



Revista profesional de formación continuada

# AULA de la FARMACIA

[www.auladelafarmacia.com](http://www.auladelafarmacia.com)

Volumen 16 | Nº 136 | Enero-Febrero 2020



## FORMACIÓN

Grandes Áreas Terapéuticas.  
Área Endocrinometabólica  
Hiperlipidemias

## ACTUALIZACIONES

Psoriasis: Un mejor conocimiento  
para un mejor tratamiento

Ingeniería de anticuerpos  
monoclonales y sus aplicaciones  
en el tratamiento  
de la Esclerosis Múltiple

## GESTIÓN EN LA FARMACIA

Mapas mentales para la toma de  
decisiones

# ¿IRRITACIÓN

# o DOLOR?

Tratamiento sintomático de las infecciones bucofaringeas leves, que cursan con dolor y sin fiebre en adultos:<sup>1</sup> irritación y/o dolor de garganta, afonía y aftas bucales<sup>2</sup>

SOLUCIÓN  
RÁPIDA  
PARA LAS MOLESTIAS  
DE LA GARGANTA<sup>1</sup>



No lo dudes...

# BUCOMETASANA

comprimidos para chupar

1. Ficha Técnica Bucometasana. 2. Prospecto Bucometasana  
Ver Ficha Técnica de Bucometasana incluida en la publicación.  
Ficha técnica en págs. 64

# AULA de la FARMACIA

Volumen 16 | Nº 136 | Enero-Febrero 2020

## 7 **FORMACIÓN**

Grandes Áreas Terapéuticas. Área Endocrinometabólica  
Hiperlipidemias

## 20 **ACTUALIZACIONES**

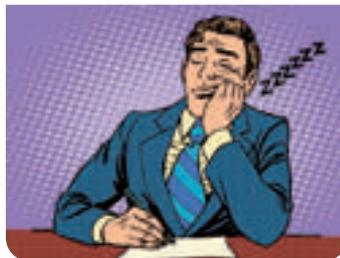
Psoriasis: Un mejor conocimiento para un mejor  
tratamiento

Ingeniería de anticuerpos monoclonales y sus aplicaciones  
en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple



Microbiota, inflamación crónica y  
envejecimiento

## 40



## **GESTIÓN EN LA FARMACIA**

Mapas mentales para la toma de  
decisiones

## 44

## **REPORTAJE**

Cuenta atrás para Infarma  
Madrid 2020



50



■ ENTREVISTA

Antonio Mingorance. Presidente del Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

54

■ PÍLDORAS FORMATIVAS

58

■ HISTORIA DE LA FARMACIA

Mujeres pioneras en un mundo de hombres



66

■ NOVEDADES BIBLIOGRÁFICAS

[www.auladelafarmacia.com](http://www.auladelafarmacia.com)

## AULA FARMACIA

Edita: Grupo Saned



**Dirección:** Leonor Rodríguez Guzmán.

**Subdirector médico:** Federico Pérez Agudo

**Redacción:** Ana Romero López, Ester Crespo Martín e Isabel Sánchez Aguiar.

Poeta Joan Maragall, 60. 28020 Madrid.

Teléfono: 91 749 95 08.

Administración: Poeta Joan Maragall, 60. 28020 Madrid.

Teléfono: 91 749 95 10.

Suscripciones: Poeta Joan Maragall, 60. 28020 Madrid.

Teléfono: 91 749 95 00.

Correo electrónico:

[auladelafarmacia@gruposaned.com](mailto:auladelafarmacia@gruposaned.com)

**Entidades Colaboradoras:** COFARES, ANEFP (Asociación Nacional de Especialidades Farmacéuticas Publicitarias), ASEDEF (Asociación Española de Derecho Farmacéutico), AEF (Asociación Española de Farmacéuticos Formulistas), SEFAP (Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria), eupharlaw (Grupo Europeo de Derecho Farmacéutico), AEFI (Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria), SEIS (Sociedad

Española de Informática de la Salud), REAP (Red Española de Atención Primaria), SEFH (Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital), OTIME (Oficina Técnica Internacional del Medicamento).

**Publicidad:** Madrid: Poeta Joan Maragall, 60. 28020 Madrid. Tel.: 91 749 95 00.

Barcelona: Frederic Mompou, 4A, 2º, 2ª. 08960. Sant Just Desvern. Barcelona.

Tel.: 93 320 93 30. Fax: 93 473 75 41. e-mail: [gruposaned@gruposaned.com](mailto:gruposaned@gruposaned.com)

**Imprime:** Altair Impresia Ibérica.

**Distribuye:** JARPA.

**Suscripciones:** 6 números. España: 40€

**Extranjero:** 90€ (Unión Europea); 150€ (Resto de países).

**Depósito Legal:** M-12440-2004.

**Soporte Válido:** 13/04-R-CM. ISSN: 1697-543X.

Copyright 2020. Prohibida la reproducción total o parcial del contenido de esta publicación sin autorización por escrito del titular del copyright.

Grupo Saned, a los efectos previstos en el artículo 32.1, párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone expresamente a que cualquiera de las páginas de "Aula de la Farmacia", o partes de ella, sean utilizadas para la realización de resúmenes de prensa. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta publicación solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta publicación.

# JUNTOS DE NUEVO *para* UNA GRAN MISIÓN

Frente a la **fiebre** y el **dolor** **Dalsy**  
Ibuprofeno



SIN GLUTEN



SIN LACTOSA



SIN GLUTEN



SIN LACTOSA



SIN SACAROSA



Indicado en niños a **partir de 3 meses**\*<sup>1,2</sup>



Recomendado para niños de peso **igual o superior a 5 kg**<sup>1,2</sup>

\*Para niños menores de 2 años se realizará siempre por prescripción médica.

1. Ficha técnica de Dalsy 20 mg/ml suspensión oral.

2. Ficha técnica de Dalsy 40 mg/ml suspensión oral.

Ficha técnica en págs. 62-63

Mylan

Better Health  
for a Better World

Revista profesional de formación continuada

# AULA de la FARMACIA



**FORMACIÓN PARA  
EL FARMACÉUTICO**

[www.auladelafarmacia.com](http://www.auladelafarmacia.com)



*¡ENTRA  
Y REGÍSTRATE!*

## ¡SORTEO!

**VEN A NUESTRO  
STAND 5B31 EN INFARMA  
Y PARTICIPA EN EL SORTEO.  
PODRÁS GANAR  
FANTÁSTICOS PREMIOS**



## ¡PARTICIPA!

El sorteo tendrá lugar los días 10, 11 y 12 de marzo. Habrá tres premios diarios. Los ganadores se comunicarán en el stand de Aula de la Farmacia a las 13:00 h de cada jornada. Los premios consistirán en un pack regalo Experiencia, Chilly Bottle y taza, y dos packs Chilly Bottle y taza. Para participar en el sorteo deberá registrarse en nuestro stand. Puede consultar las bases en [www.auladelafarmacia.com](http://www.auladelafarmacia.com)

**saned.**  
GRUPO

CAMPUS IFC-AULA DE LA FARMACIA

## GRANDES ÁREAS TERAPÉUTICAS. ÁREA ENDOCRINOMETABÓLICA HIPERLIPIDEMIAS

### Temario

- DEFINICIÓN
- RIESGO CARDIOVASCULAR E HIPERLIPIDEMIAS
- PAPEL DE LOS LÍPIDOS Y LAS LIPOPROTEÍNAS EN LA ATROSCLOSIS
- CLASIFICACIÓN
- SÍNTOMAS, SIGNOS Y POSIBLES CONSECUENCIAS
- CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO
- TRATAMIENTO
- ALGORITMO DE DECISIÓN Y OBJETIVOS TERAPÉUTICOS
- MANEJO DE DISLIPEMIAS EN SITUACIONES ESPECIALES

### Autores y coordinadores

- **Martín Alcalá Díaz-Mor y Marta Viana Arribas**  
Facultad de Farmacia. Universidad San Pablo CEU, Madrid.  
CEU Universities
- **María Achón y Tuñón**  
Profesora Titular. Dpto. Ciencias Farmacéuticas y de la Salud Facultad de Farmacia.  
Universidad CEU San Pablo
- **José María Escudero Andrés**  
Farmacéutico titular de La Gran Manzana Farmacia.  
Nutricionista y terapeuta ortomolecular
- **Marta García Martínez de Lecea**  
PhD. Profesor universitario acreditado (ANECA)

Toda la documentación e información para seguir el curso:

<http://formacion.auladelafarmacia.com/IFC>

<https://institutonline.cofares.es>



Tema 1

## Hiperlipidemias

### Definición

Las hiperlipidemias son un grupo de alteraciones del metabolismo de los lípidos que se caracterizan por dar lugar a un aumento de una o varias fracciones lipídicas en la sangre, siendo los triglicéridos y el colesterol los tipos de lípidos circulantes mayoritarios.

Se estima que el 50% de la población española presenta valores de colesterol total plasmático por encima de 200 mg/dL y el 25%, por encima de 250 mg/dL. Esto supondría que aproximadamente 20 millones de españoles presentarían hipercolesterolemia, aunque la mitad de ellos desconocería su enfermedad y no seguirían ningún tipo de tratamiento. Por su parte, el porcentaje de población española con valores de triglicéridos elevados por encima de 200 mg/dL se sitúa cercano al 10%.

Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de hiperlipidemias se encuentran estilos de vida modificables como dietas ricas en ácidos grasos saturados, la inactividad física, la obesidad y el tabaquismo. También se han descrito elevaciones en lípidos circulantes secundarias a patologías como la obstrucción biliar, la enfermedad renal crónica, la diabetes o el hipotiroidismo. Incluso el consumo de ciertos fármacos, como diuréticos, ciclosporinas o glucocorticoides, pueden aumentar los niveles circulantes de LDL-c. Por último, existen alteraciones genéticas ligadas al aumento de niveles circulantes de colesterol, como las que se producen en la hipercolesterolemia familiar. Si bien las mutaciones en el gen del receptor de las LDL, lo que dificulta su captación celular con el consecuente acúmulo en sangre, son las más frecuentes, otras dos variantes se han relacionado con este tipo de dislipidemia hereditaria. Mutaciones en el gen de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), conllevan también una reducción en el metabolismo de las LDL, mientras que mutaciones en el gen de la apolipoproteínas B reducen la captación de LDL por su receptor.

Aunque no existe una definición cuantitativa absoluta de la hiperlipidemia, con frecuencia se suelen utilizar definiciones basadas en incrementos del 5-10% por encima de los valores de referencia poblacionales. Existen estudios que demuestran cómo los niveles de colesterol plasmático se correlacionan directamente y de manera lineal con el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, por lo que es difícil de predecir un punto de corte adecuado que indique el comienzo de un riesgo notable de padecer eventos cardiovasculares.

### Riesgo cardiovascular e hiperlipidemias

La aterosclerosis es el principal componente dentro del grupo de las enfermedades cardiovasculares que en España supusieron aproximadamente un 28% de las muertes en 2018, según el Instituto Nacional de Estadística. Supusieron la primera causa de mortalidad femenina (272,5 muertes por cada 100.000 habitantes) y la segunda entre los varones (244,3 por cada 100.000 habitantes).



**Tabla 1 | Características de las principales lipoproteínas**

|               | Principales Lípidos         | Principales Apolipoproteínas | Densidad (g/mL) | Diámetro (nm) |
|---------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------|---------------|
| Quilomicrones | Triglicéridos exógenos      | A-I, A-IV<br>B-48            | < 0,95          | >70           |
| VLDL          | Triglicéridos endógenos     | B-100<br>C-I, C-II, C-III, E | 0,95-1,006      | 25-70         |
| IDL           | Triglicéridos<br>Colesterol | B-100,<br>E                  | 1,006-1,019     | 22-24         |
| LDL           | Colesterol                  | B-100                        | 1,019-1,063     | 19-23         |
| HDL           | Fosfolípidos<br>Colesterol  | A-I, A-II                    | 1,063-1,210     | 4-10          |
| Lp(a)         | Colesterol                  | B-100, apo(a)                | 1,050-1,120     | 25            |

Por ello, controlar los factores de riesgo es vital para la prevención de la primera causa de mortalidad en España. De hecho, es muy común evaluar la implicación conjunta de los principales factores de riesgo para estimar el riesgo cardiovascular. Es cierto que aquellos pacientes con factores de riesgo graves (diabetes, enfermedad renal crónica) presentan un riesgo cardiovascular elevado y requieren la actuación terapéutica inmediata. Sin embargo, la formación de placas de ateroma es un proceso lento y acumulativo, que permanece silente durante varias décadas hasta que se desencadena un episodio que puede ser fatal. Por ello, en pacientes aparentemente sanos, estimar el riesgo relativo de padecer este tipo de eventos de acuerdo a la presencia de factores de riesgo se hace especialmente útil para poder establecer actuaciones preventivas. De todos los sistemas de evaluación, el uso del método SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation, disponible en [http://www.heartscore.org/es\\_ES](http://www.heartscore.org/es_ES)) está recomendado ya que está basado en el estudio de grandes cohortes de población europea. Este método estratifica el riesgo a padecer un evento cardiovascular con consecuencias mortales en los próximos 10 años en función del género, el tabaquismo, los valores de presión sistólica y el colesterol plasmático. El riesgo obtenido en estas tablas se multiplica por 3 en varones y por 4 en mujeres si se quiere obtener el riesgo de padecer eventos cardiovasculares con y sin consecuencias fatales.

Del mismo modo que estas tablas pueden subestimar el riesgo en pacientes con factores de riesgo graves, también quedan a priori excluidos de esta clasificación los pacientes jóvenes menores de 40 años, aunque estos pueden esconder una acumu-

lación severa de factores de riesgo. Para ellos, se pueden emplear conceptos como la edad cardiovascular empleando la tabla SCORE. Por ejemplo, en la tabla de países con alto riesgo cardiovascular, a un varón fumador de 40 años, hipertenso y con valores de colesterol entre 200 y 250 mg/dl, le corresponde un riesgo de padecer eventos cardiovasculares mortales del 3% en los próximos 10 años. Este mismo valor es el que tendría un varón de 60 años sin factores de riesgo, lo que correspondería a su edad cardiovascular.

### **Papel de los lípidos y las lipoproteínas en la aterosclerosis**

El cuerpo humano utiliza los lípidos como fuente de energía, para la síntesis de estructuras celulares, producción de hormonas y sales biliares e incluso como reguladores de procesos celulares. La naturaleza hidrófoba de los lípidos hace necesario que para poder garantizar el aporte necesario a las células deban asociarse a proteínas que faciliten su transporte en un medio acuoso como es el plasma sanguíneo. Las partículas resultantes de dicha asociación son las lipoproteínas. En el plasma existen cinco tipos mayoritarios de lipoproteínas que difieren unas de otras en su origen, estructura, composición y función, como puede verse en la tabla 1.

### **Desarrollo de aterosclerosis**

Todas las lipoproteínas menores de 70 mm de diámetro con apo-B100 tienen la capacidad de atravesar la barrera endotelial vascular, especialmente si esta ha sido dañada previamente.

Factores como el tabaquismo, la hipertensión arterial o la diabetes producen un daño paulatino y continuo en el endotelio de vasos como la aorta, las arterias coronarias o las carótidas, aumentando su permeabilidad y la adhesión de monocitos circulantes. Estas lipoproteínas se alojan en la capa íntima del vaso y los lípidos que contienen se oxidan. Como respuesta, los monocitos se transforman en macrófagos para fagocitar las lipoproteínas modificadas, convirtiéndose en células espumosas. Estas células, junto a las plaquetas adheridas y a las células liberan factores que promueven la migración de células musculares desde las capas internas hacia la capa externa, donde comienzan a secretar componentes de la matriz extracelular para crear una cubierta fibrosa alrededor de la capa creciente de ateroma. A medida que sigue aumentando la inclusión intracelular y extracelular de lípidos, la placa de ateroma crece y la luz del vaso se va reduciendo. Si la capa fibrosa es estable, la placa de ateroma solo producirá una reducción del flujo de sangre y un aumento en la presión, pero no causará ningún evento agudo mientras se mantenga así. Si la capa fibrosa es fina e inestable, se puede romper, liberando el contenido a la sangre y provocando la aparición de trombos que pueden causar infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares, entre otras patologías.

### Lipoproteínas y desarrollo de aterosclerosis

#### Papel de LDL-c

El colesterol es mayoritariamente transportado en LDL (rica en apo-B) desde el hígado hacia los tejidos. Numerosos estudios han demostrado la relación directa entre los niveles de LDL-c y el riesgo cardiovascular y como reducciones mantenidas a largo plazo en los niveles de LDL-c se correlacionan con un menor riesgo de padecer eventos cardiovasculares. Esto pone de manifiesto el papel paulatino que tiene el LDL-c sobre el desarrollo de la placa de ateroma.

#### Triglicéridos

Los triglicéridos se transportan en sangre principalmente a través de las VLDL y sus remanentes, que también contienen apo-B. Si bien existe una correlación entre los niveles de TG y el riesgo vascular, esta correlación se pierde cuando se corrige por el contenido total en lipoproteínas con apo-B. Esto hace preguntarse si el riesgo cardiovascular se debe al triglicérido en

sí o al aumento en el número de partículas de VLDL que pueden migrar a través del endotelio vascular y participar del desarrollo de la placa de ateroma.

#### HDL-c

Los estudios epidemiológicos han observado en multitud de ocasiones una relación inversa entre los valores de HDL-c y el riesgo cardiovascular, aunque la base de esta relación no está del todo clara. Se ha observado que las diferentes variantes genéticas que aumentan o disminuyen los valores de HDL-c tienden a ejercer un efecto contrario sobre los TG o el LDL-c, por lo que es difícil atribuir a quién se deben los cambios en el riesgo cardiovascular. Curiosamente, estudios de intervención destinados a aumentar los niveles de HDL-c no han demostrado ningún beneficio sobre la progresión de aterosclerosis, los niveles de LDL-c o el riesgo cardiovascular. A día de hoy no existe ningún estudio que demuestre que aumentar los niveles de HDL-c sean eficaces para reducir el riesgo cardiovascular.

#### Lipoproteína(a)

La LP(a) es una molécula de LDL que lleva unida covalentemente a su apo-B una apo-a. Puede atravesar el endotelio vascular y contribuir a la formación de placa de ateroma, a lo que se añade sus efectos pro-inflamatorios y pro-coagulantes. Existe una relación directa entre los niveles circulantes muy elevados de Lp(a) y el riesgo cardiovascular. Estos niveles plasmáticos tienen un fuerte componente genético (se estima que contribuye hasta el 90% de la cantidad de Lp(a)), por lo que reducir los niveles de Lp(a) de manera significativa con terapias farmacológicas en estos pacientes lo suficiente para que tenga un impacto en el riesgo cardiovascular es una tarea complicada.

### Clasificación

Las hiperlipidemias se pueden clasificar atendiendo a diferentes criterios.

- Según el **perfil lipídico**, que permite aproximarse al riesgo del paciente. Por ejemplo, si un individuo presenta elevados niveles de colesterol total con incremento moderado de triglicéridos y disminución de HDL-c tendrá mayor riesgo cardiovascular que si presenta hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia aisladas.

Tabla 2 | Clasificación de Fredrickson o fenotípica

| Tipo | Lipoproteína aumentada       | Lípidos aumentados         |
|------|------------------------------|----------------------------|
| I    | Quilomicrón                  | Triglicéridos              |
| Ila  | LDL                          | Colesterol                 |
| Ilb  | LDL y VLDL                   | Colesterol y triglicéridos |
| III  | VLDL y quilomicrón remanente | Triglicéridos y colesterol |
| IV   | VLDL                         | Triglicéridos              |
| V    | Quilomicrón y VLDL           | Triglicéridos y colesterol |

- Hipercolesterolemia aislada que se manifiesta con un aumento de colesterol total a expensas del LDL-c.
- Hipertrigliceridemia aislada: Con un incremento de los triglicéridos (VLDL y/o quilomicrones).
- Hiperlipidemia mixta: Donde se observa un incremento de ambos.
- Según su **etiología**:
  - Primarias: La causa de las hiperlipidemias primarias es genética, originadas por mutaciones en genes implicados en el metabolismo lipídico y normalmente aparecen en más de un miembro de la familia. Presentan valores lipídicos muy elevados, ocasionalmente presentan manifestaciones clínicas y se asocian a enfermedad cardiovascular prematura.
  - Adquiridas: Se producen por hábitos adquiridos por el paciente como dieta rica en grasas saturadas, colesterol, ácidos grasos trans, alto contenido en carbohidratos (más del 60% de las calorías totales), alcohol y azúcares y carbohidratos refinados, sobrepeso, tabaquismo o inactividad física.
  - Secundarias: Aparecen como consecuencia de una patología de base como Diabetes Mellitus tipo2, hipotiroidismo, enfermedad hepática o renal, anorexia nerviosa, efecto de determinados fármacos, entre otros.

Esta clasificación permite la elección de un tratamiento adecuado: mientras que en las primarias los tratamientos consisten en medidas higiénico-dietéticas, farmacológicas o incluso otros más complejos como la aféresis o incluso trasplante de hígado; las adquiridas y secundarias se orientan más a atajar la causa inicial de la hiperlipidemia, pudiendo estos dos tipos corregirse con la eliminación del factor causante.

- Según **Fredrickson-OMS** (tabla 2): La clasificación de Fredrickson, también llamada fenotípica, hace referencia al lípido y las lipoproteínas que están incrementadas, y aunque no permite diferenciar el origen y el mecanismo responsable de la alteración permite ordenar las hiperlipidemias.
- En la tabla 3 se describe la **clasificación etiopatológica** de los diferentes tipos de hiperlipidemias.

### Síntomas, signos y posibles consecuencias

En la mayoría de los casos, la elevación de grasas en la sangre no produce síntomas agudos, por lo que es necesario realizar un análisis de sangre para efectuar el diagnóstico.

Cuando excepcionalmente las cifras de triglicéridos son muy elevadas, pueden producir episodios de dolor abdominal debido a pancreatitis, aumento de tamaño del hígado y bazo y aparición de erupciones de grasa en la piel llamadas xantomatosis eruptiva. En algunos pacientes, la hipertrigliceridemia se asocia con disminución de HDL colesterol, y otras complicaciones como hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, obesidad e hiperuricemia, conformando el llamado síndrome metabólico que acarrea un alto riesgo de enfermedad cardiovascular.

La hipercolesterolemia produce depósitos de colesterol en la piel, en los párpados (xantelasmas), en el arco corneal y en los tendones, llamados xantomas. Como se ha indicado previamente, si el aumento de colesterol y/o triglicéridos es crónico, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de arteriosclerosis. Por ello, especialmente las hipercolesterolemias, pueden dar lugar al desarrollo de insuficiencia coronaria (angina de pecho, infarto de miocardio), accidentes vasculares cerebrales y trastornos de la circulación de las extremidades inferiores.

Tabla 3 | Clasificación etiopatológica

| Genotipo  | Fenotipo         | Lipoproteína afectada | COL | TAG | Herencia | Riesgo Cardiovascular |
|---|------------------|-----------------------|-----|-----|----------|-----------------------|
| Hipercolesterolemia monogénica                        | Ila              | LDL                   | ++  |     |          |                       |
| Hipercolesterolemia Familiar (HF)                     |                  |                       |     |     | Dom      | +++++                 |
| Hipercolesterolemia Familiar defectiva en apo-B (FDB) |                  |                       |     |     | Dom      | +                     |
| Hipercolesterolemia autosómica recesiva (ARH)         |                  |                       |     |     | Rec      | ++                    |
| Hipercolesterolemia poligénica                        | Ila              | LDL                   | +   | +   | +        |                       |
| Hipercolesterolemias familiares                       |                  |                       | +   |     |          |                       |
| Abetalipoproteinemia                                  |                  | LDL, VLDL, CM         |     |     |          |                       |
| Hipobetalipoproteinemia                               |                  | LDL, VLDL             |     |     |          |                       |
| Hiperalfalipoproteinemia                              | Ila              | HDL                   | +   |     | Dom      |                       |
| Hipoalfalipoproteinemia                               |                  | HDL                   |     |     | Dom      | +++                   |
| Hipoalfalipoproteinemia Familiar (FHA)                |                  |                       |     |     |          |                       |
| Enfermedad de Tangier                                 |                  |                       |     |     |          |                       |
| Enfermedad de ojo de pez                              |                  |                       |     |     |          |                       |
| Hipertrigliceridemia Familiar                         | IV               | VLDL                  |     | ++  | Rec      | +                     |
| Hiperlipemias combinadas                              |                  |                       |     |     |          |                       |
| Hiperlipemia Familiar combinada (FCHL)                | Ila<br>Ilb<br>IV | VLDL                  | ++  | +++ | Dom      | ++                    |
| Disbetalipoproteinemia                                | III              | CM, IDL, VLDL         | +   | +   | Rec      | +                     |
| Deficiencia de HL Familiar                            |                  | HDL, VLDL             | +   | +++ | Rec      | +                     |

+: Incremento; Dom: Dominante; Rec: Recesiva

Tabla 4 | Rangos de lípidos considerados dentro de la normalidad y elevados

|                          | Óptimo      | Casi óptimo | Límite alto | Alto    | Muy alto |
|--------------------------|-------------|-------------|-------------|---------|----------|
| Colesterol total (mg/dL) | <200        |             | 200-239     | >240    |          |
| Triglicéridos (mg/dL)    | <150        |             | 150-159     | 200-499 | >500     |
| Colesterol-LDL (mg/dL)   | <100        | 100-129     | 130-159     | 160-189 | >190     |
|                          | <b>Alto</b> | <b>Bajo</b> |             |         |          |
| Colesterol-HDL (mg/dL)   | ≥ 60        | ≤ 40        |             |         |          |

### Criterios de diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de las hiperlipemias es necesario realizar una extracción de sangre con un ayuno previo mínimo de 12 horas. Es igualmente importante tener en cuenta la posible interferencia de medicaciones o de enfermedades previas como infecciones o intervenciones quirúrgicas, que de por sí alteran el metabolismo de las grasas. En casos concretos puede realizarse un estudio de las apolipoproteínas implicadas.

La concentración de colesterol total y la de triglicéridos deben ser inferiores a 200 mg/dL y la de HDL-c superior a 35 mg/dL.

Una vez se observan niveles elevados de lípidos, debe investigarse la posible causa para establecer la existencia de hiperlipemia secundaria o primaria (tabla 4).

### Tratamiento

El papel de la nutrición en el tratamiento de las hiperlipidemias es muy relevante dada la influencia de los factores, por lo que el cambio a un estilo de vida saludable puede llegar a suponer mejoras superiores al 10% en los niveles lipídicos. Para reducir los niveles de colesterol total y de LDL-c se ha demostrado la eficacia de evitar grasas saturadas y trans en la dieta, incre-

mentar el contenido de fibra, utilización de alimentos funcionales enriquecidos en fitoesteroles, reducir la ingesta de colesterol, reducir el peso corporal e incrementar la actividad física habitual. Por su parte, se ha demostrado que se pueden reducir los niveles de lipoproteínas ricas en triglicéridos a través de la reducción del peso corporal y el incremento de la actividad física habitual, reduciendo la ingesta de alcohol, las grasas saturadas y la cantidad de carbohidratos en la dieta, e incrementando el uso de suplementos de ácidos grasos poliinsaturados n-3. Por último, se puede conseguir un incremento de los niveles de HDL-c evitando las grasas trans, reduciendo el peso corporal, incrementando el ejercicio habitual, la cantidad de carbohidratos en la dieta y dejando de fumar.

Si todas estas medidas en los cambios de hábitos alimenticios no fuesen suficientes, habría que añadir tratamiento farmacológico. De los tratamientos farmacológicos los más utilizados son:

## Estatinas

Los fármacos que más se utilizan son las estatinas, que reducen la síntesis endógena de colesterol inhibiendo la enzima HMG-CoA reductasa (enzima reguladora de la síntesis de colesterol). Al reducir los niveles intracelulares de colesterol, se incrementa la síntesis y expresión en la membrana del hepatocito de más receptores de LDL, que se encargarán de eliminar el colesterol que transportan de la circulación, internalizándola en la célula. La reducción del LDL-c es dependiente de la dosis pudiendo oscilar entre 30-50%, y el incremento del HDL-c entre un 1-10%, aun con una gran variabilidad interindividual dependiendo de la carga genética. La reducción en los niveles de triglicéridos esta entre un 10-20% dependiendo del tipo de estatina y de la dosis utilizada. Sin embargo, las estatinas tienen poco efecto sobre los niveles de Lp(a).

Sin embargo, las estatinas también pueden tener otros efectos antiinflamatorios o antioxidantes, muy importantes para la prevención de enfermedades cardiovasculares, aunque de momento solo hay datos en modelos experimentales y no se conoce su relevancia clínica.

Las diferentes estatinas que se conocen difieren en su absorción, biodisponibilidad, proteínas a las que unen, eliminación y carácter lipofílico, recomendándose su administración por la noche. La lovastatina y la simvastatina se administran en

forma de profármaco, por lo que deben pasar por un primer paso hepático, siendo su biodisponibilidad baja por la metabolización parcial del citocromo P450. Este efecto de primer paso hepático no lo requieren la pravastatina, rosuvastatina y la pitavastatina.

En general las estatinas son muy bien toleradas, aunque se pueden encontrar efectos adversos en el músculo, hígado, riñón, aumento del riesgo de debut de Diabetes Mellitus o estría hemorrágica.

## Inhibidores de la absorción de colesterol

La ezetimiba inhibe la absorción del colesterol procedente de la dieta y de la bilis en las vellosidades intestinales interactuando con la *Niemann-Pick C1-like protein 1* (NPC1L1), sin afectar a la absorción de otros nutrientes liposolubles. De esta manera reduce la cantidad de colesterol que le llega al hígado, que reacciona aumentando la expresión del receptor para LDL, aumentando la eliminación de LDL de la sangre. Utilizado en monoterapia, ezetimiba reduce el LDL-c en un 15-22% en pacientes con hipercolesterolemia aunque con relativa variabilidad interindividual. Además, incrementa HDL-c en un 3% y disminuye los niveles de triglicéridos entre un 8-13%. La ezetimiba se puede administrar en terapia combinada con estatinas (produciendo una reducción de LDL-c con respecto a la monoterapia de alrededor del 15%). Existen diferentes ensayos clínicos (simvastatin and ezetimibe in Aortic Stenosis – SEAS; Study of Heart and Renal Protection – SHARP; Vytorin Efficacy International Trial – IMPROVE-IT) que demuestran que el tratamiento de ezetimiba y simvastatina reduce las enfermedades cardiovasculares. La coadministración con otros fármacos, tales como los quelantes de ácidos biliares (reducción en LDL-c respecto a la monoterapia del 10-20%) y los inhibidores PCSK9, también aportan una mejora adicional.

Datos extrapolados de los diferentes estudios llevan a concluir que la ezetimiba debe ser considerada como fármaco de segunda línea en asociación con las estatinas, cuando el objetivo terapéutico no se ha conseguido a la máxima dosis tolerada, o cuando no se pueden prescribir las estatinas.

La ezetimiba se absorbe rápidamente y se metaboliza por completo a su forma activa, pudiendo ser administrada por la mañana o por la noche.

### Quelantes de ácidos biliares

Los quelantes de ácidos biliares más utilizados son la colestiramina y el colestipol (en algunos países se comercializa también el colesevelam) y son resinas que se unen a los ácidos biliares previniendo la reabsorción tanto de la droga como del colesterol de vuelta a la sangre, eliminando así una gran cantidad de ácidos biliares de la circulación enterohepática. Así el hígado tiene que sintetizar más ácidos biliares a partir del colesterol, incrementando la expresión del receptor LDL para aumentar la captación de colesterol disminuyendo así las LDL circulantes. El efecto de dichos quelantes puede producir una disminución de LDL-c de entre 18-25%, aunque no se ha observado ningún efecto en la HDL-c, y los triglicéridos podrían verse incrementados en algunos pacientes.

Los quelantes de ácidos grasos contribuyen según diferentes estudios a demostrar cómo la disminución del colesterol es beneficioso para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, sin embargo, su uso está limitado dados los efectos gastrointestinales adversos que pueden producir.

### Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisin/kexin tipo 9 (pcsk9)

Los inhibidores de la PCSK9 son drogas bastante recientes implicadas en la regulación del receptor del LDL. Cuando los niveles de PCSK9 son elevados se reduce la expresión del receptor de LDL y por tanto aumentan las LDL circulantes, mientras que niveles bajos de PCSK9 se asocian a una disminución de las LDL circulantes, por lo que la inhibición de dicha proteína contribuye a la reducción de LDL-c.

Inhibidores como alirocumab y evolocumab, administrados bien en forma de monoterapia o combinado con estatinas u otros fármacos hipolipemiantes, consiguen reducir LDL-c en un aproximadamente un 60%, dependiendo de la dosis. También consiguen reducir los niveles de triglicéridos en un 26% e incrementar la HDL-c en 9% (evolocumab en fase II) y a diferencia de las estatinas también reducen los niveles de Lp(a) entre un 30-40%.

Datos preliminares de ensayos clínicos en fase III muestran cómo se consigue la disminución en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares relacionadas con la bajada de colesterol.

La vía de administración de los inhibidores de PCSK9 es subcutánea cada dos semanas o una vez al mes, por lo que se descarta cualquier interacción con otras drogas de administración oral.

Aunque la eficacia de estas drogas es mayor que las de las estatinas y ezetimiba, dado el coste y los escasos datos al respecto, solo se considera su utilización en casos de alto riesgo.

### Lomitapida

Lomitapida es un inhibidor la proteína transferidora de triglicéridos microsomal (MTP) que evita la síntesis de lipoproteínas transferidoras de triglicéridos (VLDL y quilomicrón) que consigue reducir los niveles de LDL-c en un 50% combinada con estatinas con o sin aféresis y dieta baja en grasa en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota. Aunque su efecto en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares no ha sido determinado, sí que se ha demostrado que baja la frecuencia de aféresis en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota.

### Mipomersen

El mipomersen es un oligonucleótido capaz de unirse al ARN mensajero de la apo-B100 produciendo su degradación. La inyección intravenosa induce un transporte del mipomersen al hígado donde impide la síntesis de la apo-B100 al degradar su ARN mensajero, produciendo así una disminución en la síntesis de lipoproteínas aterogénicas como las LDL y la Lp(a). Se utiliza junto con otros hipolipemiantes así como con un control de dieta para tratar a los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, aunque todavía no ha sido aprobada por la *European Medicines Agency* (EMA) (sí está aprobado el uso por la *US Food and Drug Administration* (FDA)).

### Fibratos

Los fibratos actúan como agonistas del receptor de proliferación peroxisomal a (PPAR- $\alpha$ ) que, entre otras cosas, interviene en la regulación del metabolismo lipídico y de lipoproteínas, siendo muy eficaces en la disminución de los niveles de triglicéridos.

La disminución de los niveles de triglicéridos que producen, dependiendo del tipo de fibrato, puede ser del 50%, con una re-

ducción de LDL-c algo menos del 20%, dependiendo de los niveles lipídicos basales, y un incremento de HDL-c de aproximadamente el 5%.

Diferentes estudios muestran cómo la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular es proporcional a la bajada de colesterol no asociado a HDL. Dicha reducción del riesgo es marcada con el gemfibrocilo, mientras que no es así con el fenofibrato, siendo en general su beneficio menos marcado que con el tratamiento de estatinas, siendo necesarios más estudios. En la actualidad el estudio PROMINENT (Pema-fibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients With Diabetes) estudia la eficacia del pema-fibrato en el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos elevados niveles de triglicéridos y bajos de HDL-c.

La terapia con fibratos se asocia con algunos efectos adversos como alteraciones gastrointestinales, erupciones cutáneas, y sobre todo miopatías, alteración en las enzimas hepáticas y coleritiasis.

### Ácidos grasos omega-3

Los ácidos grasos omega-3 (eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA)) se utilizan a dosis farmacológicas para reducir los niveles de triglicéridos sobre todo los asociados a VLDL. El mecanismo no es muy conocido, pero parece estar relacionado, al menos en parte, con su capacidad de interactuar con los PPARs disminuyendo la secreción de apo-B. Estudios recientes en pacientes con hipertrigliceridemia muestran una reducción de hasta el 45% (dosis dependiente) con la administración de EPA, sin embargo, no se ha encontrado relación con la disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares, aunque todavía hacen falta estudios más concluyentes.

La administración de ácidos grasos  $\omega$ -3 parece aparentemente muy segura y sin interacciones clínicas determinadas.

### Ácido nicotínico

El ácido nicotínico actúa tanto a nivel de hígado como de tejido adiposo inhibiendo la diacilglicerol aciltransferasa-2, lo cual produce una disminución en la secreción de VLDL, y por tanto reducción de IDL y LDL en plasma. Sin embargo, ensayos clínicos no muestran ningún beneficio y sí un incremento de diver-



sos y serios efectos adversos, por lo que en la actualidad no existen ningún fármaco que contenga ácido nicotínico comercializado en Europa.

### Inhibidores de la proteína de transferencia colesterol-ester (cetp)

Los mayores efectos encontrados en el incremento dosis dependiente de HDL-c (cerca del 10%) han sido utilizando inhibidores de la CETP, sin embargo torcetrapib se dejó de utilizar rápidamente por un incremento en la mortalidad. Dalcetrapib incrementaba HDL-c en un 30-40% pero sin otro beneficio, evacetrapib incrementaba HDL-c en un 130% y disminuía LDL-c en un 37%, pero finalmente se dejó de usar por inutilidad (ACCELERATE trial). Mas recientemente anacetrapib parece estar dando mejores resultados asociados a la reducción

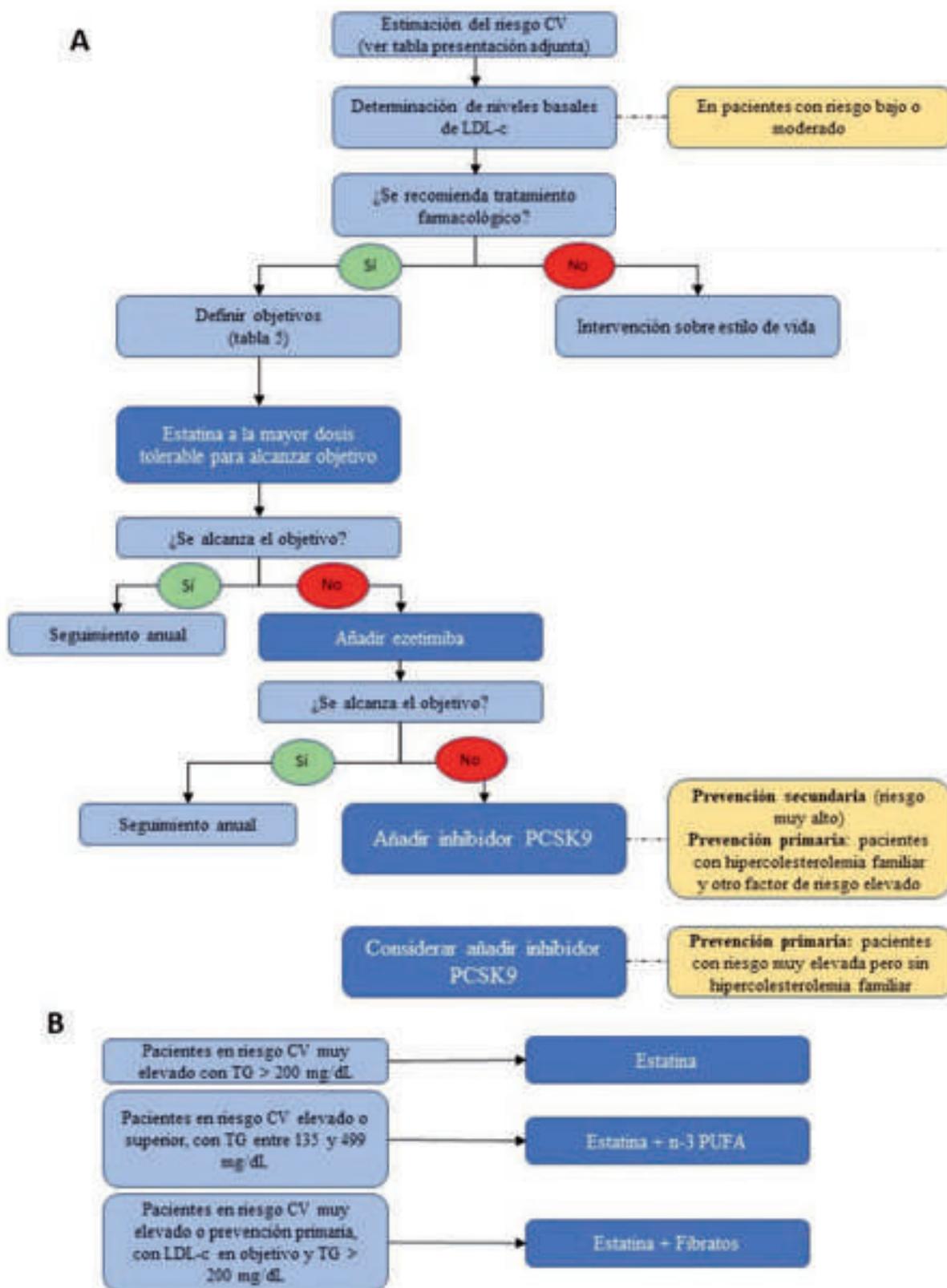
**Tabla 5 | Objetivos en el tratamiento de dislipidemias para la prevención de enfermedad cardiovascular**

|                   |   |
|-------------------|---|
| LDL-c             | <p><b>Riesgo muy elevado en prevención primaria o secundaria:</b><br/>Terapia que consiga una reducción <math>\geq 50\%</math> de LDL-c con el objetivo de llegar a niveles <math>&lt; 55</math> mg/dL</p> <p><b>Riesgo elevado:</b><br/>Terapia que consiga una reducción <math>\geq 50\%</math> de LDL-c con el objetivo de llegar a niveles <math>&lt; 70</math> mg/dL</p> <p><b>Riesgo moderado:</b><br/>Niveles <math>&lt; 100</math> mg/dL</p> <p><b>Riesgo bajo:</b><br/>Niveles <math>&lt; 116</math> mg/dL</p> |
| Colesterol no HDL | Niveles inferiores a 85, 100 y 130 mg/dL para individuos con riesgo muy elevado, elevado y moderado, respectivamente  |
| Apo-B             | Niveles inferiores a 65, 80 y 100 mg/dL para individuos con riesgo muy elevado, elevado y moderado, respectivamente   |
| Triglicéridos     | Recomendable mantener $< 150$ mg/dL   |

**Tabla 6 | Manejo de dislipemias en casos especiales**

|  |   |
|--|---|
| Hipercolesterolemia Familiar (heterocigosis) | <p><b>Diagnóstico:</b> considerar en pacientes <math>&lt; 55</math> años (varones) o <math>&lt; 60</math> años (mujeres) con enfermedad coronaria ó Antecedentes familiares de muerte prematura por enf. CV ó Familiares de pacientes con xantomas ó Familiares de primer grado de pacientes diagnosticados ó Niños con LDL-c <math>&lt; 150</math> mg/dl</p> |
|  | Clasificados como pacientes con riesgo alto o muy alto si hay más factores de riesgo  |
|  | Pacientes con riesgo muy alto o prevención primaria: objetivo reducir $> 50\%$ LDL-c hasta 55 mg/dL usando terapia combinada (estatina-ezetimiba-inhibidores PCSK9)   |
|  | Niños: uso de estatinas a partir de 8-10 años. Objetivo: LDL-c $< 135$ mg/dL a partir de los 10 años  |
| Mujeres                                      | <p>Estatinas recomendadas en prevención primaria de mujeres en alto riesgo</p> <p>En prevención secundaria, mismos tratamientos y objetivos que varones</p> <p>No usar estatinas previo y durante gestación o en lactancia. Considerar secuestradores de ácidos biliares en casos severos</p>   |
| Ancianos                                     | <p>Mismo tratamiento para pacientes con aterosclerosis que en jóvenes</p> <p>Estatinas recomendadas en prevención primaria en pacientes menores de 75 años</p> <p>En <math>&gt; 75</math> años, estatinas solo si hay alto riesgo y comenzando en dosis bajas</p>   |
| Diabetes y síndrome metabólico               | <p>En DM tipo 2:<br/>Pacientes con riesgo muy elevado: Reducción <math>&gt; 50\%</math> en LDL-c hasta 55 mg/dL<br/>Pacientes con riesgo elevado: Reducción <math>&gt; 50\%</math> en LDL-c hasta 70 mg/dL</p> <p>En DM tipo 1:<br/>Empleo de estatinas en pacientes con riesgo elevado o muy elevado</p>   |
| Síndrome coronario agudo                     | <p>Inicio inmediato con estatinas si no hay contraindicaciones</p> <p>Si el objetivo de reducción de LDL-c no se consigue en 4-6 semanas, añadir ezetimiba. Si pasadas otras 4-6 semanas no se consigue, añadir inhibidor PCSK9</p>   |
| Infarto                                      | Considerar estos pacientes como de muy elevado riesgo: comenzar con terapia intensiva para reducción de LDL-c   |
| Insuficiencia cardíaca y valvulopatías       | Tratamiento no recomendado si no está indicado  |
| Enfermedad renal crónica                     | <p>Considerar riesgo muy elevado a pacientes en estado 3-5</p> <p>Estatinas o estatina + ezetimiba en pacientes en estado 3-5 sin diálisis</p> <p>No estatinas si hay diálisis</p>  |

■ **Figura 1.** Algoritmo de decisión para el tratamiento de dislipemias. A) Algoritmo para el tratamiento de hipercolesterolemias. B) Algoritmo para el tratamiento de hipertrigliceridemias



del riesgo relativo, aunque todavía no ha sido sometida para su aprobación.

### Nuevas perspectivas

En la actualidad existen nuevas terapias para la disminución de LDL-c, como el uso de ARN de interferencia (por ejemplo, inclisiran que inhibe la síntesis de PCSK9) o el ácido bempedoico (inhibe la síntesis de colesterol, inhibiendo la ATP citrato liasa, enzima previa a la HMG-CoA reductasa) que se encuentran en fase II y III respectivamente. O para disminuir las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes inhibiendo ANGPTL3, ya que se conoce que su deficiencia protege contra el desarrollo de arteriosclerosis, como anticuerpos u oligonucleótidos antisense (IONIS-ANGPTL3-LRx).

### Algoritmo de decisión y objetivos terapéuticos

Los objetivos de reducción de lípidos, específicamente de LDL-c, están basados en la estratificación del riesgo cardiovascular del paciente y se resumen en la tabla 5.

El algoritmo de decisión para el tratamiento, basado del mismo modo en la estimación del riesgo cardiovascular, se muestra en la figura 1.

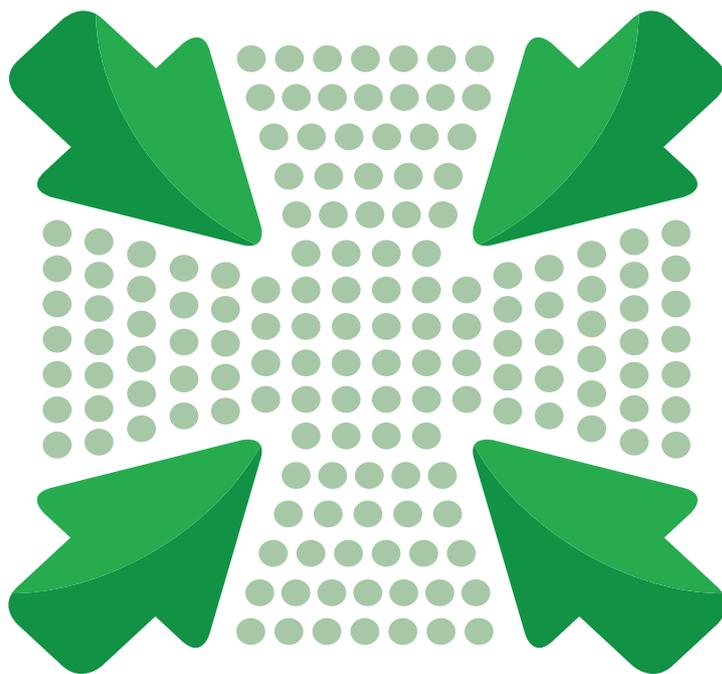
### Manejo de dislipemias en situaciones especiales

La tabla 6 recoge las recomendaciones para el tratamiento de pacientes en situaciones especiales.

### Bibliografía

1. Jameson JL et al. Harrison Principios de Medicina Interna. 20 Ed. McGraw-Hill Education, 2018.
2. Kreisberg RA, Reusch JAB. Hiperlipidemia. The Hormone Foundation, 2005.
3. Herrera E, Ramos MP, Roca P, Viana M. Bioquímica Básica. 1 Ed. Elsevier, 2014.
4. Mahan LK, Raymond JL. Krause Dietoterapia. 14 Ed. Elsevier, 2017.
5. Grupo de trabajo de Dislipemias de la semFYC. Dislipemias. Manejo de las dislipemias en Atención Primaria. Guía de actualización. semFYC Ediciones, 2012.
6. Toquero de la Torre F et al. Atención Primaria de Calidad. Guía de Buena Práctica Clínica en Dislipemias. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2004.
7. Mach F et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 41:111-188, 2020.
8. Boekholdt SM et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*;64:485-494, 2014.
9. Oesterle A et al. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res* 120:229-243, 2017.
10. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 393:407-415, 2019.
11. Tsujita K et al. PRECISE-IVUS Investigators. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 66:495-507, 2015.
12. Mazidi M et al. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 227:850-857, 2017.
13. Cuchel M et al. Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 381:40-46, 2013.
14. Ference BA et al. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Eur Heart J* 39:2540-2545, 2018.
15. Li N et al. Mipomersen is a promising therapy in the management of hypercholesterolemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 14:367-376, 2014.
16. Jun M et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 60:2061-2071, 2012.
17. Pradhan AD et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J* 206:80-93, 2018.
18. Stroes ESG et al. Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol* 12:321-330, 2018.
19. Kamanna VS et al. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 101:20B-26B, 2008.
20. Barter PJ et al. ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 357:2109-2122, 2007.
21. Ray KK et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 376:1430-1440, 2017.
22. Saeed A et al. Bempedoic acid (ETC-1002): a current review. *Cardiol Clin* 36:257-264, 2018.
23. Graham MJ et al. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med* 377:222-232, 2017.

# Congreso Europeo de Oficina de Farmacia Salón de Medicamentos y Parafarmacia



32<sup>a</sup> edición

# infarma

## MADRID 2020

### ENCUENTRO EUROPEO DE FARMACIA

CONVOCAN:



ORGANIZA:



EN:



**10, 11 y 12 de marzo - [www.infarma.es](http://www.infarma.es)**



## Psoriasis: Un mejor conocimiento para un mejor tratamiento

**Dr. José María Esteban Fernández**

Farmacéutico del Cuerpo de Sanidad Nacional

### Introducción

Dentro del amplio abanico de enfermedades que afectan al ser humano, hay algunas que no siendo mortales y/o incapacitantes sí tienen un elevado impacto psicológico y sobre la vida diaria del paciente. Entre ellas están las afecciones dermatológicas. La piel es el órgano más extenso de nuestro cuerpo y el más visible. Por lo que cualquier enfermedad de la misma, aparte del impacto sobre la salud, causa malestares añadidos por afectar a las relaciones personales y sociales.

Un desgraciado ejemplo es la psoriasis. La psoriasis (del griego, ψώρα, picor) es una enfermedad inflamatoria, mediada por el sistema inmune y de afectación predominantemente cutánea, de un curso crónico con exacerbaciones que puede afectar a la piel, a las uñas y hasta las articulaciones. Es crónica y se presenta en brotes, con exacerbaciones y remisiones y, en ningún caso, es contagiosa. Sin embargo, por sus manifestaciones clínicas pueden causar rechazo en aquellas personas que lo desconocen y que pueden creer que sí lo es.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la inflamación de la piel, que viene acompañada por hiperproliferación de los queratinocitos, infiltración leucocitaria dérmica y una angiogénesis incrementada. Los mecanismos incluyen tanto respuestas de la inmunidad innata como de la respuesta adaptativa.

La enfermedad no es hereditaria, pero hay una predisposición genética para padecerla, y un tercio de los afectados tiene familiares directos con ella. Se sabe que, además de esta predisposición, son necesarios otros factores desencadenantes.

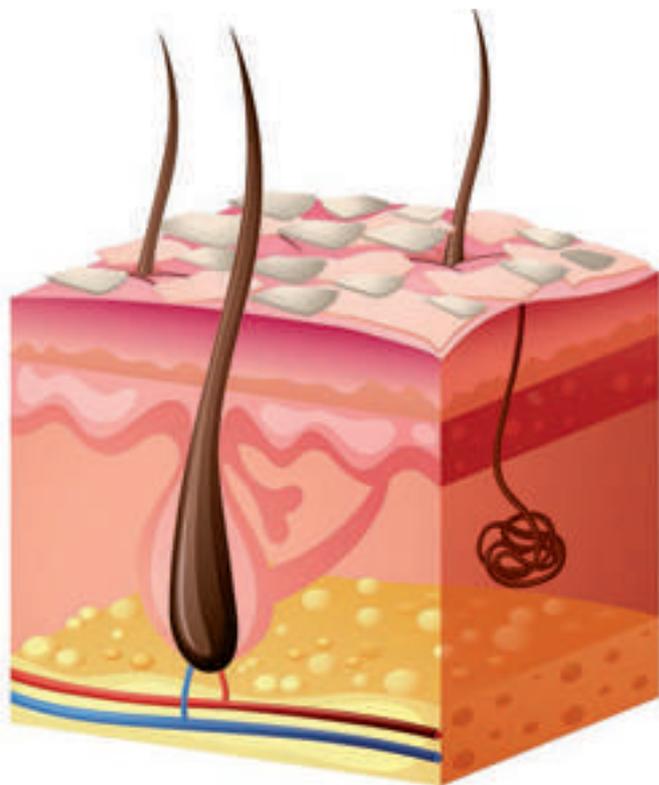
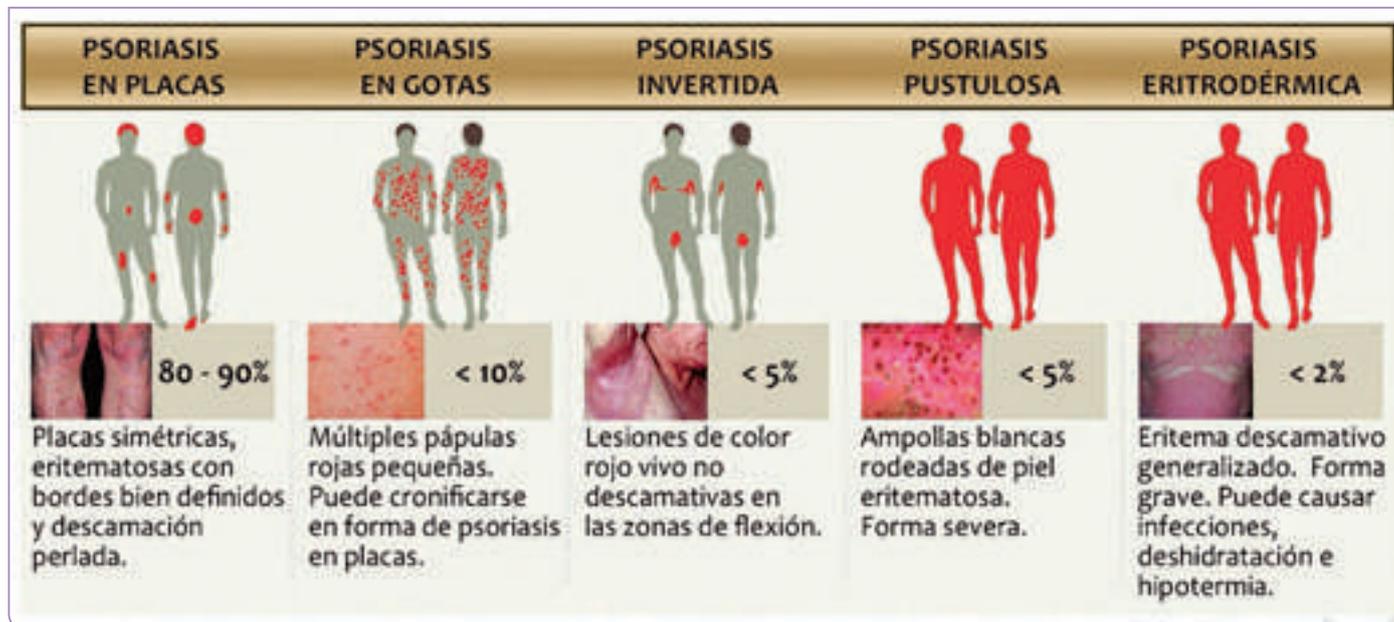
La psoriasis evoluciona de manera imprevisible, con periodos libres de enfermedad y exacerbaciones de aparición y duración muy variables, pero en general su curso es crónico. Hasta el 80% de los pacientes la padecen durante toda su vida, ya sea de forma intermitente o continua.

La mayoría de los casos, de carácter leve, no afectan a la salud general del paciente y son tratados en atención primaria. Sin embargo, alrededor del 20% sufre manifestaciones de moderadas a graves en las que es necesario un tratamiento sistémico. Además, la enfermedad tiende a agravarse con la edad y las formas más graves requieren de un cuidado intensivo de los afectados.

Se estima que entre un 2 y un 3% de la población mundial sufre psoriasis, con incidencias que van desde el 0,6 al 4,8%, dependiendo del clima y la herencia genética de la población. Si bien puede aparecer a cualquier edad, sigue mayoritariamente una distribución bimodal, con dos picos en la edad de inicio: entre los 15 y los 30 años y entre los 50 y los 60. Afecta por



■ **Figura 1.** Tipos de psoriasis. Algunos autores incluyen en la clasificación también otras formas (que otros autores la consideran como manifestación de los tipos citados en la figura), tales como: *Psoriasis en las palmas y las plantas*, *Psoriasis en el cuero cabelludo*, *Psoriasis en las uñas*, *Psoriasis en la cara*, *Psoriasis de los pliegues*, *Psoriasis del pañal* (afecta a niños que aún utilizan pañal siendo una repuesta irritativa a la zona de contacto con la prenda) y la *Artritis psoriásica*.



# Psoriasis

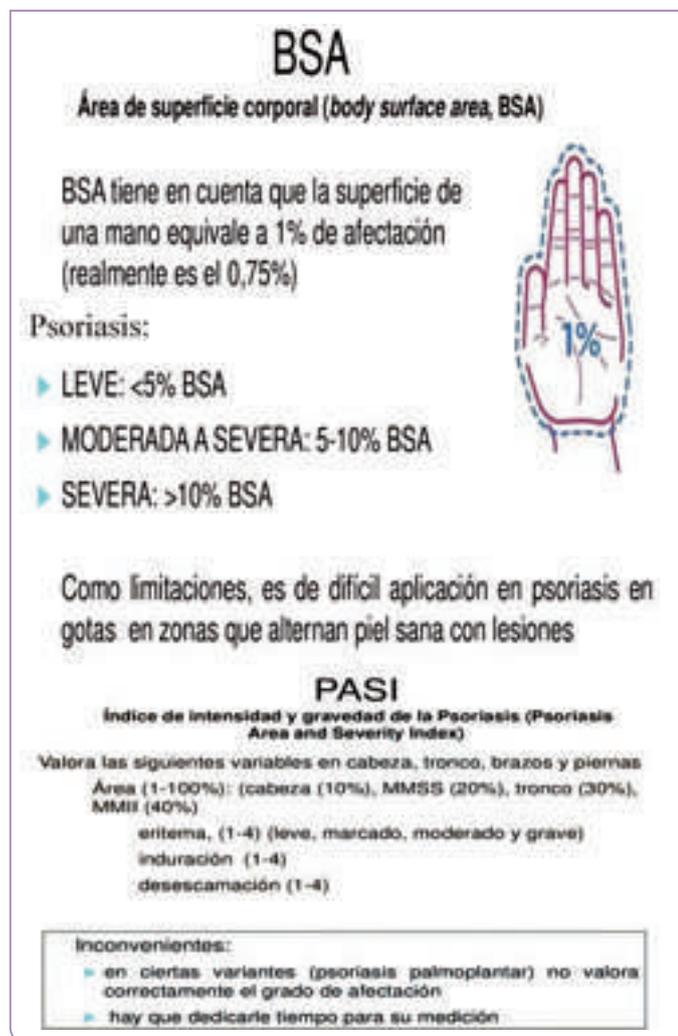
igual a ambos sexos, aunque es más precoz en mujeres y personas con antecedentes familiares.

En España, se estima una prevalencia en torno al 1,4%, lo que corresponde a unas 470.000 – 570.000 personas, y su incidencia va en aumento. Esto supone un coste anual de al menos 532 millones de euros para la sociedad española. Existen varios tipos de psoriasis, algunos de ellos muy agresivos y potencialmente letales como las formas eritrodérmicas y las pustulosas (Figura 1).

La manifestación más común es la denominada *psoriasis vulgaris* o en placas, que se inicia con máculo-pápulas y placas eritemato-escamosas con borde perfectamente delimitado. Suele tener disposición simétrica y las localizaciones más frecuentes son superficies de extensión (codos y rodillas), zona sacra y cuero cabelludo, siendo también común la afectación de las uñas. En la mayoría de los casos, estas lesiones son asintomáticas, aunque los pacientes suelen quejarse de prurito. Hasta en un 40% de los casos, dependiendo del estudio, se producen complicaciones como la artritis psoriásica, forma de curso más agresivo y altamente incapacitante en la que se ven afectadas las articulaciones.

La psoriasis tiene un importante impacto sobre el individuo que la padece, abarcando desde aspectos físicos y psicológicos

■ **Figura 2.** Índices para evaluar la severidad de la psoriasis. MMSS: miembros superiores, MMII: miembros inferiores.



hasta aspectos sociales y laborales. La inflamación sistémica crónica tiene un papel patogénico que causa una mayor incidencia de eventos cardiovasculares: síndrome metabólico, dislipemia, diabetes, aterosclerosis, infarto de miocardio y linfomas. Además, el estigma estético que suponen las lesiones cutáneas conlleva una carga psicológica adicional, lo que se traduce en un mayor índice de depresión, ansiedad, obesidad, tabaquismo e ideación suicida.

### Fisiopatología

La psoriasis más común (en placas) se caracteriza por la presencia de placas rojas de entre 1 y 10 cm<sup>2</sup> con escamas blancas o plateadas, que están claramente demarcadas de la piel adyacente. Estas placas pueden cubrir superficies variables del

cuerpo, en función de la gravedad. Por ello, en un paciente psoriásico suelen convivir áreas de piel afectada (piel lesional) y áreas de piel sana (piel no lesional).

El diagnóstico ha de diferenciar otras patologías como: eczema, dermatitis seborreica, dermatitis atópica, liquen simplex, erupciones cutáneas inducidas por fármacos, micosis y linfoma de células T.

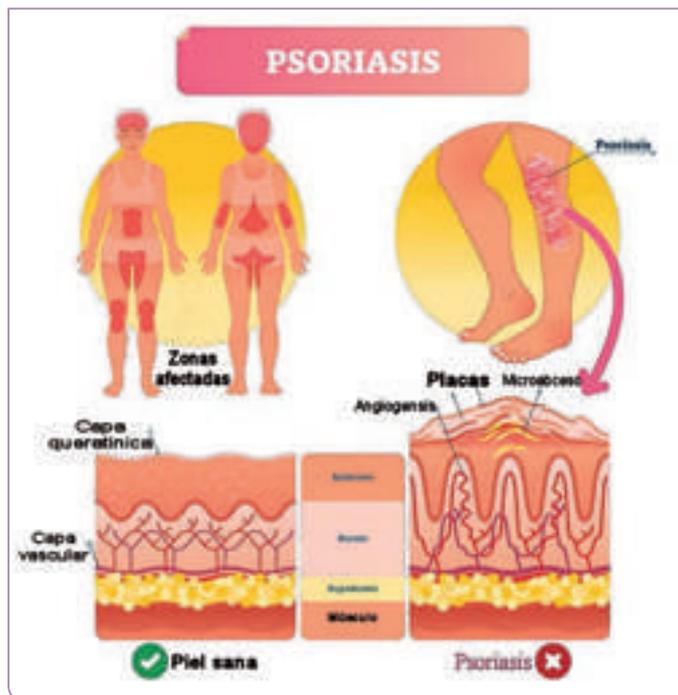
La gravedad de la enfermedad se valora con unas escalas. Las más usadas son el **área de superficie corporal** (*body surface area*, BSA) y una más objetiva conocida como el índice de **intensidad y gravedad de la psoriasis** (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) (Figura 2). Esta última valora la extensión, la rubefacción o el enrojecimiento, el grosor o el relieve, y la descamación de las placas. Mediante una fórmula se obtiene una calificación. Si la puntuación que corresponde a un paciente va de 0 a 7, la psoriasis es leve; si esta va de 7 a 12, es moderada; y si es superior a 12, se considera grave. También se aplican otras escalas de valoración, entre las que destacan el **índice dermatológico de calidad de vida** (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI), que se expresa en un rango de valores de 0 a 30. Considerándose el 10 como que la enfermedad presenta una gran afectación a la calidad de vida del paciente.

Es muy habitual que el dermatólogo aplique la llamada “regla de los 10”: definiendo como psoriasis grave en pacientes con: BSA>10, PASI>10 y DLQI>10.

Histológicamente la psoriasis tiene una apariencia distintiva. Existe un marcado engrosamiento de la epidermis (acantosis) y una elongación de los pliegues epidérmicos (prolongaciones de la epidermis en la dermis) debido a la alta tasa de división de los queratinocitos. La diferenciación de los queratinocitos está muy alterada. La descamación superficial se debe a una maduración aberrante de estos por efecto de los mediadores proinflamatorios liberados. El estrato granuloso, donde normalmente comienza la diferenciación, está muy disminuido o ausente en las lesiones psoriásicas. En consecuencia, el estrato córneo se forma a partir de queratinocitos inmaduros (Figura 3).

La descamación y la consiguiente rotura de la barrera protectora son consecuencia del fracaso de los corneocitos psoriásicos de apilarse normalmente, secretar lípidos extracelulares y adherirse los unos a los otros.

■ **Figura 3.** Histopatología.



Otro aspecto es la presencia de neutrófilos en el estrato córneo y de infiltrado mononuclear en la epidermis. Adicionalmente, existe una marcada infiltración de leucocitos mononucleares (células T y dendríticas) en la dermis. Los capilares dérmicos aparecen dilatados e hipertrofiados debido a la liberación de factores angiogénicos, lo que causa el eritema visible en las lesiones psoriásicas.

La causa de la pérdida de control en la proliferación de los queratinocitos es desconocida, numerosos estudios familiares han demostrado la existencia de una fuerte predisposición genética en pacientes psoriásicos. El 71% de los pacientes con psoriasis infantil tienen historia familiar y la concordancia en gemelos monocigóticos es del 70%, 20% en el caso de los dicigóticos. Sin embargo, la ausencia de una total concordancia en gemelos monocigóticos y la falta de un patrón claro de herencia sugieren una etiología multifactorial y una influencia de desencadenantes ambientales en el desarrollo de la enfermedad.

Como indicamos, los aspectos genéticos son importantes. Estudios de enlace genético de genes candidatos, en familias afectadas por la enfermedad, condujeron al descubrimiento de 10 regiones de susceptibilidad para la psoriasis (PSORS). Sin embargo, con la excepción de PSORS1, los resultados obtenidos no pudieron ser fehacientemente reproducidos. Hoy en día sabemos que se debe a la elevada frecuencia de los alelos de

predisposición, presentes en muchas otras enfermedades genéticas complejas, así como en la población general, y a su menor importancia fenotípica. Hasta el 60% de los pacientes psoriásicos son portadores del alelo HLA-Cw-0602 que codifica la proteína del complejo mayor de histocompatibilidad 1 (MHC-1) HLA-Cw6. Esta modificación aumenta el riesgo de padecer la enfermedad 20 veces y está presente en el 10 - 15% de la población general. También se ha demostrado la implicación de mutaciones en los genes que codifican los receptores de Interleukina (concretamente IL1B, IL-12B e IL-23) y en los relacionados con el factor de necrosis tumoral, el TNF $\alpha$  (genes TNIP1 y TNFAIP3). Pero ha de haber una gran influencia de otros factores en la aparición clínica de la enfermedad.

Es evidente que existen una serie de factores bien adyuvantes o desencadenantes, como se indica en el Cuadro 1.

#### CUADRO 1: POSIBLES FACTORES DESENCADENANTES EN LA PSORIASIS:

- Factores ambientales: Para muchos pacientes, los síntomas de la enfermedad mejoran durante el verano y empeoran en el invierno, apoyando la noción de que el curso de la enfermedad está influenciado por factores ambientales
- Infecciones: Numerosos estudios han demostrado la relación existente entre infecciones estreptocócicas del tracto respiratorio superior y la forma aguda de psoriasis en gotas
- Traumatismos físicos: Traumatismos físicos como heridas o tatuajes pueden desatar la aparición de lesiones psoriásicas en los lugares afectados (Fenómeno de Koebner), posiblemente a través de la liberación de mediadores proinflamatorios
- Fármacos: Ciertas medicamentos analgésicos (antiinflamatorios no esteroideos), antidepresivos (litio), antihipertensivos ( $\beta$ -bloqueantes), antimaláricos, citoquinas (Interferón (IFN) y para el tratamiento de la hepatitis C o el melanoma maligno, entre otros
- Estilo de vida: El consumo de alcohol, el tabaquismo, la falta de ejercicio físico y la obesidad, entre otros, pueden afectar la evolución de la enfermedad
- Factores psicológicos
- Deficiencia en vitamina D

Por todo lo indicado, la fisiopatología de la psoriasis es compleja y dinámica. Tanto células de la piel como del sistema inmune parecen estar implicadas en el establecimiento de un entorno proinflamatorio que impide el normal funcionamiento de la barrera epidérmica.

En la actualidad, los estudios más recientes centran el papel principal en una vía interleukinas/células T/Factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ).

Por tanto, el actual modelo da un papel principal al eje IL-23/T H 17 en la patogénesis de la psoriasis. En él, la IL-23 secretada por las células dendríticas y los queratinocitos induce la activación de los linfocitos T H 17 que liberan IL-17A e IL-17F. Estas citoquinas actúan sobre los queratinocitos dando lugar a una diferenciación aberrante y a la liberación de más IL-23, citoquinas proinflamatorias (Factor de necrosis tumoral: TNF $\alpha$ ), quimiocinas (IL-8, CCL20, CCL27), péptidos antimicrobianos (LL-37, defensinas) y factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que promueven la captación de más células del sistema inmune, dando lugar, de esta manera, a un ciclo de retroalimentación positiva que perpetua el estado inflamatorio crónico.

A ello se suman ciclos de retroalimentación positiva entre las células de la inmunidad innata y la adaptativa. Neutrófilos y mastocitos han sido identificados como la principal fuente de IL-17 en la piel psoriásica. Estos tipos celulares acuden al lugar de la lesión en las fases iniciales atraídos por las quimiocinas liberadas por los queratinocitos, principalmente IL-8. Y contribuyen al mantenimiento del estado patológico mediante la liberación de estas citoquinas.

## Tratamiento

El haber identificado muchos de los factores que pueden causar la aparición de la psoriasis, nos acerca a nuevos tratamientos, algunos de los cuales están suponiendo una auténtica revolución.

Todavía no se dispone de una cura definitiva para la psoriasis. Siendo la finalidad de los tratamientos antipsoriásicos la de "limpiar" o "aclerar" las lesiones cutáneas y prevenir la aparición de nuevos brotes durante el mayor tiempo posible.

## No se dispone de cura definitiva para la psoriasis, siendo la finalidad de los tratamientos "limpiar" o "aclerar" las lesiones cutáneas o prevenir la aparición de brotes

Por ser una enfermedad muy refractaria a los tratamientos farmacológicos más clásicos así como la habitual posibilidad de recaídas pululan muchos remedios supuestamente efectivos, cuya base científica es muy discutible, cuando no rechazable. Al igual que ocurre con ciertos cosméticos a los que se les otorgan alegaciones (claramente de manera ilegal) de efectos muy beneficiosos

sobre esta enfermedad. Algo similar que a supuestos "complementos alimenticios o suplementos naturales", cuya eficacia es nula. Y el curioso tratamiento de origen español con cenizas de café, cuya eficacia clínica está por evaluar (Figura 4).

Se diferencian desde el punto de vista clínico si ha de tratarse una psoriasis leve o moderada (según los parámetros que ya hemos descrito) o grave.

Habitualmente la leve a moderada se suele tratar tópicamente y/o con una combinación de los llamados tratamientos clásicos (principalmente tópicos), es decir no biológicos. Mientras que en la moderada a severa ya se aplican tratamientos sistémicos que incluyen medicamentos biológicos. Habitualmente cuando se cumple la citada "regla de los 10" se comienza el tratamiento sistémico.

## Tratamientos "clásicos"

Los tratamientos se han basado bien en productos con acción directa sobre la piel (**derivados de brea, dextran** derivado del antraceno, **alquitrán, sol/radiaciones ultravioleta**). En los años 50 del siglo pasado al constatar el componente inflamatorio e inmunológico de la enfermedad se generalizó el empleo de corticoides (problema por su toxicidad en tratamientos crónicos) y **metotrexato** (MTX).

El metotrexato es un análogo del ácido fólico, lo que le permite actuar como un antimetabolito para inhibir la proliferación celular. Sin embargo, en el tratamiento de enfermedades autoinmunes crónicas como la psoriasis, es común la adición de suplementos de ácido fólico con el fin de reducir la toxicidad de este compuesto, sin que este hecho suponga un compromiso de la acción antiinflamatoria.

Ya a mediados del siglo pasado y casi a finales los tratamientos se han enfocado en actuar sobre las células dérmicas usando

■ **Figura 4.** Algunos ejemplos de remedios “naturales” para la psoriasis.



sustancias como los psoralenos, activados mediante luz solar o rayos ultravioleta.

También es bien conocida la **ciclosporina** (-CPS-, Neoral o Sandimmune), igualmente indicada para la supresión del sistema inmune y conseguir un crecimiento más lento de las células de la piel.

Los **psoralenos** son sustancias que pertenecen al grupo de las furocumarinas. Sustancias fotoactivas naturales que causan la fotosensibilización, por ejemplo, cuando contactamos con ciertos tréboles de los prados si frotan nuestra piel y luego nos exponemos a los rayos solares. Los utilizados en terapéutica se encuentra en las semillas de la *Ammi majus* (una planta de la familia *Apiaceae* -umbelíferas-). El 8-metoxipsoraleno (8-MOP) es el más utilizado en nuestro medio, por ser el único comercializado, aunque también puede formularse el 5-metoxipsoraleno. Cuando el psoraleno es activado por la radiación ultravioleta, se convierte en un potente agente melanogénico (generador de melanina, pigmento natural de la piel) y citotóxico (tóxico contra las células). Una vez activado, se une al ADN inhibiendo su síntesis, lo que se traduce en una inhibición de la proliferación celular. Sin embargo, son sustancias bastante tóxicas en muchos casos y por desgracia su eficacia muy limitada.

A principios de este siglo el conocimiento citado de las vías inmunológicas específicamente afectadas han dado lugar a la aparición de anticuerpos monoclonales que bloquean la acción de las citoquinas implicadas.

La **acitretina** (Soriatane) es un fármaco derivado de la vitamina A indicado para la psoriasis pustulosa y eritrodérmica, que interfiere en la organización de las células dérmicas. Relacionado con el anterior tenemos el **tazaroteno**. Y luego los análogos de vitamina D como el **calcitriol** o **calcipotriol**.

Por otro lado, la **hidroxiurea** (Hydrea) es un medicamento diseñado para tratar ciertos tipos de tumores que también se utiliza en psoriasis.

Tras su aprobación en 2015 a nivel europeo, **apremilast** (Otezla) es una de las incorporaciones más recientes al arsenal terapéutico de los antipsoriásicos no biológicos. Está indicado para pacientes con psoriasis en placas de moderadas a severas. Presenta un novedoso mecanismo de acción, alternativo a los casos en los que fallaron los tratamientos sistémicos o la fototerapia. Apremilast inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4), actúa dentro de la célula modulando una red de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. La inhibición de PDE4 eleva los niveles intracelulares de AMPc, que a su vez regula disminuyendo la respuesta inflamatoria mediante modulación de la expresión de TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 y otras citocinas inflamatorias. El AMP cíclico modula también los niveles de citocinas antiinflamatorias como IL-10. Estos mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios están implicados en la artritis psoriásica y en la psoriasis.

Asimismo y fruto de la investigación de un laboratorio español ha tenido un relativo éxito el **Anapsos** (Armaya/Regender). Un extracto del helecho *Polipodium leucotomos* (calaguala) de un marcado efecto inmunomodulador y que ha mostrado una cierta eficacia en el tratamiento de la enfermedad; aunque con una caída en las ventas en los últimos años.

También los inhibidores de calcineurina, como **tacrolimus** o **pimecrolimus** se utilizan en psoriasis de leve a moderada (Figura 5).

En el caso especial de la psoriasis artrósica (que puede aparecer de forma súbita o como evolución de otras formas de psoriasis), además de tratamientos tópicos, antiinflamatorios no esteroideos y corticoides intraarticulares hoy en día los tratamientos se engloban dentro de lo que se denominan los **fármacos modificadores de la enfermedad** (FAME) convencionales (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina). Como tratamiento de primera línea de la artritis psoriásica periférica activa.

Figura 5. Tratamientos tópicos psoriasis leve a moderada.

| Características diferenciales de los tratamientos tópicos. |          |                                |  |                            |
|--|----------|--------------------------------|--|----------------------------|
| Tratamiento  | Eficacia | Adecuado para inducir remisión | Adecuado como tratamiento de mantenimiento | Aceptación por el paciente |
| Corticosteroides <sup>1</sup>                              | ////     | ///                            | ✓  | ✓                          |
| Análogos de vitamina D                                     | ///      | ///                            | ///  | ✓                          |
| Tazaroteno   | ✓        | ✓                              | ✓  | ✓                          |
| Difencol   | ✓        | ✓                              | ✓  | ✓                          |
| Brea de hulla  | ✓        | ✓                              | ✓  | ✓                          |

<sup>1</sup>potentes o muy potentes, asociados o no con análogos de vitamina D

### Anticuerpos monoclonales

Los últimos años han sido testigos de una auténtica revolución en la farmacoterapia de la psoriasis merced a la aparición de los agentes biológicos (anticuerpos monoclonales). Sin embargo, los tratamientos para las formas menos graves, que suponen el 90% de los casos de psoriasis, no han sido partícipes de esta revolución, por el precio de dichos medicamentos, las limitaciones en su forma de administración y una eficacia adecuada, pero no siempre mantenida en el tiempo. De esta manera, la mayoría de pacientes psoriásicos siguen siendo tratados con un número reducido de opciones terapéuticas, que ha permanecido estancado durante años. El mecanismo de acción consiste en crear un anticuerpo específico contra dianas determinadas implicadas en la etiopatogenia de la enfermedad.

Sería muy prolijo, y fuera del alcance de este artículo, la revisión de cada uno de ellos. Pero suponen una auténtica revolución al disponer de alternativas terapéuticas que pueden ser utilizadas hasta encontrar la que pudiera ser útil a cada paciente. **Enbrel (etanercept)**, **Remicad (infliximab)**, **Humira (adalimumab)**, **Stelara (ustekinumab)** o **Talt (ixekizumab)** suman la oleada de terapias biológicas que han entrado con fuerza en el arsenal terapéutico destinados a tratar la psoriasis.

Su indicación es para los casos más graves, debido a su alto coste. Su efecto terapéutico va dirigido contra la inflamación que genera la enfermedad, incidiendo directamente sobre las células T y las vías de citoquinas implicadas.

La primera indicación para **etanercept** fue la artritis psoriásica, y para la psoriasis en segunda instancia, además de para la artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil y la espondilitis anquilosante, artritis que afecta a la columna vertebral.

Por su lado, **infliximab** fue aprobado para el tratamiento de la psoriasis grave en placas. Como etanercept también goza de segunda indicación para tratar la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, las enfermedades inflamatorias intestinales: enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Como requisito de esta terapia biológica está su monitorización para vigilar los posibles casos de infección.

**Adalimumab** también tiene autorización para el tratamiento de la psoriasis en placa severa y la artritis reumatoide, pero sus efectos secundarios potenciales son mucho mayores.

Finalmente, **ustekinumab** reduce el grosor de la placa y contrasta la descamación y el enrojecimiento de la piel afectada.

## La gran afectación que sufren los pacientes con psoriasis obliga a una atención farmacéutica continuada

Entre los fármacos de última aprobación en España para el tratamiento de la psoriasis destaca **secukinumab (Cosentyx)**. Se trata del primer tratamiento biológico inyectable autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para su uso como medicamento de primera

línea, sin que el paciente tenga que haber seguido previamente tratamientos más clásicos con ciclosporina o metotrexato.

**Ixekizumab** se encuentra actualmente autorizado en las siguientes indicaciones: para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamientos sistémicos; y solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerantes a uno o más tratamientos con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME).

Se siguen desarrollando nuevos medicamentos de este tipo, como el **guselkumab**, un anticuerpo monoclonal anti-IL-23 ad-

■ **Tabla 1.** Criterio uso medicamentos biológicos antipsoriásicos.

|  |
|--|
| <b>Inhibidores de TNF-<math>\alpha</math></b><br>Adalimumab<br>Etanercept<br>Infliximab<br>Certolizumab pegol<br>Golimumab |
| <b>Inhibidor de la IL-12/23 p 40</b><br>Ustekinumab  |
| <b>Inhibidores de la IL-17A</b><br>Secukinumab<br>Ixekizumab   |
| <b>IL-17-A/F</b><br>Brodalumab   |
| <b>Inhibidores de la IL-23 p 19</b><br>Guselkumab<br>Tildrakizumab   |

ministrado por vía subcutánea, el **tildrakizumab** y el **risankizumab**; ambos también anti IL-23. El **cimzia** frente al TNF- $\alpha$ . Por lo que continúan las líneas de investigación.

En las Tablas 1 y 2 tenemos los criterios recomendados e indicación para comenzar a utilizar los anticuerpos monoclonales. No podemos olvidar que estos medicamentos llevan una serie de fases en su acción antes de poder considerar su posible eficacia. Así como un elevado índice de

efectos adversos. Lo que obliga a un seguimiento muy directo del paciente, con todos los problemas y el impacto sanitario y económico que implica.

En estos momentos se están evaluando clínicamente una serie de medicamentos con un novedoso mecanismo de acción, modulando la denominada vía del AhR (receptor aril hidrocarburo), denominados **TAMA** (agentes terapéuticos moduladores de la vía AhR, *therapeutic AhR modulating agents*). Estos fármacos serán de aplicación tópica.

La gravedad de las inflamaciones asociadas a la psoriasis se su-

■ **Tabla 2.** Criterios para el inicio de biológicos, según el consenso de la Academia Española de Dermatología.

|  |
|--|
| <p><b>Pacientes no respondedores, o con contraindicación o que son intolerantes a las terapias sistémicas convencionales (acitretina, MTX, CPS, fototerapia o fotoquimioterapia u otros agentes biológicos). Pueden darse las siguientes situaciones:</b></p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 1. Ptes en los que no se puede lograr un control efectivo con agentes sistémicos, en monoterapia o en combinación</li> <li>➤ 2. Ptes con recaídas en &lt;3 meses de suspensión cualquier no</li> <li>➤ 3. Ptes que requieren elevadas dosis de agentes convencionales sistémicos (riesgo de toxicidad aguda y acumulativa)</li> </ul> |

prime mediante la estimulación del receptor aril-hidrocarburo (AhR). Investigadores descubrieron que la activación de AhR en las células epiteliales, con un compuesto derivado de una reacción química a la exposición a la luz UV, reducía la inflamación en las biopsias epiteliales de pacientes con psoriasis; mientras que evitar la activación de la proteína AhR aumentaba la inflamación

Este hallazgo sugiere que la estimulación de este receptor podría mejorar los síntomas de la enfermedad y representar una nueva estrategia para tratar la inflamación crónica de las lesiones epiteliales.

El receptor de aril hidrocarburos es un factor de transcripción citoplasmático perteneciente a la familia de los factores de transcripción con dominio bHLH-PAS (*basic helix loop helix - PER ARNT-SIM*), que reconoce hidrocarburos aromáticos tóxicos como las dioxinas y los polifenoles. Se conserva evolutivamente y media la activación de un subconjunto inflamatorio de linfocitos T CD4+, los linfocitos Th17. Esos linfocitos son importantes en la defensa contra infecciones fúngicas, pero también tienen un papel patogénico en muchas enfermedades autoinmunitarias. Los estudios clínicos están siendo bastante alentadores y su disponibilidad en breve incrementará el arsenal terapéutico.

### Consejo farmacéutico ante la psoriasis

La gran afectación que sufren estos pacientes obliga a una atención farmacéutica continua. Hay que hacer comprender al paciente lo difícil que es el tratamiento de su enfermedad y que ha de tener una supervisión constante. Sumado a las fases de exacerbación de sus síntomas.

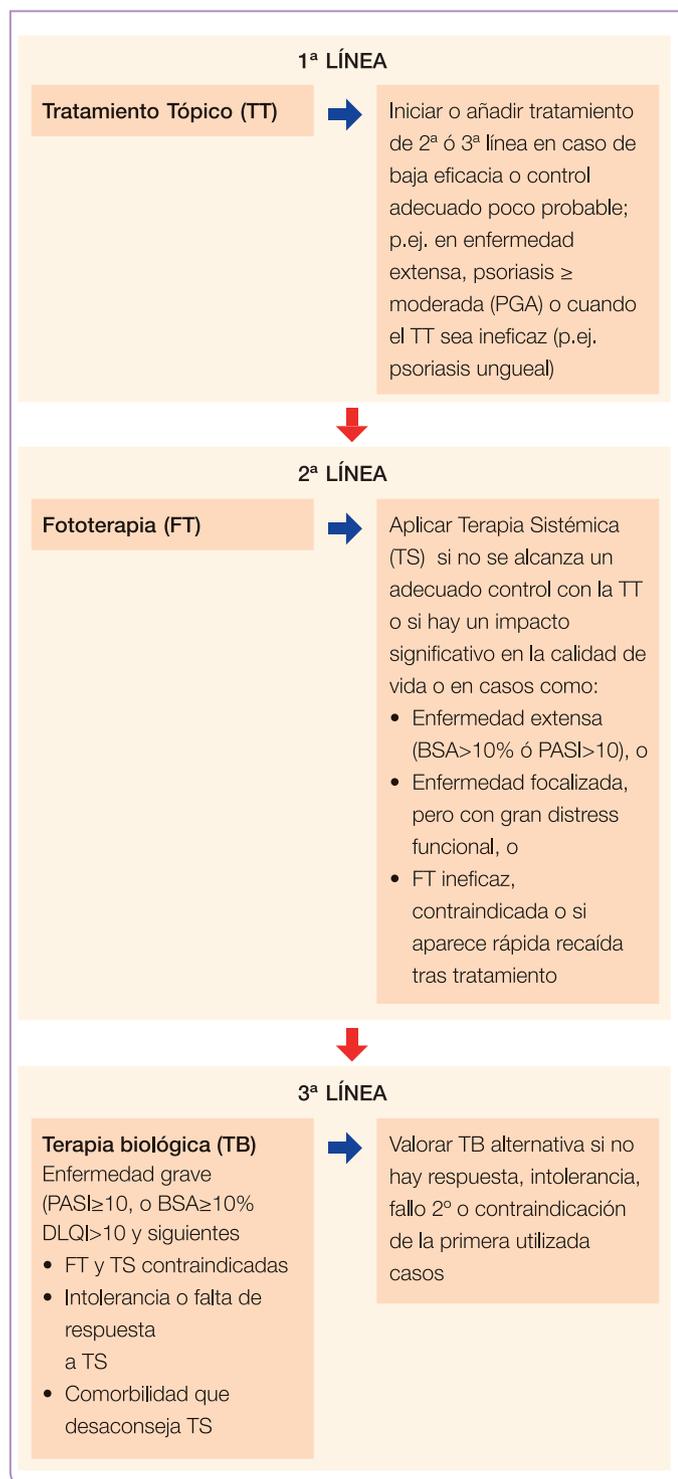
Tenemos una gran variedad de posibles tratamientos, por lo que el arsenal terapéutico implica que pueda tener opciones con las que personalizar dicho tratamiento. Y continuando las líneas de investigación.

Los medicamentos biológicos han supuesto una revolución en la terapia y, pese a sus efectos adversos, con una adecuada supervisión, son una posibilidad efectiva en casos de psoriasis grave (y en algunos de moderada).

En la Figura 6 tenemos estos algoritmos de tratamientos. Dentro del consejo y atención farmacéutica es fundamental comentar:

- Aunque no existe curación, sí disponemos de tratamientos que pueden controlar la enfermedad y retrasar su evolución. Pero implica evitar exacerbarla.

■ **Figura 6.** Algoritmos de tratamiento. Adaptado del *NICE Clinical Guide line*



- Estos pacientes tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades metabólicas, en especial diabetes y trastornos cardiacos. Hay que establecer un seguimiento de los mismos
- Vigilar el estado de las articulaciones. Ante cualquier síntoma de hinchazón, rigidez, etc., aconsejar inmediata visita al médico
- Observar estado de uñas: caída, punteado o bandas de color amarillentas o anaranjadas que pueden indicar fase de psoriasis articular.
- Aconsejar una mejora en el estilo de vida: alimentación adecuada, ejercicio, evitar tabaco, exceso de alcohol y sobrepeso
- Síntomas psicológicos, para derivar inmediatamente al psicólogo; en el caso de ansiedad, depresión, ideaciones suicidas.

## Bibliografía

1. Allan LL, Sherr DH. (2005) Constitutive activation and environmental chemical induction of the aryl hydrocarbon receptor/transcription factor in activated human B lymphocytes. *Mol Pharmacol*; 67:1740-50
2. Andrés Ejarque, R. M. (2013) Nuevas estrategias farmacológicas en el tratamiento de la Psoriasis. Tesis doctoral, Univ. Valencia,
3. Armstrong AW, Armstrong EJ, Fuller EN, Sockolov ME, Voyles SV. (2011) Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Br J Dermatol* 165, 1162-8.
4. Bangert CA, Costner MI. (2007) Methotrexate in dermatology. *Dermatol Ther* 20, 216-28
5. Crow JM. (2012) Psoriasis uncovered. *Nature* 492, S50-1
6. Griffiths CEM, (2007) Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*; 370:263-71
7. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, 4. et al. (2003) Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*; 349:2014-22.
8. McMillan BJ, Bradfield CA. (2007). The aryl hydrocarbon receptor is activated by modified low-density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA*; 104:1412-17.
9. Mease P.J., Menter M.A. (2006) Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: Outcome measures and therapies from a dermatological perspective. *J Am Acad Dermatol*, , 54:685-704
10. Navarro-Blasco FJ, Sempere JM. (1998) Modification of the inflammatory activity of psoriatic arthritis in patients treated with extract of *Polygonum leucotomos* (Anapsos®). *Br J Rheumatol.*; 37:912.
11. Tintle S.J., Gottlieb A.B. (2015) Psoriatic Arthritis for the Dermatologist. *Dermatol Clin* 33 127-148.
12. Urdá Romacho, J. (2018) Fármacos biológicos en psoriasis. FEA,
13. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ixekizumab (Taltz®) en artritis psoriásica IPT, 6/2019. V1. AEMPS (2019)



## SOCIO - COLABORADOR FARMACÉUTICO DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

### INSCRIPCIÓN

(Rellene todos los datos y remítanosla por correo o e-mail)

NOMBRE .....

APELLIDOS .....

DIRECCIÓN .....

E-MAIL .....

TELÉFONO .....

CCC (Código cuenta cliente)

|                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <input type="text"/> |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|

|                  |
|------------------|
| <br><br><br><br> |
|------------------|

FECHA .....

**SUSCRIPCIÓN ANUAL  
70 EUROS**

FIRMA DEL TITULAR DE LA CUENTA

Ruego se sirvan adeudar en mi c/c o libreta los recibos presentados para su cobro por la FUNDACIÓN JOSÉ CASARES GIL DE AMIGOS DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA correspondientes a la suscripción/renovación como asociado hasta nueva orden. La respuesta a este cupón es voluntaria; los datos que nos facilite serán incorporados a nuestro fichero automatizado de socios de la Fundación José Casares Gil, y se destinarán exclusivamente a ofrecerle información sobre sus socios.

## Ingeniería de anticuerpos monoclonales y sus aplicaciones en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple

**Sebastián Cerdán García-Esteller**

Profesor de Investigación de la Agencia Estatal. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" y académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad neurológica autoinmune caracterizada por la aparición de placas de desmielinización, discapacidad, alteraciones sensoriales y motoras, y, eventualmente, neurodegeneración. Progresas normalmente en tres fases: un estado preclínico, detectable tan sólo mediante imagen por resonancia magnética; una fase "recurrente-remitente" caracterizada por episodios de disfunción neurológica con resolución subsiguiente ("brotes"); y una fase progresiva, que normalmente ocurre después de las fases de remisión. Hasta muy recientemente no existía tratamiento adecuado para esta enfermedad.

En las últimas décadas se ha producido un avance espectacular en las inmunoterapias contra la Esclerosis Múltiple, basadas principalmente en los progresos obtenidos en el conocimiento de los mecanismos de la enfermedad y en la utilización terapéutica de anticuerpos monoclonales (Mabs) de nueva generación. Estos avances han conseguido, recientemente, disminuir la aparición e intensidad de los "brotes", retrasar o detener su progresión y, en algunas ocasiones, favorecer remielinización de las lesiones. Brevemente, los Mabs accesibles en la actualidad disminuyen citotóxicamente la población de linfocitos B CD20 (Ocrelizumab, Rituximab, Ofatumumab y Ublitoximab), de células T auxiliares CD52, inhiben su migración a través de la barrera hematoencefálica (Natazulumab), o favorecen la remielinización (Opicinumab).

Los Mabs utilizados inicialmente eran de origen murino, con elevada inmunogenicidad, y limitada eficacia en seres humanos. Sin embargo, más recientemente, los nuevos abordajes de biología molecular conocidos como "Ingeniería de Proteínas" han conseguido manipular el ADN de los anticuerpos clásicos produciendo, mediante técnicas "Evolución Dirigida", cantidades industriales de nuevos Mabs "quiméricos" o "humanizados", dis-

minuyendo considerablemente su inmunogenicidad inicial, y aumentando su eficacia.

Este artículo describe, en un entorno divulgativo, dirigido principalmente a los profesionales farmacéuticos, los conceptos básicos de ingeniería de proteínas, la estructura de anticuerpos y las modificaciones que han permitido estos importantes avances, así como una introducción a los mecanismos fisiopatológicos de la Esclerosis Múltiple y los Mabs más comúnmente utilizados actualmente en su tratamiento.

**La Esclerosis Múltiple es una enfermedad neurológica autoinmune desmielinizante que no disponía de tratamiento hasta muy recientemente**

### Ingeniería de proteínas

La ingeniería de proteínas involucra el diseño y producción de nuevas proteínas con funciones mejoradas respecto a la ya existentes en la naturaleza. Se basa en la utiliza-

ción de tecnologías de DNA recombinante para cambiar selectivamente su secuencia primaria, en uno o más aminoácidos, modificando así entre otras propiedades, la estructura y capacidad catalítica de los centros activos en los enzimas, o las propiedades de especificidad e inmunogenicidad en los anticuerpos.

Entre los métodos más eficaces en ingeniería de proteínas destaca la "Evolución Dirigida", galardonada con el Premio Nobel de Química 2018, concedido a Frances H. Arnold, George P. Smith y Gregory P. Winter. Este método reproduce aceleradamente en el laboratorio, el lento proceso de "selección natural" que ocurre en la naturaleza. Brevemente, la "Evolución Dirigida" combina rápida y secuencialmente, los procedimientos de mutagénesis dirigida en el ADN que codifica la proteína, con la selección de las proteínas mutadas más eficaces, mediante técnicas de cribado de alto rendimiento. Se trata de un proceso cíclico, con varias iteraciones, donde cada ciclo de evolución debe mejorar los resultados del anterior. Arnold consiguió así producir, por primera vez, un enzima "evolucionado" de la subti-

lisina E, que resultaba activo en altas concentraciones de solventes orgánicos como la dimetilformamida, algo previamente inexistente en la naturaleza.

George P. Smith consiguió poco después, manipulando el genoma de un fago filamentoso, expresar el gen de un pequeño péptido exógeno sobre su cápsida natural. Se hizo posible entonces expresar una o más copias de cualquier proteína exógena sobre la cápsida del fago, creando así el transcendental método de la “pantalla de fagos”.

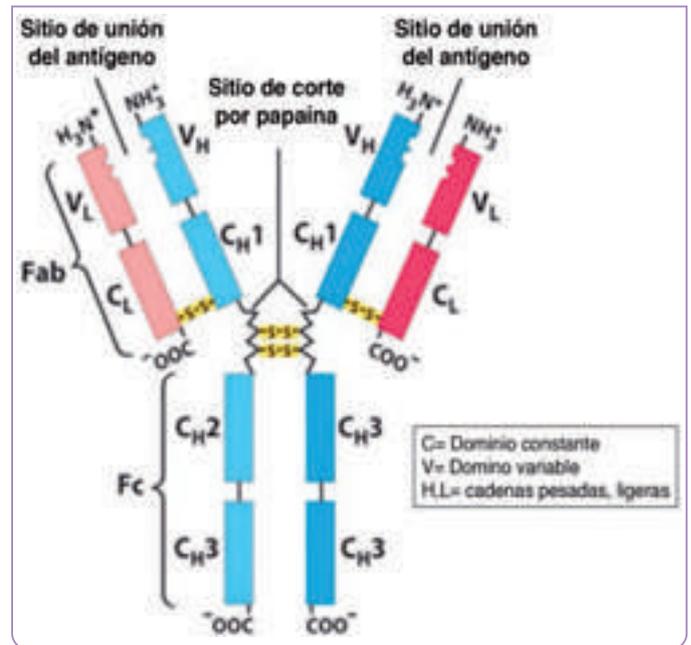
Finalmente, Gregory P. Winter extendió el método de la pantalla de fagos a los anticuerpos monoclonales (Mabs), consiguiendo producir en el laboratorio Mabs quiméricos y humanizados conteniendo sobre la misma estructura molecular, los dominios constantes de los anticuerpos humanos y los dominios variables de los anticuerpos murinos. Este procedimiento permitió sustituir definitivamente la tecnología de hibridomas, utilizada previamente en la fabricación de Mabs, por un procedimiento que no empleaba células animales, era capaz de generar cantidades industriales de Mabs, disminuía considerablemente la inmunogenicidad de las preparaciones, y aumentaba espectacularmente su especificidad.

Actualmente, este procedimiento ha permitido desarrollar y producir más de 300 Mabs, con una repercusión comercial que supera ya la mitad de las ventas en el mercado biofarmacéutico mundial, valorado aproximadamente en 237.251 millones de dólares en 2018.

## Anticuerpos monoclonales y su producción

La inmunización de un animal con un antígeno conteniendo varios epítomos produce en su suero una mezcla “policlonal” de anticuerpos, cada uno de ellos activo contra uno solo de los epítomos presentes en el antígeno. Este era el método primitivo de producción de anticuerpos y vacunas, empleando colonias de animales vacunos o roedores, inmunizados para la producción de reducidas cantidades de anticuerpo. Resultó crucial entonces incrementar la escala de la producción y separar las diferentes especificidades, de manera que cada población de anticuerpos producidos fuese activa, específicamente, contra uno sólo de los determinantes antigénicos o epítomos. Esta población homogénea de anticuerpos contra un solo epítomo, se conoció como “anticuerpo monoclonal”.

■ **Figura 1.** Estructura primaria de los anticuerpos. Según Karki, G. <https://www.onlinebiologynotes.com/antibody-structure-classes-functions/>.



Describiremos brevemente, a continuación, la estructura de los anticuerpos, para detallar después las modificaciones estructurales que han conducido a los anticuerpos comerciales actuales. Brevemente, los anticuerpos son macromoléculas plasmáticas, inmunoglobulinas, en forma de Y (Figura 1). Gerald Edelman describió que la Y estaba compuesta por dos cadenas pesadas “H” (del inglés “Heavy”) y dos cadenas ligeras “L” (del inglés “Light”), unidas por puentes disulfuro sensibles a la digestión por papaína, organizadas en dos fracciones, la fracción constante Fc (constant fraction), que se une al receptor, y la fracción variable Fab (antigen binding fraction), que se une a los antígenos.

Los sitios de unión a antígenos Fab contienen así mismo porciones constantes (C) y variables (V) de las cadenas pesadas (C<sub>H</sub> y V<sub>H</sub>) y ligeras (C<sub>L</sub> y V<sub>L</sub>) respectivamente. Juntas componen el CDR (Complementary Determining Region) que determina la variabilidad y la especificidad del anticuerpo, frente a sus potenciales antígenos. La base de la Y permite modular la respuesta inmune, fijándose a receptores celulares de superficie de los linfocitos B (Fc), que posteriormente liberan citoquinas y atraen a nuevos linfocitos que “opsonizan” (recubren) la toxina infectante. Este fragmento base de la Y recibe el nombre de fracción cristalizante y está compuesto de dos o tres cadenas pesadas proteicas glicosiladas, donde los oligosacáridos confieren especifi-

idad adicional para su unión al receptor Fc en la superficie de los linfocitos B, u a otras proteínas inmunitarias como el Complemento. Adicionalmente, la respuesta inmune puede recibir la ayuda de linfocitos T (originados en el Timo), conocidos como células auxiliares T (T helper cells) o linfocitos T CD4+ que contribuyen a destruir citotóxicamente la bacteria o virus invasor.

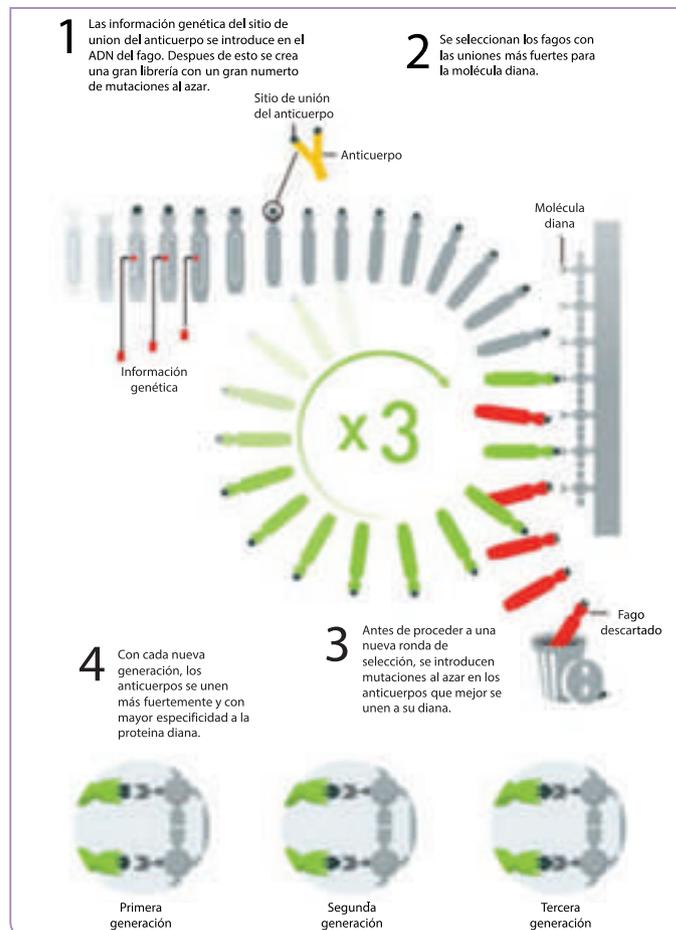
El primer método de producción de anticuerpos monoclonales libre de animales portadores fue la tecnología de hibridomas, propuesta por Jerne, Kohler y Milstein en los años 70 del pasado siglo, por lo que recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1984. Los hibridomas son células de fusión entre un linfocito B de un ratón inmunizado y una célula de mieloma (tumor de células B). En este hibridoma, la capacidad de producción de anticuerpos se deriva del linfocito B original, mientras que su inmortalización y capacidad de proliferación, se derivan de la célula de mieloma.

El hibridoma multiplica enormemente, por su longevidad y capacidad de reproducción, la producción inicial de anticuerpos sobre plataformas animales. Los anticuerpos producidos son “monoclonales”, porque resultan químicamente idénticos y selectivos solamente contra cada uno de los epítopos del antígeno.

Sin embargo, la tecnología de hibridomas, revolucionaria en su momento, presenta importantes desventajas que la desaconsejan en la actualidad. Entre otras, los anticuerpos monoclonales producidos por hibridomas suelen presentar menor afinidad por el epítipo que los policlonales originales. En segundo lugar, el origen murino de los hibridomas y sus monoclonales presentaba diferencias importantes con los anticuerpos humanos, por lo que su administración desencadenaba con frecuencia reacciones inmunitarias no deseadas en los pacientes, inutilizando el anticuerpo monoclonal administrado.

En este contexto, la generación *in vitro* de anticuerpos monoclonales de alta especificidad mediante ingeniería genética y de proteínas, propuesta por Sir Gregory P. Winter, evita los inconvenientes asociados a la tecnología de hibridomas, haciendo innecesaria la inmunización de animales y facilitando la producción de cantidades industriales de anticuerpos monoclonales “humanizados” de diseño. Brevemente, Winter extendió la metodología de “Pantalla de Fagos” (Figura 2) propuesta por Smith, para expresar en la cápsida del fago, tan sólo las regiones variables Fab de los anticuerpos responsables su unión al antígeno.

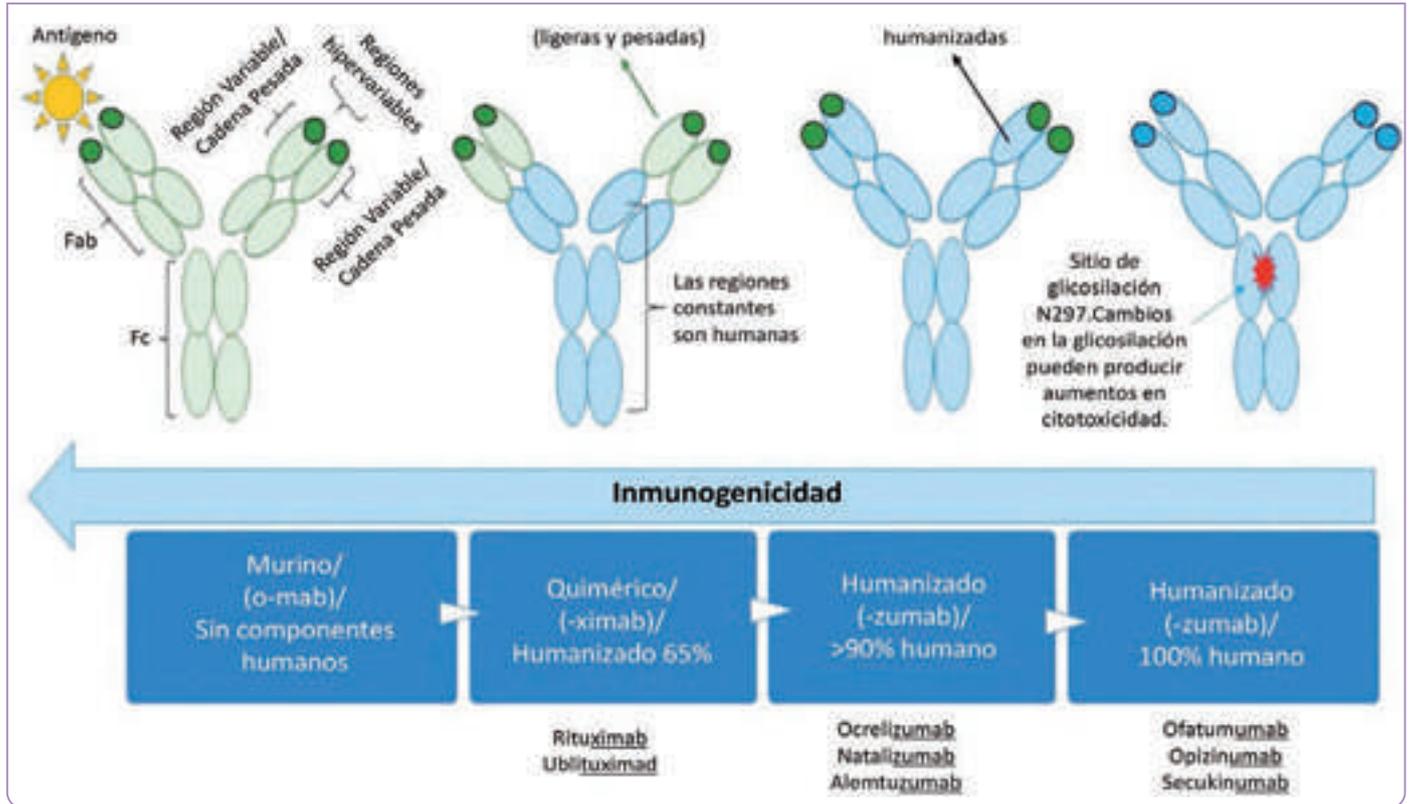
■ **Figura 2.** Evolución dirigida de anticuerpos mediante el método de la pantalla de fagos. Nótese las mejoras en selectividad en generaciones sucesivas de anticuerpos inducidas mediante mutaciones en la región Fab, seguidas de selección por cribado de alto rendimiento. Modificado de Snogerup Linse (2018).



Winter extendió la metodología de “Pantalla de Fagos” propuesta por Smith, para expresar en la cápsida del fago, tan sólo las regiones variables Fab de los anticuerpos responsables su unión al antígeno. Brevemente, insertó sobre el gen III de la cápsida del fago los genes responsables de la secuencia de aminoácidos de las cadenas ligeras y pesadas del fragmento Fab, consiguiendo expresar sobre la cápsida, una Región Complementaria Definida (CDR) completa, y mejorando iterativamente su selectividad para determinados antígenos.

Después de obtener una enorme librería de los fragmentos Fab de anticuerpos aisló los más específicos utilizando su afinidad por el antígeno de interés utilizando un cribado masivo. Brevemente, sometió a evolución dirigida los genes Fab optimizados, volviendo a mutarlos y expresarlos sobre la cápsida de virus, seleccionando iterativamente los nuevos fragmentos Fab más

■ **Figura 3.** Transformación de anticuerpos monoclonales murinos en humanos. Modificado de Vogue y Alvarez (2019).



específicos. Después de tres ciclos de evolución dirigida consiguió enriquecer un millón de veces la especificidad el anticuerpo parental.

Este logro representó el comienzo de una gran revolución en la industria farmacéutica, que comprendió inmediatamente cómo podría producir cantidades industriales de anticuerpos monoclonales humanos sin necesidad de inmunizar animales, ni construir biorreactores de hibridomas. La Figura 3 resume las principales manipulaciones seguidas para transformar un anticuerpo de origen murino en uno completamente humano contra el mismo antígeno, con referencia a los principales anticuerpos monoclonales comercializados contra la EM. Los anticuerpos quiméricos (nombres terminados en -ximab) sustituyen la región Fc de los anticuerpos murinos por regiones Fc de anticuerpos humanos, alcanzando un 65% de humanización. Los anticuerpos humanizados (nombres terminados en -zumab) contienen regiones Fc y parte de la región Fab de los anticuerpos humanos, manteniendo su carácter murino, tan solo en la región de unión al antígeno, y alcanzando el 90% de humanización. Finalmente, la utilización de ratones transgénicos expresando las regiones Fab humanas han permitido la

producción de Mabs completamente humanizados (nombres terminados en -umab).

### Esclerosis Múltiple

La EM es una enfermedad neurológica caracterizada por la presencia de lesiones desmielinizantes, neuroinflamación y daño axonal en el sistema nervioso central. La EM es la enfermedad neurológica más frecuente en adultos jóvenes con prevalencia de casi el doble en mujeres que en varones. Es la causa más frecuente de parálisis en los países desarrollados, siendo casi inexistente en los africanos negros y en las poblaciones indígenas de América y Oceanía. Aunque sus causas no se conocen con precisión, la mayor parte de los autores coinciden en que parece derivarse de un ataque autoinmune de los linfocitos, células T auxiliares y macrófagos del paciente, sobre las vainas de mielina que recubren los axones, disminuyendo progresivamente la velocidad de la transmisión sináptica. Sus síntomas suelen incluir, entre otros, mareos, fatiga, lentitud de reacción, alteraciones sensoriales o motoras, entumecimiento y hormigueos (parestesias), incontinencia, pérdida progresiva de fuerza muscular, dificultades de movilidad y eventualmente, neurodegeneración.

El neurólogo francés Jean-Martin Charcot la describió, ya en siglo XIX, como “Sclérose en plaques disseminés”, una entidad clínica bien diferenciada, con lesiones desmielinizantes en cerebro y médula espinal. Su etiología puede involucrar diversos factores incluyendo (entre otros), infecciones virales (notablemente el virus de Epstein-Barr), tabaquismo y deficiencias en vitamina D, toxinas ambientales o dietéticas y alteraciones características en la microbiota intestinal. Suelen distinguirse diversos tipos de EM; el *Síndrome Clínico Aislado*, con único evento inicial con síntomas neurológicos de trastorno desmielinizante; la *EM Recurrente-Remitente* (EMRR) con episodios periódicos de disfunción neurológica seguidos de recuperación (conocidos como “brotos”); la *EM Secundaria Progresiva* (EMSP) caracterizada por un empeoramiento progresivo de los síntomas después de 10-20 años de EMRR; la *EM Primaria Progresiva* (EMPP), sin “brotos” pero con una progresión gradual de la sintomatología y la *EM Progresiva-Recurrente* (EMPR), que progresa continuamente desde el inicio de la enfermedad con crisis severas periódicas. Los diversos tipos de EM parecen evolucionar por mecanismos fisiopatológicos diferenciados.

### Mecanismos patogénicos de la Esclerosis Múltiple

Los mecanismos que subyacen al desarrollo de la EM no se conocen con precisión. Sin embargo, existen ciertas evidencias que permiten intuir ahora algunos aspectos generales del ataque autoinmune desmielinizante. El hecho de que las lesiones EM acumulen proporciones muy elevadas de linfocitos B y células auxiliares T CD4+, leucocitos y macrófagos sugiere que estas células sanguíneas, y su migración a través de la barrera hematoencefálica (BHE), juega un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad. Particularmente relevante es el gen HLA (Human Leucocyte Antigen), un gen que codifica la producción del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MSC-Major Histocompatibility Complex), la proteína de superficie que permite a los leucocitos distinguir si otra célula, endógena o infectante, pertenece o no al mismo organismo.

Los linfocitos B expresan, sobre su proteína HLA, una proteína denominada RASGPR2. Si este antígeno es reconocido por el receptor de células T (TCR), la interacción conduce a la proliferación de ambas células B y T, en un fenómeno que se conoce como autoproliferación. Estas células B y T atraviesan, por un mecanismo desconocido, la barrera hematoencefálica, originando

RASGPR2 intracerebral. Si las neuronas u otras células cerebrales expresan RASGPR2, las células T que infiltran el cerebro se activan y disparan un ataque autoinmune con liberación de mediadores inflamatorios, incluyendo, entre otras citocinas, el interferón- $\gamma$ . La secreción de citocinas conduce a la activación de células inmunes del cerebro como microglia, astrocitos y macrófagos que degradan las vainas de mielina. Resulta conveniente resaltar aquí, que las proteínas de la mielina (como la proteína básica de mielina y el proteolípido de mielina) presentan además, algunas similitudes importantes con las proteínas de muchos virus y bacterias, por lo que podrían disparar, por sí mismas, el ataque autoinmune de un sistema inmunitario deficiente.

### Anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple

Los linfocitos B y Th, y su migración a través de la barrera hematoencefálica, parecen jugar un papel crucial en el desarrollo de la EM, por lo que la mayor parte de las inmunoterapias con Mabs se han dirigido a su eliminación citotóxica.

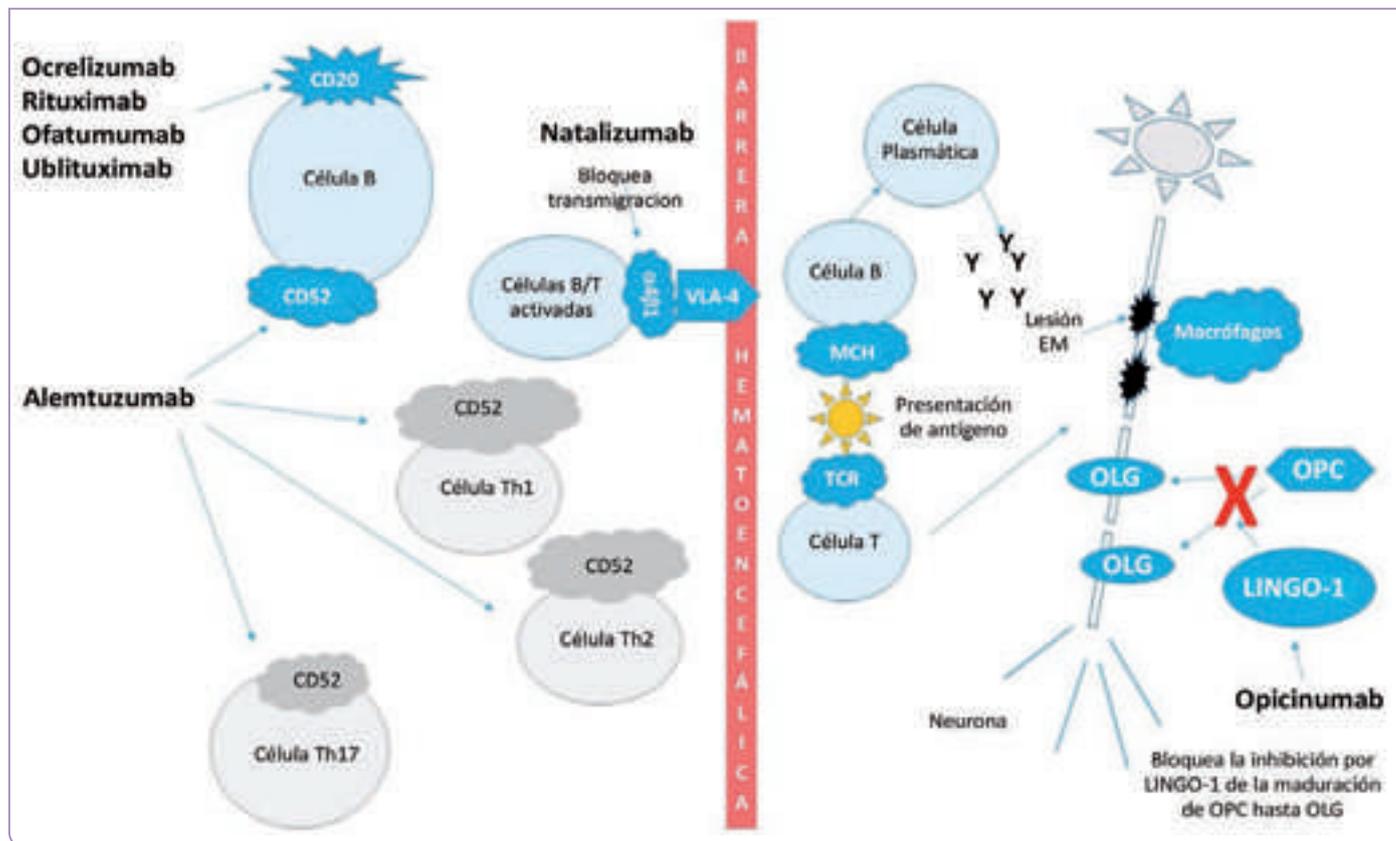
La Figura 4 resume los Mabs disponibles en la actualidad para el tratamiento de la EM y su mecanismo de acción. En su mayor parte se administran por infusión endovenosa, normalmente con cadencia bianual, precedidos de la administración de fármacos antihistamínicos y antiinflamatorios para disminuir las posibles reacciones adversas de la infusión. A continuación se describen, brevemente, las características de los anticuerpos más relevantes utilizados en la actualidad, su mecanismo de acción y sus reacciones adversas más habituales.

#### Natalizumab

Natalizumab fue el primer Mab aprobado por la Agencia Norteamericana de Drogas y Alimentos FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de EM, en noviembre del 2004. Es un anticuerpo recombinante humanizado contra la integrina  $\alpha 4\beta 1$ . Por su unión a esta integrina en linfocitos y monocitos, Natalizumab impide su interacción con la proteína VCAM (Vascular Cell Adhesion Molecule) de las células endoteliales, inhibiendo la transmigración de estas células a través de la BHE.

En el estudio clínico AFFIRM, Natalizumab redujo la frecuencia de recurrencia anual en un 68% y mostró una reducción

■ **Figura 4.** Anticuerpos monoclonales utilizados actualmente en el tratamiento de la EM y sus mecanismos de acción. Ocrelizumab, Rituximab, Ofatumumab y Ublituximab destruyen los linfocitos B que expresan CD20. Alemtuzumab ataca los linfocitos B y células auxiliares Th (T helper cells) que expresan CD52. Natalizumab bloquea la trans migración de estas células a través de la BHE. Opicinumab promueve la producción de oligodendrocitos productores de mielina. CD: Cluster de Diferenciación, Th: Células auxiliares T, LINGO-1: Fragmento rico en leucina y dominio de inmunoglobulina que contiene la proteína-1, OLG; Oligodendrocito, OPC: Célula precursora de oligodendrocitos. Modificado de Vogue y Alvarez (2019).



de 42% en la probabilidad acumulada de discapacidad sostenida en tres meses. Su principal efecto adverso es la aparición de infección cerebral por el virus de John Cunningham, que puede ser prevenido por la detección en sangre de anticuerpos contra el virus.

### Ocrelizumab

Ocrelizumab, aprobado por la FDA en noviembre 2017, es un anticuerpo recombinante citotóxico humanizado que se une a la proteína CD20 de linfocitos circulantes, provocando su disminución drástica, o incluso su desaparición, impidiendo así su contribución a la cascada desmielinizante. Resulta principalmente útil en la EM primaria progresiva, reduciendo su progresión en un 24%. En el estudio clínico OPERA, Ocrelizumab redujo la recurrencia anual un 47%, mostrando disminuciones del 94% en las lesiones desmielinizantes que captan contraste y descensos de hasta el 77% en la aparición de

nuevas lesiones detectables en T2. En la esclerosis primaria progresiva, Ocrezilumab redujo en un 24% la progresión de discapacidad a las doce semanas. Los efectos adversos más comunes incluyen las reacciones adversas a la infusión, por lo que suele recomendarse la premedicación con anti-histamínicos y anti-inflamatorios.

### Rituximab

Rituximab es un Mab quimérico que se une a la proteína CD20 de linfocitos B y induce su muerte celular por apoptosis. Inicialmente recomendado para el tratamiento del linfoma non-hodkin, ha mostrado una eficacia considerable en el tratamiento de la EM. Consigue una depleción del 95% de linfocitos B, sostenida durante 24 semanas. En el estudio clínico HERMES, los pacientes tratados con Rituximab mostraron una reducción del 91% en el número de lesiones que captan contraste a las 24 semanas, descendiendo la frecuencia de

“brotes” en un 20%. Entre sus efectos adversos figuran eventuales reacciones a la infusión, fiebre neutropénica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, sinusitis, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario, y arritmias cardíacas.

### Ofatumumab

Ofatumumab es un Mab completamente humanizado que se une a la proteína CD20 de linfocitos B, induciendo su lisis citotóxica. Está aprobado, desde 2009 por la Agencia de Administración de Drogas y Alimentos (Food and Drug Administration, FDA), para el tratamiento de la leucemia linfática crónica, el linfoma no-hodkin folicular, así como en la artritis reumatoide y esclerosis múltiple, por vía subcutánea. Su epítipo diana está localizado en el bucle pequeño de CD20, cercano a la membrana y a la superficie del linfocito, una localización diferente a los epítipos alcanzados por Rituximab y Ocrelizumab. El estudio clínico MIRROR mostro una reducción del 65% en el total de lesiones captadoras de contraste en T1 MRI, tras la administración subcutánea de este anticuerpo. Sus efectos secundarios incluyen; picores, urticaria, dolores de cabeza, nasofaringitis, hipersensibilidad y dificultades respiratorias.

### Ublituximab

Ublituximab es un nuevo Mab quimérico, modificado en su región glicosilada, con afinidad incrementada para Fcγ y receptores RIIIa linfocíticos, que incrementa su actividad citotóxica anti-CD20. Su tiempo de infusión es tan sólo de 1h-2h, considerablemente más corto que en las otras terapias anti-CD20. Un estudio clínico fase II con once meses de duración, mostró una reducción del 7,67% en el volumen de las lesiones T2 MRI, con desaparición de recurrencias en el 98% de los casos durante los primeros seis meses de tratamiento. Adicionalmente, el 93% de los pacientes no mostraron confirmación de progresión en su discapacidad. Entre sus reacciones adversas se ha relacionado; reacciones moderadas a la infusión, dolores de cabeza, entumecimiento, catarros, náuseas/vómitos y infecciones del tracto respiratorio superior.

### Alentuzumab

Alentuzumab es un anticuerpo humanizado citolítico anti-CD52, que afecta a linfocitos B, monocitos y células auxiliares Th. Se administra intravenosamente en cinco dosis diarias consecutivas de 12 mg/día, y tres dosis iguales diarias consecutivas administradas un año después. Alentuzumab mostró una reducción del 54 % en la tasa de recurrencia anual, sin cambios significativos en la progresión de discapacidad y una reducción del 63% en las lesiones captadoras de contraste y del 17% en lesiones con aumento de T2. Entre sus efectos secundarios destacan el riesgo incrementado de infarto cerebral y daño arterial, el desarrollo de otras enfermedades autoinmunes como tiroiditis, anemia hemolítica autoinmune o el riesgo incrementado de neoplasias de tiroides, melanoma, enfermedades linfoproliferativas e infecciones.

### Opocinumab

Opocinumab es un Mab completamente humanizado dirigido a LINGO-1. Inhibiendo LINGO-1, las células precursoras de oligodendrocitos (OPCs-Oligodendrocyte Precursor Cells), pueden diferenciarse a oligodendrocitos maduros (OLC-Oligodendrocyte Cells) que remielinizan las placas de desmielinización. Opocinumab demostró, en el ensayo clínico RENEW, un aumento de 9.1 ms. en la velocidad de transmisión del impulso nervioso en pacientes con neuritis óptica, aunque no se pudieron demostrar aumentos en remielinización en 24 semanas. El estudio clínico SYNERGY evaluó la utilidad de coadministración de Opocinumab con Interferon-γ, mostrando un incremento de remielinización con Opocinumab en dosis de 10 mg/Kg y 30 mg/Kg. Opocinumab es normalmente bien tolerado, aunque se han destacado reacciones moderadas de hipersensibilidad.

### Conclusiones y perspectivas futuras

Los procedimientos de ingeniería de anticuerpos han contribuido un avance espectacular en todas las inmunoterapias en general, y en los tratamientos de la EM en particular. Han su-

puesto además un gran progreso tecnológico, superando los procedimientos de inmunización animal y la tecnología de híbridomas. A la velocidad de aprobación actual de cuatro productos/año, aproximadamente 70 nuevos Mabs estarán disponibles en 2020, con unas ventas previstas de 125 billones de dólares.

Sin embargo, las terapias de la EM con Mabs no están exentas de limitaciones. La mayor parte de los Mabs tienen una eficacia limitada y pueden presentar reacciones adversas importantes. Aumentos en la especificidad y disminución de efectos secundarios constituyen un abierto campo de mejora en el futuro.

Por otro lado, las inmunoterapias actuales involucran un reducido número de dianas, incluyendo CD20, CD52 y LINGO-1. Un aumento en el número de dianas y en el de células inmunes atacadas podrían mejorar en el futuro los resultados terapéuticos actuales. Todo ello requerirá un conocimiento más

preciso de los mecanismos moleculares que subyacen al ataque autoinmune desmielinizante. Finalmente, la frontera actual más difícil de superar consiste en la remielinización eficaz de las lesiones. Mejoras en este aspecto podrían conducir no sólo a “reducir” o “detener” el progreso de la enfermedad, sino definitivamente, a su curación.

### Agradecimientos

El autor desea expresar su agradecimiento al proyecto MULTITARGET&VIEW-CM (S2017-BMD3688) financiado por la Comunidad de Madrid y a la Real Academia Nacional de Farmacia, sin cuya colaboración no hubiera resultado posible la elaboración de este artículo. También desea agradecer a D. Javier Pérez CSIC, la elaboración profesional de las figuras.



# Sevilla

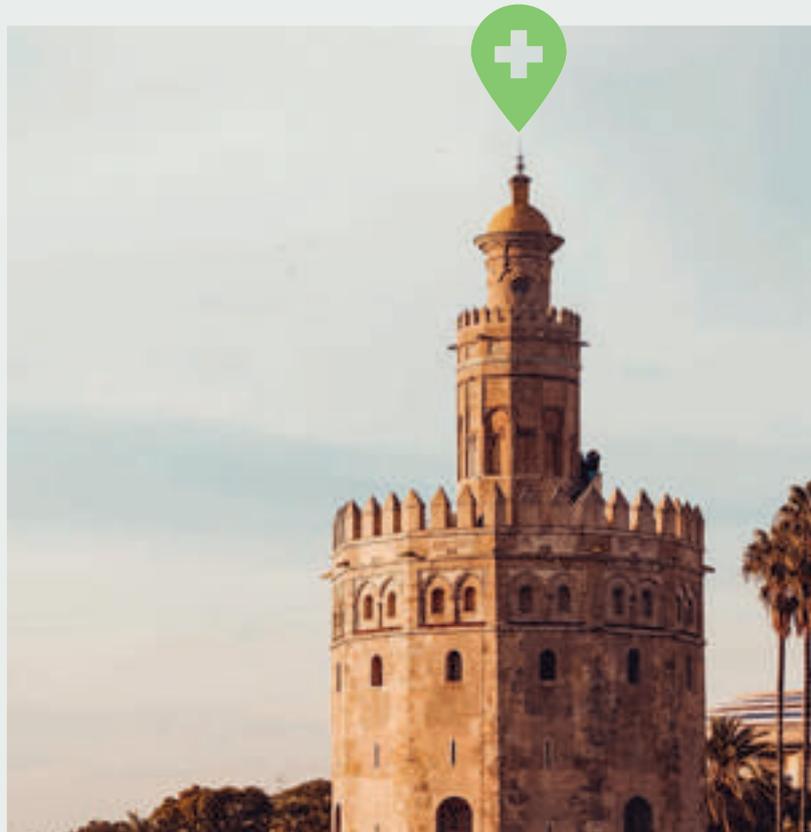
## Capital Mundial de la Farmacia

En septiembre de 2020 Sevilla acoge por primera vez y en la misma sede el **80º Congreso Mundial de la Federación Internacional Farmacéutica** y el **22º Congreso Nacional Farmacéutico**.

En el Palacio de Congresos FIBES II:  
**+5.000** personas  
**+100** países  
**5** días para conocer un interesante contenido científico.

**Inscríbete y reserva tu plaza:**

[www.congresonacionalfarmacéutico.com](http://www.congresonacionalfarmacéutico.com)



## Microbiota, inflamación crónica y envejecimiento

**Marcello Romeo**

Profesor en el Máster de Nutrición Humana en la Universidad de Pavia y colaborador de Nutribiótica

El envejecimiento es un proceso continuo y progresivo que se traduce en una disminución de la función fisiológica en todos los sistemas del organismo.

Estas disminuciones fisiológicas conllevan un aumento de la vulnerabilidad a las infecciones y a las patologías, incrementando drásticamente el riesgo de mortalidad.

En comparación con los sujetos jóvenes, el riesgo de mortalidad entre los ancianos ha aumentado en un cien por cien por ictus y enfermedad pulmonar crónica; en un 90 por ciento, en casos de enfermedades cardíacas, neumonía y gripe, y en un 40 por ciento, por cáncer.

Aunque las etiologías de las enfermedades relacionadas con la edad son bastante diferentes, hay una evidencia significativa que relaciona la inflamación crónica de bajo grado como una de las características biológicas más consistentes, tanto del envejecimiento cronológico como de varias enfermedades o trastornos relacionados con la edad. De hecho, una reciente búsqueda en PubMed de los términos envejecimiento e inflamación dio como resultado casi 10.000 publicaciones en este área, en las que aparecían implicados ambos factores de riesgo en una amplia variedad de enfermedades y trastornos relacionados con casi todos los órganos.

La inflamación crónica, por tanto, representa una de las características biológicas del envejecimiento. Algunos estudios recientes sugieren que la microbiota intestinal puede jugar un papel clave en esta inflamación correlativa a la edad.

De hecho, diversos estudios indican que los ancianos muestran una composición alterada de la microbiota intestinal y las primeras pruebas revelan que esta disbiosis está asociada a una carga inflamatoria importante, caracterizada por la presencia en el torrente circulatorio de específicos marcadores inflamatorios, que son capaces no solamente de causar daño en la mucosa intestinal, desencadenando consecuencias vinculadas a sus funciones fisiológicas (absorción y tránsito intestinal), sino también en otros órganos periféricos: hígado, riñones, corazón, pulmones y cerebro.

Los estudios nos muestran que en el sujeto anciano es posible encontrar una alteración muy significativa de la biodiversidad bacteriana intestinal, con una reducción importante de algunas especies bacterianas con respecto a otras.

Los cambios de la microbiota intestinal en los ancianos pueden derivar de modificaciones en la dieta, cambios en la respuesta inmunitaria, hospitalizaciones, aumento del tiempo de tránsito intestinal y falta de actividad física, infecciones recurrentes y del uso frecuente de antibióticos y otros fármacos.



Este empobrecimiento, en términos de biodiversidad de la microbiota, está correlacionado con alteraciones de la respuesta inmunitaria. Sumada a una carga inflamatoria crónica sistémica de bajo grado, pueden provocar la aparición de, por ejemplo, patologías cardiovasculares y degenerativas, como el Alzheimer o el Parkinson, así como otras alteraciones del humor, como la ansiedad o la depresión.

En particular, se aprecia una reducción significativa, por ejemplo, de bifidobacterias que, según lo que actualmente ha demostrado la investigación científica, están consideradas como bacterias dominantes de la microbiota intestinal humana y, por tanto, unos miembros clave de ella.

Con el envejecimiento, se verifican una serie de modificaciones en diversos sistemas fisiológicos interconectados, entre los cuales está uno de los más importantes, el sistema inmunitario, relacionado estrechamente con nuestra microbiota intestinal.

Las modificaciones que aparecen en este sistema son denominadas inmunosenescencia y pueden definirse como un declive en la función inmunitaria, que conlleva un aumento de la susceptibilidad a las infecciones y un aumento del riesgo de enfermedades inflamatorias crónicas.

La inmunosenescencia se produce en paralelo al *inflammaging*, que supone la aumentada presencia de un estado inflamatorio sistémico crónico de bajo grado, que es típico de la edad avanzada. El *inflammaging* se caracteriza por un aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias (como IL-1beta, IL-6, TNF-alfa, proteína C-reactiva) y por una concentración reducida de las citoquinas antiinflamatorias (como, por ejemplo, IL-10 o IL-1RA).

Una serie de tejidos (ej.: el tejido adiposo o el muscular), órganos (ej.: el cerebro y el hígado), sistemas (ej.: el inmunitario) y ecosistemas (ej.: la microbiota intestinal) del organismo pueden contribuir de diferentes maneras a la aparición y progresivo desarrollo de la *inflammaging*.

En relación con estas evidencias científicas, resulta necesario, incluso antes de que comience el proceso de envejecimiento fi-

siológico, recurrir a una modificación del estilo de vida, así como del perfil nutricional del sujeto adulto.

El objetivo del cambio de hábitos en el sujeto es el de actuar sobre su microbiota con una alimentación muy enriquecida en carbohidratos accesibles a la microbiota (MAC), como la inulina,

los fructooligosacáridos (FOS), los galactooligosacáridos (GOS) y el almidón resistente, que son capaces de desarrollar una plena acción prebiótica y de continuo enriquecimiento de la microbiota.

De hecho, para producir energía para su propio sustento, la microbiota utiliza la fibra, los carbohidratos complejos, que en su gran mayoría no son digeribles por el ser humano.

Además de la celulosa, que esencialmente no es digerida por la microbiota, los otros carbohidratos complejos, llamados MAC (hidratos de carbono accesibles a la microbiota) son digeridos y utilizados para producir energía. Una dieta pobre en MAC determina el consumo, a nivel energético, de moco intestinal, con pérdida de la integridad de la barrera intestinal, menor producción de ácidos grasos de cadena corta y la aparición en la circulación de lipopolisacáridos (LPS), partes de la pared externa de las bacterias Gram-negativas, considerados potentes factores proinflamatorios.

Los productos finales de la fermentación de los MAC son los ácidos grasos de cadena corta (SCFA), en particular el butirato, el propionato y el acetato. Los SCFA, además de suponer una reserva energética suplementaria para el organismo humano, tienen un importante efecto sobre la salud y sus variaciones parecen tener un papel en la génesis de algunas patologías, sobre todo en las enfermedades crónicas ligadas a la inflamación y a la inmunomodulación.

El siguiente paso a llevar a cabo es el de integrar cepas bacterianas probióticas de origen humano, en particular bifidobacterias y lactobacilos, que sean capaces de enriquecer la biodiversidad bacteriana intestinal y de producir sus metabolitos específicos, para conseguir así una buena acción inmunomodulante y antiinflamatoria intestinal y sistémica.

## Para producir energía para su propio sustento, la microbiota utiliza la fibra, los carbohidratos complejos, que en su gran mayoría no son digeribles por el ser humano

# Mapas mentales para la toma de decisiones

**Albert Gasulla**

Director en Gasulla Comunicació.

Asesor en comunicación y marketing en la oficina de farmacia

Las decisiones son la savia de las organizaciones, y es en las reuniones donde se suelen tomar las decisiones más relevantes para la empresa. Sin embargo, muchos ejecutivos se muestran desconcertados – en el mejor de los casos – al describir sus experiencias. Algunos líderes se preguntan abiertamente cómo es posible que dediquen tanto tiempo (de seis a siete horas diarias y a veces más) a algo que les resulta tan improductivo.

En la farmacia, el tiempo destinado a las reuniones es un bien todavía más escaso. Suelen producirse a horas “complicadas” –a mediodía, en otro turno...– con los consiguientes problemas de organización que ello acarrea. Por ello es importante disponer de herramientas que ayuden a optimizar las reuniones. Evidentemente el titular

### En la farmacia, las reuniones suelen producirse a horas “complicadas” -a mediodía, en otro turno...- con los consiguientes problemas de organización

puede tomar decisiones sin contar para nada con los colaboradores, en este caso los consideraríamos empleados puros y duros. Pero si consideramos que el equipo tiene un valor y nos puede ayudar, le dejamos su protagonismo adecuado. En definitiva, aceptamos que es quien está al frente del mostrador y es interesante organizar reuniones participativas.

El problema no es la reunión. Es la falta de preparación para iniciar un proceso de toma de decisiones eficaz y exitoso: Objetivo poco claro, datos relevantes no identificados, criterios para seleccionar la mejor alternativa inexistentes...

Factores críticos que se pasan por alto y que hacen que la decisión se tome por propia intuición, experiencias pasadas o por el grado de dificultad de su puesta en marcha.

Para mejorar la toma de decisiones y evaluar de forma rápida y eficaz toda la información disponible que, en muchos casos, es extensa, tiene diferentes formatos y es no excluyente, debemos seguir un método que nos ayude y nos guíe.

Una forma clásica de toma de decisiones estructura el proceso en una serie de etapas que guían, ayudan a conceptualizar la información disponible y evitan tomar decisiones basadas en la intuición y en la propia experiencia, que en entornos cambiantes puede llevar a conclusiones erróneas (Imagen 1).

No obstante, últimamente ha surgido una nueva herramienta para la toma de decisiones: El mapa mental. Puede ser utilizado como soporte en el proceso anterior o lo puede sustituir completamente. Personas con perfil muy analítico utilizan el mapa mental como soporte, mientras que otras más creativas necesitan trabajar fundamentalmente con el mapa mental, ya que es intuitivo y se organiza de forma exclusivamente visual.



## PROCESO CLÁSICO DE TOMA DE DECISIONES



Imagen 1

## ¿Qué es un mapa mental?

El mapa mental es una aplicación gráfica que permite representar la información de forma sencilla, clara y creativa para que sea fácilmente asimilada y recordada. Es una muy valiosa herramienta de organización de los pensamientos.

## ¿Cómo se crea un mapa mental?

Existen dos formas de crear un mapa mental: a mano o mediante ordenador. Sea cual sea el método, hay que definir al inicio el problema a resolver. Por ejemplo, se quiere planificar una reunión muy importante para el negocio, por lo que debe ser útil, de manera que, a la salida, las líneas de acción sean claras y compartidas por todos. Imagen 2

1. La idea central es la siguiente: Planificación de la reunión.
2. Dibujar una serie de ramas que salen del centro de la idea central. En cada rama hay que escoger una palabra clave que se asocia con el tema. Estos son los principales pensamientos, las ideas básicas de ordenación.
3. Una pauta importante es escribir las palabras clave de forma clara, encima de cada rama principal y secundaria.

Imagen 2



ria o sucesiva. Es esencial escribir únicamente una palabra por rama. A pesar de que parece limitar las asociaciones, en realidad da coherencia y ayuda a que todas las alternativas sean consideradas.

4. La ventaja del mapa, con sus ramas y palabras claves, es que la mente ve una sola palabra y se centra en ella, con lo que genera una multitud de asociaciones importantes para la resolución del problema.
5. Aunque las ramas de un mapa mental representan una estructura jerárquica en forma de árbol, su distribución radial elimina la priorización de conceptos que está implícita en otras formas de organización de la información como son los esquemas o la toma de notas.

### Proceso de creación de un mapa mental en 3 fases que se puede aplicar en un problema

#### 1. Inicio

Dibujar una imagen central estimulante que represente el tema de interés. Debe de estar situada en el centro de la hoja y de ella debe irradiar cada idea que venga a la mente. Hay que dejar que las ideas fluyan rápido durante veinte minutos, aproximadamente.

Trabajar con rapidez libera el cerebro de patrones de pensamiento habituales y fomenta la creatividad. Al principio, pueden parecer absurdas. No obstante, no deben de ser descartadas ya que, a veces, son la clave de otras formas de abordar el problema.

#### 2. Revisión

Se revisa el esquema y se integran ideas. Se crea un nuevo mapa en el que se identifican ramas principales, se clasifican jerárquicas y se encuentran nuevas asociaciones.

#### 3. Final

Utilizar el mapa mental para buscar la solución, la decisión o la comprensión del problema creativo inicial. Esto a veces implica trabajar más sobre el mapa mental, realizando conexiones entre ramas y quizá añadiendo más ramas secundarias.

### ¿Cuáles son las principales ventajas de un mapa mental?

El mapa mental no tiene rival como herramienta que permite al cerebro pensar de forma irradiante. Su propia forma y la manera en que está diseñado trabaja con el cerebro, no contra él, y porque es una manera natural, más clara y más eficaz de utilizar su cerebro, favorece la creatividad y la generación de ideas innovadoras

1. Ofrece una visión global sin perder de vista los detalles.
2. Facilita la orientación, definiendo tanto el punto de partida como la meta deseada.
3. Permite organizar la información (hasta una gran cantidad de datos) en un esquema sencillo.
4. Facilita la toma de decisiones y la solución de problemas, mostrando nuevos caminos para conseguirlo.
5. Resulta fácil de consultar y recordar, porque respeta el funcionamiento natural del cerebro.
6. Facilita la comunicación a terceros de ideas y propuestas.
7. Permite ser más persuasivo en una negociación.

### ¿Por qué resulta tan útil y positivo utilizar mapas mentales?

Porque funcionan igual que el cerebro: no son secuenciales, sino visuales. Su utilización potencia la memoria (se ha demostrado que hasta multiplicando por seis), y en este sentido son muy útiles como método de estudio y para aprobar exámenes y oposiciones.

La planificación a través de mapas mentales incrementa exponencialmente la productividad profesional, en especial cuando se trata de analizar y dar solución a situaciones complejas, en las que tienen importancia distintas consideraciones.

Quiénes marcarán la tendencia en la nueva década serán los individuos que puedan pensar creativamente para resolver problemas, encontrar soluciones, añadir valor y permitir la innovación.

Podemos encontrar lo que necesitamos saber cuándo necesitamos saberlo. Ya no necesitamos gestores de información, necesitamos aprender a gestionar mejor a los gestores del conocimiento.

Imagen 3



### ¿Puede sernos útil en la farmacia?

En la primera visita que realizamos a una farmacia y para romper el hielo con el titular, siempre le decimos: “Verdad que cada vez tenéis más tiempo para gestionar, menos trabajo de tipo burocrático con la Administración, más tiempo para formaros...”. La cara del titular suele transformarse y rápidamente esboza una sonrisa cuando se da cuenta de que es una ironía. Dicen que el humor es la mejor vacuna ante las situaciones que se ven como difíciles.

La realidad es que el tiempo es un bien escaso y cualquier herramienta que nos ayude a gestionar el equipo, planificar las campañas, aportar creatividad al negocio, sumar, buscar nuevos nichos de mercado... debe ser bienvenida.

Pongamos un pequeño ejemplo de cómo aplicar un mapa de ideas a la campaña de solares. Imagen 3. Pongamos los elementos principales:

Análisis previo, los resultados del año anterior, el stock que tenemos.

En base a todo el historial, fijaremos unos objetivos y unos laboratorios a negociar.



Fijaremos la logística necesaria: Qué material de PLV tenemos y cuál crearemos, quién será el responsable, cuáles son las fechas clave, qué gadgets ofreceremos.

Finalmente, analizaremos la argumentación de las ventas cruzadas, sean directas o por asociación en el momento de consumo. Evidentemente, aquí contaremos con la implicación de todo el equipo.

Si desea profundizar más en la temática, le sugerimos el libro “Mapas mentales para la empresa” de Tony Buzan.



Feria de Madrid • 10, 11 y 12 de marzo • Pabellones 1, 3 y 5

## REPORTAJE

# Cuenta atrás para Infarma Madrid 2020

Eva Fariña  
Periodista

La cuenta atrás para Infarma Madrid 2020 ya ha comenzado. Entre el 10 y el 12 de marzo se celebra en el Recinto Ferial de Ifema de Madrid una nueva edición del Congreso Europeo de Oficina de Farmacia y Salón de Medicamentos y Parafarmacia, que este año acogerá a unos 400 laboratorios y compañías en tres pabellones habilitados que ocupan una superficie de exposición de 35.000 metros cuadrados.

Los organizadores, los Colegios Oficiales de Farmacéuticos (COF) de Madrid y Barcelona, esperan que la audiencia profesional supere los 30.000 visitantes, con la asistencia de unos 3.000 congresistas inscritos. Los expositores presentarán cerca de 1.200 marcas de productos y servicios relacionados con la oficina de farmacia.

Los sectores de exposición con más presencia en el Salón serán la dermofarmacia, la parafarmacia, los complementos alimenticios, los productos sanitarios, los medicamentos no sujetos a prescripción médica, los genéricos, la comercialización y la distribución, la Pediatría, la Ortopedia y la Óptica.

**Los organizadores esperan que la audiencia profesional supere los 30.000 visitantes, con la asistencia de unos 3.000 congresistas inscritos**

### Temas de actualidad e interés

Luis González Díez, presidente del COF de Madrid, destaca la actualidad de los temas elegidos en el programa científico,

que se puede consultar en la página web [www.infarma.es](http://www.infarma.es). “La labor de las Vocalías de la Junta de Gobierno del Colegio de Farmacéuticos es enorme, y sus responsables se encargan de elegir los temas que trataremos en Infarma: Dermofarmacia, Óptica, Or-

topedia, Formulación, Industria, Salud Pública, Adjuntos, Hospitales, Análisis, Docencia y Plantas. Los vocales organizan las mesas en función de las áreas en las que se haya producido mayor innovación, y el trabajo en equipo es fundamental”.

En Infarma Madrid 2020 habrá dos temas de máxima actualidad: el desabastecimiento y la deshabituación tabáquica, que se analizarán “a fondo” desde la perspectiva del profesional de la farmacia. “El farmacéutico de la oficina de farmacia tiene mucho interés en conocer los últimos avances que se han producido en el sector farmacéutico, e Infarma es una gran ocasión para ponerse al día respecto a los últimos proyectos relacionados con el ámbito inmobiliario (robots) y todos aquellos temas relacionados con la oficina de farmacia”, comenta el presidente del COFM.

## En Infarma Madrid 2020 habrá dos temas de máxima actualidad: el desabastecimiento y la deshabituación tabáquica

### Desabastecimiento

Desde que comenzó 2020, prácticamente todos los días algún portavoz del Colegio de Farmacéuticos de Madrid ha participado en algún programa de radio, de televisión o, en general, en un medio de comunicación para hablar de los problemas en el suministro de medicamentos. “La clave del desabastecimiento está en el precio actual del medicamento, que ahora mismo entiendo que es simbólico. El laboratorio que fabrica un fármaco lo lleva al país donde económicamente le resulta más rentable. El tratamiento completo de un paciente polimedcado crónico sin copago, sin acudir a la Seguridad Social, cuesta 3,65 euros. Es un ejemplo demoledor”, dice Luis González.



## MÉDICOS Y FARMACÉUTICOS HABLARÁN DE INDICACIÓN FARMACÉUTICA

### Luis Panadero: “Algunos síntomas menores se pueden resolver desde la farmacia comunitaria con el consenso de todos”

Infarma presentará entre el 10 y el 12 de marzo las principales novedades que se han producido en todas las modalidades del ejercicio del farmacéutico. Las diferentes vocalías de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de Madrid y Barcelona, a través del Comité Científico de Infarma, son los responsables de plantear los temas y organizar las mesas de debate con todas las modalidades de ejercicio: Ortopedia, Dermofarmacia, Análisis Clínicos, Farmacia Hospitalaria, Distribución, Industria, y, por supuesto, Farmacia Comunitaria. “En la parte congresual de Infarma siempre hay un tema de interés para cada uno de los congresistas, asegura Luis Panadero, vicepresidente tercero del COF de Madrid y director científico de Infarma Madrid 2020.



#### Protocolos de indicación farmacéutica

En la mesa redonda dedicada a los protocolos de indicación farmacéutica intercambiarán ideas y experiencias tanto farmacéuticos como médicos. “Queremos que también intervenga alguien de la Administración relacionado con la Atención Primaria”, comenta el responsable del programa científico. “Algunos síntomas menores se pueden resolver por medio de un protocolo desde la farmacia comunitaria con el consenso de todas las partes implicadas. Esto supondría

un amplio beneficio para el paciente, así como ahorro de tiempo y de costes para el sistema”.

“El hecho de que nos podamos poner de acuerdo en que determinadas patologías menores puedan ser derivadas directamente a la farmacia supondría un gran ahorro económico para el sistema y también un ahorro de tiempo vital para los centros de salud. De esta forma, el médico y la enfermera pueden dedicar más tiempo a otros pacientes. Los protocolos de indicación farmacéutica para síntomas menores bien diseñados, con el consenso de todos, pueden solucionar problemas y suponer grandes beneficios para el ciudadano. Me gustaría que los representantes de la Administración recibieran este mensaje. En Europa ya tenemos muchos ejemplos de buen funcionamiento”, manifiesta Luis Panadero.

Otra de las mesas redondas estará dedicada a la farmacia rural, “una cuestión que no tiene la visibilidad suficiente”, dice Luis Panadero. “Queremos destacar el papel de la farmacia como elemento integrador de esa España vaciada de la que tanto se habla ahora. Muchos pueblos de 100 o 200 habitantes no tienen médico, el panadero va en una furgoneta, pero sí disponen de oficina de farmacia. Más allá de ser un servicio sanitario, la farmacia tiene un papel integrador y vertebrador en la España despoblada”.

#### Liderazgo femenino empresarial

“¿Cómo sacar todo el poder que llevamos dentro?” es el título de la mesa redonda dedicada al liderazgo femenino empresarial. “Somos una profesión con una mayoría aplastante de mujeres, algo que ocurre de forma histórica. Hay más mujeres como titulares, como adjuntas, como profesionales en un hospital, en un laboratorio de análisis clínicos, en la industria, en la distribución, etc. Creo que es interesante ver la evolución del papel de la mujer y conocer qué problemas tiene en la actualidad, por ejemplo, en la gestión de equipos”.

El programa de Infarma contiene más temas de actualidad e interés para el sector, como la farmacia militar o el tráfico ilícito de medicamentos, así como otras cuestiones de interés para los asistentes, como las consecuencias que acarrearán el Brexit en la farmacia española, la visión del farmacéutico como un ‘influencer’ o la humanización. Por supuesto, también se analizarán las principales novedades farmacológicas, como las terapias CAR-T o los nuevos medicamentos para el VIH.

A diferencia de otras ediciones, los contenidos no se organizan en itinerarios ni tampoco se solaparán, por lo que todos los asistentes y congresistas tendrán la posibilidad de participar en todas las conferencias y mesas redondas programadas.

Infarma Madrid 2020 también es un espacio empresarial para promover las relaciones profesionales y exponer las últimas novedades de uno de los sectores más innovadores de la economía. Además, es una plataforma para avanzar las tendencias de futuro del sector.

El presidente asegura que no le preocupan los medicamentos que tienen genérico: “La población confía mucho en su farmacéutico, y tenemos la posibilidad de sustituir la marca por el genérico. El problema se produce por el desabastecimiento de un medicamento de marca sin genérico, porque no podemos hacer nada, salvo explicar al paciente cuáles son los motivos de la falta de su medicamento y avisarle cuando llegue”.

### Farmacia rural en la España vaciada

La Red de Oficinas de Farmacia de la Comunidad de Madrid cuenta con cerca de 2.900 farmacias distribuidas en los grandes núcleos urbanos, pero también en los pequeños municipios, como explica el presidente: “Si queremos mantener nuestro modelo actual, tenemos que pensar en las farmacias rurales y también en las que están en municipios con poca población. Cuando hablamos de la España vaciada, el único servicio digno que tienen las 200 personas que viven en un municipio es el de la oficina de farmacia: mañana, tarde y noche. Los grandes comercios, los bancos o los colegios ya han desaparecido, y apenas quedan ambulatorios. Del ámbito sanitario, la única persona disponible todos los días es la farmacéutica. Y lo digo en femenino a conciencia, porque más del 70 por ciento de las profesionales son mujeres, que generalmente están solas y asumen las guardias y los servicios de Urgencias”.

“Cuando acabé la carrera nunca pensé que habría farmacias subvencionadas o de viabilidad económica comprometida que necesitan ayuda de las Administraciones Públicas. La oficina de Farmacia, aparte de ser un establecimiento sanitario, también es una empresa que paga sus impuestos, contrata empleados, etc. Por tanto, la farmacéutica titular tiene que estar al día en cuestiones de contrataciones de personal, pago de nóminas, etc. Cualquier farmacia tiene una serie de gastos fijos, se dispense mucho o poco, y le afecta el precio de los medicamentos”.

### Deshabitación tabáquica

Este Infarma es el primero que se celebra después de la aprobación de la financiación por parte del Sistema Nacional de Salud de los fármacos para la deshabitación tabáquica. “Los pacientes que de verdad tienen interés en dejar de fumar recibirán ayuda por parte de la Administración pública. El médico

## ‘INFARMA 2020’, DECLARADO DE INTERÉS SANITARIO

### Es un estímulo más para consolidar Infarma como la cita que más valor aporta a los profesionales y empresas participantes

La edición 2020 de Infarma tiene como novedad el reconocimiento de interés sanitario concedido por el Ministerio de Sanidad en virtud del valor de los objetivos del Congreso Europeo de Oficina de Farmacia y Salón de Medicamentos y Parafarmacia, y los contenidos de su programa científico. Desde el Comité Organizador de Infarma Madrid 2020 se ha mostrado la satisfacción de esta concesión, que supone “un estímulo más para consolidar Infarma como la cita que más valor aporta a los profesionales y empresas participantes”.

Aparte del contenido del programa científico, en los tres pabellones habilitados del madrileño recinto ferial de Ifema se celebrarán actividades como #InfarmaInnova, Exponews o Iniciativas de éxito. El objetivo es conseguir la continuidad respecto a ediciones anteriores y potenciar áreas de trabajo específicas para su utilización por parte de los profesionales y congresistas, incluido un espacio para la presentación de pósters científicos.

Otra de las novedades de este año es la incorporación de Infarma a la red de ferias farmacéuticas de CloserStill Media, una compañía británica organizadora de congresos en todo el mundo. Con sede en Londres, esta firma ha anunciado la adquisición de una participación mayoritaria de la empresa española Interlialia, que coorganiza Infarma para el sector farmacéutico español, junto con los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de Madrid y Barcelona.

Daniel Sarto, director del Salón Infarma, explica el gran trabajo y esfuerzo que se realiza cada año para que esta cita congresual sea un éxito de convocatoria y participación. “La fidelidad mostrada por los expositores y su nivel de satisfacción son el mejor aval de este formato de Congreso y Salón que, gracias a la organización conjunta de los Colegios de Farmacéuticos de Barcelona y Madrid, se ha convertido en referente de eficacia y rentabilidad tanto en España como en el resto de Europa”.



evaluará al paciente y le hará la correspondiente receta para que vaya a la farmacia. Estoy deseando que nos pregunten cómo les podemos ayudar tanto para la toma del tratamiento como para el resto del proceso del cese tabáquico. El farmacéutico tiene una labor destacada para ofrecer consejo sobre la necesidad de mantener unos hábitos de vida saludables”, comenta Luis González.

El COF de Madrid ha elaborado un póster, que ha repartido en las oficinas, para explicar las ventajas que se producen entre las 24 y las 72 horas posteriores a dejar de fumar. “El organismo lo agradece en poco tiempo, y lo digo por experiencia. Yo fumaba entre dos y tres paquetes diarios de Ducados hace exactamente 20 años. Estoy convencido de que sigo aquí porque dejé de fumar”.

### Docencia y recertificación

Otro tema destacado por Luis González es el de la docencia y la recertificación, que también tendrá su tiempo en el congreso

de Madrid. “Estoy orgulloso porque somos el primer colegio que estamos desarrollando este servicio de recertificación que solo pueden ofrecer también las universidades y las sociedades científicas”.

### Infarma Solidaria

Asimismo, este año se celebrará una nueva edición de Infarma Solidaria, que tiene entre sus objetivos la promoción de un programa de actividades que incidirá en la necesidad de volcar esfuerzos conjuntos para recaudar fondos en torno a una causa humanitaria. El presidente del Colegio de Farmacéuticos de Madrid recalca que se siente “muy

orgulloso” de la labor que desarrollan Farmacéuticos Mundi, Farmacéuticos sin Fronteras o Farmacéuticos en Acción. “Los farmacéuticos sabemos ser solidarios con todas las personas que lo necesitan. Lo somos diariamente en la oficina de farmacia. No conozco ningún paciente que por cualquier motivo se haya marchado de la farmacia sin su medicación, sobre todo por un tema económico”.

## Otro tema destacado es el de la docencia y la recertificación, que también tendrá su tiempo en el congreso de Madrid

# Solidaridad empieza por



Envía un SMS al  
**28014**  
con la palabra  
**MANOSUNIDAS**

Estarás donando  
**1,20€**  
para combatir  
el hambre y  
la pobreza en  
el mundo

**S** *eamos* **M** *ás* **S** *olidarios*



# Los farmacéuticos formamos parte esencial del dique de contención de la sociedad contra la vulnerabilidad

**Antonio Mingorance**

Presidente del Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CACOF)

Texto: Laura C. Villagrasa

Fotos: CACOF

Antonio Mingorance ocupa la presidencia del Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CACOF) desde 2012, año en el que se convocó la primera subasta. Desde su amplia experiencia, en esta entrevista explica a los lectores de Aula de la Farmacia qué han supuesto las subastas para los profesionales farmacéuticos y, sobre todo, para los pacientes. Mingorance pone énfasis en la utilidad y fiabilidad de la farmacia española, destacando la importancia de las competencias propias de los profesionales farmacéuticos en el sistema sanitario. Además, reconoce el alto nivel de conocimientos científico-técnico de la farmacia andaluza, especialmente en el área asistencial.

**¿Cuál es el papel del farmacéutico en el sistema sanitario?**

Los farmacéuticos tenemos clarísimo que nuestra funcionalidad es doble: somos garantes de la accesibilidad social al medicamento, y profesionales especializados en ámbitos concretos del cuidado de la salud. La evolución sociodemográfica y las tendencias macroeconómicas dicen de manera incuestionable que no contar con los farmacéuticos en el objetivo estratégico de todo sistema sanitario, que es obtener resultados en salud, sería irresponsable y, en cierto sentido, negligente. Porque la Administración tiene un compromiso de rendición de cuentas hacia los administrados, la ciudadanía, en el que se incluye la búsqueda de la mejor eficiencia posible con los recursos existentes, entre ellos las farmacias de cada pueblo y de cada barrio.

**Pedimos a los políticos que nos vean como un agente dinamizador del ecosistema de salud, como una inversión que reporta retornos garantizados, especialmente en el ámbito asistencial**

**¿Cuáles son los principales retos a los que se enfrentará la farmacia andaluza en 2020?**

Sin duda, intensificar nuestros esfuerzos en seguir demostrando, con hechos ante la ciudadanía y la Administración, que somos útiles y fiables, que formamos parte esencial del dique de contención de la sociedad contra la vulnerabilidad, los determinantes sociales que condicionan la salud y la sostenibilidad de las cuentas públicas. Para afrontar ese reto, estamos desplegando desde las instituciones colegiales todo un catálogo de servicios y proyectos que hacen visible, precisamente, desde nuestra propuesta de valor de utilidad social y fiabilidad institucional, que los farmacéuticos somos profesionales sanitarios con competencias propias muy importantes.

**¿Qué les piden a los políticos desde el CACOF en materia de Sanidad y farmacia?**

Que dejen de mirarnos como una fuente de gasto. Un gasto que, por cierto, no generamos nosotros, aunque seamos un actor clave en su gestión, y nos vean como un agente dinamizador del ecosistema de salud, como una inversión que reporta al sistema retornos garantizados, especialmente en el ámbito asistencial, en resultados en salud, no solo en el aspecto económico.

**¿Qué supuso la entrada en vigor de las subastas andaluzas para los profesionales farmacéuticos?**



En clave estrictamente asistencial, supuso una agresión a nuestra legítima competencia en el manejo de las situaciones especiales a las que algunos de nuestros pacientes se enfrentan, relacionadas con excipientes o isoaparancia, tan importantes en el ámbito de la adherencia. La Administración nos dejó sin nuestra prerrogativa de sustitución, dentro de un mismo principio activo, de una presentación por otra. Por supuesto, las subastas también supusieron un perjuicio económico importante para las farmacias, porque quedaron sin capacidad para gestionar stocks con diferentes proveedores que pudieran trabajar con un mismo principio activo, y nunca me cansaré de repetir

que la farmacia no puede desplegar su dimensión asistencial, de servicio sanitario, si no es viable económicamente. Asimismo, las roturas ocasionales de suministro y los cambios de apariencia en los envases erosionaron tremendamente la confianza entre pacientes, farmacéuticos y Administración sanitaria, porque se generaron incertidumbres en un asunto que hasta ahora había sido intocable: la calidad de la accesibilidad social al medicamento.

**¿Cuáles son, desde su punto de vista, las consecuencias de las subastas para el paciente?**

Hay que decir que, en buena medida, gracias a la profesionalidad de los farmacéuticos andaluces, las consecuencias indeseables de las subastas para la salud de los pacientes han sido leves, dentro de lo que cabe, más relacionadas con la desconfianza generada hacia la decisión de ofrecer un solo medicamento por razones estrictamente economicistas que por riesgos para la salud, ya que

todos los medicamentos de las subastas están autorizados por el Ministerio de Sanidad. Han sido años de pedagogía incansable de los farmacéuticos con los pacientes, especialmente con aquellos más vulnerables, para que mantuviesen la pauta de tratamiento prescrita por el médico, aunque les cambiaran el fabricante del medicamento en función de quién resultase adjudicatario de la licitación o de las incidencias en el suministro.

**Desde los colegios de Andalucía ponen énfasis en el acompañamiento de la farmacia a la población, ¿tienen previstas próximas campañas de salud?**

Los colegios de Andalucía no tenemos una agenda propia en este sentido: nuestra agenda es, precisamente, la de las prioridades de la población. De ahí que nuestro compromiso firme sea, como usted plantea en la pregunta, acompañar tanto a las personas y a las familias como al movimiento asociativo de pacientes en las necesidades que nos especifiquen, como es el caso de diversas campañas e iniciativas puestas en marcha en colaboración con diferentes colectivos e instituciones y también las que, por nuestra parte, seamos capaces de detectar.

### **¿Qué balance hace la campaña de salud mental 'Cuéntame tú'?**

Esta iniciativa es un ejemplo de los magníficos resultados que aparecen cuando los diferentes actores implicados en el proceso terapéutico dan su lugar propio al farmacéutico. El mundo de la salud mental es, muy mayoritariamente, complejo y crónico desde el punto de vista clínico. A eso hay que añadirle la discriminación que estos pacientes todavía sufren en su vida social y laboral, en ocasiones con efectos devastadores para la evolución positiva de su enfermedad. Los farmacéuticos contamos con una herramienta de importancia crítica en este contexto: sabemos manejar esos medicamentos y todo su entorno de interacciones y contraindicaciones y, además, a ese conocimiento científico añadimos el valor de un intangible importantísimo, la confianza en el trato con nuestros pacientes.

### **¿Qué servicios del CACOF destacaría por su utilidad para el farmacéutico?**

Indudablemente, AxónFarma, nuestra herramienta TIC de ayuda al desarrollo de la farmacia asistencial, que cuenta con dos puntos de anclaje en la realidad muy potentes: la relación de cada farmacéutico con sus pacientes y la implantación de servicios profesionales.

### **A nivel formativo, ¿cómo están los farmacéuticos?, ¿qué necesidades tienen?**

## **La entrada en vigor de las subastas supuso una agresión a nuestra legítima competencia en el manejo de las situaciones especiales a las que algunos de nuestros pacientes se enfrentan, relacionadas con excipientes o isoapariencia**

## **Se puede afirmar, sin duda, que el nivel de conocimientos científico-técnicos de las farmacias andaluzas es muy alto**

Nuestra red de farmacias posee una característica que desafía a la uniformidad: cada farmacia es independiente y cada farmacéutico titular la dirige como quiere de la mano de su equipo. Esto no es un problema, es un valor, porque esa diversidad es una riqueza de la profesión. Aun así, de manera general se

puede afirmar, sin duda, que el nivel de conocimientos científico-técnico de las farmacias andaluzas es muy alto y, en buena medida, excelente, especialmente en las áreas asistenciales en las que cada farmacéutico ha decidido especializarse, ya sea el seguimiento farmacoterapéutico de la cronicidad, la pauta nutricional de personas frágiles o la monitorización de ciertos indicadores de riesgo cardiovascular.

### **¿Cómo ayudan desde el CACOF al farmacéutico en materia de formación?**

En el CACOF procuramos primero escuchar y, después, actuar. Esto es, nuestros programas de formación no responden a ocurrencias de nadie, sino que proceden de las necesidades expresadas por los colegiados en aspectos como los ya citados anteriormente y de aquellas que, si bien es posible que no hayan sido verbalizadas, sí las ha detectado el CACOF, porque una de las obligaciones de las instituciones colegiales es, precisamente, observar el entorno y actuar en consecuencia con capacidad de anticipación, buscando lo mejor para los profesionales.

### **¿Puede adelantar alguna novedad sobre las próximas Jornadas Farmacéuticas Andaluzas?**

Estamos trabajando en ello, pero no puedo concretar demasiado por respeto a mis compañeros y compañeras que, desde los comités científico y organizador, están ahora analizando posibles contenidos del programa, que aún no está definido. Pero puedo avanzar sin temor a equivocarme que la tecnología al servicio de la farmacia y la farmacia al servicio de la sociedad van a ser protagonistas importantes en esas Jornadas.

# Teresa & el muñeco más bonito del mundo.

Este es un Baby Pelón de Juegaterapia, con un pañuelo diseñado en exclusiva por Teresa. ¿Sabes por qué los Baby Pelones son los muñecos más bonitos del mundo? Porque en Juegaterapia destinamos sus beneficios a la investigación contra el cáncer infantil y a otros proyectos preciosos de nuestra fundación. Así cada vez que compres Baby Pelones estarás comprando felicidad.

[www.juegaterapia.org](http://www.juegaterapia.org)  
#BabyPelonesJT



De venta en  
El Corte Inglés,  
Juguettos  
Toys R'Us  
y Amazon.es.





### Identifican genes específicos relacionados con el consumo elevado de alcohol

Una nueva investigación internacional liderada por la Universidad de Liverpool (Reino Unido), ha identificado genes asociados con una alta ingesta de alcohol, según publican sus autores en la revista 'Science Advances'. En un esfuerzo por identificar los genes específicos responsables de los altos niveles de consumo de alcohol, un equipo de investigadores internacionales, dirigido por el doctor Andrew Thompson y el profesor Sir Munir Pirmohamed de la Universidad de Liverpool, realizó un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) utilizando el Biobanco del Reino Unido para identificar los genes responsables. Este método busca pequeñas variaciones en el ADN (genoma), polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). Cada persona lleva muchos millones de SNP, pero si un SNP en particular ocurre con más frecuencia en personas con una condición particular que en personas sin la condición, puede sugerir la razón subyacente de la diferencia que predispone al consumo elevado de alcohol.

### Desarrollan un nuevo vendaje que ayuda a detener el sangrado sin adherirse a la herida



Investigadores de la Escuela Politécnica Federal de Zúrich (Suiza) y de la Universidad Nacional de Singapur han desarrollado un nuevo vendaje que, tal y como han publicado en la revista 'Nature Communications', ayuda a detener el sangrado sin adherirse a la herida. En concreto, en el trabajo los expertos usaron una gasa de algodón convencional y la recubrieron con su nuevo material, una mezcla de nanofibras de silicona y carbono, demostrando en pruebas de laboratorio que la sangre en contacto con la gasa recubierta coagula en solo unos minutos. Asimismo, los científicos demostraron que la gasa recubierta tiene un efecto antibacteriano, ya que las bacterias tienen problemas para adherirse a su superficie. Además, las pruebas en animales demostraron la efectividad del nuevo vendaje.

## El magnesio se asocia a menor riesgo de enfermedad coronaria en mujeres posmenopáusicas

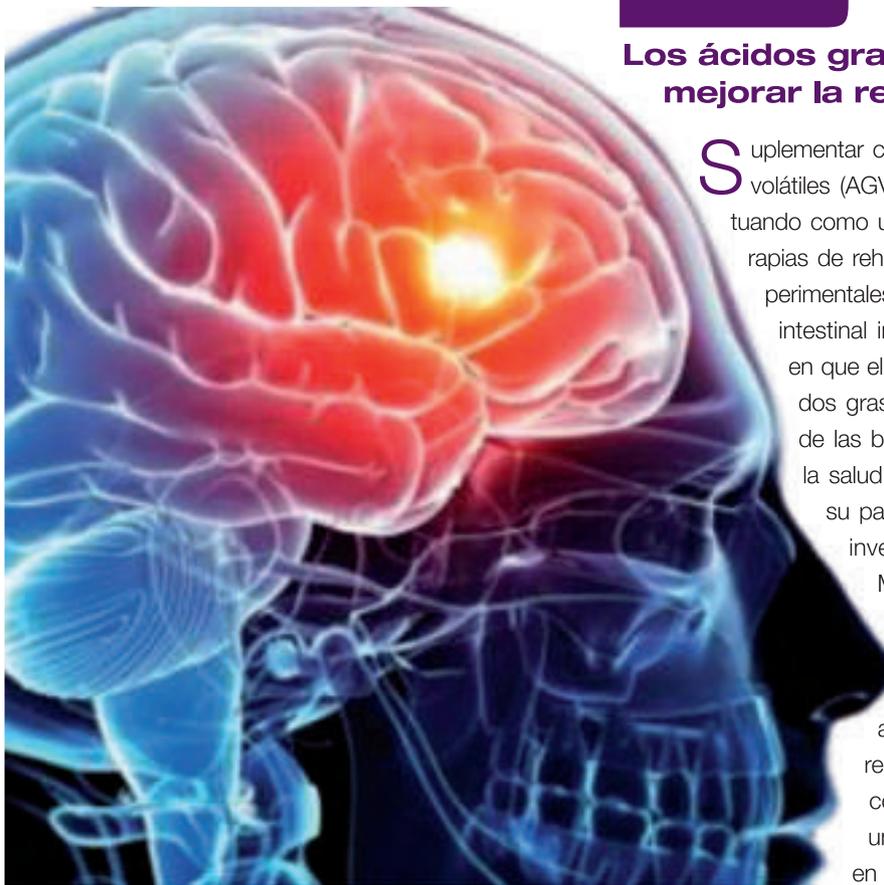
Las mujeres posmenopáusicas representan la carga poblacional más alta de enfermedad cardiovascular, incluida la muerte cardíaca súbita, sin embargo esta tendencia podría revertirse con un suplemento de magnesio en la dieta, ya que según muestra un nuevo estudio prospectivo, basado en datos de Women's Health Initiative en Estados Unidos, su consumo reduce el riesgo de enfermedad coronaria mortal en mujeres. En el estudio, que se publica en 'Journal of Women's Health', los datos revelaron que una mayor ingesta de magnesio se asoció con una reducción de riesgo estadísticamente significativa en la enfermedad coronaria mortal y una reducción en el riesgo de muerte súbita cardíaca. Por cada aumento en la ingesta



de magnesio, hubo una reducción del riesgo estadísticamente significativa, después del ajuste se observó un aumento del 7 por ciento para enfermedad coronaria mortal fatal, y 18 por ciento de reducción del riesgo de muerte súbita cardíaca. Asimismo, en el análisis del cuartil ajustado por edad, las mujeres con la ingesta de magnesio más baja (189 mg / día) tuvieron el mayor riesgo de enfermedad coronaria mortal y muerte cardíaca súbita.

## Los ácidos grasos de cadena corta pueden mejorar la recuperación tras un ictus

Suplementar con ácidos grasos de cadena corta o ácidos grasos volátiles (AGV) puede mejorar la recuperación tras un ictus, actuando como un tratamiento no invasivo complementario a las terapias de rehabilitación, según una investigación en modelos experimentales publicada en la revista 'JNeurosci'. El microbioma intestinal influye en la salud del cerebro, incluyendo la forma en que el cerebro se recupera de un infarto cerebral. Los ácidos grasos de cadena corta, un producto de fermentación de las bacterias del intestino, son un componente clave de la salud intestinal, pero hasta ahora no se había explorado su papel en la recuperación tras un ictus. Por ello, estos investigadores de la Ludwig Maximilian University de Múnich (Alemania) añadieron ácidos grasos de cadena corta al agua de un modelo experimental durante cuatro semanas antes de inducir un derrame cerebral. Los individuos que bebieron el agua con ácidos grasos experimentaron una mejor recuperación en comparación con los individuos de control, incluyendo una reducción del daño motor y un aumento del crecimiento de la columna vertebral en las dendritas, una estructura de memoria crucial.





### Las manzanas mantienen el colesterol en niveles adecuados y combaten el riesgo cardiovascular

Comer dos manzanas al día ayuda a mantener el colesterol bajo y a combatir el riesgo de enfermedades cardíacas, según un estudio un equipo de científicos dirigido por la Universidad de Reading en colaboración con el Instituto Fondazione Edmund Mach (FEM), Italia, que viene a confirmar unos de los beneficios de esta fruta. El estudio, que fue publicado en la revista médica 'The American Journal of Clinical Nutrition', descubrió que comer manzanas que eran ricas en fibra y compuestos llamados polifenoles reducía la cantidad de colesterol total y LDL y los marcadores mejorados asociados con la salud de los vasos sanguíneos en los participantes que habían aumentado ligeramente los niveles de colesterol en la sangre. Este último estudio muestra que el impacto de un cambio en la dieta fácil de implementar podría tener un impacto importante en las medidas clave de riesgo de enfermedad cardíaca. Un interés particular en este estudio es cómo las dos manzanas enteras, en lugar de una bebida de zumo de manzana con azúcar y calorías, han tenido un efecto significativo en los marcadores de salud cardíaca de los participantes.

### La contaminación del aire también perjudica al corazón

Una nueva investigación de la Universidad de Manchester (Reino Unido) muestra que el conocimiento que tenemos sobre cómo la contaminación daña los corazones de las especies marinas se puede aplicar a los humanos, ya que los mecanismos subyacentes son similares, según publican en la revista 'The Journal of Physiology'. En otras palabras, el conocimiento obtenido del ecosistema marino podría ayudar a proteger el clima y la salud de nuestro planeta, al tiempo que ayuda a la salud humana. Una buena parte de las muertes por enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular son atribuibles a la contaminación del aire, específicamente debido a partículas (PM) o pequeñas partículas en el aire que causan problemas de salud. PM2.5 es uno de los PM más finos y peligrosos. Los investigadores de este estudio analizaron todos los vertebrados y se centraron particularmente en un conjunto de compuestos que se unen a la superficie de PM, llamados hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), ya que la cantidad de HAP en PM está asociada con el efecto perjudicial que la contaminación del aire tiene en el corazón.



## La OMS conmemora el 40 aniversario de la erradicación de la viruela

La Organización Mundial de la Salud ha conmemorado el 40 aniversario de la erradicación de la viruela, la única enfermedad humana eliminada y que durante alrededor de 3.000 años afectó a unas 300 millones de personas en todo el mundo. El fin de esta enfermedad se confirmó el 9 de diciembre de 1979, y cinco meses más tarde, en mayo de 1980, la 33 Asamblea Mundial de la Salud emitió su declaración oficial de que "el mundo y todos sus pueblos" se habían "liberado de la viruela". "Hoy, la viruela es la única en-



fermedad humana erradicada, un testimonio de lo que podemos lograr cuando todas las naciones trabajan juntos. Cuando se trata de enfermedades epidémicas, tenemos una responsabilidad compartida y un destino compartido", ha dicho el director General de la OMS, Tedros Adha-

nom Ghebreyesus, durante el acto de conmemoración celebrado en la misma sala de reuniones donde, cuatro décadas antes, los 19 miembros de la Comisión Global para la Certificación de Erradicación de la Viruela certificaron que había sido eliminada.

## Recomiendan evitar la prescripción de benzodiazepinas a pacientes dependientes de opioides

Los médicos deben evitar la prescripción conjunta de benzodiazepinas a pacientes dependientes de opioides que están siendo tratados con metadona o buprenorfina, también conocido como tratamiento con agonistas opioides (TAO), debido a un aumento de tres veces en el riesgo de muerte por sobredosis, según un estudio dirigido por investigadores en la Universidad de Bristol, en Reino Unido. Este aumento en el riesgo de muerte por sobredosis también se observó en pacientes que habían dejado recientemente el TAO. Esto se debe probablemente a que estas personas



continuaron usando opioides después de abandonar el tratamiento. Las benzodiazepinas son sedantes que a menudo se recetan a personas que dependen de los opioides a pesar de que no se recomienda esta práctica en las pautas. Los médicos pueden ignorar esta guía, en parte porque hay evidencia de que los pacientes que reciben ambos medicamentos juntos permanecen en tratamiento por más tiempo y porque los pacientes dependientes de opioides tienen altos niveles de ansiedad, lo que las benzodiazepinas pueden ayudar a aliviar.

## Mujeres pioneras en un mundo de hombres

**Silvia C. Carpallo**

Periodista

Actualmente en España hay en torno a 74.000 farmacéuticos colegiados. Se estima que más del 71,6 por ciento de ellos son mujeres, según los datos extraídos del informe anual de colegiados y farmacias, que cada año actualiza el Consejo General de Farmacéuticos. Una cifra que incluso se prevé que aumente, ya que si se observan los datos del porcentaje de estudiantes de la Facultad de Farmacia, de universidades tan representativas como la Universidad Complutense de Madrid, este supera el 80 por ciento de mujeres. Estas cifras llevan a hacer la afirmación de que la Farmacia es una profesión especialmente feminizada, pero no siempre fue así. De hecho, ni siquiera es así desde hace tanto tiempo.

Solo hace falta echar la vista atrás unos cien años para encontrar un panorama muy distinto, en un tiempo en el que la mujer no podía acceder apenas al mundo laboral y mucho menos al entorno universitario. Pese a ello, precisamente las farmacéuticas fueron de las primeras mujeres en acceder a la universidad, e incluso tuvieron capacidad de regentar su propio negocio. Todo ello teniendo en cuenta que a principios del s. XX un 40 por ciento de la población era analfabeta, por lo que solo el 2 por ciento de la población accedía al bachillerato, y menos del 1 por ciento lograba entrar en la universidad.

Teniendo en cuenta que no fue hasta el 8 de marzo de 1910 cuando la Gaceta de Madrid publicó una Real Orden del Ministerio de Instrucción Pública para permitir la matriculación de alumnas en todos los centros docentes, la llegada de la colegiación obligatoria de los farmacéuticos en 1918 no debería haber contado con muchas mujeres en sus filas. Pero las hubo. Dos mujeres en el bienio 1918-19, 28 mujeres en la década de 1920-29 y 76 mujeres en el sexenio de 1930 a 1936.

En honor a las mismas, el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid (COFM) realizó la exposición "Pioneras farmacéuticas. Las primeras mujeres colegiadas en el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid (1918-1936)", para dar a conocer los nombres y la historia de las primeras 106 mujeres farmacéuticas de Madrid.



### La importancia de la documentación histórica

Esta exposición surgía como una iniciativa liderada por la Junta de Gobierno. La misma contaba, por primera vez, con dos técnicos de archivo e historiadores, que han realizado durante varios meses una labor de investigación sobre los fondos documentales del COFM, un archivo centenario que custodia la memoria de la institución madrileña.

La exposición se componía así por ocho mesas en las que se recogía documentación administrativa, cartas y fotografías, vinculadas precisamente a la labor de estas mujeres a principios del siglo xx. Así, se abordaba en primer lugar el reto que suponía para las mismas acceder a la universidad, después el poder ejercer la profesión, y cuál era su papel en ámbitos diferentes como los laboratorios, la oficina de farmacia o la farmacia rural.

Como explicaba en la presentación de esta exposición Mercedes González Gomis, secretaria del COFM e impulsora del proyecto, "gracias a estas mujeres nuestra profesión avanzó y nos



permitted a many women to exercise our profession from different spheres". Notwithstanding, when in 1918, when the compulsory registration began, only 0,8 per cent of the registered were women, this figure reached 28 per cent in 1936, and today, it varies between 73 and 83 per cent. In this sense, the pharmacist reflected that the fact that this profession had many pioneering women also could be related to the fact that many women had their home in their own offices, which allowed them to combine their family and their profession, something not very usual in the era.

Por otra parte, la secretaria del COFM también destacaba que esta era una de las primeras iniciativas a través de las cuales se quiere "dar a conocer el patrimonio documental que tenemos en el colegio". A este respecto, Marta García, archivera del COFM, insistía en que "la historia nos ofrece información y conocimiento, también para comparar lo que fuimos con lo que somos".

## **Elvira Moragas Cantarero Lillo fue la primera mujer en colegiarse en el Colegio de Farmacéuticos de Madrid en el año 1918**

En este sentido, cabe recordar que el archivo del COFM es eminentemente administrativo, por lo que se consiguieron rescatar documentos de solicitud de colegiación, que han permitido encontrar algunas fotografías, además de pagos de cuotas, solicitud de certificaciones, etc. Asimismo, para contrastar la información se ha recurrido a documentación del Archivo Histórico Nacional, de la Biblioteca Nacional y de la Real Academia de Farmacia. Por último, para dar contexto también se han incluido algunos ejemplos de publicidad farmacéutica de la época.

### **Una historia de actualidad**

Tal y como reconocían los ideólogos de esta exposición, la misma quizás no hubiera sido posible sin el auge actualmente del feminismo, que no solo contempla la lucha por los derechos igualitarios entre hombres y mujeres en la actualidad, sino que también busca reconocer la labor histórica que ha tenido la mujer, y que no siempre ha sido reconocida.

Por ello, con la intención de que esta exposición no quedase en un mero recorrido de documentos y fotografías, desde el COFM se prepararon una serie de conferencias para profundizar en el papel de la mujer en la Farmacia. Así, se abordaron algunas cuestiones como el papel de la mujer en la Facultad de Farmacia de Madrid; la invisibilidad política del proceso de feminización de la Farmacia durante el S. XX y el s. XXI; las mujeres farmacéuticas como pioneras en romper el techo de cristal; o la mujer y la farmacia en el Ateneo de Madrid. Todo ello, además, coincidiendo con la celebración el 25 de septiembre del Día Mundial del Farmacéutico.

### **Poner nombre al olvido**

Como explicaba Raúl Renau, el otro archivero encargado de esta exposición, la vida de estas 106 mujeres había quedado en el olvido y era hora de rescatarla, aunque no fue una labor fácil. "De hecho, al principio solo conseguimos rescatar 20 nombres, pero poco a poco se fueron colando más mujeres con historias fascinantes".

Si bien la exposición comenzaba con una cronología con todas las fechas, nombres y las pocas fotos disponibles, entre la do-

documentación expuesta destacaban la historia de 8 mujeres en concreto, cuyo papel resultó fundamental en el avance de la mujer en la profesión de Farmacia.

La primera de ellas, Elvira Moragas Cantarero Lillo fue precisamente la primera mujer en colegiarse en el Colegio de Farmacéuticos de Madrid en el año 1918. De la misma forma, fue una de las primeras mujeres admitidas como alumna en la Universidad de Madrid. Sus estudios en la Facultad de Farmacia (1899-1904) le convirtieron en la décima titulada en Farmacia en el año 1905, y la quinta por la Universidad de Madrid. A la muerte de su padre, se ocupó de la regencia de la farmacia familiar de la calle San Bernardo 11 y, tras el fallecimiento de su madre en 1911, se hizo con la propiedad. Sin embargo, solo pudo permanecer al frente del establecimiento hasta que su hermano, Ricardo Moragas, finalizó sus estudios y la relevó. Posteriormente, ingresó en el convento del Carmelo de Santa Ana, en Madrid. Asesinada en 1936, tras su muerte se inició un proceso de beatificación que culminó en 1998.

A lo largo de ese mismo año 1918, también se inscribió Rosa Martín de Antonio. Propietaria de la farmacia de la calle Colón número 6 de Madrid, que gestionaba junto a su hermana, también era maestra y estaba afiliada al Partido Republicano Radical Socialista. Martín de Antonio ejerció un cargo en la Junta de Gobierno del Colegio de Farmacéuticos de Madrid en 1936. El perfil de ambas mujeres marca interesantes contrastes en la forma de entender la vida y el ejercicio de la profesión. De hecho, estas dos farmacéuticas resultan un paradigma de la diversidad ideológica y social existente en la sociedad de aquella época.

Destaca también la historia de Rosa Herrera Montenegro, colegiada número 842, pero que pudo alternar su ejercicio en la oficina de farmacia, con la educación y la investigación científica. De hecho, desde 1933 fue catedrática de Historia Natural y Agricultura, y a su vuelta a Madrid, ocupó la dirección del Laboratorio Foster (1930-1932). Tras la liberación de la capital en 1939, su farmacia quedó cerrada, por encontrarse la farmacéutica en Francia y ser declarada desafecta al Régimen. A partir de 1945 consta en el Archivo del Colegio su continuidad al frente de la citada oficina de farmacia.

Por su parte, Josefa Bonald Erice, la colegiada número 564, era hija del farmacéutico malagueño con laboratorio, Juan Bonald Jiménez. Colegiada desde 1926, ejerció como regente de la farmacia de la Mutualidad, en Puente de Vallecas. Además



de hacerse cargo de sus dos hijos, alternó el trabajo en la citada farmacia con la dirección técnica del Laboratorio Bonald. De dicho laboratorio surgieron las famosas Pastillas Bonald, de diferentes composiciones: benzocaína, benzocaína y mentol, mentol, cloroborosódicas, mentol y eucalipto y frutos pectorales a la codeína, entre otros.

Más centrada en la oficina de farmacia estuvo María Josefa Puebla Potenciano, que se licenció en Madrid en el año 1923, y fue la colegiada número 549. La misma tomó un camino muy común de las farmacéuticas de la época, dedicarse a la inspección farmacéutica, profesión que ejerció en las provincias de Toledo y Jaén. Tras la guerra, trabajó como responsable del depósito central de medicamentos, jefe del laboratorio del depósito y del laboratorio de inyectables. Fue farmacéutica del Hospital Provincial y del Hospital de San Juan de Dios. Sus últimos años de profesión los dedicó a un proyecto para fundar en Madrid un conjunto de residencias para farmacéuticos no incluidos en el sistema de Seguridad Social, idea de la que se hizo eco la prensa.

### Superando obstáculos

Estas historias no tendrían sentido sin entender el contexto en el que sucedieron. Como recordaban los escritos de la propia



al hogar". Tal era la situación que incluso en los archivos existen ordenanzas y estatutos de algunas empresas que establecían que las mujeres no podían acceder a puestos directivos.

Pese a todo ello hubo mujeres que lograron acceder a este mercado laboral. Algunas de ellas heredaron las oficinas de farmacia, y aunque la titularidad sería del marido, ellas pudieron regentarlas. En otros casos, estas mujeres accedieron a puestos como técnicas de laboratorios municipales o de empresas particulares. Sin embargo una de las opciones laborales más comunes, si conseguían superar las oposiciones, era dedicarse a la inspección municipal o, de forma más marginal, en los hospitales, ejerciendo la docencia universitaria o en centros de investigación.

Otras mujeres farmacéuticas consiguieron ejercer su labor profesional como directoras técnicas de laboratorios individuales y/o colectivos; es el caso de María Luisa Heredero Igarza (colegiada 882), al frente del Laboratorio Amor Gil y de Irene Pueyo Fernández (colegiada 1.463), directora del Laboratorio Lahoz (Laboratorio Americano).

exposición, en la sociedad de finales del siglo XIX y principios del XX, la función social de la mujer se ceñía a tareas ceñidas al ámbito doméstico y de carácter reproductivo, siendo la educación superior un ámbito limitado a unas élites masculinas.

No es de sorprender que la irrupción de las mujeres en las aulas universitarias supusiera una revolución. El acceso femenino a niveles superiores de instrucción supuso entonces la adopción de medidas especiales para su asistencia a clase, en un contexto en el que las estudiantes tenían que sortear distintas trabas para la concesión de títulos.

Precisamente la universidad madrileña fue la que recibió el mayor porcentaje de alumnas con anterioridad a la Guerra Civil, por delante de las de Barcelona, Santiago o Granada. Junto a la Universidad, la Residencia de Señoritas jugó un papel decisivo como núcleo favorable a la educación superior de las mujeres.

Como recordaba Marta García, archivera del COFM, una vez conseguido el título quedaba un nuevo techo de cristal que derribar, ya que "para acceder al mercado laboral las mujeres necesitaban la licencia del padre o del marido, e incluso si ya estaban trabajando el marido podía reclamarlas para que volvieran

En el entorno rural, cabe recordar que la función profesional de los farmacéuticos titulares, introducida por la Ley de Sanidad de 28 de noviembre de 1855, era doble: por un lado cubrían la asistencia farmacéutica de las familias pobres del municipio, y por otra asesoraban a los respectivos ayuntamientos en asuntos relacionados con la higiene y la sanidad pública. En este sentido, las funciones de estas farmacéuticas se vieron ampliadas, pasando por surtir a las Casas de Socorro de los medicamentos necesarios para su adecuado funcionamiento, efectuar análisis clínicos para los enfermos de la beneficencia municipal, realizar el análisis químico de alimentos, condimentos y otros productos alimenticios en las poblaciones donde no existiera laboratorio municipal, y la ejecución de trabajos de desinfección de locales dedicados a estas actividades, en aquellos ayuntamientos carentes de personal.

Por último, en cuanto a las propias oficinas de farmacia, hay que tener en cuenta que el derecho civil español restringía el acceso de la mujer a la propiedad privada. Este impedimento obligó a las farmacéuticas a contar con el permiso de su marido o padre para poder acceder a la titularidad de una oficina de farmacia. Sería en 1975 cuando se normalizó la capacidad jurídica de la mujer en estos ámbitos.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Dalsy 40 mg/ml suspensión oral. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada mililitro de suspensión oral contiene: ibuprofeno 40 mg. Excipientes con efecto conocido: Maltilol líquido (E 965) 500 mg. Azorrubina (E 122) 0,015 mg. Sodio 5,8 mg. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión oral. Suspensión oral, viscosa, de color rosa y olor y sabor característico a fresa. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Dalsy está indicado en niños a partir de 3 meses, adolescentes y adultos en: • Alivio sintomático de los dolores ocasionales leves a moderados. • Estados febriles. **4.2 Posología y forma de administración. Posología.** Solamente para uso ocasional y durante períodos limitados. Las reacciones adversas se pueden minimizar utilizando la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo para controlar los síntomas (ver sección 4.4). **Adultos y adolescentes mayores de 12 años (≥40 kg):** La dosis recomendada es de 5-10 ml (200-400 mg de ibuprofeno), dependiendo de la intensidad de los síntomas y la respuesta, a intervalos no inferiores a 4 horas si fuera necesario. La dosis máxima recomendada es de 10 ml 3 veces al día (equivalente a 1200 mg de ibuprofeno/día), mientras persistan los síntomas. La dosis máxima por toma para adultos y adolescentes no debe ser superior a 400 mg de ibuprofeno. Más de 400 mg en una única toma no proporciona mejor efecto analgésico. El intervalo entre dosis dependerá de la evolución de los síntomas, pero nunca será inferior a 4 horas. La máxima dosis diaria para los adultos y adolescentes nunca debe exceder 1.200 mg de ibuprofeno en un periodo de 24 horas. **Población pediátrica:** La dosis recomendada de ibuprofeno dependerá del peso y de la edad del niño. Por regla general, la dosis diaria recomendada es de 20 a 30 mg/kg de peso dependiendo de la intensidad de los síntomas y se reparte en tres dosis individuales. Esto se puede alcanzar usando por ejemplo Dalsy como aparece en la siguiente tabla:

| POSOLOGÍA EN NIÑOS |               |  |                                   |
|--------------------|---------------|--|-----------------------------------|
| Edad aproximada    | Peso corporal | Dosis recomendada por toma individual (x3) | Dosis máxima diaria (en 24 horas) |
| de 3 a 6 meses     | 5 kg          | 0,8 hasta 1,2 mL                           | 3,6 mL (144 mg)                   |
|                    | 6 kg          | 1 hasta 1,4 mL                             | 4,2 mL (168mg)                    |
|                    | 7 kg          | 1,2 hasta 1,6 mL                           | 4,8 mL (192 mg)                   |
| de 6 a 12 meses    | 8 kg          | 1,4 hasta 2 mL                             | 6 mL (240 mg)                     |
|                    | 9 kg          | 1,6 hasta 2,2 mL                           | 6,6 mL (264 mg)                   |
|                    | 10 kg         | 1,8 hasta 2,4 mL                           | 7,2 mL (288 mg)                   |
| de 12 a 24 meses   | 12 kg         | 2 hasta 3 mL                               | 9 mL (360 mg)                     |
|                    | 14 kg         | 2,4 hasta 3,4 mL                           | 10,2 mL (408 mg)                  |
| de 2 a 3 años      | 16 kg         | 2,8 hasta 4 mL                             | 12 mL (480 mg)                    |
|                    | 18 kg         | 3 hasta 4,4 mL                             | 13,2 mL (528 mg)                  |
| de 4 a 5 años      | 20 kg         | 3,4 hasta 5 mL                             | 15 mL (600 mg)                    |
|                    | 22 kg         | 3,8 hasta 5,4 mL                           | 16,2 mL (648 mg)                  |
|                    | 24 kg         | 4 hasta 6 mL                               | 18 mL (720 mg)                    |
|                    | 26 kg         | 4,4 hasta 6,4 mL                           | 19,2 mL (768 mg)                  |
| De 10 a 12 años    | 28 kg         | 4,8 hasta 7 mL                             | 21 mL (840 mg)                    |
|                    | 30 kg         | 5 hasta 7,4 mL                             | 22,2 mL (888 mg)                  |
|                    | 32-36 kg      | 5,4-6 hasta 8,9 mL                         | 24-27 mL (960-1080 mg)            |
|                    | 36-40 kg      | 6-6,8 hasta 9-10 mL                        | 27-30 mL (1080-1200 mg)           |

Se puede también dosificar la suspensión siguiendo una pauta de 4 tomas diarias. En ese caso no deben superarse en 24 horas las dosis diarias máximas (ver última columna de la tabla anterior). La dosis a administrar en cada toma cada 6 horas se recalculará/reducirá proporcionalmente. No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 3 meses o con peso inferior a 5 kg. **\*Para los niños menores de 2 años, el médico debe siempre prescribir previamente el medicamento.** Pacientes adultos y adolescentes deben consultar al médico si empeoran o no mejoran después de 3 días en caso de fiebre o 5 días en caso de dolor. Si se requiere utilizar este medicamento durante más de 3 días o los síntomas empeoran en niños desde 6 meses a 12 años, debe consultarse al médico. En niños con edades de 3 a 5 meses se debe consultar al médico si los síntomas empeoran o persisten después de 24 horas. **Mayores de 65 años:** la posología debe ser establecida por el médico, ya que cabe la posibilidad de que se necesite una reducción de la dosis habitual. **Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca:** Reducir la dosis (ver sección 4.4). No se deberá utilizar ibuprofeno en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave (ver sección 4.3). **Forma de administración.** Administración por vía oral. Agitar el envase antes de utilizar la jeringa dosificadora para medir la cantidad correspondiente. Lavar la jeringa después de cada uso. Tomar el medicamento con las comidas o con leche, especialmente si se notan molestias digestivas. Se puede producir una sensación de ardor en la boca o la garganta con ibuprofeno suspensión oral, por lo que se recomienda a los pacientes que se aseguren de que el frasco ha sido agitado bien antes de usarlo. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al ibuprofeno, a otros AINEs o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1; Pacientes que hayan experimentado crisis de asma, rinitis aguda, urticaria, edema angioneurótico u otras reacciones de tipo alérgico tras haber utilizado sustancias de acción similar (p. ej. ácido acetilsalicílico u otros AINEs); Insuficiencia renal grave (filtración glomerular inferior a 30 ml/min); Insuficiencia hepática grave; Pacientes con enfermedades que supongan una tendencia incrementada al sangrado; Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINEs. Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados); Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA); Pacientes con deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos); Tercer trimestre de la gestación. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Las reacciones adversas se pueden minimizar utilizando la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo para controlar los síntomas (ver sección 4.2). Como cualquier otro AINE, ibuprofeno puede enmascarar signos de infección. Con el uso prolongado de analgésicos pueden aparecer dolores de cabeza que no deben ser tratados incrementando la dosis del producto. Las reacciones adversas provocadas por la sustancia activa junto con el uso concomitante de alcohol, especialmente reacciones relacionadas con el tracto gastrointestinal o sistema nervioso central, pueden verse aumentadas por el uso de AINEs. **Riesgos gastrointestinales:** Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones: Durante el tratamiento con AINEs, entre los que se encuentra ibuprofeno, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes previos de acontecimientos gastrointestinales graves previos. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3) y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.ej. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación y sección 4.5). Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los pacientes de edad avanzada, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente los de sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales. Se debe tener una precaución especial con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los, anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos (por ejemplo warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (ver sección 4.5). Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con ibuprofeno, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente (ver sección 4.3). Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera péptica y otras enfermedades gastrointestinales, p. ej. colitis ulcerosa o de enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología (ver sección 4.8). Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Cox-2), debido al incremento de riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal (ver sección 4.5). **Riesgos cardiovasculares y cerebrosvasculares:** Se debe tener una precaución especial antes de empezar el tratamiento (y consultar con el médico o farmacéutico) en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINEs. Estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente a dosis altas (2.400 mg/día) puede estar asociado a un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). En general los estudios epidemiológicos no sugieren que el ibuprofeno a dosis bajas (p.ej. ≤ 1.200 mg/día) está asociado a un aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales. Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva (III de NYHA), cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular sólo se deben tratar con ibuprofeno después de una cuidadosa valoración y se deben evitar las dosis altas (2.400 mg/día). También se debe aplicar

una cuidadosa valoración antes de iniciar el tratamiento a largo plazo de pacientes con factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo), en especial si se necesitan dosis elevadas de ibuprofeno (2.400 mg/día). **Riesgos de reacciones cutáneas graves:** Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de AINEs (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración del medicamento ante los primeros signos de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad. Excepcionalmente la varicela puede ser origen de complicaciones infecciosas cutáneas y de tejidos blandos. Actualmente el papel de los AINEs en el empeoramiento de estos procesos no se puede descartar. Por lo que es recomendable evitar el uso de ibuprofeno en caso de varicela. **Reacciones alérgicas:** Se han observado muy raramente reacciones de hipersensibilidad aguda grave (por ejemplo shock anafiláctico). Se debe suspender el tratamiento cuando ocurran los primeros signos de reacción de hipersensibilidad después de tomar/administrar ibuprofeno. Deben iniciarse las medidas médicas necesarias, de acuerdo con los síntomas, por personal especializado. Se requiere precaución en pacientes que han padecido hipersensibilidad o reacciones alérgicas a otras sustancias, ya que podría aumentar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad con ibuprofeno. Se requiere precaución en pacientes que padecen alergia estacional, pólipos nasales o trastornos respiratorios obstructivos crónicos ya que existe un elevado riesgo de que les ocurran reacciones alérgicas. Estas reacciones pueden presentarse como ataques de asma, edema de Quincke o urticaria. **Insuficiencia renal y/o hepática:** Ibuprofeno debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal y especialmente durante el tratamiento simultáneo con diuréticos, ya que debe tenerse en cuenta que la inhibición de prostaglandinas puede producir retención de líquidos y deterioro de la función renal. En caso de ser administrado en estos pacientes, la dosis de ibuprofeno debe mantenerse lo más baja posible, y vigilar regularmente la función renal. Existe riesgo de insuficiencia renal en niños, adolescentes y pacientes de edad avanzada deshidratados. En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, por ejemplo debida a diarrea, ya que la deshidratación puede ser un factor desencadenante del desarrollo de una insuficiencia renal. En general el uso habitual de analgésicos, especialmente la combinación de diferentes sustancias analgésicas, puede llevar a lesiones renales permanentes, con el riesgo de insuficiencia renal (nefropatía analgésica). Como con otros AINEs, tratamientos largos con ibuprofeno pueden resultar en necrosis renal papilar y otras patologías renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los que las prostaglandinas renales ejercen un rol compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Tienen un alto riesgo de sufrir esta reacción, los pacientes de edad avanzada y aquellos pacientes con insuficiencia renal, fallo cardíaco, disfunción hepática, aquellos que están siendo tratados con diuréticos y antihipertensivos IECA. Al interrumpir la terapia con AINEs normalmente se consigue el restablecimiento al estado de pre-tratamiento. Como ocurre con otros AINEs, el ibuprofeno puede producir aumentos transitorios leves de algunos parámetros hepáticos, así como aumentos significativos de la SGOT y la SGPT. En caso de producirse un aumento importante de estos parámetros, deberá suspenderse el tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.3). **Uso en pacientes de edad avanzada:** Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales (ver sección 4.2). **Otros:** Como ocurre con otros AINEs, también pueden producirse reacciones alérgicas, tales como reacciones anafilácticas/anafilactoides, sin exposición previa al fármaco. Debe emplearse también con precaución en pacientes que sufren o han sufrido asma bronquial, rinitis crónica o enfermedades alérgicas, ya que se han reportado casos con ibuprofeno de broncoespasmo, urticaria o angioedema en este tipo de pacientes (ver sección 4.3). Se han comunicado algunos casos de meningitis aséptica en raras ocasiones, con el uso de ibuprofeno. En la mayor parte de los casos el paciente sufría alguna forma de enfermedad autoinmunitaria (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades relacionadas con el tejido conectivo) lo que suponía un factor de riesgo, aunque también se han reportado casos en pacientes sin ninguna enfermedad crónica (ver sección 4.8). Los síntomas de meningitis aséptica observados fueron rigidez de cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación. En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deberán controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos, ya que ibuprofeno, al igual que otros AINEs, puede inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado. Se requiere un especial control médico durante su administración en pacientes inmediatamente después de ser sometidos a cirugía mayor. Ibuprofeno debe ser solamente utilizado tras la valoración estricta del beneficio/riesgo en pacientes con porfiria intermitente aguda. **Interacciones con pruebas de diagnóstico:** Tiempo de hemorragia (puede prolongarse durante 1 día después de suspender el tratamiento); Concentración de glucosa en sangre (puede disminuir); Aclaramiento de creatinina (puede disminuir); Hematocrito o hemoglobina (puede disminuir); Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentraciones séricas de creatinina y potasio (puede aumentar); Con pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas. **Advertencias sobre excipientes:** Este medicamento contiene maltilol líquido. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene azorrubina. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. Este medicamento contiene 0,25 mmol (5,8 mg) de sodio por mililitro, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** En general, los AINEs deben emplearse con precaución cuando se utilizan con otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal o disfunción renal. Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos: **Antiagregantes plaquetarios:** aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4). Los AINEs no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria; **Ácido acetilsalicílico:** en general, no se recomienda la administración concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido a la posibilidad de que aumenten los efectos adversos. Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Aunque hay ciertas dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, la posibilidad de que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico no puede excluirse. Se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional del ibuprofeno (ver sección 5.1); **Ácido acetilsalicílico y otros AINEs, incluidos los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (Cox-2):** debe evitarse el uso simultáneo con otros AINEs, pues la administración de diferente AINEs puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias; **Mifepristona:** teóricamente se puede producir una disminución de la eficacia de este medicamento debido a las propiedades anti-prostaglandínicas de los AINEs. Las evidencias limitadas sugieren que la coadministración de un AINE el mismo día de la administración de la prostaglandina no tiene influencia negativa sobre los efectos de la mifepristona o la prostaglandina en la maduración cervical o la contractilidad uterina y no reduce la eficacia clínica en la interrupción del embarazo; **Hidantoínas y sulfamidas:** los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados. Durante el tratamiento simultáneo con ibuprofeno podrían verse aumentados los niveles plasmáticos de fenitoína; **Litio:** los AINEs pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio, posiblemente por reducción de su aclaramiento renal. Debe evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio; **Metotrexato administrado a dosis de 15 mg/Semana o superiores:** si se administran AINEs y metotrexato dentro de un intervalo de 24 horas, puede producirse un aumento del nivel plasmático de metotrexato (al parecer, los AINEs pueden inhibir la secreción tubular de metotrexato y reducir su aclaramiento renal) con el consiguiente aumento del riesgo de toxicidad por metotrexato. Por ello, deberá evitarse el empleo de ibuprofeno en pacientes que reciban tratamiento con metotrexato a dosis elevadas; **Metotrexato administrado a dosis bajas, inferiores a 15 mg/Semana:** el ibuprofeno aumenta los niveles de metotrexato. Cuando se emplea en combinación con metotrexato a dosis bajas, se vigilarán estrechamente los valores hemáticos del paciente, sobre todo durante las primeras semanas de administración simultánea. Será asimismo necesario aumentar la vigilancia en caso de deterioro de la función renal, por mínimo que sea, y en pacientes de edad avanzada, así como vigilar la función renal para prevenir una posible disminución del aclaramiento de metotrexato; **Glucósidos cardiotónicos (Digoxina):** Los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardiotónicos, aumentando así el riesgo de toxicidad por digoxina; **Pentoxifilina:** en pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado; **Probenecid y sulfonamidas:** podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; esta interacción puede deberse a un mecanismo inhibitorio en el lugar donde se produce la secreción tubular renal y la glucuronconjugación, y podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno; **Antibióticos quinolonas:** se dan en animales indican que los AINEs pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con antibióticos quinolonas. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones; **Sulfonamidas:** los AINEs pueden potenciar el efecto de las sulfonamidas. Se han notificado casos raros de hipoglucemias en pacientes tratados con sulfonamidas que recibían ibuprofeno; **Ciclosporina, tacrolimus:** su administración simultánea con AINEs puede aumentar el riesgo de nefrototoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal; **Antihipertensivos**

(*Incluidos los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los antagonistas de la angiotensina II*): los fármacos antiinflamatorios del tipo AINE pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, como los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los antagonistas de la angiotensina II. El tratamiento simultáneo con AINEs, inhibidores de la ECA, betabloqueantes o antagonistas de la angiotensina puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda, incluyendo fallo renal agudo, que es normalmente reversible. Por lo tanto la administración se debe hacer con precaución, especialmente en pacientes ancianos. Los pacientes deben estar bien hidratados y se debe considerar monitorizar su función renal tras iniciar el tratamiento concomitante y de manera periódica; **Diuréticos**: los diuréticos también pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINEs, como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal. Como ocurre con otros AINEs, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ión; **Trombolíticos**: podrían aumentar el riesgo de hemorragia; **Zidovudina**: puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica cuando los AINEs se administran con zidovudina. Existe un mayor riesgo de hematrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno; **Aminoglucósidos**: los AINEs pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos; Extractos de hierbas: Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los AINEs; **Anticoagulantes**: los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico como warfarina (ver sección 4.4); **Corticoides**: pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4); **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)**: pueden también aumentar el riesgo de hemorragias gastrointestinales (ver sección 4.4); **Alimentos**: la administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción, aunque esto no tiene efectos sobre la magnitud de la absorción (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas); **Colestiramina**: La administración concomitante de ibuprofeno y colestiramina puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal, aunque la relevancia clínica es desconocida; **Inhibidores del CYP2C9**: La administración de ibuprofeno con inhibidores del CYP2C9 puede incrementar la exposición a ibuprofeno (sustrato del CYP2C9). En un estudio realizado con voriconazol y fluconazol (inhibidores del CYP2C9), se observó un incremento de la exposición a S(+)-ibuprofeno del 80% al 100%. Se debe considerar una reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administre un potente inhibidor del CYP2C9 de forma concomitante, especialmente cuando se administren dosis altas de ibuprofeno tanto con voriconazol como con fluconazol. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo. 1) Primer y segundo trimestre de la gestación.** La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastroscisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales se ha observado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas produce un incremento en las pérdidas pre y post-implantación, así como de la mortalidad embrio/fetal. Adicionalmente se han notificado una mayor incidencia de malformaciones varias, incluyendo malformaciones cardiovasculares en animales que tomaban un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogénico. Durante el primer y segundo trimestres de la gestación, ibuprofeno no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza ibuprofeno una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestres de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible. **2) Tercer trimestre de la gestación.** Durante el tercer trimestre de la gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a: Toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar); Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidramnios; Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas; Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto (con una tendencia mayor al sangrado en la madre y en el niño). Consecuentemente, este medicamento está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3). **Lactancia.** El ibuprofeno y sus metabolitos pasan en bajas concentraciones a la leche materna. Hasta la fecha no se conocen efectos dañinos en niños, por lo que en general no es necesario interrumpir la lactancia con leche materna durante un tratamiento corto con la dosis recomendada para dolor y fiebre. **Fertilidad.** Existen evidencias de que los medicamentos que inhiben las síntesis de prostaglandinas/ciclooxigenasa pueden producir deterioro en la fertilidad femenina por un efecto sobre la ovulación. Esto es reversible al suspender el tratamiento. El uso de este medicamento no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento. Se utilizará según criterio médico, tras evaluar la relación beneficio-riesgo. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria. Los pacientes que están en tratamiento con ibuprofeno pueden ver afectado su tiempo de reacción, lo que debe ser tenido en cuenta a la hora de realizar actividades que requieran una mayor vigilancia, como por ejemplo conducir o utilizar maquinaria. Esto aplica en mayor medida a la combinación con alcohol. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis. Las reacciones adversas, como mínimo relacionadas con ibuprofeno se presentan por clase de órgano o sistema y frecuencia según la siguiente clasificación MedDRA: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las frecuencias que se muestran a continuación, se refieren al uso a corto plazo de dosis máximas diarias de máximo 1.200 mg de ibuprofeno oral:

|   |                 |   |
|---|-----------------|---|
| Trastornos del oído y del laberinto                               | Poco Frecuentes | Trastornos auditivos.   |
|   | Raros           | Vértigo, Acúfenos.  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               | Poco Frecuentes | Asma, broncoespasmo, disnea.  |
| Trastornos cardíacos <sup>3</sup>                                 | Muy raros       | Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio (ver sección 4.4).   |
| Trastornos vasculares <sup>4</sup>                                | Muy raros       | Hipertensión.   |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Frecuentes      | Dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, melena, hematemesis, hemorragia gastrointestinal.  |
|   | Poco frecuente  | Gastritis, úlcera duodenal úlcera gástrica, úlcera bucal, perforación gastrointestinal.   |
|   | Muy raros       | Pancreatitis.   |
|   | Desconocido     | Exacerbación de la colitis, Enfermedad de Crohn.  |
| Trastornos hepatobiliares   | Poco frecuente  | Hepatitis, ictericia, anomalías de la función hepática.   |
|   | Raros           | Lesión hepática.  |
|   | Muy raros       | Insuficiencia hepática.   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Poco frecuentes | Erupción cutánea, urticaria, prurito, púrpura (incluida la púrpura alérgica), reacción de fotosensibilidad.   |
|   | Muy raros       | Reacciones ampollasas incluyendo el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme. Excepcionalmente pueden tener lugar infecciones cutáneas graves y complicaciones en tejido blando durante la varicela (ver también "infecciones e infestaciones" y sección 4.4). |
|   | Desconocidos    | Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS, por sus siglas en inglés).  |
| Trastornos renales y urinarios                                    | Poco frecuentes | Nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal, fallo renal agudo, necrosis papilar (especialmente en uso prolongado) asociado a un aumento de urea.   |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuente       | Fatiga.   |
|   | Raros           | Edema.  |

<sup>1</sup>**Infecciones e infestaciones:** Se ha descrito exacerbación de inflamaciones relacionadas con infecciones (por ejemplo, desarrollo de fascitis necrotizante) coincidiendo con el uso de AINEs. Si existen signos de infección o estos empeoran durante el uso de ibuprofeno, se recomienda acudir al médico cuanto antes. <sup>2</sup>**Hipersensibilidad:** se han observado reacciones de hipersensibilidad tras el tratamiento con AINEs. Esto puede consistir en (a) una reacción alérgica no específica y anafilaxia, (b) reactividad del tracto respiratorio como asma, asma agravado, broncoespasmo o disnea, o (c) varias alteraciones de la piel, incluyendo erupciones de varios tipos, prurito, urticaria, púrpura, angioedema y, muy raramente eritema multiforme y dermatosis (incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrosis tóxica epidérmica). <sup>3</sup>**Trastornos cardíacos y vasculares:** Estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno especialmente a dosis altas (2.400 mg/día) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus, ver apartado 4.4). **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis.** La mayoría de los casos de sobredosis han sido asintomáticos. Generalmente no se han observado signos y síntomas de toxicidad a dosis inferiores a 100 mg/kg en niños o adultos. No obstante, en algunos casos pueden necesitar cuidados suplementarios. Se ha observado que los niños manifiestan signos y síntomas de toxicidad después de la ingestión de cantidades iguales o superiores a 400 mg/kg. **Síntomas.** La mayoría de los pacientes que han ingerido cantidades significativas de ibuprofeno han manifestado síntomas dentro de las 4 a 6 horas siguientes. Los síntomas notificados más frecuentemente en caso de sobredosis, incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos, letargia, somnolencia. Los efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) incluyen cefalea, acúfenos, mareos, convulsiones, pérdida de consciencia y ataxia. También en raras ocasiones se han notificado casos de nistagmus, acidosis metabólica, hipotermia, alteración de la función renal, hemorragia gastrointestinal, coma, apnea y depresión del SNC y del sistema respiratorio. Se han notificado casos de toxicidad cardiovascular, incluyendo hipotensión, bradicardia y taquicardia. En casos de sobredosis importante, se puede producir insuficiencia renal y daño hepático. Medidas terapéuticas en sobredosis. El tratamiento es sintomático y no se dispone de antídoto específico. Para cantidades que no es probable que produzcan síntomas (menos de 50 mg/kg de ibuprofeno) se puede administrar agua para reducir al máximo las molestias gastrointestinales. En caso de ingestión de cantidades importantes, deberá administrarse carbón activado. El vaciado del estómago mediante emesis sólo deberá plantearse durante los 60 minutos siguientes a la ingestión y si la cantidad ingerida es superior a 400 mg/kg. Así, no debe plantearse el lavado gástrico, salvo que el paciente haya ingerido una cantidad de fármaco que pueda poner en compromiso su vida y que no hayan transcurrido más de 60 minutos tras la ingestión del medicamento. El beneficio de medidas como la diuresis forzada, la hemodiálisis o la hemoperfusión resulta dudoso, ya que el ibuprofeno se une intensamente a las proteínas plasmáticas. Para obtener información más actualizada, contacte con el Instituto Nacional de Toxicología. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Consultar ficha técnica completa en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA, a través del siguiente link <https://www.aemps.gob.es/>. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Benzato sódico (E-211), ácido cítrico anhidro, citrato sódico, sacarina sódica, cloruro sódico, hipromelosa, goma xantana, maltilol líquido (E-965), taumatina (E-957), aroma de fresa, azorrubina (E-122), glicerol (E-422) y agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No se han descrito. **6.3 Período de validez.** 3 años. Tras la primera apertura la suspensión es estable durante 12 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Frasco de PET color topacio, provisto de cierre de seguridad para niños, fabricado en polietileno. Frasco con 30 y 150 ml de suspensión oral. Contiene una jeringa dosificadora graduada en mililitros (ml). **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Mylan IRE Healthcare Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13. Irlanda. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 69726. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Abril de 2008. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Febrero 2019. **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y REEMBOLSO.** Sin receta médica. **12. PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO.** Dalsy 40 mg/ml suspensión oral, 1 frasco de 30 ml: CN 660780.0 / PVP IVA 3,40 €. Dalsy 40 mg/ml suspensión oral, 1 frasco de 150 ml: CN 660782.4 / PVP IVA 5,95 €. **CONSULTAR LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR. DALSY40SUSOS.**

| Clase de órgano o sistema                       | Frecuencia      | Efecto adverso  |
|---|-----------------|---|
| Infecciones e infestaciones <sup>1</sup>        | Poco frecuente  | Rinitis.  |
|   | Raros           | Meningitis aséptica (ver sección 4.4).  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Raros           | Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica. Los primeros síntomas son: fiebre, dolor de garganta, úlceras superficiales en boca, síntomas pseudogripales, cansancio extremo, sangrado y hematomas de causa desconocida. |
| Trastornos del sistema inmunológico             | Poco frecuentes | Hipersensibilidad <sup>2</sup> .  |
|   | Raros           | Reacción anafiláctica: los síntomas pueden ser hinchazón de cara, lengua y laringe, disnea, taquicardia, hipotensión (anafilaxis, angioedema o shock grave).  |
| Trastornos psiquiátricos                        | Poco frecuentes | Insomnio, ansiedad.   |
|   | Raros           | Depresión, confusión o desorientación.  |
| Trastornos del sistema nervioso                 | Frecuentes      | Mareo, cefalea.   |
|   | Poco frecuente  | Parestesia, somnolencia.  |
|   | Raros           | Neuritis óptica.  |
| Trastornos oculares                             | Poco frecuentes | Alteraciones visuales.  |
|   | Raros           | Ambliopía tóxica reversible.  |

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** BUCOMETASANA comprimidos para chupar. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido para chupar contiene: Benzocaína 15 mg, Hidrocloruro de clorhexidina 5 mg, Tirotricina 1 mg. Excipientes con efecto conocido: Aspartamo (E951) 6 RV: 19110030 / Maquetación nueva FT para Correo Farmacéutico mg, Sorbitol (E420) 781,35 mg. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimidos para chupar de color blanco, redondos y con sabor a menta. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Bucometasana está indicado en adultos para el alivio sintomático de las infecciones bucofaringeas leves, que cursan con dolor y sin fiebre. **4.2 Posología y forma de administración. Posología. Adultos:** disolver 1 comprimido lentamente en la boca, sin masticarlo ni tragarlo cada 6-8 horas. No tomar más de 4 comprimidos al día. Población pediátrica. Este medicamento no debe administrarse a niños ni adolescentes debido a la dosis de benzocaína (ver sección 4.4) Forma de administración. Uso bucofaringeo. No utilizar este medicamento antes de las comidas o antes de beber. El comprimido debe chuparse. No debe romperse con los dientes, ni masticarse ni tragarse ya que su acción es local y su efecto será observado solamente si hay un contacto directo con el área afectada. Si después de 2 días de tratamiento el paciente empeora o los síntomas persisten, o se produce fiebre alta, dolor de cabeza, náuseas o vómitos, se debe evaluar la situación clínica. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos, otros anestésicos locales de tipo éster como el PABA, los parabenos o la parafenilendiamina (un componente de tintes para el pelo) o a alguno de los excipientes, incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Este medicamento no se debe administrar a niños, debido a la dosis de benzocaína ya que son más sensibles a la toxicidad sistémica de la benzocaína, pudiendo llegar a producir metahemoglobinemia. Pacientes de edad avanzada, pacientes con enfermedades en fase aguda y pacientes en estado debilitado, son igualmente más sensibles a la toxicidad sistémica de la benzocaína, por lo que en estos pacientes se puede necesitar una reducción de la dosis de benzocaína. • Las personas con asma, bronquitis, enfisema el uso de este medicamento puede aumentar el riesgo por complicaciones debidas a metahemoglobinemia. • En personas con defectos congénitos tipo deficiencia de glucosa-6-fosfodiesterasa, enfermedad hemoglobina-M, deficiencia de ADH-metahemoglobulina reductasa y deficiencia de piruvato-kinasa el riesgo de desarrollar metahemoglobinemia está incrementado. • Se debe aconsejar a los pacientes que informen inmediatamente los síntomas y signos de metahemoglobinemia que son: dolor de cabeza, mareos, respiración superficial, náuseas, fatiga o taquicardia. El uso prolongado de este medicamento más de 5 días puede provocar el sobrecrecimiento de organismos no susceptibles. Si aparecen nuevas infecciones debidas a bacterias u hongos durante el tratamiento, se debería suspender el tratamiento y se deberían tomar medidas apropiadas. Altas dosis y/o un uso más frecuente de este medicamento puede repercutir sobre el corazón y el sistema nervioso, con posibilidad de convulsiones. Algunos pacientes desarrollan disgeusia durante el tratamiento con este medicamento. La relación beneficio-riesgo debe evaluarse en los siguientes casos: - Infección local en la zona de tratamiento (se altera el pH, con lo que disminuye el efecto anestésico local). - Trauma severo de la mucosa (aumenta la adsorción del permanente), - Empastes de los dientes incisivos: si la superficie del empaste o sus márgenes son rugosos, con la clorhexidina pueden adquirir una coloración permanente, necesitando ser reemplazados por razones de estética. En pacientes con periodontitis, la clorhexidina causa un aumento de los cálculos supragingivales. Mantener una adecuada higiene bucal, con pasta de dientes especial antisarro, para reducir el acúmulo de sarro y la coloración de los dientes ocasionada por la clorhexidina. Advertencias sobre excipientes: Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben usar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Este medicamento no se debe administrar conjuntamente con otros medicamentos que contengan antisépticos. Debido a la presencia de la benzocaína, Bucometasana interfiere con: - Sulfamidas: antagonizan el efecto antibacteriano de las sulfamidas. - Hialuronidas: incrementa la incidencia de la reacción sistémica de la benzocaína. - Inhibidores de la colinesterasa: inhibe el metabolismo de la benzocaína. Puede existir reacción cruzada de sensibilización, incluyendo anafilaxis, entre la benzocaína y otros anestésicos locales tipo éster, sulfonamidas, tiacidas, colorante tipo paraamino, gliceroparaminobenzoato (glicero PABA), ácido paraminobenzoico, ácido paraminosalicílico y mepicaina. En personas sensibles a la benzocaína, los tintes de pelo del tipo parafenilendiamina pueden provocar una dermatitis de contacto grave. No utilizar con medicamentos que contengan clostridiopeptidasa o asociaciones, puesto que es inhibida por la acción antiséptica de la tirotricina. Interacciones con pruebas de diagnóstico: No utilizar benzocaína 72 horas antes de la realización de la prueba de punción pancreática con bentiromida, ya que existe la posibilidad de interferencia en el resultado de la misma. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No hay datos, o éstos son limitados, relativos al uso de benzocaína en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de este medicamento durante el embarazo. Lactancia. No se puede descartar el riesgo para el lactante, aunque la evidencia disponible es inconclusa. No debe utilizarse durante la lactancia. Fertilidad. No hay datos disponibles en humanos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Bucometasana sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Durante el periodo de utilización de la asociación de clorhexidina, tirotricina y benzocaína se han observado las siguientes reacciones adversas, cuya frecuencia no ha podido ser establecida con exactitud. - Clorhexidina. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Puede producir alteraciones de pigmentación (coloración de los dientes, pigmentación de la lengua, coloración en empastes dentales, dentaduras postizas y otros aparatos bucales), esta coloración puede ser visible a la semana de iniciar el tratamiento. La coloración de la lengua desaparece espontáneamente y no es peligrosa. La coloración de los dientes puede eliminarse con limpieza bucal. La coloración de empastes sí puede ser permanente. Aumento del sarro de los dientes. En casos excepcionales, puede aparecer hipersensibilidad local e hipersensibilidad raramente generalizada. En caso de aparecer, debe suspenderse el tratamiento. - Benzocaína. Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Metahemoglobinemia principalmente debido a un uso prolongado y también en caso de sobredosis. Las personas con defectos congénitos incluyendo deficiencia de glucosa-6-fosfodiesterasa, enfermedad hemoglobina-M, deficiencia de ADH-metahemoglobulina reductasa y deficiencia de piruvato-kinasa, el riesgo de desarrollar metahemoglobinemia está incrementado. Trastornos del sistema inmunológico: Raramente: Urticaria, edema, reacción anafilactoide (dermatitis de contacto). Reacciones cruzadas con otros anestésicos locales tipo éster. Foto sensibilidad. Trastornos gastrointestinales: Por un uso prolongado se han notificado: Disgeusia, mal sabor de boca, deshidratación de las mucosas y dificultades para tragar. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Sensación de quemazón bucal. El contacto prolongado de la benzocaína con las membranas mucosas puede producir deshidratación del epitelio y endurecimiento de las mucosas. - Tirotricina. La adsorción sistémica desde la piel, membranas mucosas, o el ojo es insignificante tras la aplicación tópica de preparaciones que contengan gramicidina (gramicidina es uno de los componentes de tirotricina, ver sección 5.1). Por tanto, tirotricina no está relacionada con efectos significativamente tóxicos cuando se usa adecuadamente, y uso bucofaringeo. Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis. Síntomas.** A la dosis propuesta es difícil que se produzca un cuadro de sobredosis. En caso de que se produjera, pueden aparecer, debido a la clorhexidina, sobretodo en niños, síntomas de intoxicación alcohólica (disartria, somnolencia o marcha tambaleante). Altas dosis y/o un aumento en la frecuencia de administración de este medicamento puede repercutir sobre el corazón y el sistema nervioso, con posibilidad de convulsión. La sobredosis de benzocaína puede producir metahemoglobinemia, caracterizada por coloración azul de piel y mucosas. Las manifestaciones clínicas de la metahemoglobinemia dependen de la concentración de metahemoglobina en sangre; entre un 15 y un 20 %, se produce cianosis; con un nivel de metahemoglobina superior al 20% fatiga, cefaleas. Náuseas y vómitos con nivel superior al 40%. Cuando los niveles de metahemoglobina son superiores al 55% incremento de la sudoración, fibrilación atrial, taquicardia, hipotensión e infarto de miocardio, alteraciones en el nivel de conciencia. Tratamiento. El tratamiento de una sobredosis, en lo que se refiere a la clorhexidina es fundamentalmente sintomático. El tratamiento incluye administrar oxígeno o en caso necesario instaurar respiración asistida, y para la depresión circulatoria, administrar un vasoconstrictor y líquidos intravenosos. La metahemoglobinemia se puede tratar, entre otros, mediante infusión intravenosa de solución de azul de metileno al 1%. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Consultar ficha técnica completa en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA, a través del siguiente link <https://www.aemps.gob.es/>. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Sílice coloidal, Sorbitol (E420), Manitol (E421), Aspartamo (E951), Estearato de magnesio, Aroma de menta. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Periodo de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No necesita condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del env ase.** Estuche de cartón conteniendo 20 ó 30 comprimidos para chupar, acondicionados en blíster de PVC/PVDC/Aluminio. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna en especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Mylan IRE Healthcare Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublín 13, Irlanda. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 46669. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Mayo 2008. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Mayo de 2016. **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y PRESCRIPCIÓN.** Sin receta médica. **12. PRESENTACIONES Y PVP/IVA:** BUCOMETASANA comprimidos para chupar, 20 comprimidos: CN: 722934 / PVP IVA 5,85 €. BUCOMETASANA comprimidos para chupar, 30 comprimidos: CN: 653899 / PVP IVA 7,35 €. **Consulte la ficha técnica completa del producto antes de prescribir. BUCOMETASCOM01.**

# Diltix

## Ibuprofeno en spray



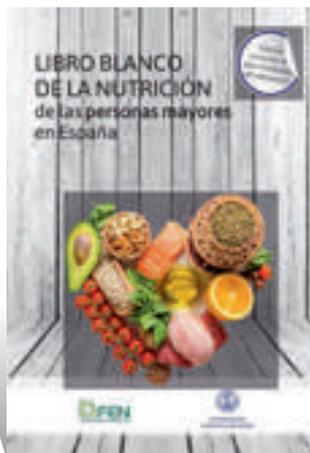
## FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Diltix 47 mg/ml solución para pulverización cutánea 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA Cada ml de solución contiene 46,9 mg de ibuprofeno. 3. FORMA FARMACÉUTICA Solución para pulverización cutánea. La solución es incolora y de olor característico. 4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas Alivio local en adultos y adolescentes a partir de 12 años del dolor y de la inflamación leve y ocasional producida por: pequeñas contusiones, golpes, distensiones, torticolis u otras contracturas, lumbalgias y esguinces leves producidos como consecuencia una torcedura. 4.2 Posología y forma de administración USO CUTÁNEO EXCLUSIVAMENTE EXTERNO. Adultos y adolescentes mayores de 12 años: Colocar el envase en posición vertical a una distancia de 10-15 cm y aplicar una capa fina del producto en la zona dolorida de 3 a 4 veces al día mediante un ligero masaje para facilitar la penetración. Lavar las manos después de cada aplicación. No aplicar más de 7 días seguidos. 4.3 Contraindicaciones • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este medicamento (incluidos en la sección 6.1). • No utilizar sobre quemaduras solares. • No administrar a pacientes que hayan presentado reacciones alérgicas (rinitis, asma, prurito, angioedema, urticaria, shock u otras), provocadas por ácido acetilsalicílico u otros AINES debido a la posibilidad de hipersensibilidad cruzada. 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo • Utilizar sólo en piel intacta, no sobre heridas abiertas, mucosas o piel eczematosa. • Administrar con precaución en pacientes asmáticos o con historial de alergia a los colorantes azoicos (tartrazina, etc.). • Evitar el contacto con los ojos. • No exponer al sol la zona tratada. • No utilizar con vendajes oclusivos. • No utilizar en áreas extensas. • No aplicar simultáneamente en la misma zona que otras preparaciones tópicas. • No utilizar en niños (menores de 12 años). Si los síntomas persisten más de 7 días o se produce irritación o empeoramiento, deberá evaluarse la situación clínica del paciente. Advertencia sobre excipientes: Por contener etanol en su composición, como excipiente, las aplicaciones frecuentes pueden producir irritación y sequedad de piel o mucosas. 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción No se han descrito en el uso cutáneo, pero se valorará la conveniencia de utilizar otros analgésicos durante el tratamiento con esta especialidad. 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo: A pesar de que no se han detectado efectos teratogénos en los estudios de toxicidad realizados en animales tras la administración oral de ibuprofeno, y que en el uso cutáneo la absorción sistémica es muy pequeña, el preparado no debe utilizarse durante el embarazo, salvo criterio médico. El ibuprofeno por vía sistémica no está indicado durante el embarazo, especialmente durante el tercer trimestre, ya que al inhibir la síntesis de prostaglandinas puede producir distocia, interferir en el parto o retrasarlo, así como producir efectos adversos en el sistema cardiovascular fetal, como por ejemplo: el cierre prematuro del ductus arteriosus. Lactancia: Las concentraciones del ibuprofeno que se alcanzan en la leche materna, son inapreciables y no son de esperar efectos indeseables en el lactante con la administración tópica en las condiciones de uso establecidas. 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas No se han descrito en el uso cutáneo. 4.8 Reacciones adversas • Poco frecuentes (> 1/1.000 a < 1/100): eritema, prurito y sensación de quemazón cutánea en la zona de aplicación. • Raras (> 1/10.000 a < 1/1.000): fotodermatitis. En caso de observar la aparición de reacciones adversas, se deben notificar a los sistemas de farmacovigilancia y, si fuera necesario, suspender el tratamiento. Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano Website: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es) 4.9 Sobredosis • Debido a su uso externo, no es probable que se produzcan cuadros de intoxicación. • En caso de ingestión accidental, los síntomas de sobredosis dependerán de la dosis ingerida y el tiempo transcurrido desde la ingestión. Las manifestaciones más frecuentes son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, letargia, somnolencia, vértigo, espasmos e hipotensión. • Tratamiento: si ha transcurrido menos de una hora, realizar vaciado estomacal provocando el vómito o por lavado gástrico y, especialmente si hubiera transcurrido más de 1 hora, se recomienda corregir los electrolitos hemáticos con la adición de álcalis, ya que no se dispone de un antídoto específico para el ibuprofeno. 6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes - Dietilenglicol monoetil éter - macroglicéridos de caprilo-caproilo - laurato de propilenglicol - etanol 40% v/v - agua purificada. 6.2 Incompatibilidades No procede. 6.3 Periodo de validez 3 años. 6.4 Precauciones especiales de conservación Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. 6.5 Naturaleza y contenido del envase Frascos de polietileno de alta densidad con sistema de dosificación que incluye bomba de polietileno y propileno, pulsador de polipropileno y tapa de polietileno de alta densidad. Envases con 60 y 125 ml. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. 6.6 Precauciones especiales de eliminación - Ninguna especial. Colocar el envase en posición vertical a una distancia de 10-15 cm y aplicar mediante un ligero masaje y lavarse las manos después de cada aplicación. 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Aristo Pharma Iberia, S.L. C/ Solana, 26 28850, Torrejón de Ardoz Madrid. España 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN 66.416 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN 20/10/2004 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO Marzo 2008 11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACION. Medicamento sin receta médica. Susceptible de publicidad al público. 12. PRESENTACIONES Y PRECIOS. DILTIX Diltix 47 mg/ml solución para pulverización cutánea CN 650343 PVP iva 9,18 €. Para ampliar información, consultar FT completa del medicamento en <https://www.aemps.gob.es/cima>.

### Nutrición

#### Libro Blanco de la Nutrición de las personas mayores en España

**Edita: Fundación Española de la Nutrición y Sociedad Española de Geriátría y Gerontología**



Más de 130 reconocidos expertos en el campo de la Nutrición, la Geriátría y la Gerontología han elaborado esta publicación. Se trata del primer análisis global y multidisciplinar que recoge, con la mayor evidencia científica disponible y de manera integrada, las debilidades y fortalezas de la nutrición de las personas mayores.

La publicación, que consta de 10 módulos, cuenta con un total

de 82 capítulos, y entre los autores y colaboradores se encuentran destacados expertos en el campo de la nutrición o materias afines. Aborda temáticas como alimentación y estilos de vida saludables; factores de riesgo y patologías asociadas a la alimentación; calidad nutricional de los alimentos en las personas mayores y la dieta mediterránea como modelo alimentario a seguir, entre otras.

### Oncología

#### Deporte y Cáncer

**Edita: Universidad Camilo José Cela y Sanitas**

Se trata de la tercera parte de la trilogía que Sanitas y la Universidad Camilo José Cela han impulsado para poner en valor los beneficios de la actividad física sobre la salud. Los dos anteriores manuales versaban sobre 'Deporte y Mujer' y 'Deporte y Corazón', respectivamente.

El libro está disponible gratis en la web de los hospitales universitarios Sanitas La Moraleja y Sanitas La Zarzuela. En sus páginas los 33 especialistas autores del libro desgranán, con ejemplos gráficos, las distintas situaciones que se puede encontrar una persona con cáncer, cómo adaptar su práctica deportiva a los

distintos momentos clínicos, los beneficios que puede extraer del ejercicio en relación con los síntomas que puede experimentar en función del tipo de cáncer y una batería de consejos para poder afrontar con garantías e información solvente las dudas que aparecerán.

El manual incorpora también capítulos centrados en la importancia de la nutrición, con recetas y consejos específicos, para cuidar la alimentación durante el tratamiento del cáncer, así como un apartado centrado en la psicología y la actividad física.



### Farmacología

#### Guía de medicamentos Biosimilares para Pacientes

**Coordinadores: BioSim, Alianza General de Pacientes y el Foro Español de Pacientes**

La guía es una iniciativa pionera en el área sanitaria europea, y tiene como objetivo fundamental servir como referente a pacientes y población en general en relación con los medicamentos biosimilares, en la intención de que aporte conocimientos esenciales para mejorar el conocimiento sobre estos tratamientos. En ella se recogen capítulos dedicados a proporcionar información general y científicamente rigurosa sobre los medicamentos biosimilares, desde las relacionadas con los niveles de garantía sobre su calidad, eficacia y seguridad que establecen las agencias reguladoras, hasta los relacionados con su utilidad

clínica como medicamentos biológicos. Se incluye además un apartado de preguntas y respuestas que los pacientes podrán hacerse cuando se les prescribe y dispensa este tipo de fármacos.

Se encuentra ya disponible en la página web de BioSim, [www.biosim.es](http://www.biosim.es), desde donde también se puede acceder a un vídeo presentado durante el acto.



# Diltix

Ibuprofeno en spray

ÚNICO  
ibuprofeno  
en spray del  
mercado<sup>1,2</sup>



Alivio local del dolor e inflamación  
leves y ocasionales como golpes,  
contracturas, distensiones ...

**ALCANZAR TUS METAS**

**SOLO DEBERÍA  
HACERTE SENTIR BIEN**



No aplicar antes de los 12 años, ni sobre heridas ni mucosas  
Lea las instrucciones de este medicamento y consulte al farmacéutico.

1. IMS TAM Enero 2018 2. Datos CIMA  
Ficha técnica en págs. 65

**ARISTO**



¿Ves la diferencia?



Con Emuliquen la sentirás

# EMULIQUEN SIMPLE

Tratamiento sintomático del estreñimiento ocasional

Emuliquen Simple actúa como laxante lubricando, ablandando y plastificando las heces, facilitando así la evacuación intestinal.

La parafina líquida emulsionada de su composición es altamente estable. Su acción lubricante facilita la evacuación especialmente en casos de estreñimiento por hemorroides u otras condiciones dolorosas de ano y recto.

CON AGRADABLE SABOR A VAINILLA.



**LAINCO**,S.A.

Avda. Bizet, 8-12 · 08191 RUBÍ (Barcelona)

Niños de 6 a 12 años:  
1 o 2 cucharadas pequeñas al día.

Adultos y mayores de 12 años:  
1 o 2 cucharadas al día.



Adultos y mayores de 12 años:  
1 o 2 sobres al día.

No administrar más de 6 días seguidos sin consultar al médico.  
Lea las instrucciones de este medicamento y consulte a su farmacéutico.

