungina. Sin embargo, existen diferencias en la actividad contra especies concretas que pueden tener importancia clínica. En Candida albicans y Candida tropicalis, que representan el 67% de los aislamientos clínicos, el número de aislamientos resistentes a caspofungina es menor que para anidulafungina y micafungina. La actividad contra estas especies se podría expresar como caspofungina > anidulafungina > micafungina. Un 30% de los aislamientos correspondían a las especies Candida glabrata y Candida parapsilosis, en las que las menores resistencias se observaron con anidulafungina (anidulafungina > caspofungina > micafungina). La especie Candida krusei incluía un número menor de aislamientos (3%) para los que la actividad de las equinocandinas era anidulafungina > micafungina > caspofungina.

El estudio de Pfaller et al. <sup>(14)</sup> aporta una información global sobre las resistencias observadas en 100 hospitales de diferentes países pero la representación por regio-

nes geográficas no es proporcional. Los resultados deben matizarse con la experiencia local ya que el empleo de los antifúngicos, y la sensibilidad a los mismos, cambia de forma sustancial entre países y de unos hospitales a otros dentro de un mismo país. De esta forma, la imagen que podemos observar en España es ligeramente diferente, como se puede ver en la comparación realizada en la Tabla 3, entre el estudio de Pfaller et al. <sup>(14)</sup> y el reciente estudio multicéntrico FUNGEMYCA realizado en 44 hospitales españoles entre 2009 y 2010 <sup>(15)</sup>. En el estudio español se evaluaron 1357 episodios de fungemia (incidencia de 0,92 por 1000 ingresos) y se observó que Candida albicans (44,7% de los casos), Candida parapsilosis (28,6%), Candida glabrata (11,5%), Candida tropicalis (8%) y Candida krusei (2%) representaban el 95% de los aislamientos clínicos. La frecuencia de las especies aisladas mostraba variaciones importantes entre los centros hospitalarios participantes. También se describían más episodios de fungemia en las UCI y en los servicios quirúrgicos que en el resto de las unidades y servicios hospitalarios. La resistencia microbiológica global a las

equinocandinas fue muy baja: el 0,4% de los aislamientos de *Candida* eran resistentes in vitro a caspofungina, el 0,8% lo eran a anidulafungina y el 1,1% a micafungina. En el caso concreto del complejo-especie *Candida parapsilosis* que engloba las especies *Candida parapsilosis sensu stricto*, *Candida metapsilosis* y *Candida orthopsilosis* (Tabla 4) y que se ha asociado a CMI más elevadas de equinocandinas, en el estudio FUNGEMYCA<sup>(16)</sup> a diferencia de lo descrito en el estudio de Pfaller et al.<sup>(14)</sup> se observó un número menor de aislamientos resistentes a caspofungina (0,3%) que

a anidulafungina (0,6%) o micafungina (1,2%). La actividad in vitro frente a *Candida parapsilosis* podría expresarse como caspofungina > anidulafungina > micafungina. Por último, en la tabla 2 se comparan los datos obtenidos por Miranda-Zapico et al.<sup>(17)</sup> en el Hospital Universitario Cruces (Vizcaya) con los obtenidos en el estudio multicéntrico FUNGEMYCA<sup>(16)</sup> En este hospital universitario no se detectaron aislamientos resistentes a las equinocandinas en un periodo de 5 años, tomando como criterio los ECV.

**Tabla 4** : Actividad in vitro de las equinocandinas contra el complejo-especie *Candida parapsilosis*.

ESPECIE DE CANDIDA	ANTIFÚNGICO	RESISTENCIAS MICROBIOLÓGICAS (%)	
		ECV (Miranda-Zapico et al. 2011)	CLSI / ECV (Cantón et al. 2011)
<i>Candida parapsilosis sensu stricto</i>	Nº de aislamientos	72	330
	Anidulafungina	0 / 0	1,8 / 0,6
	Caspofungina	0 / 0	0,3 / 0,3
	Micafungina	1,4 / 0	2,4 / 1,2
<i>Candida orthopsilosis</i>	Nº de aislamientos	11	30
	Anidulafungina	0 / 0	0 / 0
	Caspofungina	0 / 0	0 / 0
	Micafungina	0 / 0	0 / 0
<i>Candida metapsilosis</i>	Nº de aislamientos	11	4
	Anidulafungina	0 / 0	0 / 0
	Caspofungina	0 / 0	0 / 0
	Micafungina	0 / 0	0 / 0

CLSI = Puntos de corte clínicos del CLSI. ECV = Puntos de corte epidemiológicos.

#### Datos de eficacia, seguridad e indicaciones de las Equinocandinas.

El creciente uso de antibióticos de amplio espectro, la quimioterapia citotóxica, el trasplante de células madre hematopoyéticas o de órganos sólidos, la implantación de prótesis y el uso de catéteres intravasculares han favorecido la mayor incidencia de infecciones fúngicas sistémicas durante las pasadas dos décadas. Las poblaciones inmunodeprimidas, incluyendo aquellas que son neutropénicas, corren un alto riesgo de infecciones graves por *Candida* que son potencialmente mortales. El uso de los azoles, en particular para la profilaxis, se presenta como un factor significativo que avanza en esta indicación. Aun así, el tratamiento óptimo de primera línea de las infecciones graves por *Candida* es un tema controvertido. La anfotericina B ha sido el

tratamiento estándar durante cinco décadas, pero los efectos tóxicos suelen limitar su uso. El fluconazol tiene un papel en el tratamiento de la candidemia, siendo tan eficaz como la anfotericina B, con una seguridad superior, para el tratamiento de la candidemia en pacientes sin neutropenia. Sin embargo, ciertas especies de *Candida* diferentes a *Candida albicans*, que representan más de la mitad de los casos de candidemia, son menos sensibles a fluconazol. Por tanto conviene repasar las propiedades de otros agentes no azólicos para el tratamiento de las candidiasis graves.

**CASPOFUNGINA. Eficacia clínica** (Tabla 5). Los datos de eficacia proceden de un ensayo clínico de fase III en pacientes con candidiasis invasiva que incluyó a un total de 239 sujetos de estudio<sup>(18)</sup>. El diagnóstico se basó en un cultivo de sangre o en un culti-

vo de otras muestras normalmente estériles. La estructura es la de un diseño experimental, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego donde se comparó la eficacia, seguridad y tolerancia de caspofungina frente anfotericina B. El seguimiento fue completo y el 95% de los pacientes que iniciaron el estudio se incluyen en el análisis.

**Variabes de eficacia:** Se consideró respuesta positiva global en un paciente cuando se verificaban juntas la respuesta clínica (desaparición de síntomas) y la respuesta microbiológica (erradicación observada mediante cultivo), en el momento de discontinuar el tratamiento intravenoso.

**Plan de análisis:** La respuesta global de eficacia en los dos grupos se comparó al final del tratamiento intravenoso utilizando una estrategia de análisis de no inferioridad. La definición de no inferioridad se estableció mediante la estimación de un intervalo de confianza bilateral del 95,6% de la diferencia neta entre los porcentajes de pacientes con respuesta global en los dos tratamientos, incluido 0 y que el límite inferior no fuera menor que -20 % (-δ). La superioridad de caspofungina se demostraría si el intervalo de confianza fuera totalmente por encima del 0. Suponiendo una tasa de respuesta del 70% en la anfotericina Grupo B (un alfa = 0,05, Beta= 0,1, y Delta = 0,20), se calculó que se necesitarían 110 pacientes por grupo de tratamiento para la prueba de no inferioridad. Resultados en Tabla 5.

Tabla 5 :Datos de eficacia, seguridad e indicaciones de Caspofungina			
PACIENTES	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	OUTCOME
Pacientes > 18 años. Clínica de candidiasis invasiva documentada y hemocultivo (+). Estratificación según neutropenia y APACHE II.	Caspofungina 50 mg/día tras sobrecarga de 70 mg el día 1.	Anfotericina B 0,6 a 1,0 mg/kg- día con duración variable ( al menos 10 días y máximo of 28 días)	Respuesta global Desaparición síntomas + cultivo (-): Al final Tto. IV. No inferioridad. PPP Superioridad
<b>RESULTADOS: PROPORCIÓN DE PACIENTES CON UNA RESPUESTA FAVORABLE Y DIFERENCIAS ENTRE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO</b> (Caspofungina 70 mg/50 mg Anfotericina B 0,6-1 mg/kg)			
Respuesta global	CASPOFUNGINA	ANFOTERICINA B	DIFERENCIA
Al final del tratamiento intravenoso	N/m (%) (95%CI)	N/m (%) (95%CI)	N/m (%) (95%CI)
PITTM	80/109 74,2 (66,0, 82,3)	71/115 61,5 (52,6, 70,4)	12,7 (-0,7, 26,0)
EP	71/88 80,2 (72,3, 89,2)	63/97 65,3 (55,7, 74,9)	15,4 (1,1, 29,7)
Respuesta global Candidemia			
PITTM	66/92 72,5 (63,8, 81,5)	59/94 62,5 (52,7, 72,3)	10,0 (-4,5, 24,5)
Eventos adversos relacionados y otros resultados de seguridad			
Eventos clínicos	33/114 (28,9)	73/125 (58,4)	P<0,002
Pruebas de laboratorio alteradas	27/111 (24,3)	67/124 (54,0)	P<0,002
Abandono por reacción adversa	3/114 (2,6)	29/125 (23,2)	P<0,003
Indicaciones	Candidiasis Invasiva en Pacientes No Neutropénicos. Aspergilosis invasiva en pacientes adultos refractarios o intolerantes a la Anfotericina B, formulaciones lipídicas de Anfotericina B y / o Itraconazol.		

La población por intención de tratar modificada (PITTM) incluye aquellos pacientes que reúnen la definición de enfermedad y recibieron al menos una dosis del tratamiento (n=224). Es la utilizada en el análisis de la respuesta principal. La población de pacientes evaluables (EP), (estrategia de análisis por protocolo,PPP) se definía como la formada por aquellos pacientes que además de la definición de enfermedad recibían al menos 5 dosis completas-día del tratamiento y no cometían violaciones relevantes del protocolo (n=185).

**ANIDULAFUNGINA: Eficacia clínica.** Los datos de eficacia proceden de un ensayo clínico de fase III sobre candidiasis invasiva que incluye a un total de 256 pacientes (19). La estructura del estudio es la de un diseño experimental, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego donde se compara la eficacia, seguridad y tolerancia de anidulafungina frente a fluconazol. Se asignaron aleatoriamente 131 pacientes a anidulafungina y 125 a fluconazol. El

diagnóstico se basó en un cultivo de sangre o en un cultivo de otro lugar normalmente estéril. El objetivo principal era determinar si anidulafungina era tan efectiva como fluconazol en la respuesta global tanto clínica como microbiológica al final del tratamiento intravenoso en los pacientes diagnosticados por candidemia y/o otras formas de candidiasis invasiva (Tabla 6).

*Las publicaciones sobre terapia con equinocandinas en pacientes con neutropenia febril son escasas y difícilmente comparables. La experiencia con caspofungina es mayor y proviene de ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos, mientras que los estudios con micafungina no son aleatorizados y provienen en su mayoría de Japón. Por último, la experiencia con anidulafungina en pacientes neutropénicos es muy limitada y no ha dado lugar a ninguna publicación específica.*

**Tabla 6.** Datos de eficacia, seguridad e indicaciones de Anidulafungina

PACIENTES	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	OUTCOME
Pacientes <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;18 años. Clínica de candidiasis invasiva documentada y hemocultivo (+).</li> </ul> Estratificación según neutropenia y APACHE II.	Anidulafungina 200 mg el día 1 100 mg diariamente a continuación	Fluconazol 800 mg el día 1 400 mg diariamente a continuación	Respuesta global Desaparición síntomas + cultivo (-): Al final Tto. IV. No inferioridad.
<b>RESULTADOS: PROPORCIÓN DE PACIENTES CON UNA RESPUESTA FAVORABLE Y DIFERENCIAS ENTRE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO (Anidulafungina 200 mg on day 1 and then 100 mg daily: Fluconazol)</b>			
Respuesta global	ANIDULAFUNGINA	FLUCONAZOL	DIFERENCIA
Al final del tratamiento intravenoso	N/m (%) (95%CI)	N/m (%) (95%CI)	N/m (%) (95%CI)
PITM	96/127 (75,6%)	71/128 (60,2%)	15,42 (3,85, 26,99)
Población evaluable (PPP)	90/103 (87,4%)	68/91 (74,7%)	12,65 (1,66, 23,65)
Al final de todo el Tto.			
PITM-M	94/127 (74,0%)	67/128 (56,8%)	17,24 (5,49, 28,99)
Efectos Adversos			
Eventos clínicos	32/127 (24,4)	33/118 (26,4)	ns.
Pruebas de laboratorio alteradas	2/127 (1,5)	9/118 (7,2)	P<0,003
Abandono por reacción adversa	15/127 (11,8)	27/118 (14,4)	P<0,002
Indicaciones	Candidiasis invasora en pacientes adultos no neutropénicos.		
Poblaciones de estudio: 1) Población por intención de tratar (PITM): Todos los pacientes que reciben por lo menos una dosis de la medicación de estudio fueron incluidos en la población por intención de tratar (n=256). Población por intención de tratar modificada microbiológica: Todos los pacientes que reciben por lo menos una dosis de la medicación de estudio y que tienen un cultivo positivo de Candida de una muestra clínica normalmente estéril preferiblemente dentro de las primeras 96 horas antes de ser incluidas en el estudio (PITM-M) (n= 245. 127 anidulafungina vs 118 fluconazol); 3) Población por intención de tratar modificada microbiológica todos aquellos pacientes incluidos en la población anterior que tenían una respuesta distinta a la indeterminada al final del tratamiento intravenoso. En un análisis de micro-ITT de la población principal de eficacia modificada (menos los pacientes cuya respuesta global respuesta fue indeterminada) la respuesta global al final de la terapia IV Anidulafungina fue superior a fluconazol con la tasa de éxito de 96/109 (88,1%) frente a 71/95 (74,7%) para fluconazol (IC del 95%: 2,69; 23,98); las tasas de fallo correspondientes en los brazos de tratamiento eran aprox. 12% y 25%, respectivamente. Esta población fue utilizada en el análisis de la respuesta global al final del tratamiento intravenoso del estudio. La población de eficacia evaluable era un subconjunto de la población (PITM-M). En esta el paciente no debería tener ninguna violación relevante del protocolo (n=186).			

**Variable principal de eficacia.** La variable principal de eficacia fue la respuesta satisfactoria global (clínica y microbiológica) al final del tratamiento intravenoso. La (PITM-M) fue la población donde se verificó la eficacia primaria. La respuesta global clasificaba a los pacientes con éxito si encontraba tanto éxito clínico como microbiológico. Éxito microbiológico se define como la erradicación documentada o supuesta cuando aparece un cultivo negativo para *Candida* especies presente en el punto basal o no existía datos de cultivo en un paciente con una respuesta clínica con éxito.

**Plan de análisis:** se asumió que los dos tratamientos eran igualmente efectivos en la respuesta global de eficacia en un 70% al final del tratamiento intravenoso, por lo tanto se requerían 111 pacientes por grupo para asegurar con un 90% de probabilidades (90% de poder) que el límite inferior del intervalo de confianza bilateral al 95% de la verdadera diferencia anidulafungina-fluconazol no era inferior a -20% (- $\delta$ ). La (PITM-M) era la población de eficacia primaria. Asumiendo que un 25% de los pacientes reclutados no iban a poder ser valorados para la eficacia al final del tratamiento intravenoso, por lo tanto 186 pacientes o 93 por cada grupo en el análisis secundario (evaluable) fue la población considerada por protocolo. Esto daría lugar a un poder de 80% para permitir un intervalo de confianza para dos lados del 25% de la verdadera diferencia de eficacia entre anidulafungina – fluconazol y que este no fuera (Tabla 6).

**MICAFUNGINA: Eficacia clínica.** Los datos de eficacia proceden de un ensayo fase III, aleatorizado, controlado con comparador activo, agrupados en paralelo bajo el supuesto de no inferioridad <sup>(20)</sup>. Se comparó micafungina y anfotericina B liposómica para el tratamiento de los pacientes con candidemia y otras candidiasis invasivas causadas por *Candida albicans* o por otra especie de *Candida*. El estudio fue diseñado para demostrar la no inferioridad de micafungina con anfotericina B liposómica en pacientes adultos con un límite de no inferioridad del 15% (- $\delta$ ). Anfotericina B liposomal fue elegida como un tratamiento de referencia apropiado, ya que combina el amplio espectro de la anfotericina B convencional con un mejor perfil de seguridad y la posibilidad

de permitir el cegamiento apropiado del estudio (Tabla 7).

**Variabes de eficacia.** Respuesta clínica (**completa o parcial**) y una respuesta micológica (**erradicación o presunta erradicación**) al final del tratamiento. Variables secundarias de eficacia incluyeron: la respuesta clínica, la respuesta micológica, hongos emergentes, infecciones, la recurrencia de las infecciones por hongos y los datos del comité de revisión independiente (IDRB) para la evaluación de éxito global. Se estimaron variables predefinidas de seguridad como la tasa de filtración glomerular (TFG) y las reacciones relacionadas con la perfusión.

**Plan de análisis.** El criterio principal de valoración fue analizado utilizando un intervalo de confianza del 97,5% unilateral (CI) para la diferencia en las proporciones ajustada para la neutropenia (sí / no) sobre la base de la PPS. El límite inferior del IC superior a -0,15 indica la no inferioridad de micafungina con anfotericina B liposómica. El límite inferior del IC -0,15 (- $\delta$ ) situado por encima y por encima de cero, indica la evidencia de la superioridad de micafungina. A este respecto, una prueba estadística para la superioridad (el valor P calculado sobre la base de la aproximación normal) fue planeada para confirmar los resultados. La supervivencia del paciente se analizó utilizando estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier para la fase de tratamiento y de toda la fase de estudio. La prueba de log-rank se utilizó para evaluar la diferencia entre los grupos de tratamiento con respecto a la supervivencia del paciente (Tabla 7).

#### Utilización de las equinocandinas en situaciones especiales

#### Utilización de las equinocandinas en el paciente neutropénico. ¿Se pueden utilizar todas las equinocandinas en el tratamiento del paciente neutropénico febril?

Las publicaciones sobre terapia con equinocandinas en pacientes con neutropenia febril son escasas y difícilmente comparables. La experiencia con caspofungina es mayor y proviene de ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos, mientras que los estudios con micafungina no son aleatorizados y provienen en su mayoría

Tabla 7. Datos de eficacia, seguridad e indicaciones de Micafungina			
PACIENTES	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	OUTCOME
Pacientes > 16 años. Clínica de candidiasis invasiva documentada y hemocultivo (+). Estratificación según neutropenia y APACHE II.	Micafungina 100 mg hasta 200 mg / día	Anfotericina B liposomal 3 mg hasta 5 mg/kg/ día	Respuesta global Desaparición síntomas + cultivo (-): Al final del tratamiento intravenoso No inferioridad.
RESULTADOS: PROPORCIÓN DE PACIENTES CON UNA RESPUESTA FAVORABLE Y DIFERENCIAS ENTRE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO (Micafungina 100 mg hasta 200 mg/ día; Amphotericina B liposómica 3 mg hasta 5 mg/kg/ día)			
Respuesta global	MICAFUNGINA	ANFOTERICINA B LIPOSÓMICA	DIFERENCIA
Al final del tratamiento intravenoso			
Población evaluable (PPP)	N/m (%) (95%CI) 202 181 (89%,6)	N/m (%) (95%CI) 190 170 (89,5)	N/m (%) (95%CI) 0.1 [-5,9,6,1]†
Población Intención de tratar PPIT	247 183 (741%)	247 172 (69,6%)	4.5% [-3,5; 12,4]
Eventos adversos relacionados y otros resultados de seguridad			
Eventos clínicos	11/267 (4,2)	11/267 (7,5)	ns.
Tasa de filtración glomerular (squares mean difference)		-17.6, 95% CI -24.1 a -11.1;	p<0.0001,
Abandono por reacción adversa	13/267 (4,9)	24/267 (9,0)	P<0.08
Indicaciones	Candidiasis invasiva Adultos y Niños. Profilaxis trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o pacientes que se espera que tengan neutropenia.		

de Japón. Por último, la experiencia con anidulafungina en pacientes neutropénicos es muy limitada y no ha dado lugar a ninguna publicación específica.

La eficacia de caspofungina frente a anfotericina B liposómica se evaluó en un ensayo aleatorizado doble ciego en 1.095 pacientes adultos con neutropenia y fiebre persistente <sup>(21)</sup>. La gran mayoría de los pacientes estaba siendo tratada con quimioterapia por neoplasias hematológicas [sólo 75 pacientes (6,8%) eran receptores de TPH alogénico]. Al inicio de la terapia, 54 pacientes tenían infección fúngica (4,9%) y 53 (4,8%) desarrollaron infección fúngica de brecha. Aunque la respuesta favorable fue similar en ambos grupos, en el grupo de los pacientes tratados con caspofungina hubo menos fracaso terapéutico en las infecciones fúngicas basales, menos casos de suspensión prematura de la terapia y

mejor supervivencia a los 7 días del final de la terapia. Sin embargo, no hubo diferencias en infección de brecha o en resolución de la fiebre durante la neutropenia.

En un ensayo de diseño similar, aleatorizado y doble ciego, aunque con un tamaño muestral más reducido, se comparó la eficacia de caspofungina frente a anfotericina B liposómica en proporción 2:1 en 82 niños (edad: 2-17 años) con neutropenia y fiebre persistente. La eficacia (46,4% vs. 32%) y la seguridad (48,2% vs. 46,2%) fueron similares <sup>(22)</sup>.

Como se ha comentado anteriormente, los estudios con micafungina no son comparativos. En la Tabla 8, se resumen las principales características de los estudios publicados hasta ahora. Destaca la dosis variable de micafungina, aunque en los estudios prospectivos publicados más recién

**Tabla 8. (ABL: Anfotericina B Liposomal)**

Referencia (Autor, año)	Antifúngico (s), dosis diaria	Tipo de estudio	Uso de antifúngico	Tipo de pacientes/situación clínica	Número de pacientes	Respuesta favorable	Seguridad	Calidad de la evidencia*
Walsh TJ, et al., 2004	Caspofungina, 50 mg vs. ABL. 3 mg/kg	Aleatorizado, doble ciego, multinacional	Empírico	Fiebre persistente y neutropenia	Caspofungina 556, ABL 539	Caspofungina 33,9%, ABL 33,7 %		I
Yanada M, et al., 2006	Micafungina, 50 - 150 mg	Prospectivo	Empírico	Leucemia aguda con neutropenia febril	31 incluidos, 10 fiebre persistente, 8 fiebre recurrente	78%	Reacciones adversas (14,4%), 9 graves (1,5%)	II
Toubai T, et al., 2007	Micafungina, 100 mg/día	Prospectivo		Neoplasias hematológicas con neutropenia febril	23	73,9%	Acontecimientos adversos 27,7% (todos menores de grado 2)	II
Goto N, et al., 2010	Micafungina, 150 mg	Prospectivo		Neoplasias hematológicas con neutropenia febril	53	70%	IFI de brecha 3,8%	II
Maertens JA, et al., 2010	Caspofungina, 50 mg vs. ABL. 3 mg/kg	Aleatorizado, doble ciego, multicéntrico	Empírico	Niños con fiebre persistente y neutropenia	Caspofungina 56, ABL 26	Caspofungina 46,4%, ABL 32%		I
Kubiak DW, et al., 2010	Caspofungina, 50 mg; micafungina, 100 mg	Retrospectivo, observacional, cohortes secuenciales	Empírico	Adultos con neutropenia febril persistente	Caspofungina 149; micafungina 174		IFI de brecha: 10,7% con caspofungina, 12,1% con micafungina	II
Park JS, et al., 2010	Micafungina. 100 mg	Observacional	Empírico	Enfermedades hematológicas con neutropenia febril	47	61,7%	6,4% elevación de AST (GOT), 21% hiperbilirrubinemia. 4 muertes por sepsis	II
Yamaguchi M, et al., 2011	Micafungina, 150 mg	Prospectivo multicéntrico	Empírico	Enfermedades hematológicas	121 incluidos, 119 evaluados	Sospecha de IFI 79%. Fiebre neutropénica 39,5%	IFI de brecha: 5. Acontecimientos adversos 10,7%	II
Yoshida M et al., 2012	Micafungina, 150 mg	Prospectivo multicéntrico	Empírico	Enfermedades hematológicas con neutropenia	388 (151 IFI posible, 237 fiebre refractaria)	IFI posible 60,1%, fiebre refractaria 65,3%		II
Racil Z, et al., 2013	Micafungina, 100 mg	Retrospectivo multicéntrico	Empírico	Enfermedades hematológicas	73	64,8%	IFI de brecha 2,7%	II

temente, la dosis es de 150 mg/día. Así, en un estudio prospectivo realizado en 119 pacientes hematológicos con sospecha de IFI, la eficacia del tratamiento con micafungina a dosis de 150 mg/día fue del 79% y la incidencia de efectos secundarios del 10,7% (23).

**Utilización de las equinocandinas en el paciente crítico. ¿Son todos los enfermos iguales? ¿Pueden utilizarse las equinocandinas indistintamente?**

La incidencia de candidemia en el paciente crítico no neutropénico ha experi-

mentado un crecimiento significativo en los últimos años (24,25). En nuestro país, la incidencia de candidemia se estima en 4,3 episodios/105 habitantes(26), de los que entre un 33% y un 55% de los casos se localizan en las UCI, aunque este porcentaje que podría haberse reducido en los últimos años.

El mencionado incremento de incidencia se acompaña de un cambio en la distribución de las distintas especies de Candida. La especie predominante en las UCI continúa siendo Candida albicans (27) representando aproximadamente la mitad de



los aislamientos, siendo en nuestro país *Candida parapsilosis* y *Candida glabrata* la segunda y tercera especies más frecuentemente aisladas, en un reciente estudio epidemiológico publicado<sup>(15)</sup>.

Además de una importante carga económica para los sistemas sanitarios, la infección invasiva por *Candida*, en general, y la candidemia, en particular, se asocian con una importante tasa de mortalidad en los pacientes críticos. Así, en Estados Unidos la candidemia se asocia con un incremento del 14,5% de la mortalidad en adultos<sup>(28)</sup>. Por su parte, las tasas de mortalidad cruda y de mortalidad atribuible asociadas con la candidiasis invasiva se establecen, respectivamente, en el 40-78% y el 20-40%<sup>(29,30)</sup>.

Las equinocandinas, por su acción fungicida y su excelente tolerancia, están indicadas como tratamiento antifúngico de primera línea en la candidiasis invasiva en pacientes con enfermedad moderada o grave, tal como demuestra el estudio de Andes<sup>(31)</sup> y las recientes guías europeas<sup>(32)</sup>.

La mayoría de estudios de eficacia en la candidiasis invasiva en el paciente crítico no permiten extraer diferencias entre las tres diferentes equinocandinas disponibles, por lo que escoger la equinocandina a utilizar en cada caso es un reto para el intensivista.

Existen diversos factores a tener en cuenta en esta elección:

**Experiencia clínica.** Caspofungina es la equinocandina que acumula mayor experiencia clínica dado que fue la primera en aprobarse y además es la única que dispone la indicación para ser utilizada en al paciente crítico neutropénico. Asimismo, la eficacia y seguridad de caspofungina en el paciente crítico ha sido evaluada recientemente en el estudio ProCAS<sup>(11)</sup>. Este estudio observacional incluye 98 pacientes tratados en España, demostrando unas tasas de respuesta clínica favorable del 91,9% y microbiológica del 74,6%, sin observarse efectos adversos graves.

**Interacciones con otros fármacos.** Los pacientes críticos habitualmente están polimedicados. Las equinocandinas, en gene-

ral, tienen pocas interacciones farmacológicas dado que no son un sustrato apreciable de los sistemas CYP y glicoproteína-P. En caso de pacientes trasplantados de órgano sólido en tratamiento inmunosupresor, o pacientes que reciben fármacos de metabolización hepática, anidulafungina es la que tiene un perfil de interacciones más favorable<sup>(33)</sup>.

**Disfunciones orgánicas.** Considerando que el paciente crítico suele presentar otras comorbilidades, es relevante evaluar cómo se comportan las diferentes equinocandinas en caso de disfunción hepática o renal. En caso de fallo renal las equinocandinas no requieren ajuste de dosis. En caso de insuficiencia hepática, el volumen de distribución aumenta y la unión a proteínas disminuye, lo que afecta de forma diferente a las diferentes equinocandinas. Caspofungina requiere disminuir la dosis en caso de insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh 7-9), mientras que este ajuste de dosis no es necesario para anidulafungina, incluso cuando la insuficiencia hepática es grave, situación en la que no existe experiencia con micafungina<sup>(34)</sup>.

**Terapias continuas de reemplazo renal.** Las características químicas de las equinocandinas las hacen susceptibles a ser adsorbidas por las membranas empleadas en las terapias continuas de reemplazo renal. En 2007, se autorizó un ensayo clínico que evalúa la farmacocinética de caspofungina en pacientes críticos durante hemofiltración veno-venosa. Los datos de este estudio muestran que la adsorción de caspofungina a la membrana no condiciona un cambio de dosis, siendo válidas las dosis estándar en estos pacientes<sup>(31,35,36)</sup>. Recientemente también se ha reportado datos de anidulafungina<sup>(37)</sup>, donde se demuestra que, a pesar de que a las dos horas de terapia un 20% del fármaco circulante queda retenido en la membrana, este efecto no es suficiente para recomendar un incremento de dosis. Con micafungina los datos son más limitados dado que los estudios disponibles están hechos con membranas que tienen menos capacidad adsorptiva a las utilizadas en la actualidad<sup>(38)</sup>, pero probablemente la recomendación es similar a la del resto de equinocandinas.

Las equinocandinas son actualmente el

fármaco de elección en la candidiasis invasiva del paciente crítico. Se debe individualizar en cada caso la equinocandina que debe ser utilizada, teniendo en cuenta en la elección la experiencia clí-

nica acumulada, las posibles interacciones medicamentosas, las comorbilidades y las terapias de soporte que requiere el paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Eschenauer G, D. D. (2007). Comparison of echinocandin antifungals. *Ther Clin Risk Management*, 71-97
2. Chen SC, S. M. (2011). Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs*, 11-41.
3. Maertens J, Theunissen K, Boogaerts M. (2002). Invasive Aspergillosis: Focus on New Approaches and New Therapeutic Agents. *Curr Med Chem - Anti-Infective Agents*, 65 - 81
4. Prentice AG, G. A. (2010). Guidelines on the Management of Invasive Fungal Infection During Therapy for Haematological Malignancy. British Committee for Standards in Haematology, Accesado abril 2012.
5. Cornely OA, B. M.-A.-E. (2012). ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*, 19-37.
6. Kanji JN, L. M. (2012). Treatment of invasive candidiasis in neutropenic patients: systematic review of randomized controlled treatment trials. *Leuk Lymphoma*. Epub ahead of print
7. Ullmann AJ, A. M.-A.-F. (2012). ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect.*, Suppl 7:53-67.
8. Hope WW, C. E.-A.-E. (2012). ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases (2012): prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. *Clin Microbiol Infect.*, Suppl 7:38-52.
9. Pemán J, Cantón E, Miñana JJ, Florez JA, Echeverría J, Ortega DN, Alarcón JM, Fontanals D, Sard BG, Moreno BB, Torroba L, Ayats J, Pérez MÁ, Fernández MA, Reus FS, Natal IF, García GR, Ezpeleta G, Martín-Mazuelos E, Iglesias I, Rezusta A, de Ocariz IR, Nieto AG. (2011). Grupo FUNGEMYCA. Changes in the epidemiology of fungaemia and fluconazole susceptibility of blood isolates during the last 10 years in Spain: results from the FUNGEMYCA study. *Rev Iberoam Micol*, 28:91-99.
10. Pfaller MA. (2012). Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med, Suppl.*, 1:S3-S13.
11. Chen SC, Slavin MA, Sorrell TC. (2011). Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison, 71:11-41.
12. Bal AM. (2010). The echinocandins: three useful choices or three too many? *Int J Antimicrob Agents*, 35:13-18.
13. Wayne, PA. (2008). Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Third Informational Supplement. Document M27-S3.
14. Pfaller M, Boyken L, Hollis R, Kroeger J, Messer S, Tendolkar S, Diekema D. (2011). Use of epidemiological cutoff values to examine 9-year trends in susceptibility of Candida species to anidulafungin, caspofungin, and micafungin. *J Clin Microbiol*, 49:624-629.
15. Pemán J, Cantón E, Quindós G, Eraso E, Alcoba J, Guinea J, Merino P, Ruiz-Pérez-de-Pipaon MI, Pérez-del-Molino L, Linares-Sicilia MJ, Marco F, García J, Roselló EM, Gómez-G-de-la-Pedrosa E, Borrell N, Porras A, Yagüe G. (2012). FUNGEMYCA Study Group. Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother*, 67:1181-1187.
16. Cantón E, Pemán J, Quindós G, Eraso E, Miranda-Zapico I, Álvarez M, Merino P, Campos-Herrero I, Marco F, de la Pedrosa EG, Yagüe G, Guna R, Rubio C, Miranda C, Pazos C, Velasco D. (2011). FUNGEMYCA Study Group. Prospective multicenter study of the epidemiology, molecular identification, and antifungal susceptibility of Candida parapsilosis, Candida orthopsilosis, and Candida metapsilosis isolated from patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*, 55:5590-5596.
17. Miranda-Zapico I, Eraso E, Hernández-Almaraz JL, López-Soria LM, Carrillo-Muñoz AJ, Hernández-Molina JM, Quindós G. (2011). Prevalence and antifungal susceptibility patterns of new cryptic species inside the species complexes. *J Antimicrob Chemother*, 66(10):2315-22
18. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smetana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J. (2007). Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*, 347:2020-9
19. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ. (2007). Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*, 356:2472-82.
20. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, Sekhon JS, Freire A, Ramasubramanian V, Demeyer I, Nucci M, Leelaramee A, Jacobs E, Decruyenaere J, Pittet D, Ullmann AJ, Ostrosky-Zeichner L, Lortholary O, Koblinger S, Diekmann-Berndt H, Cornely OA. (2007). Micafungin

- Invasive Candidiasis Working Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*, 369: 1519–27
21. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, dePauw BE. (2004). Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.*, 351(14):1391-402.
  22. Maertens JA, Madero L, Reilly AF, Lehrnbecher T, Groll AH, Jafri HS, Green M, Nania JJ, Bourque MR, Wise BA, Strohmaier KM, Taylor AF, Kartsonis NA, Chow JW, Arndt CA, DePauw BE, Walsh TJ; Caspofungin Pediatric Study Group. (2010). A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*, (5):415-20.
  23. Yamaguchi M, Kurokawa T, Ishiyama K, Aoki G, Ueda M, Matano S, Takami A, Yamazaki H, Sawazaki A, Yamauchi H, Yoshida T, Nakao S. (2011). Efficacy and safety of micafungin as an empirical therapy for invasive fungal infections in patients with hematologic disorders: a multicenter, prospective study. *Ann Hematol*, 90(10):1209-17.
  24. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges SM, Johnson EM, et al. (2009). Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med*, 35(1):55-62.
  25. Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, et al. (2006). Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis*, 10; 6:21.
  26. Bouza E, Munoz P. (2008). Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents*, Suppl 2:S87-91.
  27. Leroy O, Mira JP, Montravers P, Gangneux JP, Lortholary O. (2010). Comparison of albicans vs. non-albicans candidemia in French intensive care units. *Crit Care*, 14(3):R98.
  28. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. (2005). The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis*, 41(9):1232-9.
  29. Playford EG, Nimmo GR, Tilse M, Sorrell TC. (2010). Increasing incidence of candidaemia: long-term epidemiological trends, Queensland, Australia, 1999-2008. *J Hosp Infect*, 76(1):46-51.
  30. Dimopoulos G, Karabinis A, Samonis G, Falagas ME. (2007). Candidemia in immunocompromised and immunocompetent critically ill patients: a prospective comparative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 26(6):377-84.
  31. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al. (2012). Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis*, 54(8):1110-22.
  32. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. (2012). ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*, Suppl 7:19-37.
  33. Leon-Gil C, Ubeda-Iglesias A, Loza-Vazquez A, de la Torre MV, Raurich-Puigdevall JM, Alvarez-Sanchez B, et al. (2012). Efficacy and safety of caspofungin in critically ill patients. *ProCAS Study*. *Rev Esp Quimioter*, 25(4):274-82.
  34. Chen SC, Slavin MA, Sorrell TC. (2011). Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs*, 71(1):11-41.
  35. Weiler S, Seger C, Pfisterer H, Stippler F, Griesmacher A, Joannidis M, et al. (2011). Pharmacokinetics of caspofungin in critically ill patients during continuous veno-venous hemofiltration. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 109(S1):23.
  36. Stefan Weiler, Christoph Seger, Hartwig Pfisterer, Eva Stienecke, Florian Stippler, René Welte, Michael Joannidis, Andrea Griesmacher, Romuald Bellmann. 2013 Pharmacokinetics of Caspofungin in Critically Ill Patients on Continuous Renal Replacement Therapy. *Number 8 Antimicrobial Agents and Chemotherapy* p 57: 4053–4057..
  37. Leitner JM, Meyer B, Fuhrmann V, Saria K, Zuba C, Jager W, et al. (2011). Multiple-dose pharmacokinetics of anidulafungin during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother*, 66(4):880-4.
  38. Kishino S, Ohno K, Shimamura T, Furukawatodo H. (2004). Optimal prophylactic dosage and disposition of micafungin in living donor liver recipients. *Clin Transplant*, 18(6):676-80.

## *Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®): restricciones de utilización de tras el análisis de nuevos datos que han mostrado un aumento del riesgo de infarto de miocardio*

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 16 de abril de 2013 Ref: MUH (FV), 11/2013

El ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®), está autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres tras la menopausia a fin de reducir la aparición de fracturas vertebrales y de cadera así como en la osteoporosis en hombres adultos con riesgo elevado de fractura.

Los datos disponibles de ensayos clínicos aleatorizados sobre la seguridad cardiaca de Protelos/Osseor en el tratamiento de la osteoporosis han mostrado un incremento del riesgo de infarto de miocardio sin que se observe riesgo de mortalidad. Teniendo en cuenta esta nueva información, así como los riesgos ya conocidos para ranelato de estroncio de tromboembolismo venoso y de reacciones cutáneas graves (nota informativa 04/2012), se deberían introducir las siguientes **restricciones en las condiciones de uso** de estos medicamentos:

**El tratamiento con ranelato de estroncio sólo debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la osteoporosis**

- El uso de Protelos/Osseor se ha limitado al tratamiento de **osteoporosis grave**:
  - en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas
  - en hombres con riesgo elevado de fractura.
- El tratamiento con ranelato de estroncio sólo debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la osteoporosis. La decisión de prescribir este medicamento deberá adoptarse sólo después de haber realizado

una valoración individual de los riesgos globales de cada paciente.

- Protelos/Osseor no debe utilizarse en pacientes que tengan o hayan tenido cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, así como en pacientes con hipertensión arterial no controlada.
- Adicionalmente:
  - Se aconseja a los prescriptores que, antes de comenzar el tratamiento y después a intervalos regulares, **evalúen el riesgo del paciente de desarrollar una enfermedad cardiovascular.**
  - Los pacientes que presentan factores de riesgo cardiovascular (ej.: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores) deben ser tratados con ranelato de estroncio únicamente después de haber realizado una cuidadosa valoración individualizada.
  - **El tratamiento con Protelos/Osseor debe interrumpirse si el paciente desarrolla cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular o en casos de hipertensión arterial no controlada.**

## Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 17 de junio de 2013 Ref: MUH (FV), 16/2013

Después de la revisión de todos los datos disponibles sobre el riesgo cardiovascular asociado al uso de diclofenaco se recomienda:

- **No utilizar diclofenaco en pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardiaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.**
- **En caso necesario, utilizarlo con especial precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, revisando periódicamente la necesidad del tratamiento y sus beneficios obtenidos.**
- **Para todos los pacientes, utilizar la dosis más baja posible y la duración del tratamiento más corta posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.**

nasa-2 (Coxib), particularmente cuando diclofenaco se utiliza a dosis altas (150 mg/día) y durante periodos prolongados de tiempo. No se han identificado dosis o duraciones de tratamiento exentos de este riesgo.

El riesgo absoluto de infarto de miocardio atribuible a diclofenaco depende del nivel de riesgo cardiovascular de cada paciente. Los datos disponibles indican que, en general, se pueden esperar 3 casos de infarto de miocardio adicionales (respecto al no tratamiento) por cada 1000 pacientes con riesgo cardiovascular moderado tratados durante un año con diclofenaco.

En base a las conclusiones antes mencionadas, el PRAC ha recomendado aplicar para diclofenaco las mismas condiciones de uso que para los Coxib:

- Diclofenaco no se debe utilizar en pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardiaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.
- En pacientes con factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hábito tabáquico), se debe utilizar con precaución después considerar detalladamente el balance entre beneficios esperados y el riesgo particular de cada paciente.
- Se recomienda revisar periódicamente la necesidad de continuación del tratamiento.

Esta recomendación está pendiente de ser confirmada próximamente por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las Agencias de medicamentos europeas.

**Tomando como base las conclusiones de la revisión llevada a cabo, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:**

**No utilizar diclofenaco en pacientes diagnosticados de las patologías mencionadas y utilizarlo con especial precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, revisando periódicamente la necesidad del tratamiento y sus beneficios obtenidos.**

*El balance beneficio-riesgo de diclofenaco se mantiene favorable; no obstante, los datos disponibles indican un incremento en el riesgo de tromboembolismo arterial asociado a su uso a dosis altas (150 mg/día) y durante periodos prolongados de tiempo.*

Como continuación de la nota informativa MUH(FV) 15/2012, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informa de las conclusiones y recomendaciones del Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) después de la revisión de los datos recientemente disponibles sobre el riesgo cardiovascular de diclofenaco.

El PRAC ha revisado toda la información disponible sobre el riesgo cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales (AINET) y en particular la procedente de nuevos estudios sobre este asunto. En este contexto se han analizado los datos procedentes del proyecto SOS (1) (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs project) financiado por la Comisión Europea y los publicados por un grupo de investigadores independientes (CNT Coxib and traditional NSAID Trialists collaborative group) (2).

Las conclusiones de esta revisión han sido que el balance beneficio-riesgo de diclofenaco se mantiene favorable; no obstante, los datos disponibles indican un incremento en el riesgo de tromboembolismo arterial asociado a su uso similar al observado con los inhibidores selectivos de la ciclooxige-

Para todos los pacientes, utilizar la dosis más baja posible y la duración del tratamiento más corta posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

La prescripción y selección de un AINE debe seguir realizándose sobre la base de los perfiles globales de seguridad de cada uno de los medicamentos, de acuerdo con la información proporcionada en sus fichas técnicas (disponibles en [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)), y en función de los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente.

Una vez que se alcance una decisión final a nivel europeo sobre estas nuevas restricciones de uso, se

incorporarán a la ficha técnica y al prospecto de los medicamentos que contienen diclofenaco de administración sistémica.

#### Referencias

1. Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs project: <http://www.sos-nsaids-project.org>
2. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials (disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)60900-9/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)60900-9/abstract))

## *Cinacalcet (Mimpara): Notificación de un caso mortal con hipocalcemia grave en el marco de un ensayo clínico en pediatría.*

Mimpara está indicado para el tratamiento del hiperparatiroidismo (HPT) secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis. Puede utilizarse como parte de un régimen terapéutico que incluya quelantes del fósforo y/o análogos de vitamina D, según proceda.

Mimpara está también indicado para la reducción de la hipercalcemia en pacientes con carcinoma de paratiroides o hiperparatiroidismo primario, para los pacientes que según sus niveles basales de calcio sérico, la paratiroidectomía estaría indicada (según las principales guías de tratamiento) pero que, no obstante, ésta no es clínicamente adecuada o está contraindicada.

*Cinacalcet reduce los niveles de calcio y que por tanto los pacientes que se encuentren en tratamiento con este medicamento deben someterse a una estrecha monitorización para detectar la aparición de hipocalcemia.*

Resumen:

- Se ha notificado un caso mortal con hipocalcemia grave en un paciente en tratamiento con cinacalcet (Mimpara) que se encontraba formando parte de un ensayo clínico en pediatría.
- Mimpara no está aprobado para su uso en pacientes pediátricos.
- Se recuerda a los médicos prescriptores que cinacalcet reduce los niveles de calcio y que por tanto los pacientes que se encuentren en tratamiento con este medicamento deben someterse a una estrecha monitorización para detectar la aparición de hipocalcemia.

## Acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol: actualización de sus condiciones de autorización

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 20 de mayo de 2013 Ref: MUH (FV), 12/2013

**El tromboembolismo venoso es un riesgo ya identificado y ampliamente conocido para los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol**

**Se recomienda interrumpir el tratamiento con bevacizumab e iniciar inmediatamente un tratamiento apropiado en aquellos pacientes que sean diagnosticados de fascitis necrosante.**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ya informó previamente (ver nota informativa MUH (FV), 07/2013) acerca de la revisión, que a nivel europeo, estaba teniendo lugar del riesgo de tromboembolismo venoso de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol y del impacto sobre su balance beneficio-riesgo.

Recientemente ha finalizado esta revisión concluyéndose que dicha relación beneficio-riesgo se mantiene favorable para el tratamiento de mujeres que presentan acné andrógeno-dependiente de moderado a grave y/o hirsutismo.

El tromboembolismo venoso es un riesgo ya identificado y ampliamente conocido para los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol. Es mayor durante el primer año de tratamiento y cuando se reinicia después de haber estado al menos un mes sin haber recibido estos medicamentos o cualquier otro anticonceptivo hormonal.

En base a los resultados de estudios epidemiológicos se estima que dicho riesgo es entre 1,5 y 2 veces superior al asociado a los anticonceptivos combinados orales que contienen levonorgestrel, mientras que podría ser similar al que presentan los que contienen desogestrel, gestodeno o drospirenona.

En términos de eficacia si bien los datos disponibles avalan el uso de estos medicamentos para el tratamiento del acné andrógeno-dependiente de moderado a grave y/o hirsutismo para el tratamiento de los trastornos cutáneos no andrógeno dependientes y de la alopecia, los datos existentes hasta la fecha son limitados y no concluyentes.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- **Los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol se encuentran indicados exclusivamente para el tratamiento de mujeres con hirsutismo y/o con acné andrógeno-dependiente moderado o grave y/o hirsutismo, que no respondan al tratamiento tópico y la antibioterapia sistémica.**
- **Puesto que los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol actúan como anticonceptivos hormonales, no deben administrarse junto con otros anticonceptivos hormonales ya que esto incrementaría el riesgo de TEV.**

Puede consultarse la nota informativa completa en [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

## Bevacizumab (Avastin®): Se han notificado casos de fascitis necrosante en pacientes tratados

Bevacizumab es un inhibidor de la vasculogénesis y la angiogénesis que está indicado, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en el tratamiento de:

- Carcinoma metastásico de colon y recto
- Cáncer de mama metastásico
- Cáncer de pulmón no microcítico avanzado no reseccable, metastásico o recidivante.
- Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico.

- Cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario.

Se han notificado casos de fascitis necrosante, incluyendo casos mortales, en pacientes que recibieron bevacizumab (Avastin®), tanto en los ensayos clínicos como tras la comercialización del medicamento.

**Se recomienda interrumpir el tratamiento con bevacizumab e iniciar inmediatamente un tratamiento apropiado en aquellos pacientes que sean diagnosticados de fascitis necrosante.**

Los casos notificados de fascitis necrosante se dieron en pacientes con diferentes tipos de cáncer. La mayoría presentaban perforación gastrointestinal, formación de fístula o complicaciones de la cicatrización antes de desarrollar fascitis necrosante.

## *Cilostazol (Ekistol®, Pletal®): calificado como medicamento de diagnóstico hospitalario*

*Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 3 de junio de 2013 Ref: MUH (FV), 14/2013*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ya informó previamente a través de sendas Notas Informativas, del inicio (ver nota informativa MUH (FV) 09/2011) y finalización (ver nota informativa MUH (FV), 08/2013) de la reevaluación del balance beneficio-riesgo de cilostazol en sus indicaciones autorizadas.

La AEMPS, con objeto de mantener actualizada la información sobre las condiciones de autorización de cilostazol, informa que en nuestro país, Ekistol® y Pletal® acaban de ser calificados como medicamentos de Diagnóstico Hospitalario.

Se recuerdan los cambios en las condiciones de autorización, que quedarán reflejados próximamente en la ficha técnica y prospecto:

- **Indicaciones terapéuticas y dosificación:**
  - **Cilostazol sólo debe utilizarse para claudicación intermitente en aquellos pacientes en los que los cambios en el estilo de vida (abandono de hábito de fumar y programas de ejercicio físico) por si solos no hayan resultado efectivos.**
  - Se debe evaluar el beneficio a los tres meses de instaurar el tratamiento, suspendiendo el mismo si no se observa un beneficio clínicamente relevante.

- En determinados grupos de pacientes como es el caso de aquellos que también utilizan inhibidores potentes del CYP3A4 o CYP2C19 es aconsejable reducir la dosis de cilostazol a 50 mg dos veces al día.

### • **Contraindicaciones:**

- Cilostazol no debe utilizarse en pacientes con angina inestable o que hayan tenido infarto de miocardio o intervención coronaria en los últimos seis meses. Tampoco deberá emplearse en aquellos que presenten antecedentes de taquiarritmia severa ni en los que utilicen dos o más antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes

### • **Advertencias y precauciones de uso:**

- Debido a su mecanismo de acción, cilostazol puede producir reacciones adversas cardiovasculares (taquicardia, palpitations, taquiarritmia, hipotensión) y en pacientes de riesgo puede inducir angina de pecho, por lo que este tipo de pacientes debe ser estrechamente vigilados durante el tratamiento.

Puede consultarse la nota informativa completa en [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

**Cilostazol sólo debe utilizarse para claudicación intermitente en aquellos pacientes en los que los cambios en el estilo de vida (abandono de hábito de fumar y programas de ejercicio físico) por si solos no hayan resultado efectivos.**



## Codeína: restricciones de uso como analgésico en pediatría

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 17 de junio de 2013 Ref: MUH (FV), 17/2013

**Los niños menores de 12 años de edad presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas tras la administración de codeína**

El efecto farmacológico de la codeína se debe a su transformación en morfina a través de la enzima CYP2D6 del citocromo P450. Existen diferencias genéticas en cuanto a la expresión de esta enzima que determinan el grado de esta metabolización. Así las personas con deficiencia en la enzima CYP2D6 obtendrán un menor efecto analgésico mientras que aquellas que tengan más de dos copias del gen que la codifica (metabolizadores ultra-rápidos) transformarán la codeína en morfina más rápidamente y por tanto tendrán más posibilidades de presentar reacciones adversas derivadas de la intoxicación por morfina.

El PRAC ha revaluado el balance beneficio-riesgo de codeína como analgésico tras haberse conocido varios casos de niños que fallecieron o padecieron síntomas graves de intoxicación por morfina, después de administrárseles codeína después de una intervención de amigdalectomía o adenoidectomía, con motivo de padecer síndrome de apnea obstructiva del sueño. Todos los niños que fallecieron resultaron ser metabolizadores ultra-rápidos o extensos de codeína.

Dicha revisión ha concluido que los niños menores de 12 años de edad presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas tras la administración de codeína, y que estas reacciones pueden resultar muy graves en aquellos que son metabolizadores extensos o ultra-rápidos. El porcentaje de niños metabolizadores extensos o ultra-rápidos es variable dependiendo de su origen étnico y no existe ninguna prueba disponible en la práctica clínica que permita conocer el grado de actividad enzimática. Asimismo, el análisis de los datos puso de manifiesto que la eficacia de este medicamento para el tratamiento del dolor en población pediátrica es limitada y no es significativamente superior a la de otros analgésicos no opioides.

Dado que la conversión de codeína a morfina es impredecible, y debido a la variabilidad de la actividad de la enzima CYP2D6, el PRAC ha emitido una serie de recomendaciones para minimizar el riesgo de casos graves de intoxicación por morfina. Dichas recomendaciones se harán efectivas en los próximos meses incluyéndose en la fi-

cha técnica y prospecto de los medicamentos que contienen codeína para el tratamiento del dolor en niños.

Mientras tanto la AEMPS considera necesario que los profesionales sanitarios sigan dichas recomendaciones:

- La codeína se utilizará para el tratamiento del dolor agudo moderado en pacientes mayores de 12 años de edad cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno.
- El uso de codeína se contraindica en:
  - Pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía por síndrome de apnea obstructiva del sueño, debido al incremento de riesgo de presentar reacciones adversas graves.
  - Aquellos pacientes que se sabe son metabolizadores ultra-rápidos, debido a que presentan un riesgo extremadamente alto de sufrir una intoxicación por morfina.
  - Mujeres durante la lactancia, debido al riesgo que presentaría el niño de sufrir reacciones adversas graves en caso de que la madre fuese metabolizadora ultrarápida.
- La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor.
- No se recomienda el uso de codeína en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de

trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardiaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.

En lo que respecta al uso de codeína como antitúxico en niños, se va a proceder a revisar los datos disponibles y si éstos tienen un impacto en su relación beneficio-riesgo. Mientras esto no finali-

ce, se recomienda aplicar las restricciones arriba indicadas. y podría hacer que reapareciesen las crisis convulsivas.

- Si se encuentra en tratamiento con este medicamento, su médico le explicará que deberá someterse a exploraciones oftalmológicas periódicas.

Puede consultarse la nota informativa completa en [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

## *Soluciones para perfusión que contienen hidroxietilalmidón: revisión del balance beneficio-riesgo*

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 18 de junio de 2013 Ref: MUH (FV), 18/2013*

Los pacientes en estado crítico tratados con soluciones para perfusión intravenosa que contienen hidroxietilalmidón presentan un mayor riesgo de insuficiencia renal grave y una mayor mortalidad que los pacientes tratados con soluciones cristaloides.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha considerado desfavorable el balance beneficio-riesgo y ha recomendado la suspensión de comercialización de las soluciones para perfusión que contienen hidroxietilalmidón.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda, como medida de precaución, y en espera de la confirmación de la recomendación del PRAC, no utilizar soluciones para perfusión que contienen hidroxietilalmidón en pacientes en estado crítico.

El hidroxietilalmidón es un expansor plasmático coloidal, utilizado en el tratamiento de la hipovolemia y del shock hipovolémico. En España se encuentran comercializados diversos medicamentos que lo contienen en distintas concentraciones, con los nombres comerciales Hemohe®s, HES hipertónico Fresenius®, Isohe®s, Plasmavolume®, Volulyte® y Voluven®.

Los resultados de tres estudios (1-3) que comparaban hidroxietilalmidón con otros expansores plasmáticos de tipo cristaloides en pacientes críticos, mostraron que los pacientes con sepsis grave tratados con soluciones de hidroxietilalmidón tenían un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal que requiriera diálisis. Dos de estos estudios (1-2) también mostraron un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con

soluciones de hidroxietilalmidón.

Como consecuencia, el Comité para la Evaluación de los Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas, inició una revisión del balance beneficio-riesgo de las soluciones que contienen hidroxietilalmidón.

Las conclusiones de esta evaluación han sido que los pacientes tratados con hidroxietilalmidón tendrían mayor riesgo de insuficiencia renal con necesidad de diálisis y mayor riesgo de mortalidad, comparados con los pacientes tratados con expansores plasmáticos tipo cristaloides. Adicionalmente, las soluciones que contienen hidroxietilalmidón mostraban un beneficio limitado en los pacientes con hipovolemia, que no justificaría su uso a la luz de los riesgos identificados. En base a ello, el PRAC recomienda la suspensión de la comercialización en Europa de estas soluciones.

Esta recomendación debe ser valorada por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las Agencias de medicamentos europeas y eventualmente la Comisión Europea que adoptará una decisión final y vinculante para toda la Unión Europea. La AEMPS informará de esta decisión final cuando esté disponible.

Hasta ese momento, la AEMPS recomienda, como medida de precaución, no utilizar soluciones que contienen hidroxietilalmidón en pacientes que se encuentren en estado crítico.

De acuerdo a esta recomendación, Baxter ha retirado de forma voluntaria sus productos con

**La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda no utilizar soluciones para perfusión que contienen hidroxietilalmidón en pacientes en estado crítico**

hidroxietil-almidón (PlasmaVolumeRedibag® solución para perfusión 500 ml)

#### Referencias

1. Perner, A. et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367(2):124-134.
2. Brunkhorst, F.M. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358(2):125-39.

3. Myburgh, J.A. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care; *N Engl J Med* 2012; 367(20):1901-11.

## *Retigabina (Trobalt®): restricción de su indicación tras la notificación de casos de pigmentación ocular y cutánea*

*Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 3 de junio de 2013 Ref: MUH (FV), 13/2013*

*Si se detectan cambios en la visión o aparece pigmentación retiniana, se deberá interrumpir la retigabina, a menos que no existan otras opciones de tratamiento para el paciente.*

Recientemente se ha tenido conocimiento de una serie de casos de alteración en la coloración del tejido ocular (incluyendo la retina), piel, uñas y labios en pacientes que formaban parte de dos estudios de extensión (552 pacientes en total) y un programa para uso compasivo con retigabina (50 pacientes).

Los cambios en la coloración a nivel cutáneo han consistido fundamentalmente en la aparición de una pigmentación azulada en labios y uñas (tanto de los pies como de las manos), aunque también se han producido varios casos de afectación más extensa a nivel facial y de miembros inferiores. Hasta la fecha se han identificado un total de 51 pacientes que han presentado pigmentaciones de este tipo.

Dichas alteraciones han tenido lugar generalmente en pacientes que se encontraban en tratamiento prolongado con retigabina (mediana de tiempo igual a 4,4 años, con un rango comprendido entre los 4 meses y los 6,9 años) y en aquellos a los que se les estaban administrando altas dosis del medicamento (900 mg/día o más). No se ha encontrado una relación directa entre la aparición de estos cambios en la coloración de la piel y la edad o el género de los pacientes. Hasta la fecha no ha podido esclarecerse cual es el mecanismo por el cual la retigabina podría haber provocado este tipo de alteraciones.

Los cambios en la pigmentación del tejido ocular, entre los que se incluyen casos de afectación retiniana, se produjeron habitualmente en pacientes que presentaron concomitantemente alteraciones en la coloración de la piel, labios o

uñas. De los 55 pacientes que han sido examinados hasta ahora, 15 presentaron pigmentación a nivel de la retina. La mayoría de estos casos ocurrieron tras 2 años de tratamiento.

Aproximadamente un tercio de estos 15 pacientes padecen alteración de la visión, si bien en todos ellos excepto en uno, es de carácter leve. En estos momentos se desconoce aún si estos cambios pigmentarios se encuentran directamente relacionados con las anomalías visuales de los pacientes o si las mismas ya estaban presentes antes del inicio del tratamiento con retigabina.

En base a la evaluación realizada, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha establecido las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:

- Retigabina pasa a estar indicada como tratamiento adyuvante de las crisis parciales resistentes, con o sin generalización secundaria, en pacientes epilépticos mayores de 18 años de edad, sólo cuando otros tratamientos hayan resultado inadecuados o no hayan sido tolerados por el paciente.

- **Los pacientes que se encuentren actualmente en tratamiento con retigabina deberán ser examinados e informados acerca de los riesgos de pigmentación que podría suponer el tratamiento a largo plazo con este medicamento. Se aconseja realizar una reevaluación del balance beneficio riesgo del tratamiento caso a caso.**
- **Antes de comenzar un nuevo tratamiento**

con retigabina, deberá someterse a todos los pacientes a un examen oftalmológico completo con el objeto de establecer la situación basal de partida. Una vez iniciado el tratamiento, dicho examen se repetirá cada 6 meses mientras el paciente permanezca en tratamiento.

- Si se detectan cambios en la visión o aparece pigmentación retiniana, se deberá interrumpir la retigabina, a menos que no existan otras opciones de tratamiento para el paciente. Si es necesario continuar administrando el medicamento, el paciente deberá estar estrechamente vigilado.

Asimismo la AEMPS ha recomendado a los pacientes lo siguiente:

- Si se encuentra en tratamiento con retigabina (Trobalt), y nota alteraciones en la visión y/o aparece coloración azulada en la piel, los labios o las uñas póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- No interrumpa por su cuenta y sin consultar previamente con su médico el tratamiento con retigabina (Trobalt), ello podría resultar peligroso

## *Tetrazepam (Myolastan®): suspensión de comercialización*

*Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 7 de junio de 2013 Ref: MUH (FV), 15/2013*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha venido informando sobre la revisión del balance beneficio/riesgo de tetrazepam en Europa, tanto del inicio como de las conclusiones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) (ver notas informativas MUH (FV), 4/2013 y MUH (FV), 10/2013 de la AEMPS).

El pasado 29 de mayo se ha publicado la Decisión de la Comisión Europea en la que se ratifica la suspensión de la autorización de comercialización en Europa de los medicamentos que contienen tetrazepam. En consecuencia, la AEMPS ha procedido a la suspensión de la autorización de Myolastan®.

La fecha efectiva de la suspensión de comercialización fue el 1 de julio de 2013, fecha a partir de la cual no se puede prescribir ni dispensar Myolastan®.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, la AEMPS informa a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

- El próximo 1 de julio se suspenderá la comercialización de Myolastan® en España. A partir de esta fecha no se podrá prescribir ni dispensar.

### • Recomendaciones para médicos prescriptores:

- No deben iniciarse nuevos tratamientos con tetrazepam.
- Se recomienda revisar los tratamientos en curso y en caso necesario sustituir tetrazepam por otra alternativa terapéutica.

### • Recomendaciones para farmacéuticos:

- La AEMPS recuerda que Myolastan® no se puede dispensar sin la correspondiente prescripción médica.
- Informar a los pacientes que acudan a la oficina de farmacia por una dispensación de Myolastan® de su próxima suspensión de comercialización y de que deben acudir a su médico para valorar la necesidad de continuar el tratamiento con otra alternativa terapéutica.
- Devolver las existencias disponibles en oficinas de farmacia y almacenes de distribución mediante los canales habituales a partir del próximo 1 de julio.

*El pasado 29 de mayo se ha publicado la Decisión de la Comisión Europea en la que se ratifica la suspensión de la autorización de comercialización en Europa de los medicamentos que contienen tetrazepam*

## Derivados ergóticos y riesgo de fibrosis y ergotismo: restricción de indicaciones

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 2 de julio de 2013 Ref: MUIH (FV), 19/2013

Recientemente, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha finalizado la reevaluación del balance beneficio-riesgo de dihidroergocriptina (no comercializado en España), dihidroergocristina, dihidroergotamina, dihidroergotóxina y nicergolina en las indicaciones siguientes:

- Tratamiento sintomático de alteraciones cognitivas y neurosensoriales crónicas en el anciano.
- Tratamiento coadyuvante de claudicación intermitente en enfermedad arterial oclusiva periférica.
- Tratamiento coadyuvante del síndrome de Raynaud.
- Tratamiento sintomático en insuficiencia veno-linfática.
- Tratamiento coadyuvante en la disminución de la agudeza visual y alteraciones del campo visual, presumiblemente de origen vascular.
- Retinopatías agudas de origen vascular.
- Profilaxis de migraña.
- Hipotensión ortostática.

Los medicamentos disponibles (comercializados) en España con estos principios activos son los siguientes:

- dihidroergocristina: Clinadil®, Diemil®, Diertine®;

- dihidroergotóxina: Hydergina®;
- dihidroergotamina: Tonopan®;
- nicergolina: Sermion®, Varson®.

Algunos medicamentos que contienen estos principios activos también tienen autorizadas otras indicaciones diferentes a las mencionadas, las cuales no han sido objeto de esta reevaluación.

Las conclusiones de esta revisión han sido que la asociación de estos derivados ergóticos con la aparición de fibrosis y/o ergotismo no se puede descartar, siendo reacciones adversas que pueden llegar a ser mortales. Adicionalmente, se ha considerado que en el caso de aparición de fibrosis, esta puede ser irreversible, y debido a la aparición tardía de la sintomatología, puede ser de difícil diagnóstico. Por otra parte, se ha considerado que la evidencia disponible sobre el beneficio clínico es muy limitada, concluyéndose que el balance beneficio-riesgo de estos medicamentos en las indicaciones mencionadas es desfavorable.

En consecuencia, el CHMP recomienda suprimir las indicaciones arriba mencionadas para los medicamentos con estos principios activos que las tengan autorizadas. La AEMPS procederá a actualizar la situación de los medicamentos autorizados en España una vez publicada la correspondiente Decisión de la Comisión Europea.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios no utilizar estos medicamentos en las indicaciones anteriormente especificadas, debiéndose revisar los tratamientos actualmente en curso de forma no urgente con objeto de valorar otras alternativas terapéuticas en caso necesario.

*La asociación de estos derivados ergóticos con la aparición de fibrosis y/o ergotismo no se puede descartar, siendo reacciones adversas que pueden llegar a ser mortales*

## *Preparados de hierro de administración intravenosa y reacciones de hipersensibilidad: nuevas recomendaciones*

Resumen Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 2 de julio de 2013 Ref: MUH (FV), 20/2013

Recientemente, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha finalizado la revisión de los datos disponibles sobre reacciones de hipersensibilidad asociadas al uso de los preparados de administración intravenosa que contienen hierro y del balance beneficio-riesgo de los mismos. El motivo de dicha revisión ha sido la notificación en algunos países europeos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes que habían recibido hierro intravenoso, en particular en mujeres embarazadas. La información a este respecto procede de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y no permite la comparación del perfil de seguridad entre distintos preparados.

Los preparados de hierro incluidos en esta revisión han sido los siguientes: hierro-carboximaltosa, hierro-dextrano, hierro-gluconato, hierro-isomaltósido, hierro-sacarosa y hierro-sucrosa. Los medicamentos disponibles (comercializados) en España son los siguientes: hierro-carboximaltosa (Ferinject®), hierro-dextrano (Cosmofer®), hierro-isomaltosido (Monoferro®), hierro-sacarosa (Feriv®, Fermed®, Hierro Sacarosa FME®, Hierro Sacarosa Normon®, Venofer®). No se encuentran comercializados en España preparados con hierro-gluconato y hierro-sucrosa.

La conclusión ha sido que estos preparados mantienen un balance beneficio-riesgo favorable aunque se deben establecer medidas específicas para la identificación temprana y el tratamiento inmediato de las reacciones alérgicas. Estas recomendaciones se incluirán en las fichas técnicas de todos los medicamentos una vez sea publicada la correspondiente Decisión de la Comisión Europea.

Mientras tanto, la AEMPS, recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Los preparados de hierro de administración intravenosa, solo deben utilizarse en lugares con acceso inmediato a medidas de tratamiento de emergencia de reacciones de hipersensibilidad.
- No se recomienda la administración de dosis de prueba ya que se han dado casos de reacciones alérgicas en pacientes que previamente habían tolerado bien el preparado. Se debe vigilar al paciente al menos durante 30 minutos después de la administración.
- Los preparados de hierro intravenoso están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes del medicamento y tampoco se deben utilizar en pacientes que han sufrido reacciones de hipersensibilidad graves a otro preparado diferente al que se va a administrar.
- Se debe prestar especial precaución en pacientes con alergias conocidas a otros medicamentos o con enfermedades inmunológicas o inflamatorias como son los pacientes con antecedentes de asma, eczema o pacientes atópicos.
- Estos preparados se deben utilizar durante el embarazo solo si son claramente necesarios, reduciéndose su uso al segundo y tercer trimestre de embarazo con objeto de proteger lo máximo posible al feto de potenciales efectos adversos.

*Estos preparados mantienen un balance beneficio-riesgo favorable aunque se deben establecer medidas específicas para la identificación temprana y el tratamiento inmediato de las reacciones alérgicas*

## *Ketoconazol de administración sistémica (comprimidos): suspensión de comercialización*

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 29 de julio de 2013 Ref: MUH (FV), 21/2013

Ketoconazol es un medicamento antifúngico derivado de imidazol que se encuentra disponible para administración sistémica (comprimidos) o local (gel, crema, óvulos). Actualmente se encuentran autorizados y comercializados en forma de comprimidos los medicamentos Fungarest® y Ketoconazol Ratiopharm®.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha llevado a cabo la revisión del balance beneficio-riesgo de ketoconazol de administración sistémica. El motivo de esta revisión ha sido el riesgo ya conocido de alteraciones hepáticas en relación a su eficacia y a otras alternativas terapéuticas disponibles.

Las conclusiones de esta revisión han sido que, si bien las reacciones hepáticas asociadas al uso de antifúngicos de tipo azólico son reacciones adversas conocidas, la incidencia y gravedad del daño hepático son mayores con ketoconazol respecto a otros antifúngicos disponibles. Se han notificado casos de daño hepático de aparición temprana tras el inicio del tratamiento sin que se hayan podido identificar medidas preventivas o que permitan reducir este riesgo. Por otra parte, los datos disponibles sobre su eficacia son limitados en relación con las exigencias actuales, existiendo alternativas terapéuticas disponibles.

En consecuencia, el balance beneficio-riesgo de ketoconazol de administración sistémica se considera desfavorable, recomendándose la suspensión de comercialización de estos medicamentos. Esta conclusión no es de aplicación para la administración tópica o local de ketoconazol, mediante la cual la absorción sistémica es muy pequeña.

La toxicidad hepática de ketoconazol puede producir hepatitis, cirrosis e insuficiencia hepática, habiéndose notificado casos con desenlace mortal o que han requerido trasplante. El inicio de estas alteraciones generalmente ocurre entre 1 y 6 meses desde el inicio del tratamiento, aunque también se han notificado casos que se han pre-

sentado en el primer mes de tratamiento a las dosis recomendadas. Algunos estudios indican una mayor incidencia y gravedad de estas alteraciones asociadas con ketoconazol en relación a otros antifúngicos disponibles.

Además de sus indicaciones como antifúngico, ketoconazol se utiliza también en el tratamiento del síndrome de Cushing. Se considera que ketoconazol debe continuar como alternativa para estos pacientes para aquellos casos en los que no existan otras opciones.

Hasta la publicación de la Decisión de la Comisión Europea, que haga efectiva la suspensión de comercialización de los medicamentos de administración sistémica con ketoconazol, **la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios:**

- No iniciar nuevos tratamientos con ketoconazol de administración sistémica y revisar los actualmente en curso, sustituyendo ketoconazol por otra alternativa terapéutica en caso necesario.
- Una vez suspendida la comercialización de ketoconazol sistémico, su uso para el tratamiento del síndrome de Cushing podrá seguir llevándose a cabo mediante los requisitos y condiciones establecidas para el uso de medicamentos en situaciones especiales.
- Informar a los pacientes que acudan a la oficina de farmacia por una dispensación de ketoconazol de administración sistémica de su próxima suspensión de comercialización y de que deben acudir a su médico para valorar la necesidad de continuar el tratamiento con otra alternativa terapéutica.

Los medicamentos con ketoconazol de administración tópica pueden continuarse utilizando de acuerdo a las condiciones de uso establecidas en su ficha técnica.

*El balance beneficio-riesgo de ketoconazol de administración sistémica se considera desfavorable, recomendándose la suspensión de comercialización de estos medicamentos*

## Metoclopramida: restricciones de uso, actualización de indicaciones y posología

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 30 de julio de 2013 Ref: MUH (FV), 22/2013

Metoclopramida es una benzamida que se utiliza para la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos, así como en los trastornos funcionales del aparato digestivo. En España, se encuentra comercializada como monofármaco y en asociación con otros principios activos:

- Metoclopramida monofármaco: Primperán®, Metoclopramida Kern Pharma®, Metoclopramida Pensa®.
- Metoclopramida en asociación: Aeroflat®, Antianorex®, Suxidina®.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha revisado el balance beneficio-riesgo de metoclopramida en sus indicaciones autorizadas tanto para adultos como para pediatría.

El motivo de esta revisión ha sido la evaluación de los riesgos asociados a metoclopramida, en particular los efectos neurológicos (p. ej. alteraciones extrapiramidales y discinesia tardía) y cardiovasculares, así como sus datos de eficacia en distintas indicaciones ya que estas no son uniformes en distintos países de la Unión Europea (UE). Previamente se había revisado la seguridad de metoclopramida en la población pediátrica (ver nota informativa MUH (FV) 20/2011).

Esta revisión confirma el riesgo ya conocido de reacciones extrapiramidales a corto plazo y de discinesia tardía. Este riesgo de reacciones adversas neurológicas agudas es mayor en niños, con dosis altas y en tratamientos a largo plazo, y es más probable que ocurran tras la administración de varias dosis. Los pacientes de edad avanzada mostraron un mayor riesgo de discinesia tardía irreversible tras tratamientos prolongados.

También se han notificado algunos casos de reacciones adversas cardiovasculares graves (incluyendo hipotensión, shock, síncope, bradicardia, bloqueo auriculo-ventricular y paro cardíaco), fundamentalmente tras la administración intravenosa en pacientes que presentaban factores de riesgo para patologías cardíacas.

En base a los datos disponibles, el CHMP ha recomendado restringir las condiciones de uso de metoclopramida en relación a sus indicaciones terapéuticas, duración de tratamiento y dosis máxima diaria, suspendiéndose las formulaciones de concentraciones más altas.

Las modificaciones en las condiciones de uso de metoclopramida se harán efectivas mediante la correspondiente decisión de la Comisión Europea.

Mientras tanto, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios seguir las condiciones de uso que figuran a continuación y revisar el tratamiento de aquellos pacientes que actualmente utilizan metoclopramida de forma habitual.

**Cambios en las condiciones de uso, que quedarán reflejados próximamente en la ficha técnica y el prospecto:**

- No prolongar el tratamiento durante más de 5 días.
- Restricción de indicaciones:
  - Adultos: No debe usarse en tratamientos de alteraciones clínicas (p. ej. gastroparesis, dispepsia, reflujo gastroesofágico) ni como un complemento en los procedimientos quirúrgicos o radiológicos. Se mantiene indicada en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios, inducidos por radioterapia o asociados a migraña aguda, así como náuseas y vómitos retardados (no agudos) inducidos por quimioterapia.
  - Pediatría: no debe usarse en niños menores de un año. Para los mayores de esta edad su uso queda restringido a segunda línea de tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios y prevención de náuseas y vómitos retardados tras quimioterapia.
- Posología: En adultos la dosis recomendada (para todas las vías de administración) es de 10 mg hasta tres veces al día, en ni-

**El CHMP ha recomendado restringir las condiciones de uso de metoclopramida en relación a sus indicaciones terapéuticas, duración de tratamiento y dosis máxima diaria, suspendiéndose las formulaciones de concentraciones más altas**



ños, de 0,1 a 0,15 mg por kg de peso corporal hasta tres veces al día. La dosis máxima en adultos y niños en 24 horas será de 0,5 mg/kg de peso corporal.

- Precauciones y prevención de reacciones adversas:
  - Las dosis intravenosas deben ser administradas lentamente (bolo lento), durante al menos 3 minutos.
  - La administración intravenosa a pacientes con mayor riesgo de reacciones cardiovasculares debe realizarse con especial

precaución (p. ej. pacientes de edad avanzada, con alteraciones en la conducción cardiaca, desequilibrio electrolítico no corregido, bradicardia o aquellos en tratamiento con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT).

- Suspensión de formulaciones: las formas orales líquidas con concentración superior a 1 mg/ml y las parenterales (intravenosas) con más de 5 mg/ml deberán suspenderse.

## Asociación de clopidogrel con la hemofilia adquirida

Clopidogrel es un inhibidor de la agregación plaquetaria indicado en:

- Prevención de acontecimientos aterotrombóticos
- Pacientes adultos que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio (desde pocos días antes hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses después) o que padecen enfermedad arterial periférica establecida.
- Pacientes adultos que presentan un síndrome coronario agudo:
  - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se les ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).
  - Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica, en combinación con AAS.
- Prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos en fibrilación auricular

En pacientes adultos con fibrilación auricular que tienen al menos un factor de riesgo para acontecimientos vasculares, que no son elegibles

para el tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con AAS está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

La combinación clopidogrel / aspirina a dosis fija está indicado en:

- Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos que ya están tomando clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS). DuoPlavin es una combinación de medicamentos a dosis fijas para el tratamiento de continuación en:
  - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se les ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea.
  - Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica.

**Se han notificado un número reducido de casos de hemofilia adquirida asociados con el tratamiento con clopidogrel en pacientes sin historia previa de hemostasia anormal.**

- **La hemofilia adquirida debe identificarse rápidamente con objeto de reducir al mínimo el tiempo que el paciente está en riesgo de sangrado y para evitar el sangrado mayor.**

*Se han notificado un número reducido de casos de hemofilia adquirida asociados con el tratamiento con clopidogrel en pacientes sin historia previa de hemostasia anormal.*

- **En caso de confirmación de una prolongación aislada del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPA) con o sin hemorragia, debe considerarse la presencia de hemofilia adquirida.**
- **Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben recibir asistencia y tratamiento especializado. En estos pacientes se debe suspender el tratamiento con clopidogrel y se deben evitar procedimientos invasivos.**

Desde la primera comercialización de clopidogrel se han notificado a Sanofi o publicado en la literatura 11 casos de hemofilia adquirida A y 1 caso de hemofilia adquirida B, asociado con el tratamiento con clopidogrel.

En base al pequeño número de casos de hemofilia adquirida en el contexto de un uso muy elevado (más de 153 millones de pacientes en todo el mundo), se considera que el balance beneficio/riesgo de clopidogrel no se ha modificado en las indicaciones terapéuticas aprobadas.

## Complicaciones hemorrágicas en paciente portadora de prótesis valvular en tratamiento con acenocumarol

Esther Martín Auriolés<sup>1</sup>, José Julio Reyes de la Vega<sup>2</sup>, Eugenia Valdés Planes<sup>1</sup>, José Pedro de la Cruz Cortés<sup>2</sup>, José Antonio González Correa<sup>2</sup>

### CASO CLÍNICO

#### Paciente:

Mujer de 64 años que consulta por retorragia y melenas.

#### Antecedentes personales:

Diabetes mellitus de 15 años de evolución con complicaciones microvasculares (nefropatía diabética). Insuficiencia renal leve e hiperuricemia. Valvulopatía mitral reumática (comisurectomía en 1987, recambio valvular prótesis metálica en 2009). Fibrilación auricular diagnosticada en 2007.

Trastorno ansioso depresivo

La paciente presenta cuadros de retorragias autolimitadas en 2002, 2005, 2011 y 2012. En estudios endoscópicos se evidencia la existencia de hemorroides externas e internas y un

pólipo colónico que se extirpa.

#### Motivo de consulta:

El 5 de Julio 2013 presenta episodio de retorragia y melenas que provocan anemia (Hemoglobina de 7.2) con INR en rango (2.9). Se decide transfundir a la paciente y se repite el estudio con colonoscopia y cápsula endoscópica sin evidenciarse lesiones responsables del sangrado.

Durante el ingreso y tras el alta hospitalaria se modifica el tratamiento anticoagulante, retirándose el acenocumarol e instaurándose

tratamiento con heparina bajo peso molecular (clexane 100 cada 24h). Se indica también tratamiento con suplementos de hierro oral. Se decide mantener tratamiento con heparina hasta quince días después de la resolución del cuadro de retorragia.

El 16 de agosto se reinicia la pauta de tratamiento con acenocumarol y tres días después presenta la paciente cuadro de melenas por lo que acude a urgencias. En analítica presenta una Hemoglobina de 8.3 (previa de 9.6) y un INR de 2.2. Se decide ingreso pero la paciente rechaza la realización de nuevas pruebas invasivas, solicitando alta voluntaria, por lo que procede al alta con ajuste de medicación. Se indica nuevamente heparina (Hibor 7500).

Vuelve a acudir a Urgencias 24 horas después por continuar con melenas. Se realiza nueva analítica que evidencia Hemoglobina de 6.7. Se transfunden 3 U de concentrado de hematíes y vuelve a ser dada de alta a instancias de la paciente.

El 30 de Agosto es derivada a Urgencias al recibir resultado de analítica de control en el que se detecta Hemoglobina de 5. Se transfunden 3 unidades de hematíes.

#### Exploración física

Consciente orientada y colaboradora. Paliidez de piel y mucosas. Auscultación cardiaca arrítmica, clic valvular; auscultación respiratoria sin ruidos patológicos.

Esther Martín Auriolés<sup>1</sup>, José Julio Reyes de la Vega<sup>2</sup>, Eugenia Valdés Planes<sup>1</sup>, José Pedro de la Cruz Cortés<sup>2</sup>, José Antonio González Correa<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica "Rosaleda-La Roca", Distrito Sanitario Sanitario Málaga, SAS.  
<sup>2</sup>Grupo LIAIT, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga.

Abdomen blando y depresible, ligeramente globuloso, hepatomegalia blanda de 4 traveses (congestiva). No signos de irritación peritoneal. Blumberg y Murphy negativos. Hematomas por inyecciones de heparina. Tacto rectal: positivo heces melénicas. Hemorroides internas y externas.

### Tratamiento

Insulina Novomix 30 34 U / día

Furosemida 40 mg; 1-1-0

Sulfato ferroso 150 mg; 1-1-0

Trazodona 100 mg; 1 cp por la noche

Digoxina 0,250 mg; 1cp/24 h de lunes a viernes

Espironolactona 25 mg; 2 cp al día

Diltiazem 200 mg; 1/12h

Irbesartan 300 mg; 1/24h

Rosuvastatina 5 mg ; 1 cp/24h

Gemfibrozilo 600 mg; 1 cp / día

Caldifediol 1,5; 1 ampolla mensual

Calcio Carbonato 500mg; 1 cp al día

Alprazolam 0,5 y 0,25 mg; 0.5-0.25.0.5

Lansoprazol 30 mg; 1 cp / día

### Discusión del caso

En la paciente del caso que presentamos concurren una serie de circunstancias que condicionan un alto riesgo trombotico: prótesis mecánica mitral y fibrilación auricular.

Dos de las principales complicaciones de los pacientes con una prótesis valvular son la trombosis de la válvula, que conlleva la disfunción protésica, en general aguda o subaguda, y la aparición de embolias a distancia. Este riesgo es mayor en prótesis mitrales que en aórticas y en las mecánicas más que en las biológicas. Dentro de las prótesis mecánicas, las más trombogénicas son las de jaula y bola.

Los pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas precisan tratamiento anticoagulante de forma indefinida. El tromboembolismo y la hemorragia constituyen el 75% de las complicaciones derivadas del recambio valvular. La incidencia de tromboembolismos mayores en las prótesis valvulares es de aproximadamente el 4% por paciente/año en ausencia de tratamiento antitrombótico, 2% con fármacos antiagregantes y 1% con tratamiento anticoagulante.

Según su potencial tromboembólico, las válvulas se pueden clasificar en:

1) Alto riesgo : tipo "jaula" o "bola" (Starr-Edwards, Braunwald-Cutter)

2) Intermedio : monodisco (Björk-Shiley, Medtronic Hall)

3) Bajo riesgo : bidisco (St Jude, Carbomedics)

Entre otros, los siguientes factores aumentan el riesgo embolígeno: localización mitral, existencia de múltiples válvulas y la fibrilación auricular asociada o la disfunción del ventrículo izquierdo.

Para evitar los fenómenos tromboembólicos se han consensuado unos valores de INR que permiten una anticoagulación en función del riesgo:

- Alto riesgo : INR 2,5-3,5 (prótesis mitral, alto gradiente transvalvular, bajo gasto cardíaco, FA, AI dilatada, embolismos previos)

- Bajo riesgo : INR 2-3

En pacientes anticoagulados con prótesis valvulares, la incidencia de hemorragias a nivel del SNC es de 0.5% al año, la de hemorragias extracraneales de 2% al año y la de hemorragias mayores de 2.7% al año . Aunque la hemorragia se relaciona de forma directa con la intensidad de tratamiento, las características del paciente (hemorragias previas, ictus, alcoholismo, insuficiencia renal, HTA, anemia severa, edad) y el tiempo en rango terapéutico (es importante tener en consideración que al menos la mitad de los episodios hemorrágicos pueden acontecer con un INR dentro del rango establecido como óptimo).

Habitualmente se dividen las hemorragias en menores y mayores. Las hemorragias mayores comportan: compromiso vital (intracraneales, digestivas, retroperitoneales,...), disminución considerable del hematocrito, precisan transfusión de hemoderivados y/o ingreso hospitalario.

En un estudio sobre pacientes en tratamiento anticoagulante con warfarina con prótesis valvulares que precisaron ingreso hospitalario por hemorragia grave, se concluyó que la retirada del tratamiento anticoagulante durante dos semana no se relacionó con la aparición de ningún evento tromboembólico (Ananthasubramaniam et al., 2001).

En cualquier caso, en pacientes que presentan complicaciones hemorrágicas el manejo de la anticoagulación a largo plazo puede resultar controvertido. Se debería:

Identificar y corregir la causa del sangrado (por ej. la realización de técnicas endoscópicas en los sangrados digestivos, como se realizó en la paciente de nuestro caso).

Disminuir la intensidad de la anticoagulación. Controlar al paciente en los límites inferiores de INR mediante la monitorización frecuente de dicho parámetro (INR: 2-2,5).

La utilización de HBPM puede ser una alternativa, aunque la experiencia en este sentido se limita a la sustitución previa a retirada de tratamiento anticoagulante previo a cirugía y a su uso durante el embarazo. En cualquier caso, si se considera su utilización, se recomiendan pautas de dosificación que se ajusten para obtener concentraciones de heparina correspondientes a una actividad anti-factor Xa de 0,5 U/mL a las 4-6 h de la inyección.

Los nuevos anticoagulantes no presentan indicación específica en la anticoagulación de portadores de válvulas. En el estudio RE-LY dabigatran mostró superioridad frente a warfarina en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Sin embargo, los resultados del estudio RE-ALYGN demostraron que dabigatran no es tan eficaz como warfarina en pacientes portadores de prótesis mecánicas, produciéndose un exceso de eventos tromboembólicos como de hemorragia.

Las Indicaciones de los nuevos anticoagulantes, inhibidores de la trombina (dabigatran) y del factor X activado (apixabán y rivaroxabán), son las siguientes:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso de acenocumarol o de warfarina;
- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) en los que se valore que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico;
- Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de hemorragia intracraneal, definido como la combinación de HAS-BLED  $\geq 3$  (ver tabla 1) y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples. Los nuevos anticoagulantes podrían representar un beneficio en comparación con los antivitamina K (AVK) en estos pacientes debido a su menor potencial para inducir HIC;
- Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR. Entre otras opciones terapéuticas, los nuevos anticoagulantes podrían representar una alternativa en estos pacientes;
- Pacientes en tratamiento con AVK que han presentado episodios hemorrágicos graves a pesar de un buen control de INR. Entre otras opciones terapéuticas, los nuevos anticoagulantes podrían representar una alternativa, salvo en el caso de hemorragia gastrointestinal, ya que dabigatran y rivaroxabán aumentaron el riesgo de hemorragias gastrointestinales en estudios comparativos con cumarinas;
- Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango a pesar de un buen cumplimiento terapéutico.

En el momento de escribir este caso la paciente continua hospitalizada, no recibe tratamiento anticoagulante (decisión adoptada atendiendo al bajo riesgo de tromboembolismo tras retirada del tratamiento anticoagulante por debajo de 15 días) y a la espera de valorar la continuidad del tratamiento anti-

coagulante y el fármaco elegido. En principio, no presenta indicación para los nuevos anticoagulantes, por lo que la posibilidad de mantener tratamiento con HBPM es la

opción mejor valorada por los facultativos que la atienden. Todo ello después de que la paciente rechazara someterse a un recambio valvular con bioprótesis.

**Tabla 1. Evaluación del riesgo hemorrágico (Pisters et al., 2010)**

HAS-BLED	Descripción	Puntos
H ("Hypertension")	Hipertensión no controlada con presión arterial sistólica $\geq 160$ mmHg	1
A ("Abnormal kidney and/or liver function")	Insuficiencia renal [Diálisis crónica, trasplante renal o creatinina sérica $\geq 200$ $\mu\text{mol/L}$ ( $\geq 2,3$ mg/dl)] o insuficiencia hepática (cirrosis o datos bioquímicos indicativos de deterioro hepático, BRB $> 2$ veces el límite superior normal, AST/ALT $> 3$ veces el límite superior normal, etc.).	1 ó 2
S ("Stroke")	Historia previa de ictus	1
B ("Bleeding")	Historia de sangrado, anemia o predisposición al sangrado (ej.: diátesis hemorrágica)	1
L ("Labile INR")	INR inestable/alto o pobre (menos del 60% del tiempo dentro de rango terapéutico)	1
E ("Elderly")	Edad $\geq 65$ años	1
D ("Drugs and/or alcohol")	Medicamentos que afecten la hemostasia (ej.: AAS, clopidogrel) y/o ingesta de $\geq 8$ bebidas alcohólicas a la semana	1 ó 2
Puntuación máxima		9

## BIBLIOGRAFÍA

- AEMPS. INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO UT/V3/06062013. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
- Aguilera C, Agustí A. Anticoagulación en mujeres embarazadas con protésis valvulares cardíacas mecánicas. *Med Clin* 2003; 121(19): 755-6.
- Ananthasubramaniam K, Beattie JN, Rosman HS. How safety and for how long can warfarin therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalizes with a major hemorrhage? *Chest* 2001; 119:478-484.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al., for the REALIGN Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. September 1, 2013 DOI: 10.1056/NEJ-Moa1300615.
- Grupo de Trabajo para el Manejo de la Fibrilación Auricular de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(12):1483.e1-e83
- Grupo de Trabajo sobre el Tratamiento de las Valvulopatías de la Sociedad Europea de Cardiología. Guía de práctica clínica sobre el tratamiento de las valvulopatías. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(6):625.e1-e50
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association. Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* (2013) 15, 625-651.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138: 1093-100.

## Tratamiento del tabaquismo.

A. Mateo Torracchi<sup>1</sup>, Luis Martínez<sup>1</sup>, Miguel Barrueco<sup>1,2,3</sup>.

*El reconocimiento del tabaquismo como una enfermedad crónica de carácter adictivo ha supuesto un salto cualitativo en el tratamiento de los fumadores que desean abandonar el consumo de tabaco. En la actualidad, el tratamiento clínico especializado del tabaquismo es el denominado tratamiento multicomponente o multimodal, que considera fundamental la interacción de todos los factores implicados en la adicción, por lo que para dar respuesta a todos y cada uno de ellos utiliza distintas herramientas terapéuticas que actúan sinérgicamente sobre todos los elementos implicados en la conducta y dependencia de fumar. En esta revisión se expone la evidencia científica existente en lo que supone una aproximación a un abordaje individualizado en pacientes fumadores que desean realizar un intento serio de abandono del consumo de tabaco.*

**Prof. A. Mateo Torracchi,**  
**Prof. Luis Martínez.**  
Servicio de Neumología.  
Hospital Universitario de Salamanca  
Hospital Universitario de Salamanca  
Paseo de San Vicente 58-182. 37007 Salamanca.  
Email: mibafe@usal.es

**Prof. Miguel Barrueco\***  
Jefe de Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Salamanca  
Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca.  
Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)  
Hospital Universitario de Salamanca  
Hospital Universitario de Salamanca. Paseo de San Vicente 58-182. 37007 Salamanca.  
Email: mibafe@usal.es

(\*) Autor para correspondencia.

**Miembros de la CFT-SEF:**  
Dra. Ángela Alsasua, Dra. Encarnación Blanco, Dr. Jordi Camarasa, Dra. Esperanza del Pozo, Dra. Pilar D'Ocon, Dra. Clara C. Faura, Dr. José Antonio González Correa, Dra. M<sup>a</sup> Carmen Iglesias, Osmá.  
**Coordinado por:** Dra. Clara C. Faura.

### Introducción

El tabaquismo es reconocido por la OMS como una enfermedad crónica con gran impacto sobre la salud pública. Cada año mueren en el mundo 5 millones de personas a causa del tabaco, y si no se aplican medidas idóneas en políticas y programas para disminuir su consumo, se prevé que para el año 2030 producirá la muerte de 10 millones de personas al año [1]. La mitad de estas muertes ocurrirán en el segmento de población de mediana edad (35-69 años), y los fumadores perderán una media de entre 10 y 20 años de expectativa de vida, en comparación con los no fumadores.

El tabaquismo es una enfermedad crónica de carácter adictivo para la que existen tratamientos eficaces y coste-efectivos, aunque frecuentemente requiere de múltiples intervenciones por parte de los servicios asistenciales sanitarios y de intentos repetidos por parte del paciente para conseguir periodos prolongados

de abstinencia o el abandono definitivo del tabaco. Desde 1996 se han elaborado normativas como la Smoking Cessation Guidelines for Health Professionals: A Guide to Effective Smoking Cessation Interventions for the Health Care System [2] en el Reino Unido y la Clinical Practice Guidelaine del Department of Health and Human Services [3] de los Estados Unidos, que son referencias mundiales.

El tabaquismo es una dependencia en la que intervienen elementos farmacológicos (la nicotina), sociales (aceptación social, presión para el consumo, publicidad, accesibilidad y disponibilidad, etc.) y psicológico-comportamentales (creencias, expectativas, situaciones asociadas al consumo, cotidianidad, automatismo, oralidad, manualidad, etc.), lo que hace que se trate de una enfermedad fácil de diagnosticar pero compleja de tratar y que, en numerosas ocasiones, exige un abordaje especializado.

En la actualidad, el tratamiento clínico

*El tabaquismo es una enfermedad crónica de carácter adictivo y actualmente existen tratamientos eficaces y coste-efectivos.*

*Frecuentemente requiere de intentos repetidos para conseguir periodos prolongados de abstinencia o el abandono definitivo del tabaco.*

especializado del tabaquismo es el denominado TMT (tratamiento multicomponente o multimodal del tabaquismo), que considera fundamental la interacción de todos los factores anteriormente descritos, por lo que para dar respuesta a todos y cada uno de ellos utiliza distintas herramientas terapéuticas que actúan sinérgicamente sobre todos los elementos implicados en la conducta y dependencia de fumar. Estos programas son los que cuentan con mayor evidencia clínica [4] y utilizan de forma integrada y sinérgica todos los elementos de efectividad constatada, siendo particularmente eficaces por su alta intensidad y por combinar técnicas psicológicas y farmacológicas adaptadas a distintos tipos de fumadores o, lo que es lo mismo, individualizadas para cada paciente. Las distintas herramientas actúan sobre componentes distintos de la adicción; la terapia farmacológica controla el síndrome de abstinencia, mientras que la terapia conductual prepara al fumador para afrontar estímulos y prevenir recaídas. Las distintas terapias pueden actuar sobre poblaciones diferentes; hay fumadores más susceptibles al tratamiento farmacológico, mientras que otros lo son más al psicológico. La combinación de ambos puede favorecer la adherencia al uno y al otro.

#### **Tratamiento psicológico**

La terapia psicológica es eficaz para el tratamiento de los fumadores y actúa básicamente sobre los aspectos conductuales que van más allá del síndrome de abstinencia, con el objetivo de conseguir periodos prolongados de abstinencia previniendo las recaídas. Tiene como objetivo reconvertir el pensamiento, los conocimientos y la conducta del fumador frente al tabaco, y para ello se utilizan las técnicas cognitivo-

conductuales.

De acuerdo con la Clinical Practice Guideline [3], los componentes del tratamiento conductual más eficaces son el entrenamiento en solución de problemas y el soporte social intratratamiento. El entrenamiento en solución de problemas es un procedimiento por el que se prepara a las personas a reconocer sus problemas, buscar soluciones adecuadas a éstos e implantar la mejor en la situación donde ocurre el problema. Se prepara al fumador para dejar de fumar y para afrontar efectivamente aquellas situaciones que, por el estado interno del individuo o por situaciones externas, incrementan el riesgo de recaída. Este tipo de terapia exige de una intervención continuada y sistematizada durante varios meses y puede aplicarse de forma individual o en grupo, aunque desde la perspectiva clínica la terapia individual es mejor aceptada y ofrece mejores resultados.

En esta revisión, centrada fundamentalmente en el tratamiento farmacológico, no se aborda de forma más amplia el tratamiento psicológico. Los lectores que deseen profundizar en las estrategias y pautas del tratamiento psicológico puede hacerlo en el Manual de Diagnóstico y Tratamiento del Tabaquismo [4].

#### **Tratamiento Farmacológico**

Durante los últimos años y de forma paralela al conocimiento de la neurobiología de la dependencia de la nicotina se han desarrollado e introducido en la clínica la terapia farmacológica del tabaquismo. El conocimiento de las características farmacológicas de los medicamentos utilizados, tanto su eficacia como su perfil de seguridad, es importante para conseguir el éxito y minimizar los riesgos, para lo



**El tratamiento clínico del tabaquismo es el tratamiento multicomponente que integra todos los factores implicados en la adicción tabáquica.**

que hay que considerar las indicaciones, precauciones, contraindicaciones e interacciones de las distintas alternativas. Los programas clínicos multicomponente, por su carácter intensivo, permiten valorar el tratamiento farmacológico más adecuado a cada paciente, informarle ampliamente y debatir con él acerca de la necesidad del tratamiento propuesto, de las expectativas que es posible esperar del fármaco y de las alternativas posibles al mismo; todo ello con el fin de conseguir la implicación del paciente en la gestión de todo el proceso y especialmente del tratamiento farmacológico, favoreciendo así el cumplimiento terapéutico.

En el momento actual, el tratamiento farmacológico del tabaquismo debe realizarse exclusivamente con los medicamentos considerados por la Clinical Practice Guideline del Human & Health Service de los EE. UU. en su edición de 2008 [3] como de primera línea, es decir, terapia sustitutiva con nicotina (parches, chicles, comprimidos, spray nasal, inhalador), bupropión y vareniclina, cuya utilización es respaldada como evidencia de tipo A; son excepcionales las situaciones que obligan a utilizar alguno de los tratamientos considerados como de segunda línea (clonidina, nortriptilina).

Como ya hemos señalado el tratamiento farmacológico se basa en el conocimiento actual de la neurobiología de la nicotina. El tabaco contiene más de 4000 sustancias químicas activas; de todas ellas, la sustancia que, por excelencia, es responsable de la adicción, tolerancia y dependencia al tabaco es la nicotina, que actúa a nivel de los receptores colinérgicos localizados en el área mesolímbica, cuerpo estriado, cor-

teza frontal y otras áreas del cerebro, modulando la liberación de neurotransmisores, especialmente la dopamina que es un neurotransmisor asociado con la repuesta placentera. La nicotina también aumenta la liberación de glutamato y altera el metabolismo de otros neurotransmisores como GABA asociados con el desarrollo de dependencia, hipocretinas, norepinefrina y serotonina. Todos estos cambios desencadenados por la nicotina sobre la neuroquímica cerebral implican que, en última instancia, los fumadores empleen el tabaco como modulador de su estado de ánimo, de su capacidad de concentración y del tiempo de reacción. Su retirada, por lo tanto, causa un Síndrome de Abstinencia a Nicotina (SAN) caracterizado por la aparición del craving (ganas intensas de fumar), irritabilidad, depresión, ansiedad y desasosiego, lo que conlleva a utilizar la nicotina como modulador del estado de ánimo y/o para aliviar los síntomas de abstinencia, situaciones propias de una adicción. El tratamiento farmacológico tiene como fin minimizar y, si es posible, eliminar completamente el SAN [5].

### Terapia de primera línea

- **Terapia Sustitutiva con Nicotina**

La nicotina, que es una sustancia química presente en los cigarrillos y la principal causante de la adicción al tabaco, se comenzó a emplear como tratamiento para aliviar los síntomas de la abstinencia tabáquica en la segunda mitad de los años sesenta del pasado siglo, iniciándose de esta forma la andadura de la terapia sustitutiva con nicotina (TSN) [6]. Se define como terapia sustitutiva con nicotina (TSN) a la administración de nicotina por una vía diferente a la del consumo de cigarrillos y en una cantidad suficiente como

para disminuir los síntomas del síndrome de abstinencia pero insuficiente como para crear dependencia (Figura 1) [3]. Existen cinco presentaciones diferentes de la TSN: parches, chicles, comprimidos, spray nasal y inhalador bucal.

Los parches de nicotina se adhieren a la piel del paciente y liberan nicotina por vía transdérmica de una forma lenta y progresiva (Figura 1). Su fácil utilización convierte a los parches en la forma de administración de elección en aquellos pa-

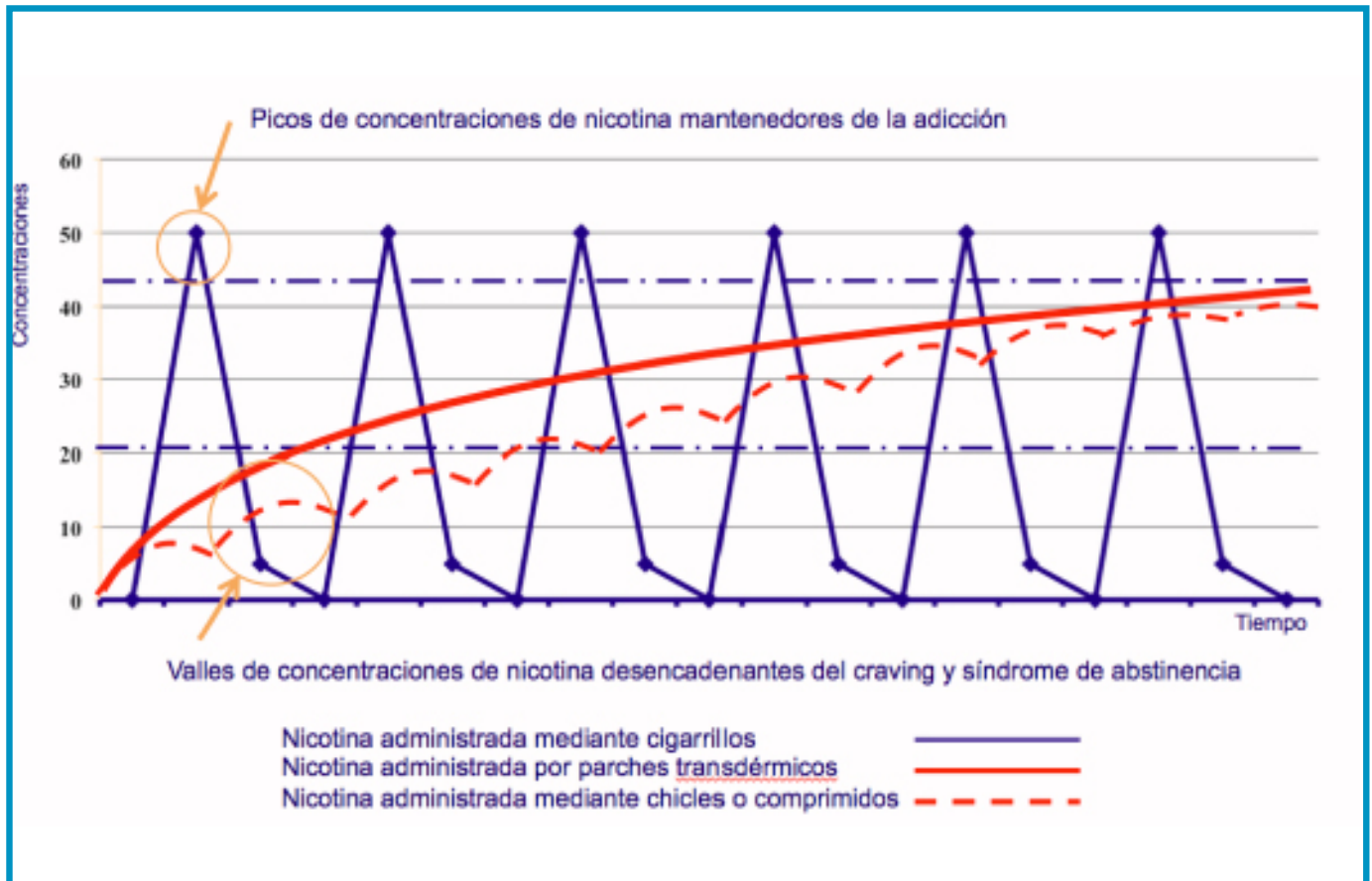


Figura 1. Concentraciones plasmáticas de nicotina (expresadas en ng/ml) alcanzadas con la autoadministración de cigarrillos, con parches transdérmicos de nicotina y comprimidos o chicles de nicotina, y relación de las concentraciones con el mantenimiento de la adicción (picos de nicotina) o la aparición del craving y el síndrome de abstinencia (valles).

cientes en los que se prevé escasa colaboración (p.ej. enfermos mentales). Existen dos modalidades de parche dependiendo del tiempo de liberación: de 16 horas y de 24 horas. Dentro de los primeros encontramos tres tipos diferentes que liberan dosis de nicotina de 5, 10 y 15 mg respectivamente, mientras que los parches de 24 horas administran dosis más elevadas (7, 14 y 21 mg respectivamente) en un tiempo mayor. La duración mínima recomendada del tratamiento con parches es de 12 semanas, aconsejándose su utilización a dosis altas (25 mg/día para parches de 16 horas y 42 mg/día para parches de 24 horas) durante las primeras 4-6 semanas.

Los parches producen reacciones inflamatorias locales en un 35% de los pacientes por lo que están contraindicados en pacientes con enfermedades graves de la piel (p.ej. psoriasis). También pueden presentar efectos adversos a nivel sistémico como cefalea (30%), síntomas catarrales (12%), dismenorrea (7%), mialgias (6%), náuseas (6%), insomnio (6%) y mareos (6%) [7].

Tanto los chicles como los comprimidos constituyen una forma de administración rápida de nicotina. Por ello, a diferencia de los parches, pueden ser utilizados de forma puntual para disminuir el craving intenso. En el caso de los chicles, la nicotina está unida a una resina de intercambio iónico que se libera con la masticación y que al combinarse con la saliva permite la absorción de la nicotina por la mucosa geniana. Por su parte, dentro de los comprimidos encontramos pastillas para chupar, con un mecanismo de absorción similar al de los chicles pero sin necesidad de masticación, y grajeas que se absorben por vía sublingual. Existen presentaciones de 2 y 4 mg en el caso de los chicles y de 1 y 2 mg en

el caso de los comprimidos para chupar, aconsejándose emplear las de mayor dosis en los pacientes con mayor dependencia física a la nicotina, que son aquellos que consumen 25 o más cigarrillos diarios o tardan menos de 30 minutos en fumar el primer cigarrillo del día.

La pauta recomendada para aliviar los síntomas del síndrome de abstinencia es comenzar con una unidad cada hora o cada dos horas durante el período de vigilia las primeras 4-8 semanas, para después reducir progresivamente la dosis hasta finalizar el tratamiento a las 12 semanas.

Como consecuencia de un masticado rápido y la resultante deglución de la nicotina, los chicles pueden producir molestias a nivel gastrointestinal (náuseas, hipo, piro-sis, flatulencia, etc.) además de dolor en la articulación temporo-mandibular por el masticado repetido e irritación orofaríngea, ésta última compartida con el resto de presentaciones que se administran por vía oral.

El spray nasal y el inhalador bucal son dispositivos que liberan dosis altas de nicotina de forma rápida, por lo que estarían indicados en fumadores con alta dependencia (7 o más puntos en el test de Fagerstrom) [4]. Sin embargo, su principal inconveniente es su gran capacidad para crear adicción, particularmente en el caso del spray nasal, puesto que aproximadamente el 40% de los pacientes que lo emplean durante un período superior a 6 meses desarrollan dependencia al mismo [8,9]. Ello parece estar en relación con la disponibilidad de picos elevados de nicotinemía que contribuyen a mantener la adicción (Figura 1).

En lo referente a efectividad, el último meta-análisis publicado en Mayo de 2013

*La terapia psicológica es eficaz para el tratamiento de los fumadores y actúa básicamente sobre los aspectos conductuales que van más allá del síndrome de abstinencia.*

[10] ha confirmado la superioridad de la TSN frente a placebo a la hora de lograr en los pacientes abstinencias superiores a los 6 meses (odds ratio (OR) 1,84; 95% creíble interval (CredI) 1,71 a 1,99), hecho que se ha demostrado para cada una de las presentaciones de TSN individualmente. En la comparación de las diferentes presentaciones entre sí no se encontraron diferencias significativas salvo una ligera superioridad de los spray, inhaladores y comprimidos respecto a los chicles (OR 1,21; 95% CredI 1,01 a 1,46).

Para combatir eficazmente tanto el síndrome de abstinencia como el craving se ha desarrollado la terapia sustitutiva combinada, consistente en la utilización de parches para producir niveles continuos y constantes de nicotina al mismo tiempo que se administra nicotina de forma puntual y rápida mediante otra presentación. La terapia sustitutiva combinada ha presentado mejores resultados que cualquier presentación individual en términos de abstinencia, siendo la única modalidad terapéutica no inferior a vareniclina (OR 1,06; 95% CredI 0,75 a 1,46). El uso de la TSN no se ha relacionado con efectos adversos graves, aunque sí que se detectó un riesgo incrementado de padecer dolor torácico y palpitations en un meta-análisis del año 2012 (OR 2,06; 95% CredI 1,51 a 2,82) independientemente de la vía de administración [11].

- **Bupropión**

El hidrocloreto de bupropión de liberación sostenida fue el primer fármaco no nicotínico que se empleó eficazmente en el tratamiento de la adicción al tabaco. Se autorizó por primera vez su uso como tratamiento del tabaquismo en 1997 en Estados Unidos, aunque previamente ya se había

utilizado como fármaco antidepresivo [6]. Los metabolitos del bupropión actúan a nivel del núcleo accumbens y el sistema mesolímbico, que constituyen el centro de recompensa del encéfalo, aumentando los niveles de dopamina y noradrenalina en estas localizaciones favoreciendo su recaptación. Con ello, se imita el efecto de la nicotina a baja intensidad, aminorando los síntomas del síndrome de abstinencia pero sin generar dependencia al fármaco. Por otra parte, actúa como antagonista no competitivo de los receptores nicotínicos bloqueando el refuerzo positivo que produce el consumo y previniendo así las recaídas [12].

Se presenta en forma de comprimidos digeribles de 150 mg recubiertos de una película de liberación prolongada. Se metaboliza a nivel hepático en tres metabolitos activos (hidroxi-bupropión, treohidro-bupropión y eritrohidro-bupropión), siendo el primero el más activo a nivel del sistema nervioso central. Se recomienda iniciar el tratamiento entre 1 y 2 semanas antes de la fecha de abandono del tabaco, comenzando con una dosis diaria de 150 mg los primeros seis días que posteriormente se incrementa a 300 mg/día (con intervalo mínimo de 8 horas entre las 2 dosis diarias). La duración recomendada del tratamiento está entre 7-12 semanas.

Los efectos adversos más frecuentes son insomnio (40%) y sequedad de boca (10%) [7], aunque por su importancia clínica destacan las crisis convulsivas que se producen en 1 de cada 1000 pacientes tratados con bupropión [4], lo que desaconseja su uso en pacientes con otros factores de riesgo para la aparición de convulsiones (antecedentes de convulsiones o traumatismo craneoencefálico, tumores del sistema

*El tratamiento farmacológico tiene como fin minimizar y, si es posible, eliminar completamente el síndrome de abstinencia a nicotina.*

nervioso central, toma de fármacos que disminuyen el umbral convulsivo, abuso de alcohol, etc.). El meta-análisis de Mayo de 2013 [10] confirmó la superioridad de bupropión respecto a placebo en términos de abstinencia (OR 1,82; 95% CredI 1,6 a 2,06), pero también constató su no superioridad respecto a las diferentes presentaciones de TSN y su inferioridad respecto a Vareniclina.

- **Vareniclina**

Es el primer fármaco desarrollado específicamente para ayudar a las personas a dejar de fumar. Actúa como un agonista parcial (acción agonista y antagonista) activando selectivamente los receptores nicotínicos  $\alpha 4\beta 2$ . La acción agonista emula la acción de la nicotina, causando una liberación moderada y mantenida de dopamina en el área mesolímbica del cerebro, minimizando así el síndrome de abstinencia y el craving (deseo intenso de consumir el tabaco). Simultáneamente el fármaco también actúa como un antagonista al bloquear de manera competitiva los receptores nicotínicos y disminuir la liberación de dopamina, lo que clínicamente se traduce como en un menor riesgo de recaídas [13].

Basándose en la evidencia científica actual, se considera a la vareniclina como el tratamiento farmacológico más efectivo para dejar de fumar, si bien existe abundante literatura que respalda esta afirmación, esta se resumiría en un meta-análisis publicado en mayo de 2013, que concluye que la vareniclina triplica la posibilidad de abandonar el consumo de tabaco al compararla con placebo (OR 2,88; 95% CredI 2,40 a 3,47), que la vareniclina es superior (OR 1,57; 95% CredI 1,29 a

1,91) a la terapia de sustitución de la nicotina en cualquiera de sus presentaciones (parches, chicles, tabletas, inhaladores, spray), y que la vareniclina también es superior al bupropión (OR 1,59; 95% CredI 1,29 a 1,96). El meta-análisis también concluye que la vareniclina no es superior a la combinación de TSN (OR 1,06; 95% CredI 0,75 a 1,48) [10].

En términos generales el tratamiento con vareniclina dura 12 semanas, aunque existen estudios donde se ha prolongado el tratamiento a 6 meses e incluso 1 año evidenciándose un mayor índice de abstinencia puntual sin aumento de efectos adversos. La dosis estándar es de 1 mg cada 12 horas, el fumador debe iniciar el tratamiento una semana antes de dejar de fumar con una dosis de 0,5 mg día durante tres días, aumentando luego a 0,5 mg cada 12 horas otros tres días más y al séptimo día se establece la dosis definitiva de 1 mg cada 12 horas.

Los efectos adversos más frecuentemente observados con su uso son: náuseas en el 28% de los casos, insomnio 14%, cefalea 10%, constipación 6% y sensación de sequedad de mucosas orales en 6% [7]. Aunque existan estudios que han informado sobre un posible incremento de eventos cardiovasculares, que incluso motivaron una advertencia por parte de la FDA en 2011 [14] y de exacerbación de síntomas psiquiátricos graves incluido la ideación suicida [15], estos hallazgos no se han confirmado posteriormente. Las últimas publicaciones basados en evidencia científica muy sólida, no han sido capaces de demostrar estas asociaciones considerando la vareniclina como un fármaco bastante seguro, si bien advierten que es necesario seguir investigando [10].

### Terapia Combinada

- Existen pocos estudios que demuestren la superioridad de la combinación de TSN y bupropión respecto a TSN sola en términos de abstinencia [16], y sus resultados han sido posteriormente rebatidos por trabajos posteriores, incluido el meta-análisis de Mayo de 2003 [10]. No se dispone de suficiente evidencia para recomendar su uso y es necesario mayor investigación al respecto.
- Los pocos artículos que estudian la eficacia de la terapia combinada de vareniclina con TSN, concluyen que esta combinación no aumenta la efectividad de la vareniclina por sí sola, y que la combinación tampoco se relaciona con un aumento de los efectos adversos [17,18]. No se dispone de suficiente evidencia para recomendar su uso y es necesario mayor investigación al respecto.

### Terapia de segunda línea

Los fármacos utilizados como tratamiento de segunda línea se resumen en la Tabla 1; la información que se sintetiza en esta tabla se ha extraído del meta-análisis publicado en 2013 por Cahill et al.

### Otros tratamientos

**Inmunoterapia:** Este tipo de tratamiento había despertado grandes expectativas que no han podido ser confirmarlas por el momento. Algunas de las empresas farmacéuticas que estaban investigando la vacuna nicotínica han abandonado dicha investigación ante la pobreza de los resultados obtenidos. Se encuentran en desarrollo algunos estudios, que están

ya en fase III. El objetivo de esta terapia es crear una sustancia química que se comporte como hapteno, que al unirse a la molécula de nicotina estimularía una respuesta inmune. Los anticuerpos liberados se ligarían a la molécula de nicotina circulante, creando un complejo antígeno-anticuerpo demasiado grande como para atravesar la membrana hematoencefálica [7]. Aunque conceptualmente la idea es prometedora, no se espera poder disponer de este tipo de tratamiento en la clínica diaria en mucho tiempo.

### Dispositivo electrónico de administración de Nicotina o cigarrillo electrónico:

Existen pocos estudios que avalan la eficacia de este dispositivo en tratamiento del tabaquismo, alguno de ellos ofrecen resultados positivos en términos de efectividad. La mayoría de lo publicado al respecto, adolece de problemas metodológicos y hasta la fecha no se ha publicado estudios bien diseñados que evalúen su eficacia y seguridad. Actualmente se está realizando un estudio randomizado cuyo objetivo se centra en estudiar la efectividad del cigarrillo electrónico comparado con los parches de nicotina, su aceptabilidad en la población, los patrones de uso y la seguridad [19]. Hasta que no se publiquen los resultados de este estudio no se podrá emitir una recomendación al respecto. No obstante, y ante la gran difusión de estos dispositivos la OMS ha publicado una nota aclaratoria en la que señala que los cigarrillos electrónicos no son un tratamiento para dejar de fumar y que, además, pueden ser peligrosos para la salud por el empleo de sustancias químicas para producir el vapor que simula el humo del cigarrillo.

**Terapias alternativas:** La acupuntura [20] o la hipnosis [21] no han demostrado su efectividad por si solas en el tratamien-

to del tabaquismo y no se reconocen como tratamiento científico de la adicción a la nicotina.

**Tabla 1.-** Fármacos de segunda línea para el tratamiento del tabaquismo

Mecanismo	Fármaco	Comentario
Agonistas de los receptores nicotínicos	Citisina Dianicline Mecamilamina	<b>Citisina (similar a Vareniclina):</b> Efectividad frente a placebo, RR 3,98 (95% CI 2,01 a 7,87). No se han reportado efectos adversos mayores. Se comercializa en Rusia
Agonista $\alpha$ -2 selectivo	Clonidina	<b>Clonidina:</b> Efectividad frente a placebo, RR 1,63 (95% CI 1,22 a 2,18). Presenta efectos adversos importantes como sedación e hipotensión postural
Ansiolíticos	Buspirona Diazepam Metoprolol Oxprenolol Propranolol	Debido a los importantes efectos adversos y la escasa efectividad en el tratamiento del tabaquismo, su uso tiene escasa justificación
Antidepresivos	Tricíclicos <b>Nortriptilina</b> Doxepina Imipramina IMAO* Moclobemide Selegilina ISRS** Fluoxetina Paroxetina Sertralina	<b>Nortriptilina:</b> varios estudios han demostrado efectividad frente a placebo con un RR 2,03 (95% CI 1,48 a 2,78). Los efectos adversos más frecuentemente observados han sido: boca seca, mareo y constipación, excepcionalmente síncope y palpitaciones
Agonistas de los opioides	<b>Naltrexona</b> Buprenorfina Naloxona	<b>Naltrexona:</b> No se ha encontrado un efecto beneficioso
Agonistas de receptores cannabinoides	<b>Rimonabant</b> Taranabant	<b>Rimonabant:</b> efectividad frente a placebo con un RR 1,50 (95% CI 1,10 a 2,05). Con escasos efectos adversos
Otros	Lobelia Nicobrevin Acetato de plata	No hay estudios bien diseñados que respalden su uso

\* IMAO: Inhibidores de la Monoaminoxidasa

\*\* ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

## BIBLIOGRAFÍA

1. Peto, R.; Lopez, A.: The future worldwide health effects of current smoking patterns. *Tobacco and public health: Science and policy*, 2004; 281-286.
2. Raw, M.; McNEILL, A.; West, R.: *Smoking Cessation Guidelines for Health Professionals—A guide to effective smoking cessation interventions for the health care system*. Thorax, 1998; 53: S1-S18.
3. Fiore, M.: *Treating tobacco use and dependence: 2008 update: Clinical practice guideline*, DIANE Publishing, 2008.
4. Barrueco Ferrero, M.; Hernández Mezquita, M.; Torrecilla García, M.: *Manual de Prevención y Tratamiento del Tabaquismo*, 4 ed.; Ergon, 2009.
5. Benowitz, N. L.: Nicotine addiction. *The New England journal of medicine*, 2010; 362: 2295-2303.
6. Solano Reina, S.; Jiménez Ruiz, C. A.; Riesco Miranda, J. A.: *Manual de tabaquismo*, 3 ed.; 2012
7. Carson, K. v.; Brinn, M. P.; Robertson, T. A.; To-A-Nan, R.; Esterman, A. J.; Peters, M.; Smith, B. J.: *current and emerging pharmacotherapeutic Options for smoking cessation. Substance abuse: research and treatment*, 2013; 7: 85.
8. Silagy, C.; Lancaster, T.; Stead, L.; Mant, D.; Fowler, G.: *Nicotine replacement therapy for smoking cessation*. The Cochrane Library, 2004.
9. Stead, L. F.; Perera, R.; Bullen, C.; Mant, D.; Lancaster, T.: *Nicotine replacement therapy for smoking cessation*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008; 1.
10. Cahill, K.; Stevens, S.; Perera, R.; Lancaster, T.: *Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. status and date: Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013; 5.
11. Mills, E. J.; Wu, P.; Lockhart, I.; Thorlund, K.; Puhan, M.; Ebbert, J. O.: *Comparisons of high-dose and combination nicotine replacement therapy, varenicline, and bupropion for smoking cessation: A systematic review and multiple treatment meta-analysis*. *Annals of Medicine*, 2012; 44: 588-597.
12. Aubin, H.-J.; Karila, L.; Reynaud, M.: *Pharmacotherapy for smoking cessation: present and future*. *Current pharmaceutical design*, 2011; 17: 1343-1350.
13. Coe, J. W.; Brooks, P. R.; Vetelino, M. G.; Wirtz, M. C.; Arnold, E. P.; Huang, J.; Sands, S. B.; Davis, T. I.; Lebel, L. A.; Fox, C. B.: *Varenicline: an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation*. *Journal of medicinal chemistry*, 2005; 48: 3474-3477.
14. Singh, S.; Loke, Y. K.; Spangler, J. G.; Furberg, C. D.: *Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis*. *Canadian Medical Association Journal*, 2011; 183: 1359-1366.
15. Food and Drug Administration. *Information for healthcare professionals: varenicline (marketed as Chantix) and bupropion (marketed as Zyban, Wellbutrin, and generics)*. FDA ALERT [7/1/2009]. Available online, 2009.
16. Jorenby, D. E.; Leischow, S. J.; Nides, M. A.; Rennard, S. I.; Johnston, J. A.; Hughes, A. R.; Smith, S. S.; Muramoto, M. L.; Daughton, D. M.; Doan, K.: *A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation*. *New England Journal of Medicine*, 1999; 340: 685-691.
17. Hajek, P.; Smith, K.; Dhanji, A.-R.; McRobbie, H.: *Is a combination of varenicline and nicotine patch more effective in helping smokers quit than varenicline alone? A randomised controlled trial*. *BMC Medicine*, 2013; 11: 140.
18. Ebbert, J. O.; Burke, M. V.; Hays, J. T.; Hurt, R. D.: *Combination treatment with varenicline and nicotine replacement therapy*. *Nicotine & Tobacco Research*, 2009; 11: 572-576.
19. Bullen, C.; Williman, J.; Howe, C.; Laugesen, M.; McRobbie, H.; Parag, V.; Walker, N.: *Study protocol for a randomised controlled trial of electronic cigarettes versus nicotine patch for smoking cessation*. *BMC public health*, 2013; 13: 210.
20. White, A. R.; Rampes, H.; Liu, J. P.; Stead, L. F.; Campbell, J.: *Acupuncture and related interventions for smoking cessation*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011; 1.
21. Barnes, J.; Dong, C. Y.; McRobbie, H.; Walker, N.; Mehta, M.; Stead, L. F.: *Hypnotherapy for smoking cessation*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010; 10.



## *El fisiólogo J.M. Gandarias.*

Dr. José Nicolás Boada Juárez

Hace algo más de un año pregunté al Director de "Actualidad en Farmacología y Terapéutica" sobre la oportunidad de publicar un breve reportaje sobre la vida y obra de Juan Manuel de Gandarias y Bajón, catedrático de Fisiología de la Universidad del País Vasco, fallecido unos meses antes. Ante la favorable respuesta del Profesor García puse manos a la obra, pero algunas dificultades personales me han impedido terminarlo antes.

En primer lugar he de responder a dos preguntas obligadas: ¿por qué dedico este artículo al fisiólogo Gandarias?; ¿por qué lo hago yo, que soy farmacólogo?

En términos generales podemos aceptar que un científico renombrado y sobrado de méritos para ser recordado, como es el caso del Profesor Gandarias, puede motivar de por sí esta semblanza biográfica. Además la farmacología es una ciencia fisiológica lo que reforzaría tal justificación. No obstante, tal vez la razón de mayor peso es de tipo personal: fui alumno de la primera promoción en que el Profesor Gandarias, recién ganada su cátedra, explicó Fisiología Especial en Salamanca durante el curso 1960-1961; además, fui alumno interno por oposición en su departamento; me becó con dinero de su bolsillo a la Universidad de Londres en 1964; y, años después, al poner en marcha la Facultad de Medicina de Bilbao, de la que fue nombrado Decano Comisario en 1971, me fichó junto al profesor Flórez, y posteriormente con el Profesor Segarra, para iniciar la docencia y la investigación de Farmacología en aquella facultad.

Pero no es mi intención rendirle a través de estas páginas mi personal y privado homenaje. Sí quiero, no obstante, aprovechar mi conocimiento directo de este ilustre personaje para dar testimonio de lo que supusieron sus aportaciones a la fisiología española, e incluso a la farmacología, de las últimas décadas.

No voy a enmendar la plana al Profesor Antonio Gallego, insigne y polémico profesor de Fisiología de la Universidad Complutense, fallecido hace algunos años, en su estudiando análisis de la enseñanza de la fisiología

en España (expuesto con motivo del homenaje tributado al Dr Juan Negrín en la ciudad de Las Palmas de Gran Canaria, en el que tuve la oportunidad de participar), ni quiero tampoco ser un intruso en un campo que corresponde a otros colegas académicos. Sólo a efectos de situar a mi personaje en su contexto, me interesa decir, con Gallego, que entre los fisiólogos anteriores a la guerra civil y los posteriores a ella se produjo una solución de continuidad, esencialmente por razones políticas, lo que hizo que la fisiología española hubiese de renacer casi "de novo" a partir de los rescoldos dejados por los pioneros exiliados, pero en cualquier caso, a partir de una remesa de personajes nuevos, físicamente desconectados de los primeros maestros. Gandarias, aunque algo tardíamente, fue uno de los que recogió aquel testigo de los fisiólogos de la preguerra, eso sí, sin seguir la línea hereditaria de escuela alguna, es más, ni siquiera estuvo en las proximidades de los grandes núcleos universitarios médicos de Madrid o Barcelona, lo que significa que era un personaje con gran fortaleza de ánimo, con ideas propias y con una personalidad especial.

### El hombre

Juan Manuel de Gandarias Bajón, nació en Piña de Esgueva, un pequeño pueblo situado a 27 km de Valladolid, en 1923, pueblo en que su madre ejercía como maestra. Gandarias fue hijo póstumo, pues su padre, capitán de la marina mercante, desapareció con su barco, el "Mar del Plata", de la Naviera Sota, en aguas del Atlántico Norte con toda su tripulación. Ello ocurrió tres meses antes de su nacimiento. Gandarias, pues, creció huérfano de padre, aunque arropado por sus tíos paternos, pertenecientes a una pudiente familia vasca, originarios, como su padre, de Arrazúa (actualmente Arratzu), municipio de Vizcaya, cercano a Guernica. Gandarias, aunque vallsoletano de nacimiento era vasco de devoción y pasaba largas jornadas en Arrazúa, un paraje bellissimo, enclavado en la reserva de la biosfera de Urdaibai. Entre sus antecesores se encontraban propietarios de las grandes industrias pesadas de la margen izquierda del Nervión, algunos de ellos con títulos nobiliarios. Sólo a

**Dr. José Nicolás Boada Juárez.**

Catedrático de Farmacología. Profesor Honorario de la Universidad de La Laguna

efectos de ilustrar lo que digo, la isla de Txarramendi situada en la ensenada de Mundaca, un paraje hermosísimo, era propiedad de la familia Gandarias. Se rumoreó, y él nunca lo desmintió, que Ava Gardner visitó dicha isla en su compañía. También sentía un gran afecto por su abuelo materno, un herrero de Esgueva poseedor de viñedos y bodega que intentó inculcarle conocimientos enológicos, camino que no fue de su interés seguir.

Gandarias, cuando comenzó su actividad docente en Salamanca, en 1961, poseía una personalidad arrolladora, término que utilizo en sentido literal, es decir, cuando tomaba impulso, o te unías a él o te apartabas. Tal vez este carácter rotundo perdió fuerza en sus años bilbaínos, pero aún así buena parte de sus logros como gestor universitario y académico los consiguió por sus fuertes convicciones unidas a este especial carácter. Al propio tiempo, poseía una educación exquisita, con un tono de voz siempre discreto, mezcla de amabilidad y contundencia, que utilizaba incluso cuando se enfadaba. Jamás le oí gritar. No era amigo de francachelas ni de comilonas, más bien al contrario, era austero y extraordinariamente reservado en sus temas familiares y privados. Era en todo caso un vasco de adopción de corte jesuítico, aunque no muy ferviente devoto. Como mucho, en contadas ocasiones, y tras una dura jornada de trabajo en su laboratorio, rompía su austeridad y privacidad invitándonos a tomar unas nécoras gallegas con unas cervezas en el salmantino bar "El Surtidor". A Gandarias se le podía identificar fácilmente por su atuendo, siempre deportivo, con cazadoras de cuero o chaquetas de cheviot y zapatos de ante y gafas oscuras *Reyban*, gran novedad por aquellos años. Cuando apareció en Salamanca conducía un *Siata* rojo, el deportivo recién puesto en el mercado por la SEAT. A ello he de añadir que Gandarias se mantuvo soltero hasta muchos años después, lo que hacía que su presencia en la facultad salmantina, y después en la bilbaina, se hiciera notar entre las féminas.

En cualquier caso, es imprescindible destacar su extraordinaria capacidad de trabajo, su increíble resistencia al cansancio, su gran perspicacia, su ilimitada memoria, su magnífico sentido del humor, su pasión por la literatura y el cine, y por el conocimiento de los idiomas (hablaba correctamente alemán - aprendido en el colegio de los jesuitas -, francés e inglés). En este sentido, afirmaba que la mejor manera de determinar el nivel de conocimiento de un idioma era observar si el interlocutor era capaz

de reírse con un chiste contado en ese idioma. Aunque su formación había sido inglesa era un germanófilo convencido. De hecho algunos de sus trabajos aparecieron en la prestigiosa, por aquellos años, *Arzneimittel-Forschung*. Pero sobre todo destacaba en él su inequívoca pasión por las ciencias médicas básicas, a lo que unía un vehemente sentido de la amistad, de la justicia social y de la lealtad, lo que le acarrecó serios disgustos en su gestión académica, principalmente en Bilbao.

### El maestro

Probablemente mi visión del Profesor Gandarias se halle contaminada, y tal vez magnificada, por el influjo que ejerció en mi trayectoria vital. Trataré de alejarme todo lo posible de esta circunstancia personal, para no empañar la objetividad de los datos que relato a continuación.

En la década de los 60 los estudiantes salmantinos no nos podíamos quejar de nuestro plantel de profesores. El anatómico Fernando Reinoso, el histopatólogo Luis Zamorano, los microbiólogos Pumarola y Bravo Oliva, el farmacólogo Bayo, los internistas Alfonso Balcells y Fermín Querol, los cirujanos Fernando Cuadrado y Miguel Moraza, el oftalmólogo Bartolozzi, el psiquiatra Llaverro, el dermatólogo García Pérez, el forense Piga, el pediatra Sánchez Villares, el ginecólogo Usandizaga y el historiador Sánchez Granjel, componían un grupo de excepcional valía académica y científica de los que fuimos afortunados aprendices. Pues bien, a ese grupo le faltaba un fisiólogo de talla y ese hueco fue cubierto por nuestro recordado Profesor Gandarias. Su incorporación a Salamanca, dada su juventud, vitalidad y conocimientos, fue un sonado revulsivo para aquel claustro de grandes figuras, tal vez algo adormiladas en sus laureles.

Como profesor, su fácil y precisa palabra, nunca altisonante, sin alardes retóricos, unida a sus conocimientos y su extraordinaria memoria así como su firmeza en la manera de transmitir datos eran rasgos extraordinarios. Sus lecciones sobre la regulación de la digestión, del trabajo cardíaco, apoyándose en teorías propias sobre el papel de la acetilcolina, y el control del tono muscular, eran ciertamente cautivadoras.

Como anécdota diré que fue el primer profesor al que le vimos utilizar diapositivas; los morfólogos eran más aficionados al dibujo en la pizarra y al uso del epidiáscopo. Claro está

que la iconografía en celuloide se fue extendiendo a las materias clínicas en los posteriores años, sobretodo por los patólogos y dermatólogos, auténticos maestros de la fotografía. Gandarias utilizaba un proyector de su propiedad en el que había que introducir las diapositivas una a una y mover manualmente el carro, tarea en la que participaba uno de los alumnos, el "interno de proyección", que debía hacerlo con gran destreza pues le irritaba profundamente que le apareciera una imagen invertida.

En las clases de bioquímica, sin embargo, utilizaba la pizarra para exponer las fórmulas y las reacciones químicas, tarea que hacía con gran claridad, rapidez y seguridad, mostrando su prodigiosa memoria y gran dominio de la materia. Era un hueso duro de roer a la hora de examinar y causaba grandes estragos sobre todo entre los estudiantes hispanoamericanos, carentes en su mayoría de una suficiente base de química y de física.

En la docencia práctica fue donde pude apreciar más claramente su magisterio pues en el mes de octubre de 1960 ingresé en su Departamento, tras el oportuno concursillo, como "jefe de prácticas". Ello me permitió conocer de cerca los entresijos de cómo se formulaban hipótesis y cómo se montaban técnicas y se obtenían datos científicos. Algo después consolidé mi situación al obtener una plaza de alumno interno por oposición, con obligaciones y derechos publicados nada menos que en el BOE.

Reconozco que fui un "jefe de prácticas" privilegiado por el hecho de haber cursado el selectivo de ciencias en La Laguna, donde tuve la fortuna de acceder a la docencia práctica en la Cátedra del Profesor Antonio González, quien pese a sus escasos recursos, nos daba el suficiente bagaje general para desenvolvemos en un laboratorio bioquímico. Simplemente, saber pipetear, pesar, preparar soluciones de distintas molaridades y pH, o leer transmitancias en un fotolorímetro, eran adornos valiosos para un alumno interno de fisiología.

Una de sus principales enseñanzas en el laboratorio, aparte de sus conocimientos técnicos, consistía en la obligatoriedad de confeccionar un diario en el que debíamos anotar todo los acontecimientos científicos del día incluyendo los resultados de los experimentos. Ese diario de laboratorio era supervisado periódicamente por él, escribiendo de puño y letra los comentarios que le parecían oportunos.

Probablemente, todo hay que decirlo, los jefes de prácticas eran también una manera de solucionar la carencia de profesorado para esta clase de docencia.

Pero quizás los más notorios testimonios de cómo entendía Gandarias su magisterio, y de su influencia en la trayectoria de las personas próximas, puede verse en los tres episodios que relato a continuación.

En la época en que fui alumno interno, Gandarias estaba convencido de la importancia funcional de las proteínas, por lo que se propuso estudiar de manera exhaustiva la presencia de determinados aminoácidos en la sangre y en la orina y en otros especímenes. En base a tal idea concibió el proyecto, a comienzos de 1963, cuando iniciaba mi quinto curso de licenciatura, de enviarme a Londres, al University College Hospital Medical School, a aprender técnicas de cromatografía de aminoácidos junto al Profesor CE Dent. Para un estudiante, aquello sonaba a ciencia ficción y mucho más en aquellos años. Lógicamente accedí a colaborar con él en aquella especie de locura

La cuestión es que en octubre de 1964 embarqué en Londres, procedente de Gran Canaria, tras viaje marítimo en el carguero "*Bencomo*" y después de subir el Támesis, atravesando sus esclusas, hasta el *Canary Wharf*. Para la estancia me facilitó una beca de cuantía suficiente para algo más de un mes. Me alojé en una pensión de Bloomsbury Square desde donde podía ir todos los días a pie a la Unidad de Metabolismo Humano dirigida por el Prof Dent. Aproveché bien el tiempo y tuve la oportunidad de conocer el Royal Free Hospital, y al eminente Prof Baron, y el Guy's Hospital. Regresé a Salamanca en un viaje en coche por toda Francia, tras atravesar el canal de la Mancha en un pequeño ferry aéreo bimotor, con punto de partida en Leed y aterrizaje en Le Touquet, teniendo como conductor nada menos que al Profesor Pedro Zarco, ilustre cardiólogo, que regresaba también después de una estancia en el University College. A mi regreso al Departamento salmantino puse en marcha, no sin dificultades por la escasez de recursos, las técnicas de cromatografía en capa fina de aminoácidos, que supusieron un importante avance técnico en la ejecución de los proyectos de Gandarias.

Se comprenderá que hube de batallar para recuperar el tiempo invertido en aquel fantástico viaje. Y dejen que diga en voz baja que Gandarias me ayudaba en aquella tarea con

avisos a sus colegas de claustro para que se apiadaran de mis posibles carencias en los exámenes.

Con este pasaje no quiero otra cosa que testimoniarles, como ya he dicho, el impacto del maestro en la vida del alumno, y aunque, posteriormente he visitado otros laboratorios y mis derroteros, además, se decantaron hacia la hermana farmacología, la huella de aquel episodio ha quedado perenne en mi memoria y también en mi corazón.

Terminada la carrera dos nuevos testimonios ponen de relieve la figura del maestro preocupado por la promoción de sus alumnos. Uno fue proponerme nada menos que como profesor de Fisiología para la argentina facultad de Mendoza cuyo Decano le había solicitado un profesor para aquella materia. El proyecto no llegó a término, creo que afortunadamente, dada mi bisoñez en el tema.

Y el segundo testimonio surgió un poco más adelante, cuando en 1971 me hallaba en labores de farmacólogo clínico y Director Médico en los Laboratorios Almirall, de Barcelona. Allí recibí una inesperada carta del Profesor Gandarias, solicitante, casi "reclamando", mis servicios para iniciar la docencia de farmacología en la Facultad de Medicina de la Universidad del País Vasco, de la que era Decano-Comisario y motor indiscutible. A pesar de mi ya compleja situación familiar y laboral, una vez más dije sí al maestro, en el que siempre confié. Sus argumentos estimulando mi autoestima y animándome a continuar la carrera universitaria pudieron con los contrargumentos familiares. Y en octubre de 1971 me incorporé a la facultad bilbaína para iniciar la docencia de farmacología como profesor adjunto contratado, lo que supuso el espaldarazo definitivo a mi posterior carrera farmacológica.

He ahí por lo tanto mis testimonios del maestro, que bien podrían ser muchos más.

### El hombre de ciencia

#### *Formación y responsabilidades.*

Juan Manuel de Gandarias estudió el bachillerato como alumno interno en el Colegio *La Providencia*, primero, y después en el *San José*, de los Jesuitas, ambos en Valladolid. Naturalmente, fue un bachillerato interrumpido y alargado por la contienda civil, lo que hizo que su incorporación a la universidad fuera algo tardía. Estudió Medicina en Valladolid y con-

cluyó sus estudios a comienzos de los 50 con las máximas calificaciones. Durante la carrera fue alumno interno de Fisiología (Cátedra del Profesor Costero); después fue profesor auxiliar y profesor adjunto en la misma materia, consiguiendo el doctorado con una tesis sobre ácido ascórbico. Una anécdota que refleja la universidad de la época es la actividad docente privada, clases particulares, que desarrolló Gandarias tanto como alumno interno como siendo ya profesor, con lo que podía complementar su magro sueldo de 180 pesetas.

En la actualidad es habitual que nuestros jóvenes científicos hagan estancias en centros extranjeros. En los años 50 esto era una rareza extraordinaria por la falta de recursos, así como por la carencia de contactos externos y de conocimiento de los idiomas. Pues bien, en 1953, Gandarias se traslada al University Laboratory of Physiology, de Oxford, cuya figura estelar era el ilustre y Nobel neurofisiólogo Sir Charles Sherrington, con quien deseaba formarse, pero un contratiempo hace que Sherrington haya de viajar fuera de Inglaterra, quedando asignado al laboratorio de su no menos importante discípulo, el fisiólogo Liddle. Posteriormente pasa al Clinical Biochemistry Department y al Isotope School de la Estación Atómica de Harwell. En 1956 regresa a España y se incorpora, en 1957, como profesor de Fisiología del Trabajo en el Instituto de Medicina y Seguridad del Trabajo, en Madrid, y en 1959 como profesor de Fisiología aplicada a la medicina deportiva. En 1960 obtiene la Cátedra de Bioquímica y Fisiología de la Facultad de Medicina de Salamanca donde permanece hasta 1968, pasando, primero en comisión de servicios a la de Bilbao, hasta 1972, y posteriormente por traslado, donde concluye su tarea docente e investigadora en el año 2000, como profesor emérito.

#### *Actividad investigadora.*

La actividad investigadora de Gandarias aunque heterogénea, giró en torno a tres temas nucleares.

El primer trabajo del que tenemos noticia corresponde a una modificación técnica para la determinación de ácido ascórbico mediante célula fotoeléctrica publicado en solitario en la Revista Española de Fisiología en 1951, antes de su partida al Reino Unido, trabajo que corresponde a su tesis doctoral.

En resumen, sus trabajos científicos se centraron en el efecto de las hormonas hipofis-

rias y gonadales sobre el metabolismo lípido y glucídico; la acción de las purinas en la secreción de jugo gástrico; los efectos de los extractos esplénicos sobre la fibra lisa; y la participación de las aminopeptidasas en el mecanismo de acción de fármacos antidepresivos y en los procesos bioquímicos cerebrales.

A los años salmantinos corresponden los estudios del efecto de la ACTH, de los mineralocorticoides y del cortisol sobre el metabolismo glucídico y lipídico. Para ello empleaba ratas hipofisectomizadas y/o adrenalectomizadas midiendo la actividad de diferentes enzimas de las fases aerobia y anaerobia de la glucólisis. Los resultados de estos trabajos no puede decirse que fuesen precisamente brillantes, pues las limitaciones técnicas y ciertos fallos metodológicos (vistos con los ojos de ahora) condicionaron tal escaso rendimiento.

La etapa de Bilbao, aunque tardó algunos años en darle el adecuado ritmo productivo, fue sin duda la más fructífera. Fui testigo de la formación de su nuevo grupo y de la obtención del equipamiento necesario para sus proyectos así como para los de la Facultad. Fue una etapa dura, porque a pesar de que la acogida de la sociedad vasca fue magnífica, la tradición universitaria se centraba en Deusto y en la escuela técnica de Sarriko, y era necesario convencer de la importancia de las tareas de investigación, y no sólo asistenciales, al Rectorado y a los patronos, asunto no siempre fácil. La propia ubicación de la Facultad en unos angostos pabellones preconstruidos intramuros Hospital de Basurto, dificultaba la gestión administrativa y docente de la nueva Facultad, donde la investigación era simplemente un sueño. También tuvo inesperadas dificultades para conseguir que los Hospitales de Basurto y Cruces abrieran sus puertas a los alumnos de clínicas para realizar allí sus prácticas, lo que condujo a sonados conflictos estudiantiles. Aunque finalmente, muchos de los problemas se solucionaron a partir de 1973 con el traslado al Campus de Lejona, hoy Leioa, todo este proceso de reinstalación, además de los problemas derivados de sus responsabilidades administrativas como Decano y Vicerrector de Investigación, en el contexto de años de medidas políticas controvertidas, hicieron mella en sus tareas de investigación.

Finalmente, tras descargarse de estas tareas administrativas y de gobierno universitario, Gandarias pudo iniciar una labor más reposada y productiva. A partir de entonces llegó a publicar varias decenas de trabajos de inves-

tigación en revistas internacionales de primer nivel, con un promedio de casi cinco trabajos por año. Naturalmente, razones de espacio impiden siquiera hacer un listado de sus contribuciones durante estos años. Probablemente merecerían un artículo aparte.

Por lo tanto, la actividad investigadora de nuestro recordado profesor fue de gran magnitud y sobre todo la consiguió incorporando un importante número de colaboradores, muchos de ellos médicos en ejercicio a quienes logró interesar en la investigación básica, los cuales consiguieron el doctorado bajo su dirección.

Por último, otra de sus facetas científicas más relevantes fue su prolífica actividad editorial didáctica, con obras tan variadas como *Inglés para médicos* o *Fisiopatología del aparato digestivo*. Pero si por algo fue conocido Juan Manuel Gandarias en los años 60 y 70 fue por su libros de texto. En 1961 publicó su primer libro de *Fisiología Especial Aplicada* y al año siguiente su *Fisiología General y Bioquímica*, primer libro sobre el tema, después del de Hernández Guerra, escrito en español. Poco después aparecería su *Bioquímica*. Todos estos libros fueron utilizados como de texto en las facultades de Salamanca y de Bilbao. Y el hecho de que en otras facultades también fueran de uso habitual hizo que cada uno de ellos conociera hasta ocho ediciones. No obstante, esta tarea editorial finalizó con su arribo a la facultad bilbaína, de manera que las últimas ediciones se publicaron al final de los 70. A su entender, no era compatible la escritura con la investigación, sobre todo en la manera en que él la entendía.

Me gustaría destacar el especial interés que el profesor Gandarias ponía en utilizar vocablos poco habituales en el lenguaje científico, huyendo constantemente de los anglicismos. Por ejemplo, en sus libros pueden leerse frases como las siguientes: "este método produce *pingües* beneficios científicos", para referirse a brillantes resultados; o "es necesario *propinar* a los estudiantes una amplia base fisiológica", o "para el registro se utilizó un cilindro metálico *fajado* con papel ahumado", en lugar de lo que todos conocemos como inscripción sobre tambor de papel ahumado.

En suma, comparativamente con los fisiólogos de su época, la actividad investigadora de Gandarias puede considerarse de primer nivel, por lo que podemos afirmar que de los fisiólogos de su generación, fue uno de los autores con mayor número de publicaciones en

revistas internacionales de elevado rango, lo que consiguió gracias a un titánico esfuerzo durante su última etapa en la universidad bilbaína y también por su habilidad para rodearse de un grupo de discípulos, muchos de ellos médicos en ejercicio, como ya he dicho, a los que inculcó su espíritu científico.

### El académico y el médico

Tuve el privilegio de asistir a la sesión fundacional de la Real Academia de Medicina de Distrito de Bilbao, actualmente Real Academia de Medicina del País Vasco. Tuvo lugar el 27 de octubre de 1971, en el impresionante salón de plenos de la Diputación Foral de Vizcaya, en plena Gran Vía de Don Diego López de Haro. Fue todo un acontecimiento para la siempre clasista sociedad bilbotarra, con los protagonistas revestidos de relucientes chaqués. El discurso inaugural, que sirvió además como discurso de ingreso del Prof Gandarias fue "Regulación de la presión arterial: nuevas aportaciones", que fue contestado por el Prof Felix Sanz, profesor de Farmacología de la Facultad de Veterinaria de Madrid y Académico Numerario de la Nacional. En este discurso, Gandarias dio cuenta de los resultados de una serie de experimentos que había venido haciendo con extractos esplénicos y pulmonares, en los que mostraba cómo el extracto ácido producía un efecto hipertensor y el básico, hipotensor. Su exposición fue acompañada de otros datos relativos a los efectos de estos extractos en musculatura lisa no vascular. Algunos años después llegaría a la conclusión de que algunos de estos efectos eran debidos unos a activación de receptores histaminérgicos y otros a la angiotensina.

La labor de Gandarias como académico fue imparable. Tal como consta en los Anales de aquella Academia, fue su presidente durante más de 30 años y después su Secretario General, al ser sustituido por el Profesor Ortiz Urdiain. En su cometido, se ocupó personalmente del fichaje de los nuevos académicos, casi todos procedentes de la incipiente facultad bilbaína pero sin olvidar a los prestigiosos médicos que ejercían en las riberas del Nervión, cual es el caso del Cardiólogo Iriarte, del dermatólogo Uruñuela, o del digestólogo Goñi. Dio contestación sin desfallecer a la mayoría de los discursos de ingreso de los académicos y por si fuera poco impartió varias conferencias inaugurales sobre temas tan variados como *Fisiología del Sueño*, o *Mi reloj biológico*.

Gracias a su labor impulsora, pues, la Academia bilbaína dio sus primeros pasos y navegó con buen rumbo hasta el presente.

Y junto a esta febril actividad en las ciencias básicas, Gandarias no olvidó nunca su condición de médico. Nos lo recordaba constantemente en el Laboratorio y él mismo lo puso en práctica impulsando la Fundación Vizcaya Procardíacos, la Fundación Investigación y Docencia en las Enfermedades Cardiovasculares en la dirección de las denominadas Semanas de Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares de Bilbao, o sus múltiples conferencias sobre temas nutricionales. Una de sus máximas, que nos repetía con frecuencia, era que las tareas de investigación deben servir para resolver problemas clínicos o para crearlos pero no para satisfacer los caprichos personales. Y no sin ciertos aromas sarcásticos nos decía también que la peor de las enfermedades era la torpeza porque no sólo aumenta con el tiempo sino porque quien la padece no es consciente de ella.

### Epílogo

He tenido que hacer un esfuerzo notable para separar lo que mi afecto me dicta de lo que objetivamente ha sido el personaje que he tratado de presentar. Muchas cosas he tenido que dejar en el tintero en aras de mantener intacto ese criterio, como bien pueden imaginar.

En este artículo, finalmente, espero haber alcanzado tres objetivos: primero, hacer que los lectores conozcan a este personaje singular de la fisiología y de la medicina española; segundo, expresar, todo lo soterradamente que he podido, mi público agradecimiento y tercero demostrar la decisiva cimentación que los conocimientos fisiológicos aportan a toda la medicina y en particular a la farmacología, recordando aquí a mi maestro el Prof José María Bayo íntimo amigo que fue del Prof Gandarias.

El profesor Gandarias falleció el 10 de mayo de 2010 de manera repentina y sus restos reposan en el panteón familiar de Arrazúa.

## LA UNIÓN EUROPEA APRUEBA DE MANERA CONDICIONAL ERIVEDGE (VISMODEGIB) PARA EL TRATAMIENTO DE CARCINOMA AVANZADO DE CÉLULAS BASALES

El carcinoma de células basales (CBC) es el tipo de cáncer de piel más habitual en Europa, Estados Unidos y Australia, constituyendo el 80 % de los casos de carcinoma de piel. La causa más habitual es una excesiva exposición al sol, lo que hace que su incidencia esté aumentando en los últimos años. Las células basales son células normales de la piel, que pueden experimentar cambios cancerígenos dando lugar a una masa tumoral. El tratamiento más habitual es la extirpación por cirugía, cauterización o criocirugía, y la radioterapia. En el 90 % de los casos son de tipo cutáneo, sin embargo, si no se trata o se vuelve a desarrollar en la misma localización tras cirugía o radioterapia, puede avanzar a zonas adyacentes, incluidos órganos sensoriales (oídos, nariz u ojos), huesos u otros tejidos. Dependiendo de la localización del cáncer podría causar desfiguración y el tratamiento con cirugía/radioterapia puede eventualmente poner en peligro la funcionalidad de los órganos sensoriales afectados.

El mecanismo de acción de Erivedge es a través de la inhibición de la vía de señalización Hedgehog. Esta vía regula el crecimiento y desarrollo celular en los primeros estadios de la vida; sin embargo en la edad adulta pierde su funcionalidad. En un 90 % de los casos de CBC la vía Hedgehog está alterada, adquiriendo mutaciones que conducen a una mayor actividad de dicha vía.

Roche anunció el pasado 15 de julio que la Comisión Europea había aprobado de manera condicional Erivedge para el tratamiento de pacientes adultos con CBC que se haya extendido a otras partes del cuerpo, que haya reaparecido en la misma región o bien que los médicos estimen que no puede tratarse por el procedimiento habitual por cirugía o radioterapia.

En declaraciones de Hal Barron MD, Director Médico y Director de Desarrollo Internacional de Roche, "Esta autorización proporciona un nuevo tratamiento a personas con carcinoma basocelular avanzado, para las cuales todavía no existían tratamientos aprobados para reducir las lesiones desfigurantes o potencialmente mortales". Declaró que en los ensayos clínicos se había demostrado que Erivedge disminuye el tamaño tumoral de modo que se mostró complacido de que ahora esté disponible para pacientes de la Unión Europea.

En enero de 2012 Erivedge fue aprobado en Estados Unidos por la FDA (Food and Drug Administration) en el estudio denominado ERI-

VANCE BCC (SHH4476g). Se trata de un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, internacional, con un solo grupo y dos cohortes, abierto, en el que participaron 104 pacientes con CBC avanzado (localmente avanzado en 71 casos y metastático en los 33 restantes). Recibieron 150 mg por vía oral de Erivedge una vez al día, hasta que la progresión de la enfermedad o toxicidad fuesen inaceptables.

El estudio demostró que Erivedge redujo de manera sustancial el tamaño del tumor en el 43 % de los casos de pacientes con CBC localmente avanzado (27/63) y en el 30 % de los pacientes con CBC metastásica (10/33). La duración media de la respuesta es de 7,6 meses.

En cuanto a los efectos adversos del fármaco, se registraron espasmos musculares, alteración del gusto, pérdida de cabello, fatiga y pérdida de peso. En un 25 % de los casos (26 pacientes) se observaron efectos adversos serios de los cuales únicamente un 4 % se relacionaron directamente con la acción del fármaco. Sin embargo, en la actualidad se está llevando a cabo un estudio denominado STEVIE para evaluar de manera más profunda la seguridad de Erivedge. Se trata de un estudio global, con un único brazo, abierto y multicéntrico con pacientes que presentan CBC avanzado. Este estudio pretende incluir un total de 1200 pacientes. Resultados provisionales mostrados en 2013 presentaron un perfil de seguridad similar al obtenido en el estudio ERIVANCE BCC.

Aparte de la aprobación de Erivedge en Estados Unidos, desde Octubre de 2012 ya se ha aprobado en Suiza, Australia, Israel, Korea del Sur, México y Ecuador. En la actualidad Roche está trabajando estrechamente con las autoridades reguladoras para asegurar que Erivedge esté disponible con la mayor premura posible.

El desarrollo de Erivedge fue llevado a cabo por Roche en colaboración con Curis, Inc. Erivedge fue descubierto por Genentech y conjuntamente validado por Genentech y Curis a través de una serie de estudios preclínicos. A través de esta colaboración, Genentech (en Estados Unidos), Roche (países de fuera de Estados Unidos, excepto Japón) y Chugai Pharmaceuticals (Japón) son responsables del desarrollo clínico y comercialización de Erivedge. Curis tiene derecho para recibir beneficios económicos tras la consecución de los objetivos clínicos y reglamentarios especificados, así como royalties tras la comercialización del mismo.

Elisa Navarro  
Instituto Teófilo Hernando

Coordinado por  
Dra. Mercedes Villarroya  
Sánchez  
Instituto Teófilo Hernando  
Departamento de Farmacología  
Facultad de Medicina, UAM  
Avda. Arzobispo Morcillo, 4  
28029 - Madrid  
e.e.: mercedes.villarroya@uam.es

## GLAXOSMITHKLINE ANUNCIA LA APROBACIÓN DE TIVICAY® (DOLUTEGRAVIR) PARA EL TRATAMIENTO DEL VIH-1

Recientemente ha sido aprobado por la FDA un nuevo fármaco, Tivicay® (Dolutegravir) para el tratamiento del VIH-1. Tivicay es un inhibidor de la integrasa indicado para su uso en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento del VIH-1 en adultos y niños mayores de 12 años que pesan al menos 40 kg.

El mecanismo de este nuevo fármaco es el siguiente: al ser un inhibidor de la integrasa, su efecto es bloquear la replicación del VIH mediante la prevención del ADN viral a partir de la integración en el material genético de las células inmunes humanas (células T). Este paso es esencial en el ciclo de replicación del VIH y también es responsable de establecer una infección crónica.

La aprobación de este nuevo fármaco por la FDA vino precedida por la presentación de los datos de cuatro ensayos clínicos pivotaes de fase III que trataron a 2.557 adultos (recibiendo al menos una dosis de Tivicay) que viven con VIH en todo el espectro de tratamiento. En estos ensayos clínicos se incluyen también los datos de los niños de 12 años. Tivicay se utilizó sin un agente para mejorar la farmacocinética. Se puede tomar con o sin comida y en cualquier momento del día.

Este amplio programa de ensayos clínicos de fase III incluyó dos ensayos en pacientes sin tratamiento previo: uno en el que se comparó un régimen basado en Tivicay con una dosis diaria y Raltegravir dos veces al día, y otro en el que se comparó el régimen de Tivicay y Abacavir/Lamivudina una vez al día con Atripla® (Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato) una vez al día.

También se integró a pacientes con tratamientos previos que no incluían un inhibidor de la integrasa, en el que se comparó un régimen de una vez al día de Tivicay con Raltegravir dos veces al día. El cuarto ensayo estudió pacientes tratados previamente con resistencia a múltiples clases de medicamentos para el VIH, incluida la resistencia a los inhibidores de la integrasa, en los que se evaluó la eficacia de Tivicay dos veces al día en la carga viral.

Los Programas de Ensayos Clínicos Fase III fueron los siguientes;

SPRING-2 fue un estudio que evalúa Tivicay una vez al día en comparación con raltegravir dos veces al día en 822 pacientes infectados por el VIH, sin tratamiento previo, en cada caso, en combinación con un tratamiento de dos NRTI de dosis fija. En la semana 48, la proporción de los participantes del estudio que tuvieron carga virológica reprimida (VIH-1 ARN < 50 c/mL) fue del 88 % para el régimen que contenía Tivicay y 86 % para el régimen que contenía Raltegravir, y el cumplimiento de los criterios de no inferioridad del 10 %. La tolerabilidad de Tivicay fue similar a la de Ral-

tegravir, además no hubo reacciones adversas emergentes del tratamiento de intensidad al menos moderada (grados 2 a 4).

SINGLE fue un estudio que evalúa Tivicay una vez al día más Abacavir/Lamivudina frente al único comprimido régimen de Atripla en 833 pacientes infectados por el VIH, sin tratamiento previo. A las 48 semanas, la proporción de participantes del estudio que fueron suprimidos virológicamente (VIH-1 ARN < 50 c/mL) fue del 88 % para el régimen de Tivicay y 81 % para Atripla. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. En general, solo el 2 % de los sujetos en el régimen Tivicay debió suspender el tratamiento debido a eventos adversos en comparación con el 10 % de los que recibieron el régimen de Atripla.

SAILING era un estudio de evaluación de Tivicay una vez al día en comparación con Raltegravir dos veces al día en 719 pacientes con VIH que fueron fallando en la terapia actual, pero no habían sido tratados con un inhibidor de la integrasa, en cada caso en combinación con un régimen de fondo seleccionado por el investigador que consiste en hasta dos agentes, incluyendo al menos un agente activo. En la semana 24, el 79 % de los pacientes en el régimen que contiene Tivicay tuvieron supresión virológica (VIH-1 ARN < 50 c/mL) frente al 70 % de los pacientes en el régimen que contenía Raltegravir. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. En general, la tolerabilidad de Tivicay fue similar a la de Raltegravir, con eventos adversos que conducen a la retirada del 2 % para el régimen de Tivicay frente al 4 % para el régimen de raltegravir.

VIKING-3 fue un estudio que evalúa Tivicay dos veces al día en 183 adultos infectados por el VIH que actualmente, en la medicación del VIH, eran resistentes a múltiples clases de medicamentos, incluidos los inhibidores de la integrasa (Raltegravir y/o Elvitegravir). En el estudio, los niveles medios de ARN del VIH se redujeron en 1,4 log<sub>10</sub> c/mL después de siete días de tratamiento con la adición de Tivicay a su régimen de fondo. La proporción de los participantes del estudio que posteriormente tuvieron supresión virológica con la adición de Tivicay a su régimen de base fue del 63 % en la semana 24.

La indicación en niños de 12 años y un peso mínimo de 40 kg se basa en una evaluación de la seguridad, farmacocinética y eficacia a través de 24 semanas en un estudio multicéntrico, abierto, en pacientes que no han sido tratados previamente con inhibidores de la integrasa.

Estos nuevos datos de los ensayos clínicos, y este nuevo fármaco aprobado para el VIH-1 hacen que se abra una nueva puerta para el tratamiento del VIH a medida que se ha convertido en una enfermedad crónica.

ViiV Healthcare ha anunciado la presentación de una Solicitud de Autorización de Comercialización (MAA) para Dolutegravir a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y además están llevando aplicaciones reguladoras



en Canadá, Australia y Brasil.

Francisco Javier Martínez Sanz  
Instituto Teófilo Hernando

### LA FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION) AUTORIZA EL USO DE LATUDA® (LURASIDONA HCL) COMO TERAPIA ADYUVANTE Y MONOTERAPIA PARA TRATAR ADULTOS CON DEPRESIÓN BIPOLAR

La Food and Drug Administration (FDA), ha autorizado dos nuevas indicaciones de uso de Latuda® (lurasidona HCl) (Sunovion Pharmaceuticals Inc.): 1) como monoterapia, y 2) como terapia adyuvante con litio o valproato, ambos para tratar pacientes adultos con episodios depresivos importantes asociados con el trastorno bipolar I (depresión bipolar).

La depresión bipolar se caracteriza por los cambios de humor debilitantes que afectan a aproximadamente 10,4 millones de adultos en Estados Unidos. Se caracteriza por uno o más episodios maníacos o mixtos; a menudo, los individuos también experimentan al menos un episodio depresivo importante. Los síntomas de un episodio depresivo importante asociados con la depresión bipolar incluyen: estados de ánimo depresivos, pérdida de interés o incapacidad para disfrutar de las actividades, pérdida de peso notable, insomnio, fatiga, sentimientos de inferioridad, poca capacidad para concentrarse y pensamientos recurrentes de muerte o intentos de suicidio. El trastorno bipolar es la sexta causa de discapacidad en todo el mundo, y está entre las 10 causas principales de discapacidad en Estados Unidos, siendo por lo tanto estas dos autorizaciones un gran hito.

Dos ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados y doble ciego llevados a cabo durante seis semanas, avalaron las dos nuevas indicaciones de LATUDA para tratar pacientes adultos con depresión bipolar, como monoterapia (PREVAIL 2) y también como terapia adyuvante (para contribuir al tratamiento con litio o valproato) (PREVAIL 1). Ambos estudios demostraron que el tratamiento con LATUDA produjo reducciones estadísticamente significativas en las puntuaciones de la MADRS según el criterio de valoración, en comparación con el placebo, cuyo efecto se pudo observar claramente a partir de la segunda semana de tratamiento. Asimismo, en ambos estudios, los pacientes a los que se les administró LATUDA presentaron mejoras estadísticamente significativas en la sexta semana, según los criterios de valoración secundarios, entre ellos la escala de impresión clínica global para el trastorno bipolar, el índice de respuesta, de remisión, la escala de valoración de la ansiedad, la autoevaluación de depresión y demás índices de funcionalidad, calidad de vida y satisfacción, en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 5\%$  de incidencia en cada grupo de dosis, y al menos el doble del índice registrado con placebo) registradas en pacientes que recibieron LATUDA como monoterapia fueron: acatisia, síntomas extrapi-

ramidales, somnolencia, náuseas, vómitos, diarrea y ansiedad; el índice de interrupción debido a las reacciones adversas fue del 6% con LATUDA y del 5,4% con placebo. Las reacciones adversas más comunes en el tratamiento adyuvante ( $\geq 5\%$  de incidencia, y al menos el doble del índice con placebo) registradas en pacientes que recibieron LATUDA fueron: acatisia y somnolencia; el índice de interrupción debido a las reacciones adversas fue del 5,8% con LATUDA y del 4,8% con placebo. Los pacientes tratados con LATUDA también presentaron ligeros cambios en el peso corporal, el índice de masa corporal (IMC), el perfil lipídico y el control glucémico.

No se ha establecido la efectividad de LATUDA para su uso a largo plazo, es decir, durante más de 6 semanas, en estudios controlados. Por lo tanto, el médico que elija utilizar LATUDA para períodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad del fármaco a largo plazo según cada paciente. Además todavía no se ha establecido la eficacia de LATUDA en el tratamiento de manías asociadas con el trastorno bipolar.

Se ha demostrado que LATUDA es eficaz para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar en un intervalo de dosis de 20 mg/día a 120 mg/día. La dosis máxima recomendada para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar es de 120 mg/día. En el estudio como monoterapia, los pacientes que tomaron 80-120 mg/día de LATUDA no experimentaron mayor eficacia en promedio, en relación con los pacientes que tomaron 20-60 mg/día. Se ha demostrado igualmente que LATUDA es eficaz para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia en un intervalo de dosis de 40 mg/día a 160 mg/día. La dosis máxima recomendada para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia de 160 mg/día.

LATUDA no debe ser administrado junto con inhibidores potentes de la CYP3A4, como ketoconazol, claritromicina, ritonavir, voriconazol o mibefradil. Así mismo, LATUDA no debe ser administrado junto con un inductor potente de la CYP3A4, como por ejemplo, rifampina, avasimibe, la hierba de San Juan, fenitoína y carbamazepina.

Izaskun Buendía  
Instituto Teófilo Hernando

### APROBACIÓN DE UN NUEVO FÁRMACO ORAL POR LA COMISIÓN EUROPEA PARA EL TRATAMIENTO DE LAS RECAÍDAS EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer que comienza en las células de la sangre en la médula ósea, tejido suave y esponjoso que se encuentra en el interior de la mayoría de los huesos, cuya función es la producción de células sanguíneas.

En el mieloma múltiple las células plasmáticas (importantes componentes del sistema inmune y responsables de la síntesis de anticuerpos) crecen fuera de control en la médula ósea y forman tumores en áreas de hueso sólido.

La gran mayoría de los pacientes con esta enfermedad tienen unas probabilidades muy elevadas de sufrir recaídas o volverse refractarios a los tratamientos. Es por esto que es muy importante la búsqueda y desarrollo de nuevos fármacos que puedan ser utilizados en pacientes que hayan sido tratados sin éxito con otras terapias.

La empresa biofarmacéutica Celgene investiga, desarrolla y distribuye medicamentos innovadores, principalmente para el tratamiento de cánceres y enfermedades del sistema inmunológico. Entre ellos se encuentra la pomalidomida, recomendado para el tratamiento de las recaídas del mieloma múltiple.

La pomalidomida es un derivado de la talidomida, y tiene propiedades anti-angiogénicas e inmunomoduladoras. Fue aprobada en febrero de 2013 por la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos, bajo el nombre de Pomalyst. En agosto de 2013 recibió la aprobación por la Comisión Europea, y será comercializada en Europa por la empresa Celgene bajo el nombre de "IMNOVID®".

Este fármaco deberá ser administrado en combinación con la dexametasona (potente glucocorticoide usado como antiinflamatorio e inmunosupresor), en pacientes adultos que hayan recibido previamente 2 terapias alternativas, incluyendo tanto la lenalidomida como el bortezomib (dos fármacos empleados actualmente en el tratamiento del mieloma múltiple), y hayan demostrado una progresión de la enfermedad con la última terapia.

"IMNOVID®" está contraindicado durante el embarazo, ya que al tratarse de un derivado de la talidomida podría causar daños severos, e incluso la muerte, en el feto.

Se recomienda el uso profiláctico de anti-trombóticos, ya que puede causar trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.

El efecto secundario más común causado por este fármaco es la neutropenia, seguido por la anemia y la trombocitopenia. Además de ello, también han sido descritos efectos como mareos, diarreas, confusión mental, infecciones o neuropatías.

Con esta aprobación Celgene se convierte en una de las pocas empresas que ofrecen tratamientos a lo largo de todas las etapas del mieloma múltiple, desde su diagnóstico, hasta ahora las últimas etapas, en las que los pacientes han agotado ya otras opciones de tratamiento.

Carmen Pérez de Nanclares  
Instituto Teófilo Hernando

#### IDENTIFICADO UN NUEVO RECEPTOR QUE PODRÍA PROPAGAR LOS AGREGADOS PROTEICOS TÓXICOS CARACTERÍSTICOS DE LAS ENFERMEDADES DE ALZHEIMER Y PARKINSON

En la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas se ha observado que ciertas proteínas

pasan de un estado soluble a formar agregados filamentosos que resultan tóxicos para la célula. La atrofia neuronal que éstos ocasionan no se distribuye por el cerebro del paciente al azar sino que sigue un patrón estrechamente vinculado a la conectividad de las células, lo que se ha explicado por un movimiento transcelular del agente tóxico.

El grupo del Dr Diamond de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington ya había demostrado que los agregados de la proteína Tau pueden ser liberados al medio extracelular y una vez allí pasar al interior de la célula vecina induciendo la oligomerización de la proteína Tau soluble de ésta. En otras palabras, una proteína mal plegada (estructura 3D de la cadena de aminoácidos) es capaz de inducir el mal plegamiento de esa misma proteína en su forma nativa (y no tóxica) cuando entran en contacto la una con la otra. Así, el agente neurotóxico (Tau mal plegada) es capaz de esparcirse de una célula a su vecina en un proceso de transporte transcelular que en última instancia resulta fatal para las células implicadas en este transporte.

El hallazgo fundamental que publica la revista de la sociedad americana de ciencias (PNAS por sus siglas en inglés) y cuyo primer autor es Brandon Holmes es que este proceso de propagación se lleva a cabo a través de un receptor llamado Proteoglicano de Heparán Sulfato. Este proteoglicano sirve para disparar un proceso de endocitosis llamado macropinocitosis. Las cadenas de glucosaminoglicanos juegan un papel fundamental en el reconocimiento y se sabe que la proteína priónica, la  $\alpha$ -sinucleína, la proteína Tau y A $\beta$  presentan dominios de unión a heparán sulfato y por ello son capaces de disparar su internalización celular.

Los autores utilizaron abordajes farmacológicos y genéticos para demostrar que si bloqueaban la formación de las cadenas de heparán sulfato del proteoglicano o bien inhibían su sulfatación o incluso añadiendo heparina exógenamente (compitiendo con el heparán sulfato para la unión de los agregados proteicos) la internalización y posterior propagación de las fibrillas de Tau se veían radicalmente disminuidas tanto en experimentos in vitro como en ensayos in vivo.

Este descubrimiento seguro arrojará luz en el diseño de nuevos compuestos cuya diana sea la interrupción de la interacción entre los proteoglicanos de heparán sulfato y la proteína Tau. Bien sea modificando las cadenas de heparán sulfato o con moléculas que se unan a los motivos de unión a heparán sulfato presentes en las distintas proteínas que resultan tóxicas para las neuronas cuando se produce un mal plegamiento y su posterior agregación.

Marcos Maroto  
Instituto Teófilo Hernando

Carmen Pérez de Nanclares  
Instituto Teófilo Hernando

## LA LOGIA DEL FÁRMACO

**Autor:** Ricardo Borges

**Editorial:** Idea

**ISBN:** 978-84-9941-964-0

**Páginas:** 445

**Formato:** papel/digital

**Encuadernación:** Rústica

El pasado miércoles 3 de Julio Ricardo Borges Jurado presentó su colección de cuentos sobre temas farmacológicos. Ricardo es Catedrático de Farmacología de la Universidad de La Laguna y miembro de la SEF. Para el acto escogió la Casa de Los Sabanderos en La Laguna, Tenerife (el autor pertenece a esta agrupación musical desde hace unos años). El acto estuvo presidido por Elfidio Alonso, Director de Los Sabanderos y por Francisco Pomares de la Editorial Idea. La presentación corrió a cargo del Prof. Javier Parache, quien fuera Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina lagunera.

La Logia del Fármaco es un conjunto de diez relatos (y alguna otra cosa) que tienen al fármaco (no sólo entendido como medicamento) como elemento común. En *El placer del placebo* un perplejo boticario del Medioevo se ve abocado a realizar algo parecido a un ensayo clínico para salir de su duda terapéutica. *Pseudomonas* relata en ficción las consecuencias del mal uso de antibióticos, cuando una bacteria se hace resistente a todos los fármacos conocidos. *Una cuestión de infarto* nos lleva ante la posibilidad extrema del uso de las ecuaciones matemáticas para predecir la vida, la enfermedad y la muerte. ¿Servirían para algo los conocimientos de un médico de hoy si despertase un siglo atrás? de eso va *Un médico de su tiempo*. *Busque, compare y... véndalo* nos habla del tortuoso camino de la investigación para hallar nuevos fármacos. ¿Cuánto podemos llegar a vivir y a costa de qué? Eso se relata en *Buena edad para morir*. *Meta Bolismo* aborda el problema no de lo que los fármacos nos hacen a nosotros sino de lo que nosotros le hacemos a ellos. En *Fármaco sin ética* (no farmacocinética) se aborda el problema del dopaje, a esa eterna partida entre los que hacen trampas en el deporte y los que batallan por descubrirlas. *Efectos terciarios* discurre sobre esas inesperadas acciones terapéuticas de los fármacos para las cuales no fueron pensados. Por último, *Seis* es un relato alocado de una idea aparentemente absurda que surge en la mente del científico y que la aborda con la pasión que sólo una persona apasionada con la ciencia puede entender.



Un libro que puede comenzarse por cualquier sitio. Incluso por su principio.

La obra puede adquirirse a través de cualquiera de estas direcciones web:

<http://librosbajodemanda.elcorteingles.es/detalle.aspx?isbn=9788499419640>

<http://www.agapea.com/libros/La-logia-del-farmaco-9788499419640-i.htm>

[http://www.todostuslibros.com/libros/la-logia-del-farmaco\\_978-84-9941-964-0](http://www.todostuslibros.com/libros/la-logia-del-farmaco_978-84-9941-964-0)



*la SEF informa*

**LA SEF INFORMA**



## Sociedad Española de Farmacología

**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA**

C/ Girona nº 52, pral. 2ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

e-mail: [socesfar@socesfar.com](mailto:socesfar@socesfar.com)

<http://www.socesfar.com>

### Socios Corporativos

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

# Hazte socio de la SEF

## SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO **MIEMBRO**

*Sociedad Española de Farmacología*

### DATOS PERSONALES

NOMBRE

DOMICILIO

LICENCIATURA/GRADO:

AÑO DOCTORADO:

POBLACIÓN

CÓDIGO POSTAL

TELÉFONO

CORREO-E

FIRMA

FECHA

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

### BANCO O CAJA DE AHORROS

ENTIDAD

OFICINA

D.C.

Nº CUENTA

AGENCIA

CALLE

Nº

C.P.

POBLACIÓN

PROVINCIA

TITULAR DE LA CUENTA

DNI

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

NOMBRE

FIRMADO

FECHA

### CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

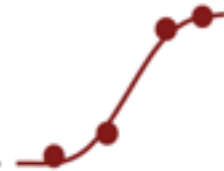
- Enviar al Secretario solicitud por escrito acompañada de un breve "curriculum vitae" o certificado acreditativo y avalada por dos Numerarios y/o de Honor. En caso de no contar con los mencionados avales, nosotros mismos te avalamos.
- Ser aceptado por la Junta Directiva.

Cuotas anuales:

Socio:.....40 Euros

Socio Joven (hasta 30 años) :.....20 Euros

**Remitir a:** Sociedad Española de Farmacología. C/ Girona nº 52, pral. 2ª. 08009 - Barcelona.  
([socesfar@socesfar.com](mailto:socesfar@socesfar.com))



## La Comisión de Jóvenes Investigadores informa...

### Queridos socios,

Ya estamos en Septiembre y comienza un nuevo curso cargado de ilusiones y nuevos retos de los que esperamos seáis partícipes. Cumpliendo con el que consideramos es el objetivo más importante de la comisión de jóvenes investigadores, asesorar a los jóvenes investigadores de la Sociedad Española de Farmacología, hemos presentado en el XXXIV Congreso de la SEF la sesión **“Orientación hacia la carrera académica y otras alternativas del joven doctor”**. Esta sesión estuvo destinada a mostrar el amplio abanico de alternativas laborales para las cuales el título de doctor supone una formación muy valorada en diferentes sectores. Para ello, tal y como os hemos ido contando en anteriores números y se detalló en el programa del congreso, la sesión celebrada a las 17 horas del miércoles 18 de Septiembre contó de cinco charlas:

Organismos gubernamentales: “MI TRAYECTORIA HASTA LA AEMPS” por la Dra. Susy Y. Olave-Quispe, Asuntos internacionales, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid.

Carrera publicación científica: “LA PERSPECTIVA DEL EDITOR” por la Dra. Mónica Hoyos-Flight, Editora Senior, Nature Reviews Neuroscience, Londres.

Investigación en el sector privado: “PROS Y CONTRAS DE LA INVESTIGACIÓN EN UNA EMPRESA PRIVADA” por la Dra. Rocío Rivera, Investigadora, Grupo L’Oréal-USA, Nueva York.

Emprendedores en el sector biotecnológico: “EL RETO DE SER BIO-EMPRENDEDOR EN ESPAÑA” por el Dr. Javier Velasco, Director General de Neol BioSolutions, Granada.

Investigación en Organismos Públicos de Investigación: “¿ES POSIBLE LA CARRERA ACADÉMICA?” por la Dra. María Luisa Cayuela, Investigador Principal, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Para estas cinco charlas contamos con cinco ponentes con perfiles profesionales diferentes, cinco profesionales que nos aportaron una visión diversa del mercado laboral postdoctoral y que seguidamente os presentamos en **"en detalle"**



### DRA. SUSY Y. OLAVE, ASUNTOS INTERNACIONALES (AEMPS).

Susy se licenció en Farmacia en la Universidad Nacional San Antonio Abad de Cusco, Perú, en el año 2000. Completando su formación académica con la realización de un Máster en Farmacoepidemiología (Universidad Autónoma de Barcelona, 2002) y otro en Bioética y Derecho (Universidad de Barcelona (UB) - Cátedra UNESCO de la UB, 2010). En 2011 alcanzó el grado de Doctor europeo en Farmacia en la Universidad de Sevilla. A lo largo de su trayectoria profesional ha desempeñado distintos cargos en el Ministerio de Salud de Perú como especialista en Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología (2003-2006) o asesora en Farmacovigilancia y Asuntos regulatorios (2009). Además de ejercer como jefe del Servicio de Farmacia en el Hospital de Quillabamba, Cusco (2007). En 2011 comenzó a trabajar en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en la división de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, donde actualmente desempeña funciones dentro de la división de asuntos internacionales.



**DRA. MÓNICA HOYOS-FLIGHT, EDITORA SENIOR (NATURE REVIEWS).** Mónica estudió bioquímica en la Universidad de St Andrews, Escocia, y se doctoró en Neurociencia en Imperial College, Londres. Su proyecto, bajo la dirección de Patricia Salinas, examinó los efectos de la vía de señalización Wnt sobre el citoesqueleto y la formación de sinapsis en neuronas sensoriales primarias de los ganglios de la raíz dorsal espinal. En el 2005, se unió al equipo de publicación online de Nature y trabajó como editora de las páginas web: Cell Migration Gateway y Signalling Gateway, que forman parte de un proyecto colaborativo entre Nature Publishing Group y otros dos grandes consorcios de investigación con base en EEUU. En el 2007 comenzó a trabajar en Nature Reviews Neuroscience y Nature Reviews Drug Discovery, donde ahora es Senior Editor.



**DRA. ROCÍO RIVERA, INVESTIGADORA (GRUPO L'ORÉAL).** Tras doctorarse por la Universidad Autónoma de Madrid en Neurociencias, trabajó como investigadora Postdoctoral en la Facultad de Medicina en la Universidad de Nueva York. A continuación, Rocío se incorporó al Departamento de Dermatología de la Universidad de Columbia como Investigadora Asociada donde realizó numerosos estudios sobre la piel en colaboración con L'Oréal. A su vez, Rocío creó un programa de Cosmética en el Departamento de Dermatología, con el que consiguió varios contratos con varias empresas de Cosmética. Tras casi dos años en esta posición, se unió al grupo L'Oréal, donde sigue trabajando como Investigadora experta en piel y hoy ayuda a desarrollar productos clave para la plataforma de hidratación del Grupo L'Oréal a nivel Internacional. En esta posición Rocío interactúa activamente con los Departamentos de Marketing y Relaciones Públicas donde colabora en la elaboración de nuevas estrategias de mercado y contribuye a la generación de notas de prensa y anuncios.



**DR. JAVIER VELASCO, DIRECTOR GENERAL (NEOL BIOSOLUTIONS).** Javier se doctoró en Biología por la Universidad de León tras realizar la licenciatura de Biología en la Universidad de Salamanca. También es Licenciado en Ciencia y Tecnología de los Alimentos por la Universidad de León, posee un Máster en "Organización y Gestión de la Innovación Tecnológica" y un "Executive Growth Program" por IESE y ESADE. Ha sido miembro de la Junta Directiva de ASEBIO (Asociación Española de Bioempresas) y de ALINNSA (Alianza por la Investigación y la Innovación en Salud). Ha trabajado como Director del Área de Biotecnología de Puleva Biotech, S.A. (Granada), Investigador en la Unidad de Biotransformaciones y Productos Naturales de GlaxoSmithKline (Reino Unido), Investigador Post-Doctoral en el Área de Biotecnología de Antibióticos, S.A. (León). En la actualidad, es Director General de Neol BioSolutions (Joint Venture entre Repsol y Neuron BIO) y Consejero de Neuron BIO. Es autor de más de 30 artículos científicos en revistas internacionales del mayor prestigio y varios capítulos de libros, y figura como inventor en diez familias de patentes relacionadas con procesos de Biotecnología Industrial.



**DRA. MARÍA LUISA CAYUELA, INVESTIGADOR PRINCIPAL (HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA).** María Luisa terminó la Licenciatura en Biología en la Universidad de Murcia en 1993 y defendió su tesis sobre regulación genética en bacterias en el Departamento de Microbiología y Genética de la Universidad de Murcia en 1999. Realizó dos estancias predoctorales en el Institute of Biomedical and Life Science en la Universidad de Glasgow estudiando genética humana en enfermedades de expansión de tripletes. Su primer post-doc lo realizó en el Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca" (HCUVA) estudiando el papel de proteínas reparadoras de DNA en cáncer. En paralelo daba clases de Genética en la Licenciatura de Biología de la Universidad de Alicante, donde finalmente consiguió un contrato de Ayudante de Facultad. Durante este periodo compaginó la docencia con la investigación en regulación genética en cianobacterias y levaduras. En el año 2002 renunció al contrato de Ayudante para hacer un postdoctoral en Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas en el Departamento de Oncología Molecular bajo la dirección de la Dra. Blasco estudiando el papel de la telomerasa en cáncer y envejecimiento. En el 2006 consiguió un contrato de Investigador principal en el HCUVA (convocatoria Miguel Servet del ISCIII) para establecer su propia investigación en el papel de la telomerasa utilizando el pez cebra como modelo.

A través de las charlas de estos ponentes, en esta sesión hemos pretendido mostrar diferentes trayectorias profesionales con los objetivos de:

1. Mostrar las diferentes vías alternativas para las cuales el título de Doctor en ciencias es una formación muy adecuada.
2. Enfatizar que también es posible desarrollar la carrera académica.
3. Abrir un foro de debate entre los jóvenes con el fin de que se interesen por otras alternativas que puedan despertar su vocación.
4. Servir de punto de encuentro e información entre los jóvenes y diferentes expertos en otras posiciones fuera y dentro de la Universidad.

De nuevo, desde estas líneas queremos agradecer a la organización del congreso, a la Sociedad Española de Farmacología y a la Fundación Ramón Areces, el inestimable apoyo recibido. Estamos convencidos que esta sesión, que toca un tema tan delicado en los tiempos que corren como es la salida laboral de los jóvenes doctores, servirá de guía para investigadores a la hora de enfocar su carrera. Creemos firmemente que este tipo de iniciativas puede encender los ánimos de aquellos que tienen que decidir qué camino tomar. Deseamos que os guste y os haya gustado y os sea útil.

En el próximo número os contaremos nuestras impresiones acerca de esta excelente jornada, hasta entonces recibe un fuerte abrazo de parte de la comisión,

**Eduardo Oliver, Miguel Perez-Aso, Nuria Rivas, Mónica Comalada, y Ana Cárdeno**  
Comisión de Jóvenes Investigadores  
[jovenessef@gmail.com](mailto:jovenessef@gmail.com)

## *...los Jóvenes Investigadores opinan*

### **EL CAMINO A LA EXCELENCIA INVESTIGADORA IV: De la consolidación a la consolación**

En el último año ha habido una lluvia de cartas en los medios de comunicación de jóvenes investigadores, casi todos ellos científicos post-doctorales (Juan de la Cierva, CIBERs) o seniors (investigadores del Programa Ramón y Cajal, Programa I3, etc). En estos escritos (con los que me siento completamente identificada) se describe la marcha de España de muchos compañeros hacia otros países, donde lo que se les conceden no son privilegios, sino lo que todos deberíamos merecernos y por lo que hemos luchado durante tantos años: una carrera científica. Me refiero a la llamada "fuga de cerebros" o "generación perdida/regalada", la mía y a la que aún me resisto a formar parte.

Desde el pasado mes de junio y tras finalizar el programa Ramón y Cajal, soy investigadora del Programa I3 (Incentivación de la Incorporación e Intensificación de la Actividad Investigadora): el último e hipotético escalón a la "excelencia"

investigadora. Desde hace 15 años, se ha invertido en mí más de medio millón de euros de dinero público, que he intentado devolver con la publicación de medio centenar de trabajos científicos de calidad. Se supone, o al menos así lo especifica la Ley, que en el Programa I3, el centro de acogida, ya sea Universidad, CSIC u otro Centro de investigación, garantiza un contrato "estable" o "indefinido" para que pueda continuarse y consolidarse la labor científica de forma más o menos estable. No obstante, hoy esto no ocurre. A partir del Ramón y Cajal o del I3 existen varias opciones: 1) Opositar a una plaza de investigador (CSIC) o profesor titular o agregado (Universidades); 2) Optar a una plaza de profesor contratado doctor, profesor asociado o bien lector (Cataluña); 3) Marcharte a otro país; 4) Cambiar de profesión.

Y aquí estoy, al final de la escalera de la "excelencia científica", presintiendo el gran "tortazo" que me puedo dar. Todo científico en mi situación, amante de la ciencia y con un CV más que aceptable (por ello hemos sido seleccionados para el I3) entiende que la mejor opción sería la 1, a falta de otras figuras



profesionales en la investigación pública/ académica, aquella por la que hemos luchado tanto, investigador o profesor titular. No obstante, en España o tienes un “padrino/ madrina” en el departamento que opositas (o un tribunal amigo) o bien estás muerto, y más cuando el número de plazas accesibles se reduce de forma alarmante debido a la crisis actual y a los recortes en investigación. No opino que esto ocurra dentro del CSIC, pero a nivel de Universidades, esto es así y no creo que esté diciendo nada nuevo. Yo no tengo padrino, al igual que muchos otros que para aumentar su experiencia decidieron en su día salir del centro donde realizaron su tesis doctoral, y aunque “no me fui a Sevilla, sí que perdí mi silla”. Por ello, puedo intentar el punto 2, optar a una plaza de contratado doctor o asociado, aunque esta opción sea un paso atrás en mi carrera o en la mencionada “excelencia”, y aunque en este caso la situación no sea muy distinta que en la anterior. ¿El punto 3, emigrar?, cierto, podría marcharme y ser tan valiente como todos mis compañeros “fugados”, pero tengo 39 años, una hija de 4 y un embarazo de 7 meses. Estoy tan enamorada de mi familia como de la ciencia, y aunque mi situación científica es “crítica”, aún no estoy en “coma” (¿quién sabe por cuánto!), como para arrastrar a todos una vez más fuera de casa.

Me considero científica de los pies a la cabeza, y, como tal, intento encontrar una explicación coherente y válida del porqué está pasando todo esto. ¿Por qué hay una generación de investigadores de excelencia que se ha regalado a otros países (en el mejor de los casos) o incluso se han perdido (en el peor de ellos)? La política de investigación actual, y de los últimos años, tiene probablemente la culpa de ello, pero en toda relación no hay nunca un único culpable. A nosotros, los científicos, también nos toca plantearnos qué hemos hecho mal para haber llegado a este punto de difícil retorno. ¿Estamos ahora recogiendo lo que hemos sembrado? O más bien, ¿estamos sembrando lo que tendremos que recoger dentro de unos años? ¿Por qué la ciencia en España, a pesar de ser puntera en algunos ámbitos, está muy poco valorada por la población en general? No existe cultura científica en España, no se enseña ni se entiende, y no se respeta lo suficiente. ¿Por qué nos vendemos tan mal los científicos?

¿Por qué hemos permitido durante años y años tener contratos precarios, condiciones extremas, abusos de jefes déspotas? ¿Por qué algunos nos sentimos amenazados como trabajadores cuando llega un científico nuevo a un grupo o departamento? ¿Por qué cuenta más docencia y/o investigación en unas oposiciones dependiendo del candidato? ¿Por qué un grupo o departamento solicita un RyC y luego lo trata como un becario pre-doctoral? ¿Por qué no se separan las figuras de docente e investigador en las Universidades? ¿Por qué desde que yo empecé esta carrera de fondo en 1999 hay cosas que no han cambiado o han cambiado poco? Y podría seguir haciéndome mil preguntas, muchas de ellas con la respuesta sabida por todos y otras no. Cuando unos pocos científicos llegan a ocupar cargos con responsabilidad o influencia (me refiero a Ministros, Rectores de Universidades, Catedráticos, Evaluadores de Comisiones de la ANEP) se olvidan de su pasado y repiten los mismos errores. Los pocos que han intentado cambiar nuestro mundo no lo han conseguido. Parece el círculo sin fin de las novatadas realizadas por aquellos mismos que las padecieron en su día. Nos quejamos ahora, pero los científicos en España hemos sido infravalorados desde siempre y, por tanto, nos hemos acabado infravalorando nosotros mismos. ¿Soluciones? Saldrían barbaridades de mi mano o boca que no quiero ni mencionar, pero por ejemplo, de las soluciones prácticas para aumentar la cultura científica a corto plazo que se me ocurren propondría divulgarla de forma sencilla y didáctica (incorporándola al día a día) a nuestros hijos, familiares y amigos (y si son profesores de la ESO mejor!) y sobretodo añadir cursos de “coaching” (de cómo venderse mejor) para los científicos; a ver si aprendemos de los “curanderos” que hoy en día tienen más tirada que nosotros.

Cuando desde la CJI decidimos escribir la sección “el camino a la excelencia investigadora”, me pareció una gran idea. Dábamos a conocer diferentes vivencias sobre lo que para cada uno de nosotros significa la carrera investigadora hacia la excelencia. En todos los casos me sentí identificada en algún momento de mi vida. Recordé mi vocación e ilusión en el escrito de la Dra. Ana Cárdeno, “Los primeros pasos del pre-doc”, pero sobre todo, mi inocencia en aquel periodo. Con “El cambio hacia la etapa post-

doctoral” del Dr. Miguel Pérez-Aso, reviví la madurez científica, la satisfacción personal, la recompensa, la ambición y la selección natural, aunque crea que de “natural” tenía muy poco. Si bien siempre me he mantenido dentro del mundo académico, el de la empresa ha estado presente en mi vida profesional a través de colaboraciones. También en lo personal (mi pareja está en la privada desde hace más de 10 años), por lo que la experiencia de la Dra. Nuria Rivas en el artículo “La etapa post-doctoral fuera del mundo académico”, lleva muchos paralelismos con la carrera investigadora de excelencia que he llevado a término.

Soy científica vocacional desde el principio. He trabajado gratis sin cobrar (y sin reproche alguno) durante distintos periodos de la Tesis Doctoral y post-doc. He trabajado muchos días 14-16 horas, también fines de semana, vacaciones, etc. Incluso me he casado con un compañero del laboratorio, tras horas y horas de roce y discusión científica, que todavía de vez en cuando surgen tras poner a dormir a nuestra hija o mientras se prepara la cena. Actualmente, aún en mi bolso se pueden encontrar 2-3 artículos fotocopiados y arrugados que llevo para leerme en el metro, autobús o bien en la consulta de médico (eso no quiere decir que me los lea siempre). Aún sueño con experimentos a realizar, teorías a demostrar, visualizo posibles patentes y futuros artículos. Pero, ya no me siento tan orgullosa, y muchas veces, cuando veo los artículos en el bolso, me pregunto para qué habrá valido la pena. Sigo convencida de que la educación y la investigación son el futuro del país, pero hoy en día no recomendaría a alguien iniciarse en el mundo de la investigación con el argumento de obtener “la excelencia investigadora” a menos que lo suyo, como en mi caso, sea totalmente vocacional (¡y si tiene un buen padrino, mejor!). Solo los más vocacionales llegamos al final de la escalera para observar el precipicio y visualizar la caída libre sin marearnos o sentir vértigo. Mientras los españoles tengamos esta cultura científica, lamentablemente todo seguirá igual.

No quiero acabar este escrito con algo negativo, porque me considero optimista, y con firmeza os digo que ¡no voy a tirar la toalla tan fácilmente! De momento ya me he apuntado a 7 oposiciones este año y no voy a parar hasta el último día de mi carrera científica (cuando el

contrato se acabe y el paro no sea una opción). Estoy decidida a presentarme a todo lo que pueda e intentar sobrevivir tanto como pueda: “I will survive!” Pero, también soy realista y ya me he planteado la opción 4, cambiar de profesión, en más de una ocasión, y a lo mejor me acabo pasando a profesional de la homeopatía o del feng-shui o de energías vibracionales.

Mucha suerte en vuestro particular camino a la excelencia... ¡que la fuerza os acompañe!

### Mónica Comalada

Investigadora Asociada del Programa I3. Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona. Comisión de Jóvenes Investigadores.

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

#### **Barcelona:**

Francesc Jiménez-Altayo  
[francesc.jimenez@uab.cat]

#### **Granada:**

Manuel Gómez-Guzmán  
[mgguzman@ugr.es]

#### **Madrid:**

Jorge Navarro-Dorado  
[jorgend@med.ucm.es]

#### **Málaga:**

José Julio Reyes de la Vega  
[reyesdelavega@gmail.com]

#### **Murcia:**

Javier Navarro-Zaragoza  
[jnavarrozaragoza@um.es]

#### **Sevilla:**

Sergio Montserrat-de la Paz  
[delapaz@us.es]

#### **Valencia:**

Fermí Josep Montó  
[fermi.monto@uv.es]

## XII edición del Premio en Farmacología

### ALMIRALL Y LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA PREMIAN LA INVESTIGACIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL ICTUS ISQUÉMICO

- Este galardón tiene como objetivo promover la investigación farmacológica en España
- Hasta el momento, es el único premio en el ámbito de la farmacología, que reconoce la calidad de un proyecto y no un trabajo ya finalizado

**Murcia, 20 de septiembre de 2013.-** Hoy ha tenido lugar la entrega del Premio en Farmacología, que concede Almirall junto con la Sociedad Española de Farmacología (SEF), y que tiene como objetivo promover la investigación farmacológica en España. Este premio, que en 2013 celebra su XII edición, es el único en el ámbito de la farmacología que reconoce la calidad de un proyecto en curso y no de un trabajo ya finalizado. La entrega del Premio se ha efectuado en San Pedro del Pinatar (Murcia) en el marco de la celebración del 34 congreso de la Sociedad Española de Farmacología.

En esta edición, el premio ha sido concedido a al proyecto presentado por la Dra. Elisabet Vila, de la Universitat Autònoma de Barcelona titulado "Potencial del ácido úrico como medida terapéutica eficaz en el tratamiento del Ictus isquémico: Posibles mecanismos implicados"

El jurado de la XII edición ha estado compuesto por los doctores Maite Tejerina (Presidenta de la Sociedad Española de Farmacología y Catedrática de Farmacología de la Universidad Complutense de Madrid), Pilar D'Ocon (miembro de la Sociedad Española de Farmacología y Catedrática de Farmacología de la Universidad de Valencia) y Amadeu Gavaldà (Jefe de Farmacología Integrativa de Almirall). Para el Dr. Gavaldà: "El Premio de Farmacología se ha convertido en un referente dentro de la investigación farmacológica en nuestro país. En esta XII edición el proyecto ganador se ha otorgado a la investigación en los posibles mecanismos implicados para el tratamiento del ictus isquémico, una patología que representa el 80% de todos los ictus. La incidencia global de ictus en España se estima en 120-350 casos por 100.000 habitantes/año, y es actualmente la tercera causa de mortalidad en el país" (1).

## Almirall

Almirall es una compañía farmacéutica comprometida con ofrecer medicamentos valiosos a través de sus esfuerzos en I+D, que superaron el 23% de sus ventas en 2012, junto con acuerdos externos, licencias y colaboraciones. A través de la búsqueda de medicamentos innovadores, nos proponemos convertirnos en una empresa destacada en las áreas de patología respiratoria y dermatología, con un elevado interés en gastrointestinal y dolor. Con más de 3.000 empleados en 22 países, Almirall ha generado unos ingresos totales de 900 millones de euros en 2012.

La compañía fue fundada en 1943 y su sede central está ubicada en Barcelona (España). Las acciones de Almirall cotizan en la Bolsa española (ticker: ALM).

(1) Diaz Guzman, J. et al., *Inciencia de Ictus en España . Bases metodológicas del estudio Iberictus. Rev.Neurol.* 2008; 47: 617-623.

Para más información, visite el web: [www.almirall.com](http://www.almirall.com)

Para más información:

Ketchum

Sonia San Segundo /Noelia Calvo

[sonia.sansegundo@ketchum.com](mailto:sonia.sansegundo@ketchum.com)

[noelia.calvo@ketchum.com](mailto:noelia.calvo@ketchum.com)

Tel.: 91 790 33 47



# Normas para los autores de colaboraciones

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

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

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

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

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

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

## Artículos originales

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Contacto:

Luis Gandía Juan.

Redactor Jefe.

Instituto Teófilo Hernando

Facultad de Medicina. UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4

28029-Madrid

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

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