

Innovation in Pharmacy: Advances and Perspectives. Antonio Maduro / Bases farmacocinéticas de la monitorización de imatinib en pacientes oncológicos. Pablo Arenales; María José García Sánchez / Estudio epidemiológico de sobrepeso y obesidad en adolescentes. Andrés Blanco; Ramona Mateos / Diseño, elaboración y control de un cosmético corporal para pieles con dermatitis. Irene Flores Morales; Aránzazu Zarzuelo Castañeda / Estudio de genes implicados en la formación de biofilms con potencial implicación en la patogenia bacteriana utilizando librerías de mutantes Tn5. Irene Galán; Paula García-Fraile; Raúl Rivas / Diseño de un modelo poblacional para la monitorización farmacocinética de infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal. Sofía Fraile Oleaga; José Germán Sánchez-Hernández; Jonás Samuel Pérez-Blanco; María Victoria Calvo / Predicción «in silico» de la absorción de fármacos en pacientes celíacos. Marina Gorostiola González; María José García Sánchez; María Dolores Santos Buelga / Determinación de la composición fenólica del grano de eragrostis tef. Ana López Pérez; Susana González Manzano / Diseño y validación de una ecuación para la dosificación inicial de vancomicina en pacientes ancianos. Alicia Pastor Lozano; David García González; Ana M.ª Martín Suárez; Ramón Ardanuy Albajar; Juan Florencio Macías Núñez; M.ª Victoria Calvo Hernández / Beneficios de la implantación de Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD) en oficina de farmacia; El Encinar, octubre 2016 - Febrero 2017. Rocío Prieto; María Jesús Pariente / Desarrollo y evaluación de una formulación oftálmica de atropina al 0,01%. María Luisa Briz Martín; Aránzazu Zarzuelo Castañeda; Adela Sánchez Ávila / Prevención del riesgo cardiovascular y metabólico en el adolescente. F. Pérez-Llamas; M. Avilés; J. F. López; J. C. Baraza; S. Zamora / Buscando el defecto genético en la enfermedad hepática: dos casos clínicos. M.ª Jesús Monte Río / Innovation in Pharmacy: Advances and Perspectives. Antonio Maduro / Bases farmacocinéticas de la monitorización de imatinib en pacientes oncológicos. Pablo Arenales; María José García Sánchez / Estudio epidemiológico de sobrepeso y obesidad en adolescentes. Andrés Blanco; Ramona Mateos / Diseño, elaboración y control de un cosmético corporal para pieles con dermatitis. Irene Flores Morales; Aránzazu Zarzuelo Castañeda / Estudio de genes implicados en la formación de biofilms con potencial implicación en la patogenia bacteriana utilizando librerías de mutantes Tn5. Irene Galán; Paula García-Fraile; Raúl Rivas / Diseño de un modelo poblacional para la monitorización farmacocinética de infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal. Sofía Fraile Oleaga; José Germán Sánchez-Hernández; Jonás Samuel Pérez-Blanco; María Victoria Calvo / Predicción «in silico» de la absorción de fármacos en pacientes celíacos. Marina Gorostiola González; María José García Sánchez; María Dolores Santos Buelga / Determinación de la composición fenólica del grano de eragrostis tef. Ana López Pérez; Susana González Manzano / Diseño y validación de una ecuación para la dosificación inicial de vancomicina en pacientes ancianos. Alicia Pastor Lozano; David García González; Ana M.ª Martín Suárez; Ramón Ardanuy Albajar; Juan Florencio Macías Núñez; M.ª Victoria Calvo Hernández / Beneficios de la implantación de Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD) en oficina de farmacia; El Encinar, octubre 2016 - Febrero 2017. Rocío Prieto; María Jesús Pariente / Desarrollo y evaluación de una formulación oftálmica de atropina al 0,01%. María Luisa Briz Martín; Aránzazu Zarzuelo Castañeda; Adela Sánchez Ávila / Prevención del riesgo cardiovascular y metabólico en el adolescente. F. Pérez-Llamas; M. Avilés; J. F. López; J. C. Baraza; S. Zamora / Buscando el defecto genético en la enfermedad hepática: dos casos clínicos. M.ª Jesús Monte Río / Innovation in Pharmacy: Advances and Perspectives. Antonio Maduro / Bases farmacocinéticas de la monitorización de imatinib en pacientes oncológicos. Pablo Arenales; María José García Sánchez / Estudio epidemiológico de sobrepeso y obesidad en adolescentes. Andrés Blanco; Ramona Mateos / Diseño, elaboración y control de un cosmético corporal para pieles con dermatitis. Irene Flores Morales; Aránzazu Zarzuelo Castañeda / Estudio de genes implicados en la formación de biofilms con potencial implicación en la patogenia bacteriana utilizando librerías de mutantes Tn5. Irene Galán; Paula García-Fraile; Raúl Rivas / Diseño de un modelo poblacional para la monitorización farmacocinética de infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal. Sofía Fraile Oleaga; José Germán Sánchez-Hernández; Jonás Samuel Pérez-Blanco; María Victoria Calvo / Predicción «in silico» de la absorción de fármacos en pacientes celíacos. Marina Gorostiola González; María José García Sánchez; María Dolores Santos Buelga / Determinación de la composición fenólica del grano de eragrostis tef. Ana López Pérez; Susana González Manzano / Diseño y validación de una ecuación para la dosificación inicial de vancomicina en pacientes ancianos. Alicia Pastor Lozano; David García González; Ana M.ª Martín Suárez; Ramón Ardanuy Albajar; Juan Florencio Macías Núñez; M.ª Victoria Calvo Hernández / Beneficios de la implantación de Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD) en oficina de farmacia; El Encinar, octubre 2016 - Febrero 2017. Rocío Prieto; María Jesús Pariente / Desarrollo y evaluación de una formulación oftálmica de atropina al 0,01%. María Luisa Briz Martín; Aránzazu Zarzuelo Castañeda; Adela Sánchez Ávila / Prevención del riesgo cardiovascular y metabólico en el adolescente. F. Pérez-Llamas; M. Avilés; J. F. López; J. C. Baraza; S. Zamora / Buscando el defecto genético en la enfermedad hepática: dos casos clínicos. M.ª Jesús Monte Río / Innovation in Pharmacy: Advances and Perspectives. Antonio Maduro / Bases farmacocinéticas de la monitorización de imatinib en pacientes oncológicos. Pablo Arena-



EDICIONES UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

DIRECCIÓN: Raquel ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain

COMITÉ EDITORIAL: Antonio MURO ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain
Raquel ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain
Ana Isabel MORALES MARTÍN, Universidad de Salamanca, Spain
Alfonso Jesús DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ, Universidad de Salamanca, Spain

AYUDANTE DE DIRECCIÓN: Myriam GONZÁLEZ DÍAZ, Universidad de Salamanca, Spain

COMITÉ CIENTÍFICO: Raquel ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain
Antonio MURO ÁLVAREZ, Universidad de Salamanca, Spain
Ana Isabel MORALES MARTÍN, Universidad de Salamanca, Spain
Alfonso Jesús DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ, Universidad de Salamanca, Spain

CORRECTOR DE ORIGINALES: Iván PÉREZ MIRANDA, Spain

SECRETARÍA DE REDACCIÓN: Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca
Campus Miguel de Unamuno, s/n - 37008 Salamanca, España

El comité científico de *FarmaJournal* quiere agradecer la colaboración durante el proceso de revisión de los artículos de investigación publicados en este número, a los siguientes profesores de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca:

María Jesús Almendral Parra, Francisco Javier Burguillo Muñoz, María Victoria Calvo Hernández, Javier Domínguez Álvarez, Montserrat Dueñas Patón, Alejandro Esteller Pérez, María del Mar Fernández de Gatta, Emilio Fernández Sánchez, Mónica García Domingo, María José García Sánchez, Luis García Sevillano, María Jesús de la Concepción Holgado Manzanera, Cristina Maderuelo Martín, Bernarda Marcos Laso, María Luisa Martín Calvo, María Rita Martín Muñoz, Gloria María Miranda García, Ana Isabel Morales Martín, Javier Muñoz González, Ana Vega Ortiz de Urbina Angoso, Rafael Peláez Lamamiec de Clairac Arroyo, María de la Concepción Pérez Melero, María del Pilar Puebla Ibáñez, Rosana Ramos Aparicio, Juan Antonio Sánchez Rodríguez, María Luisa Sayalero Marinero, Fernando Simón Martín, Cipriano Jesús Valle Gutiérrez y Santiago Vicente Tavera

FARMAJOURNAL es una revista científica en español sobre farmacología, de periodicidad semestral y en la que los artículos recibidos son evaluados por revisores y posteriormente aprobados por un tribunal docente.

Los trabajos publicados pueden consultarse en: «eUSAL Revistas» <<http://revistas.usal.es/index.php/farmajournal/>>, Gredos <<http://gredos.usal.es/jspui/handle/10366/4666>>, Dialnet.

REALIZA: Jásér Proyectos Editoriales - www.jasernet.com

ÍNDICE

EDITORIAL

Antonio MURO, Innovation in Pharmacy: Advances and Perspectives	21-22
---	-------

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Pablo ARENALES; María José GARCÍA SÁNCHEZ, <i>Bases farmacocinéticas de la monitorización de imatinib en pacientes oncológicos</i>	25-33
Andrés BLANCO CÁCERES; Ramona MATEOS, <i>Estudio epidemiológico de sobrepeso y obesidad en adolescentes</i>	35-56
Irene FLORES MORALES; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA, <i>Diseño, elaboración y control de un cosmético corporal para pieles con dermatitis</i>	57-66
Irene GALÁN; Paula GARCÍA-FRAILE; Raúl RIVAS, <i>Estudio de genes implicados en la formación de biofilms con potencial implicación en la patogenicidad bacteriana utilizando librerías de mutants Tn5</i>	67-76
Sofía FRAILE OLEAGA; José Germán SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ; Jonás Samuel PÉREZ-BLANCO; María VICTORIA CALVO, <i>Diseño de un modelo poblacional para la monitorización farmacocinética de infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal</i>	77-85
Marina GOROSTIOLA GONZÁLEZ; María José GARCÍA SÁNCHEZ; María Dolores SANTOS BUELGA, <i>Predicción «in silico» de la absorción de fármacos en pacientes celíacos</i>	87-97
Ana LÓPEZ PÉREZ; Susana GONZÁLEZ MANZANO, <i>Determinación de la composición fenólica del grano de eragrostis tef</i>	99-110
Alicia PASTOR LOZANO; David GARCÍA GONZÁLEZ; Ana M. ^a MARTÍN SUÁREZ; Ramón ARDANUY ALBAJAR; Juan Florencio MACÍAS NÚÑEZ; M. ^a Victoria Calvo HERNÁNDEZ, <i>Diseño y validación de una ecuación para la dosificación inicial de vancomicina en pacientes ancianos</i>	111-119
Rocío PRIETO; María Jesús PARIENTE, <i>Beneficios de la implantación de Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD) en oficina de farmacia; El Encinar, octubre 2016 - Febrero 2017</i>	121-131

ÍNDICE

María Luisa BRIZ MARTÍN; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA; Adela SÁNCHEZ
ÁVILA; *Desarrollo y evaluación de una formulación oftálmica de atropina
al 0,01%* 133-142

CONFERENCIAS DE LA ACADEMIA DE FARMACIA
DE CASTILLA Y LEÓN

F. PÉREZ-LLAMAS; M. AVILÉS; J. F. LÓPEZ; J. C. BARAZA; S. ZAMORA, *Prevención
del riesgo cardiovascular y metabólico en el adolescente* 145-150

M.^a Jesús MONTE RÍO, *Buscando el defecto genético en la enfermedad hepática:
dos casos clínicos* 151-153

INDEX

EDITORIAL

Antonio MURO, <i>Innovation in Pharmacy: Advances and Perspectives</i>	21-22
--	-------

RESEARCH REPORTS

Pablo ARENALES CÁCERES; María José GARCÍA SÁNCHEZ, <i>Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib in Oncologic Patients</i>	25-33
Andrés BLANCO; Ramona MATEOS, <i>Epidemiological Study of Overweight and Obesity in Adolescents</i>	35-56
Irene FLORES MORALES; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA, <i>Design, Development and Control of a Cosmetic Body for Skins with Dermatitis</i>	57-66
Irene GALÁN; Paula GARCÍA-FRAILE; Raúl RIVAS, <i>Study of genes involved in biofilm formation with potential involvement in the pathogenesis bacterial using Tn5 mutants libraries</i>	67-76
Sofía FRAILE OLEAGA; José Germán SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ; Jonás Samuel PÉREZ-BLANCO; María Victoria CALVO, <i>Development of a Pharmacokinetic Population Model for Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Inflammatory Bowel Diseases</i>	77-85
Marina GOROSTIOLA GONZÁLEZ; María José GARCÍA SÁNCHEZ; María Dolores SANTOS BUELGA, <i>In Silico Prediction of Drug Absorption in Celiac Disease</i> ..	87-97
Ana LÓPEZ PÉREZ; Susana GONZÁLEZ MANZANO, <i>Determination of the Phenolic Composition of Eragrostis Tef</i>	99-110
Alicia PASTOR LOZANO; David GARCÍA GONZÁLEZ; Ana M. ^a MARTÍN SUÁREZ; Ramón ARDANUY ALBAJAR; Juan Florencio MACÍAS NÚÑEZ; M. ^a Victoria CALVO HERNÁNDEZ, <i>Design and Validation of Equation for Vancomycin Initial Dosing in Elderly Patients</i>	111-119
Rocío PRIETO; María Jesús PARIENTE, <i>Benefits of the Implementation of Personalised Medication Dosage Systems (PMDS) in Community Pharmacy; El Encinar, October 2016 – February 2017</i>	121-131

INDEX

María Luisa BRIZ MARTÍN; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA; Adela SÁNCHEZ ÁVILA; *Development and Evaluation of a 0,01% Atropine Ophthalmic Formulation*..... 133-142

CONFERENCES OF THE CASTILLA AND LEON PHARMACY ACADEMY

F. PÉREZ-LLAMAS; M. AVILÉS; J. F. LÓPEZ; J. C. BARAZA; S. ZAMORA, *Prevention of Cardiovascular and Metabolic Risk in Adolescents*..... 145-150

M.^a Jesús MONTE RÍO, *Looking for the Genetic Defect in Liver Disease: Two Clinical Cases*..... 151-153

ÍNDICE ANALÍTICO

ARENALES CÁCERES, PABLO; GARCÍA SÁNCHEZ, MARÍA JOSÉ

BASES FARMACOCINÉTICAS DE LA MONITORIZACIÓN DE IMATINIB EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 25-33

RESUMEN: El imatinib, fármaco inhibidor de la proteína tirosina kinasa BCR-ABL1, presenta una alta variabilidad farmacocinética interindividual, presentando un elevado rango de concentraciones mínimas (C_{\min}) en el equilibrio tras la administración de dosis estándar. Se han determinado mediante HPLC-MS las C_{\min} en 16 pacientes del Hospital Clínico de Salamanca con Leucemia mieloide crónica, estimándose en ellos los parámetros farmacocinéticos por métodos bayesianos. Se aplicaron dos softwares de farmacocinética clínica: PKs y WinPKs (en desarrollo) en los que se implementaron tres modelos farmacocinéticos poblacionales. Se estimaron: volumen aparente de distribución, aclaramiento plasmático, semivida de eliminación, constante de eliminación y área bajo la curva. Esta información permite, caso de ser necesario, realizar un ajuste posológico, estableciendo la dosis de mantenimiento y la frecuencia de administración más adecuadas para alcanzar C_{\min} en el equilibrio seguras y eficaces. No se han encontrado diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos estimados aplicando los tres modelos poblacionales utilizados y los resultados obtenidos ponen de manifiesto una elevada variabilidad interindividual en el comportamiento farmacocinético de los pacientes, lo que justifica el uso de su monitorización como una estrategia útil para ayudar a optimizar la posología en pacientes que no respondan de forma óptima al tratamiento.

Palabras clave: imatinib; monitorización de fármacos; modelos farmacocinéticos poblacionales; parámetros farmacocinéticos; PKs; WinPKs.

BLANCO, ANDRÉS; MATEOS, RAMONA

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE SOBREPESO Y OBESIDAD EN ADOLESCENTES

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 35-56

RESUMEN: El sobrepeso es una enfermedad cada vez más frecuente entre niños y adolescentes, este crecimiento tan elevado se debe a un tipo de alimentación y estilo de vida cada vez menos saludable.

Este trabajo describe las características de 2 grupos de población divididos según edad en niños y adolescentes, a los que se les hizo una encuesta autoaplicada de 23 preguntas de donde se extrajeron los datos para responder a preguntas como ¿En qué grupos de población hay más prevalencia de sobrepeso y obesidad? ¿Qué factores son los más influyentes en el sobrepeso? ¿Hay relación entre el IMC y el tiempo dedicado a la actividad física? ¿Influye el hábito tabaquico en el sobrepeso?

Palabras clave: obesidad; sobrepeso; niños; adolescentes.

FLORES MORALES, IREN; ZARZUELO CASTAÑEDA, ARÁNZAZU
DISEÑO, ELABORACIÓN Y CONTROL DE UN COSMÉTICO CORPORAL PARA PIELES CON DERMATITIS
FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 57-66

RESUMEN: El aumento de los casos de dermatitis atópica, junto a la elevada prevalencia de los efectos adversos derivados del tratamiento prescrito, han incrementado el conocimiento por parte de la población sobre la necesidad de llevar a cabo los cuidados cutáneos necesarios para prevenir un nuevo brote. El farmacéutico, como profesional sanitario, puede ofrecer productos personalizados a través de la formulación magistral y la cosmética. Este trabajo recoge el diseño y la elaboración de un producto cosmético base, que puede sufrir diferentes modificaciones, para individualizar y adaptar el tratamiento a las necesidades de cada paciente, y el ensayo de estabilidad que se le realiza durante los 3 meses posteriores a su elaboración. Además, recoge los resultados obtenidos tras su aplicación en varios pacientes y una guía que incluye medidas de mantenimiento para evitar la aparición de la sintomatología característica de la dermatitis.

Palabras clave: dermatitis atópica; xerosis; formulación magistral; cosmética personalizada.

GALÁN, IRENE; GARCÍA-FRAILE, PAULA; RIVAS, RAÚL
ESTUDIO DE GENES IMPLICADOS EN LA FORMACIÓN DE BIOFILMS CON POTENCIAL IMPLICACIÓN EN LA PATOGENIA BACTERIANA UTILIZANDO LIBRERÍAS DE MUTANTS Tn5
FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 67-76

RESUMEN: La formación de biofilms es importante en la patogenicidad de un gran número de bacterias. *Escherichia coli*, es un bacilo gram-negativo, facultativamente anaeróbico y coliforme comúnmente encontrada en el intestino de muchas especies animales. La mayoría de las cepas de *E. coli* no son patógenas, pero algunos serotipos pueden causar enfermedades graves en sus hospedadores. El desarrollo del biofilm de *E. coli* es un proceso complejo y significativo tanto en enfermedades como en aplicaciones de ingeniería. Por lo tanto, la identificación de genes implicados en el proceso de formación de biofilm presenta un interés alto. Por ello, mediante la inserción del transposón Tn5,

hemos creado una colección de 40 mutantes de la cepa de *E.coli* DH5 α , para estudiar la posible implicación de los genes mutados en la formación de biofilm en esta bacteria. El descubrimiento de los genes implicados en la formación de biofilm de *E.coli* podrá ser de utilidad en futuras investigaciones de fármacos indicados contra infecciones causadas por esta bacteria.

Palabras clave: *Escherichia coli*; patogénesis; Tn5; biofilm; mutación.

FRAILE OLEAGA, SOFÍA; SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ, JOSÉ GERMÁN; SAMUEL, JONÁS
PÉREZ-BLANCO; MARÍA VICTORIA CALVO

DISEÑO DE UN MODELO POBLACIONAL PARA LA MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE
INFLIXIMAB EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 77-85

RESUMEN: Los fármacos anti-TNF han revolucionado el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal mejorando la sintomatología, y la progresión de la enfermedad, influyendo todo ello en la calidad de vida del paciente. La respuesta individual a infliximab puede verse influenciada por su farmacocinética e inmunogenicidad, de modo que la monitorización terapéutica de las concentraciones del fármaco puede guiar estos tratamientos biológicos. Sin embargo, hay una gran controversia debido a que todavía no existe un consenso claro a la hora de definir el rango terapéutico y el momento más adecuado para la realización de la monitorización. El objetivo del estudio es justificar la monitorización farmacocinética de infliximab y diseñar un modelo poblacional preliminar para la monitorización e individualización farmacocinética en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Palabras clave: Infliximab; Modelo Poblacional; Monitorización; Farmacocinética; Anti-TNF.

GOROSTIOLA GONZÁLEZ, MARINA; GARCÍA SÁNCHEZ, MARÍA JOSÉ; SANTOS BUELGA,
MARÍA DOLORES

PREDICCIÓN «IN SILICO» DE LA ABSORCIÓN DE FÁRMACOS EN PACIENTES CELIACOS

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 87-97

RESUMEN: La disfunción gastrointestinal presente en la enfermedad celiaca induce alteraciones en la absorción oral de fármacos. No obstante, las causas permanecen relativamente desconocidas. El objetivo del estudio fue determinar mediante métodos *in silico* los factores más propensos a alterar la absorción en pacientes celiacos. Se utilizó una herramienta de simulación –Simcyp V14– para predecir alteraciones en la absorción. Se recogieron datos de pH luminal intestinal y tiempo de vaciamiento gástrico de la bibliografía para generar cuatro poblaciones virtuales (celiaca y control). Se estudiaron cuatro fármacos (desipramina, clozapina, digoxina y warfarina) con diferentes propiedades

físico-químicas. Se llevaron a cabo dieciséis simulaciones, divididas en dos bloques, para analizar independientemente la influencia de los factores pH y tiempo de vaciamiento gástrico. Los perfiles de absorción se compararon contrastando Cmax, tmax y AUC. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) entre las poblaciones celiaca y control en base a diferencias en el pH luminal intestinal. No obstante, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) en tmax atribuidas a diferencias en el tiempo de vaciamiento gástrico para todos los fármacos estudiados. Se precisan estudios posteriores para determinar la relevancia clínica de estos resultados, y analizar otros posibles factores involucrados.

Palabras clave: Enfermedad celiaca; farmacocinética; absorción; in silico; Simcyp.

LÓPEZ PÉREZ, ANA; GONZÁLEZ MANZANO, SUSANA

DETERMINACIÓN DE LA COMPOSICIÓN FENÓLICA DEL GRANO DE ERAGROSTIS TEF

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 99-100

RESUMEN: *Eragrostis tef* es un cereal etíope con grano comestible. Se distinguen dos variedades comerciales de teff definidas por el color de su semilla; netch (blanco) y yey (rojo / marrón). El reciente interés surgido en países occidentales por el teff se sustenta en su composición libre de gluten y en sus apreciadas ventajas nutricionales. El presente trabajo tiene como objetivo la caracterización del perfil polifenólico del grano de *Eragrostis tef*. Para ello, se han identificado y cuantificado los compuestos fenólicos presentes en las dos variedades, mediante cromatografía líquida de alta eficacia en fase reversa, con doble detección por espectrofotometría de diodo y espectrometría de masas (HPLC-DAD-MS). La bibliografía revisada describe los polifenoles presentes en *Eragrostis tef* como no flavonoides. En contraposición, en este estudio se han identificado flavonas, en concreto, derivados de luteolina y apigenina. El número de flavonas tentativamente identificadas en este trabajo ha sido de 10, casi todas ellas identificadas por primera vez.

Palabras clave: Eragrostis tef; cereal; polifenoles; flavonas; HPLC-MS.

PASTOR LOZANO, ALICIA; GARCÍA GONZÁLEZ, DAVID; MARTÍN SUÁREZ, ANA M.^a; ARDANUY ALBAJAR, RAMÓN; MACÍAS NÚÑEZ, JUAN FLORENCIO; CALVO HERNÁNDEZ, M.^a VICTORIA
DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UNA ECUACIÓN PARA LA DOSIFICACIÓN INICIAL DE VANCOMICINA EN PACIENTES ANCIANOS

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 111-119

RESUMEN: La población anciana precisa de un ajuste de dosis en la mayoría de fármacos, especialmente aquellos eliminados por excreción renal, como vancomicina. El valor HUGÉ permite diferenciar la presencia o ausencia de enfermedad renal crónica en mayores de 70 años. El objetivo de este estudio fue obtener una ecuación para la dosificación de vancomicina incorporando el valor HUGÉ como método predictivo de la dosis inicial de

estos pacientes. La ecuación se diseñó en una primera fase con datos retrospectivos de 70 pacientes, seguida de una fase de validación retrospectiva con 40 pacientes, comparándose así la predicción de nuestra ecuación con el método PKS® basado en el aclaramiento de creatinina. Mediante regresión lineal múltiple se obtuvo la ecuación HUGE-VAN. Se recomienda administrar vancomicina cada 12 horas excepto si HUGE es mayor a 7,34 que se recomienda la administración una vez al día. Los parámetros obtenidos en la validación igualan o mejoran a los de PKS®. HUGE-VAN considera múltiples factores de relevancia clínica y no sólo el aclaramiento estimado de creatinina, por lo que se presenta como una alternativa prometedora en la dosificación de vancomicina en mayores de 70 años.

Palabras clave: vancomicina; dosificación; anciano; HUGE.

PRIETO ROCÍO; PARIENTE, MARÍA JESÚS

BENEFICIOS DE LA IMPLANTACIÓN DE SISTEMAS PERSONALIZADOS DE DOSIFICACIÓN (SPD) EN OFICINA DE FARMACIA; EL ENCINAR, OCTUBRE 2016 - FEBRERO 2017
FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 121-131

RESUMEN: La falta de adherencia al tratamiento farmacológico se presenta en los últimos años como una cuestión prioritaria de la salud pública a nivel mundial debido a sus nefastas consecuencias tales como incremento de fracasos terapéuticos y de costes sanitarios asociados.

Como medio para corregir el problema y mejorar la adherencia de la población poli-medicada crónica aparecen los Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD), de forma que el paciente pueda recoger en la OF su medicación, organizada convenientemente en blísteres multidosis semanales.

El proyecto realizado se divide en varias etapas: en primer lugar, se realiza un estudio de la proporción, causas y factores determinantes de la falta de adherencia entre la población de El Encinar mediante el diseño de una encuesta. Dicha encuesta sirve a su vez para la elección de los sujetos idóneos para recibir la medicación en dispositivos SPD, lo que permite implantar el servicio en la OF durante un total de 4 meses.

A lo largo del procedimiento se recoge la información necesaria para finalmente determinar y analizar los beneficios que pacientes, farmacéuticos, farmacias y servicios sanitarios obtienen gracias al SPD, concluyendo que efectivamente constituye una útil herramienta para facilitar la adherencia a los tratamientos.

Palabras clave: SPD (Sistema Personalizado de Dosificación); Adherencia; Atención Farmacéutica; Blíster.

BRIZ MARTÍN, MARÍA LUISA; ZARZUELO CASTAÑEDA, ARÁNZAZU; SÁNCHEZ ÁVILA, ADELA
DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UNA FORMULACIÓN OFTÁLMICA DE ATROPINA AL 0,01%
FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 133-142

RESUMEN: Introducción: El uso de colirio de atropina en bajas concentraciones (0,01%) ha resultado ser el tratamiento más eficaz para controlar la progresión de la miopía en niños. Sin embargo, no existe comercializado como tal, y por tanto, la formulación de medicamentos individualizados es alternativa para abordar dicho tratamiento.

Objetivo: Desarrollo galénico de una fórmula de sulfato de atropina 0,01%, estudio de estabilidad y validación del método analítico para la cuantificación de sulfato de atropina en las soluciones oftálmicas elaboradas.

Materiales y métodos: Estudio bibliográfico, desarrollo y elaboración de diversas fórmulas, controles y estudio de estabilidad durante dos meses a 25°C/60%HR y 5°C.

Discusión y resultados: El método analítico ha resultado ser selectivo, lineal, preciso tanto inter como intradía. El pH y la osmolaridad de las formulaciones propuestas no se modificaron al cabo de los dos meses en ninguna de ellas; no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en la riqueza de atropina ni del conservante, durante el estudio de estabilidad.

Conclusión: Los resultados obtenidos recomiendan una formulación con tampón fosfato, ya que su pH se asemeja más al pH fisiológico y, teniendo en cuenta que se trata de un colirio de uso crónico, se aconseja, *a priori*, y sin conservante.

Palabra clave: Atropina; Colirio; Miopía; UPLC.

ANALYTIC SUMMARY

ARENALES CÁCERES, PABLO; GARCÍA SÁNCHEZ, MARÍA JOSÉ
THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF IMATINIB IN ONCOLOGIC PATIENTS
FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 25-33

ABSTRACT: El imatinib, fármaco inhibidor de la proteína tirosina kinasa BCR-ABL1, presenta una alta variabilidad farmacocinética interindividual, presentando un elevado rango de concentraciones mínimas (C_{\min}) en el equilibrio tras la administración de dosis estándar. Se han determinado mediante HPLC-MS las C_{\min} en 16 pacientes del Hospital Clínico de Salamanca con Leucemia mieloide crónica, estimándose en ellos los parámetros farmacocinéticos por métodos bayesianos. Se aplicaron dos softwares de farmacocinética clínica: PKs y WinPKs (en desarrollo) en los que se implementaron tres modelos farmacocinéticos poblacionales. Se estimaron: volumen aparente de distribución, aclaramiento plasmático, semivida de eliminación, constante de eliminación y área bajo la curva. Esta información permite, caso de ser necesario, realizar un ajuste posológico, estableciendo la dosis de mantenimiento y la frecuencia de administración más adecuadas para alcanzar C_{\min} en el equilibrio seguras y eficaces. No se han encontrado diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos estimados aplicando los tres modelos poblacionales utilizados y los resultados obtenidos ponen de manifiesto una elevada variabilidad interindividual en el comportamiento farmacocinético de los pacientes, lo que justifica el uso de su monitorización como una estrategia útil para ayudar a optimizar la posología en pacientes que no respondan de forma óptima al tratamiento.

Key words: imatinib; therapeutic drug monitoring; population pharmacokinetic models; pharmacokinetic parameters; PKs; WinPKs.

BLANCO, ANDRÉS; MATEOS, RAMONA
EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF OVERWEIGHT AND OBESITY IN ADOLESCENTS
FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 35-56

ABSTRACT: Overweight is a disease which is becoming more frequent among children and adolescents, this high growth is due to a less healthy type of nutrition and way of life.

This paper describes the characteristics of two groups of population, according to age, in children and adolescents, who did a survey of 23 questions where data were extracted in order to answer questions such as: ¿Which group of population has more prevalence of overweight and obesity? ¿What factors are the most influential in overweight? ¿Is there relation between IMC and the time spent doing physical activity? ¿Does the habit of smoking influences in overweight?

Key words: obesity; overweight; children; adolescence.

FLORES MORALES, IRENE; ZARZUELO CASTAÑEDA, ARÁNZAZU
 DESIGN, DEVELOPMENT AND CONTROL OF A COSMETIC BODY FOR SKINS WITH
 DERMATITIS
 FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 57-66

ABSTRACT: Nowadays, people are aware of the need to carry out the necessary skin care to prevent a new outbreak due to the increase in cases of atopic dermatitis and the high prevalence of adverse effects resulting from the prescribed treatment. The pharmacist, as a healthcare professional, can offer customized products through masterful formulation and cosmetics. This work collects the design and development of a base cosmetic products, which can undergo different modifications to individualize and adapt the treatment to the needs of each patient, and the stability test that is carried out during the 3 months after its elaboration. Besides, it collects the results obtained after its application in several patients and a guide that includes measures of maintenance to avoid the appearance of the characteristic symptomatology of dermatitis.

Key words: atopic dermatitis; xerosis; masterful formulation; custom cosmetics.

GALÁN, IRENE; GARCÍA-FRAILE, PAULA; RIVAS, RAÚL
 STUDY OF GENES INVOLVED IN BIOFILM FORMATION WITH POTENTIAL INVOLVEMENT IN THE
 PATHOGENESIS BACTERIAL USING Tn5 MUTANTS LIBRARIES
 FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 67-76

ABSTRACT: Biofilm formation is important in pathogenesis of a big number of bacteria. *Escherichia coli*, is a gram- negative bacterium, rod-shaped, facultatively anaerobic, coliform bacterium commonly found in the intestine of many animal species. Most *E. coli* strains are non- pathogenic, but some serotypes can cause serious diseases in their hosts. *E.coli* biofilm development is a complex process important for disease and engineering applications. Therefore, the description of genes implicated in the biofilm formation process is of utmost importance. Consequently, in this study we have grown a collection of 40 different mutants from the DH5a *E.coli* strain by using the Tn5 transposon insertion, in order to study the possible implications of the mutated genes in the biofilm formation process in this bacterium. The discovery of genes implicated in

biofilm formation in *E.coli* may serve in future investigations of drugs against infections caused by this bacterium.

Key words: *Escherichia coli*; pathogenesis; Tn5; biofilm; mutant.

FRAILE OLEAGA, SOFÍA; SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ, JOSÉ GERMÁN; SAMUEL, JONÁS PÉREZ-BLANCO; MARÍA VICTORIA CALVO

DEVELOPMENT OF A PHARMACOKINETIC POPULATION MODEL FOR THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF INFLIXIMAB IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 77-85

ABSTRACT: Anti-TNF medications have revolutionized the treatment of inflammatory bowel disease improving the symptomatology and the progress of the disease, influencing all this in the patient's quality of life. The individual response of infliximab may be influenced by his pharmacokinetic and immunogenicity so that therapeutic concentration monitoring of the drug can guide this biologic treatments. However, there is great controversy because there is still no clear consensus in defining the therapeutic range and the most appropriate time for the performance of monitoring. The aim of this study is to justify the pharmacokinetic monitoring of infliximab and to design a preliminary population model for the monitoring and pharmacokinetic individualization of the drug in patients with inflammatory bowel disease.

Key words: Infliximab; Population Model; Monitoring; Pharmacokinetic, Anti-TNF.

GOROSTIOLA GONZÁLEZ, MARINA; GARCÍA SÁNCHEZ, MARÍA JOSÉ; SANTOS BUELGA, MARÍA DOLORES

IN SILICO PREDICTION OF DRUG ABSORPTION IN CELIAC DISEASE

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 87-97

ABSTRACT: Celiac disease is known to cause impaired oral drug absorption as a consequence of the abnormal gastrointestinal function present in such patients. Nevertheless, the causes underlying this phenomenon remain relatively uncertain. The aim of this study was to determine by means of *in silico* methods, which factors are more likely to cause absorption irregularities in celiac patients. A simulation tool –Simcyp V14– was used to predict absorption defects. Jejunum luminal pH and gastric emptying time data was collected from past reports to generate two pairs of virtual populations (celiac and control). Four drugs (desipramine, clozapine, digoxin and warfarin) with different physical-chemical properties were tested. Eight pairs of simulations were performed, divided in two sets to analyse separately the prospective influential factors pH and gastric emptying time. The absorption profiles were compared in terms of Cmax, tmax and AUC. No statistically significant differences ($p < 0.01$) were found between control and celiac populations regarding jejunal pH differences. However, statistically significant differences ($p < 0.01$)

in terms of tmax were found regarding gastric emptying time differences with all drugs tested. Further studies need to be conducted to determine the clinical relevance of these results, and to analyse other possible factors involved.

Key words: Celiac disease; pharmacokinetics; absorption; in silico; Simcyp.

LÓPEZ PÉREZ, ANA; GONZÁLEZ MANZANO, SUSANA

DETERMINATION OF THE PHENOLIC COMPOSITION OF ERAGROSTIS TEF

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 99-100

ABSTRACT: *Eragrostis tef* is an Ethiopian cereal with edible grain. There are two commercial teff varieties defined by the color of their seed; netch (white) and qey (red / brown). The recent interest in western countries for teff is based on their gluten-free composition and their appreciated nutritional advantages. The present work aims to characterize the polyphenolic profile of the *Eragrostis tef* grain. Therefore, the phenolic compounds present in the two varieties were identified and quantified by reverse phase high performance liquid chromatography with double detection by diode spectrophotometry and mass spectrometry (HPLC-DAD-MS). The revised literature describes the polyphenols in *Eragrostis tef* as non-flavonoids. In contrast, in this study flavones have been identified, in particular, luteolin and apigenin derivatives. The number of flavones tentatively identified in this study was 10, almost all of them identified in this work for the first time.

Key words: *Eragrostis tef*; cereal; polyphenols; flavones; HPLC-MS.

PASTOR LOZANO, ALICIA; GARCÍA GONZÁLEZ, DAVID; MARTÍN SUÁREZ, ANA M.^a; ARDANUY ALBAJAR, RAMÓN; MACÍAS NÚÑEZ, JUAN FLORENCIO; CALVO HERNÁNDEZ, M.^a VICTORIA
DESIGN AND VALIDATION OF EQUATION FOR VANCOMYCIN INITIAL DOSING IN ELDERLY PATIENTS

FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 111-119

ABSTRACT: Elderly patients have unique characteristics that make dosing drugs a necessity in many cases, especially in those excreted by renal function, as in the case of vancomycin. HUGE value is a tool for differentiating the presence or absence of chronic kidney disease in patients older than 70 years. The objective was to obtain an equation based on the HUGE value to predict the initial dose of vancomycin in patients older than 70 years. The equation was designed retrospectively in 70 patients and it was validated in 40 patients in comparison with the PKS® method (Pharmacokinetic System, Abbott) based on creatinine clearance. The submitted equation, HUGE-VAN, was obtained by multiple linear regression. It is recommended to administer vancomycin every 12 hours except that HUGE is greater than 7.34 which is recommended once daily. The values obtained in the validation phase equalize or improve PKS® method. HUGE-VAN considers

multiple clinical data and not merely the estimated value of glomerular filtration rate. For this reason, HUGE-VAN is presented like a promising alternative for the vancomycin dosing in patients older than 70 years.

Key words: vancomycin; dosing; elderly; HUGE.

PRIETO ROCÍO; PARIENTE, MARÍA JESÚS

BENEFITS OF THE IMPLEMENTATION OF PERSONALISED MEDICATION DOSAGE SYSTEMS (PMDS) IN COMMUNITY PHARMACY; EL ENCINAR, OCTOBER 2016 – FEBRUARY 2017
FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 121-131

ABSTRACT: The lack of adherence to pharmacological treatment has been lately considered as a relevant public health issue worldwide, due to its harmful consequences, such as the increase in therapeutic failure and its associated health costs.

In order to solve this problem and to improve the adherence in the chronically poly-medicated population, the Personalised Medication Dosage systems become essential, so that the patient can take his/her medication, organized in weekly multidose blisters, at the community pharmacy.

The project consists of several stages: first, a study of the proportion, causes and factors which determines the lack of adherence among the population in El Encinar is carried out through the design of a survey. This survey is also used to select the most appropriate subjects to receive the medication in PMDS devices, which makes it possible to implement the service at the pharmacy for 4 months.

Throughout the procedure, all the relevant information is collected to finally determine and analyze the benefits that patients, pharmacists, pharmacies and health services obtain thanks to the PMDS, concluding that it is an useful tool to upscale adherence to treatments.

Key words: PMSD (Personalised Medication Dosage Systems); Adherence; Pharmaceutical Care; Blister.

BRIZ MARTÍN, MARÍA LUISA; ZARZUELO CASTAÑEDA, ARÁNZAZU; SÁNCHEZ ÁVILA, ADELA
DEVELOPMENT AND EVALUATION OF A 0,01% ATROPINE OPHTHALMIC FORMULATION
FarmaJournal, 2018, vol. 3, núm. 1, pp. 133-142

ABSTRACT: Introduction: Topical use of low concentration atropine (0.01%) has proved to be the most effective treatment for controlling the progression of myopia in children. However, it is not commercialized as such and therefore the formulation of individualized drugs is an alternative to approach such treatment.

Objectives: Galenic development of a 0.01% atropine sulfate formula, stability study and validation of the analytical method for the quantification of atropine sulfate in elaborated ophthalmic solutions.

Material and Methods: Bibliographic study, development and elaboration of various formulas, controls and study of stability during two months at 25°C/60%RH and 5°C.

Discussion and Results: The analytical method has proved to be selective, linear, accurate both inter and intraday. The pH and osmolarity of the proposed formulations were not modified after two months in any of them; no statistically significant differences were observed either in the richness of atropine or the preservative during the stability study.

Conclusion: The results obtained recommend a formulation with phosphate buffer, since its pH is more similar to the physiological pH and, considering that it is a chronic use eye drops, it is advisable, and without preservative.

Key words: Atropine; Eye drop; Myopia; UPLC.

**Artículos
de investigación**

DISEÑO DE UN MODELO POBLACIONAL PARA LA MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE INFLIXIMAB EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Development of a Pharmacokinetic Population Model for Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Inflammatory Bowel Diseases

Sofía FRAILE OLEAGA¹; Jose Germán SANCHEZ-HERNANDEZ^{1,2}; Jonás Samuel PEREZ-BLANCO¹; Maria Victoria CALVO^{1,2}

¹ Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca. Campus Miguel de Unamuno.

² Servicio de Farmacia. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Correo: sfoleaga@usal.es

RESUMEN: Los fármacos anti-TNF han revolucionado el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal mejorando la sintomatología, y la progresión de la enfermedad, influyendo todo ello en la calidad de vida del paciente. La respuesta individual a infliximab puede verse influenciada por su farmacocinética e inmunogenicidad, de modo que la monitorización terapéutica de las concentraciones del fármaco puede guiar estos tratamientos biológicos. Sin embargo, hay una gran controversia debido a que todavía no existe un consenso claro a la hora de definir el rango terapéutico y el momento más adecuado para la realización de la monitorización. El objetivo del estudio es justificar la monitorización farmacocinética de infliximab y diseñar un modelo poblacional preliminar para la monitorización e individualización farmacocinética en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Palabras clave: Infliximab; Modelo Poblacional; Monitorización; Farmacocinética; Anti-TNF.

ABSTRACT: Anti-TNF medications have revolutionized the treatment of inflammatory bowel disease improving the symptomatology and the progress of the disease, influencing all this in the patient's quality of life. The individual response of infliximab may be influenced by his pharmacokinetic and immunogenicity so that therapeutic concentration monitoring of the drug can guide this biologic treatments. However, there is great controversy because there is still no clear consensus in defining the therapeutic range and the most appropriate time for the performance of monitoring. The aim of this study is to justify the pharmacokinetic monitoring of infliximab and to design a preliminary population model for the monitoring and pharmacokinetic individualization of the drug in patients with inflammatory bowel disease.

Key words: Infliximab; Population Model; Monitoring; Pharmacokinetic, Anti-TNF.

1. INTRODUCCIÓN

El Factor de Necrosis Tumoral (TNF) es una citoquina pro-inflamatoria con un papel clave en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC), las enfermedades reumáticas como artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (AS) y espondilitis anquilosante (EA) y la psoriasis (Chang, Girgis, 2007).

Los fármacos inhibidores del TNF, denominados anti-TNF, son medicamentos biológicos utilizados en el tratamiento de procesos inflamatorios crónicos. Estos fármacos están compuestos por proteínas de gran tamaño, obtenidas en su mayor parte a través de técnicas de recombinación de ADN. Constituyen un importante avance en terapéutica ya que pueden inducir la remisión de la enfermedad y prevenir la progresión clínica de las enfermedades inflamatorias (Felice *et al.*, 2015). Los fármacos anti-TNF comercializados son: adalimumab, infliximab, etanercept, certolizumab y golimumab.

En el tratamiento de la EII con anti-TNF, infliximab (IFX) es uno de los fármacos más utilizados (Vaughn *et al.*, 2014). IFX es un anticuerpo monoclonal quimérico (humano-ratón) cuyo mecanismo de acción es la unión específica, con gran afinidad, al TNF α impidiendo que se una a sus receptores y desencadene la cascada inflamatoria (Vaughn *et al.*, 2015). IFX, en general, es un fármaco bien tolerado que ha demostrado excelentes resultados terapéuticos. Se administra por vía intravenosa a la dosis de 5mg/kg cada 8 semanas, en la fase inicial de inducción se administra la misma dosis con intervalos de 2 y 6 semanas.

El principal inconveniente del tratamiento con IFX es la inmunogenicidad, ya que al ser una molécula proteica puede generar la aparición de anticuerpos anti-fármaco (ADA), lo que produce un aumento del aclaramiento plasmático (CL) y, por lo tanto, una disminución de su eficacia (Radstake *et al.*, 2009). En la práctica clínica se usa asociado a inmunosupresores como metotrexato o azatioprida, que favorecen la disminución de ADA (Vincent *et al.*, 2013).

Existe una gran variabilidad interindividual en la respuesta clínica a este fármaco. Esta diversidad está relacionada en gran parte con la variabilidad farmacocinética interindividual que modifica las concentraciones del fármaco. La farmacocinética de IFX está influenciada por diversos factores, tales como sexo, talla, peso, inflamación sistémica y vía de administración. Los marcadores de inflamación, como proteína C reactiva (PCR), calprotectina fecal (CPF), y velocidad de sedimentación globular (VSG), cuando están elevados son indicadores de respuesta clínica inadecuada, además aumentan el CL del fármaco (VandeCastele, Gils, 2015). Los pacientes con hiperalbunemia muestran una disminución del CL de IFX, lo cual mantiene concentraciones más elevadas del fármaco en relación a los pacientes con hipoalbuminemia (Fasanmade *et al.*, 2010), hecho que es inverso al producido por la aparición de ADA.

Son diversos los estudios que han demostrado la relación entre la concentración de IFX y su eficacia terapéutica, siendo esta muy escasa para concentraciones séricas inferiores a 3mcg/mL. El margen de concentraciones de IFX considerado terapéutico está comprendido entre 3 y 7 mcg/mL (VandeCastele *et al.*, 2015).

En los últimos años se está implantando la monitorización de IFX como herramienta de ayuda en la toma de decisiones clínicas. La monitorización permite determinar la concentración de IFX, detectar la presencia de ADA, y optimizar el tratamiento de forma individualizada. Sin embargo, aún permanece cierta controversia debido a que todavía no existe un consenso claro a la hora de definir el rango terapéutico y el momento más adecuado para la realización de la monitorización.

2. OBJETIVOS

1. Justificación de la monitorización farmacocinética de infliximab.
2. Diseño de un modelo poblacional preliminar para la monitorización e individualización farmacocinética de infliximab en pacientes con EII.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se incluyeron 86 pacientes en tratamiento activo con IFX, tratados en el Servicio de Digestivo del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca y que fueron monitorizados en el servicio de Farmacia. Los pacientes fueron informados acerca del estudio, en qué consistía y su finalidad y dieron su autorización para el uso de sus datos firmando el documento de consentimiento informado del hospital. Además, se firmó el compromiso de confidencialidad destinado a alumnos en prácticas tuteladas redactado por el comité ético del hospital.

Se revisaron las historias clínicas y se registraron para cada paciente datos demográficos, bioquímicos, actividad de la enfermedad, y la presencia de tratamiento inmunosupresor concomitante.

Obtención y almacenamiento de muestras

- Matriz biológica: suero.
- Extracción: inmediatamente antes de la administración del fármaco para, así, obtener concentraciones mínimas. Se utilizaron tubos con gel separador para serología.
- Almacenamiento: las muestras se congelaron a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, evitando ciclos de congelación y descongelación.

Técnica analítica

Para la determinación de las concentraciones de IFX y anti-IFX se usó el Kit comercial Promonitor®, inmunoensayo ELISA. Las muestras fueron analizadas en el autoanalizador (Triturus®) de Grifols.

Análisis farmacocinético poblacional

El análisis farmacocinético de la población de IFX se realizó mediante un modelo no lineal de efectos mixtos implementado en el *software* NONMEM™ 7.3 (ICON Development Solutions). El CL y el volumen aparente de distribución (Vd) de IFX se calcularon asumiendo un modelo farmacocinético monocompartimental con administración en perfusión IV y eliminación de primer orden (Marcela *et al.*, 2011).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En los 86 pacientes incluidos en el estudio se realizaron un total de 168 determinaciones de la concentración de IFX.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población de estudio y datos de las monitorizaciones efectuadas.

	N (%)	%	MEDIANA	MEDIA	DESV. ESTANDAR	RANGO
<i>PACIENTES</i>	86					
Mujeres	40 (46,5)					
Hombres	46 (53,5)					
Edad (años)			41,5			[18-79]
Albúmina (g/dl)				4,4	0,4	
<i>PATOLOGÍAS</i>						
Enfermedad de Crohn	64	72,7				
Colitis Ulcerosa	22	27,3				
<i>TRATAMIENTO IFX</i>						
Dosis (mg/Kg)				4,9	0,5	
Intervalo posológico(h)			8			[4-10]
Dosis de muestreo			10 ^a			[1-67]
<i>MONITORIZACIONES</i>						
Monitorizaciones / paciente	2					
<i>INMUNOSUPRESORES ADICIONALES A IFX</i>						
Azatioprina (AZA)	74	44				
Metotrexato (MTX)	4	2,4				
Mercaptopurina (MP)	6	3,6				
Sin inmunosupresor/ Inmunosupresor desconocido	84	50				

CLASIFICACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES*					
Terapéutica	69	41,1			
Infraterapéutica	70	41,7			
Supraterapéutica	29	17,2			

*Margen terapéutico: [3-7 mcg/mL]

En los pacientes con concentración mínima indetectable o potencialmente inmunogénica se analizó, además de la concentración de IFX, la presencia de ADA (Barlow *et al.*, 2015). Solamente se detectaron anticuerpos en 7 pacientes (8,1%). Las recomendaciones posológicas de IFX se realizaron de acuerdo a un algoritmo adaptado al de Van de Castelee *et al.* (margen terapéutico [3-7] mcg/mL).

Las recomendaciones de cambio posológico para alcanzar concentraciones dentro del margen terapéutico se realizaron en un total de 58 pacientes (85,3%). En un 86,2% de estos se consiguió alcanzar dicho margen, confirmándolo con una segunda monitorización.

Los parámetros obtenidos en el análisis farmacocinético poblacional (modelo no lineal de efectos mixtos) se recogen en la Tabla 2. Estos resultados son preliminares debido a la reducida población incluida en el estudio.

Tabla 2. Valores poblacionales de los parámetros farmacocinéticos.
 Modelo monocompartimental preliminar.

	MEDIA	%	SD	RSE (%)
PARAMETROS				
Vd (L)	59,2		5,27	8,9
CL (L/día)	1,51		0,00514	8,2
Ke (1/h)	0,0011			
t1/2 (días)	26			
VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL				
CL (L/h)		24,8	0,0163	26,6
VARIABILIDAD RESIDUAL		59,7	0,126	35,3

* CL: Aclaramiento; Ke: constante de eliminación; RSE: error estándar relativo; SD: desviación estándar; t1/2: semivida; Vd: Volumen de distribución.

Este modelo monocompartimental poblacional mostró una variabilidad interindividual (IIV) para el CL de un 24,8% y una variabilidad residual o intraindividual, que es la que no explica el modelo, de un 59,7%. Esta es ligeramente elevada, pero aceptable teniendo en cuenta la escasez de datos de los que disponemos y que no hemos incluido ninguna covariable.

Los RSE, expresados en porcentaje de los parámetros, muestran la precisión con la que han sido estimados dichos parámetros. Son adecuados ya que son inferiores a 25% y 50% para los parámetros fijos y aleatorios respectivamente, con lo que se puede confiar en la precisión de las estimaciones.

El modelo poblacional de referencia más utilizado ha sido un modelo bicompartimental donde se describen unos valores de Vd central= 3,29 L, Vd periférico= 4,13 L, CL= 0,407 L/día, y t1/2= 14 días (Fasanmade *et al.*, 2010). Comparando los datos de CL (1,51 L/día), Vd (59,2L) y t1/2 (26 días) con este modelo de referencia se observa que nuestros datos son discordantes, aunque tenemos que tener en cuenta que el modelo de referencia no considera los pacientes con el CL aumentado por la presencia de ADA. Nuestro estudio presenta la limitación de no disponer de datos de concentración una vez acabada la infusión del fármaco, para poder determinar la concentración máxima (Cmax), y así estimar el volumen de distribución, datos necesarios para implementar un modelo bicompartimental. Por lo tanto, para conseguir unos parámetros más acordes al comportamiento farmacocinético de IFX hemos decidido fijar el volumen de distribución en 4,7 L, realizándose el análisis nuevamente. Los datos obtenidos se recogen en la tabla 3.

Tabla 3. Valores poblacionales de los parámetros farmacocinéticos una vez ajustado Vd.

	MEDIA	%	SD	RSE (%)
PARAMETROS				
Vd (L)	4,7			
CL (L/día)	0,418		0,00181	10,4
Ke (1/h)	0,0037			
t1/2 (días)	8			
VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL (IIV)				
CL (L/h)		14,5	0,0181	28,3
VARIABILIDAD RESIDUAL		63,2	0,126	37,9

* CL: Aclaramiento; Ke: constante de eliminación; RSE: error estándar relativo; SD: desviación estándar; t1/2: semivida; Vd: Volumen de distribución.

Como se puede observar en la tabla 3, el nuevo ajuste en nuestro modelo nos ha permitido obtener un valor de CL con mejor significado fisiológico.

Por último, la presencia de ADA aumenta sustancialmente el CL, pero no se ha podido calcular la magnitud de la influencia de la presencia de los mismos, debido a que se monitorizaron concentraciones mínimas y estas fueron indetectables.

Es necesario realizar más estudios que incluyan más muestras de pacientes, sobre todo inmediatamente después de terminar la administración del fármaco, para refinar nuestro modelo preliminar y poder estimar el Vd y las covariables que más influyen en el modelo.

5. CONCLUSIONES

Existe una gran variabilidad en las concentraciones de IFX, obteniéndose concentraciones infraterapéuticas en un 41,7%, supraterapéuticas en un 17,2% y terapéuticas en un 41,1%. La monitorización de las concentraciones séricas del fármaco permite individualizar y optimizar la terapia para alcanzar concentraciones terapéuticas en la mayoría de los pacientes, siendo una buena herramienta en la toma de decisiones clínicas en EII.

Se ha desarrollado un modelo farmacocinético poblacional monocompartimental, fijando el valor del Vd según la literatura revisada y obteniendo un valor para el CL de 0,418 L/día.

Este modelo preliminar desarrollado muestra unos valores concordantes a la farmacocinética de IFX y, una vez validado, servirá para el ajuste posológico individualizado de los tratamientos con IFX en EII.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Barlow NL, Mohammed P, Berg JD. Serum trough infliximab and anti-infliximab antibodies in a cohort of gastroenterology and rheumatology patients infliximab therapeutic drug monitoring. *Ann Clinical Biochem.* 2015;53(4):477-484.
- Chang J, Girgis L. Clinical use of anti- TNF- α biological agents. A guide for GPs. *Aust Fam Physician.* 2007;36(12):1035-8.
- Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, Hernandez D, Johanns J, Hu C, *et al.* Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(12):1211-28.
- Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, *et al.* Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J ClinPharmacolTher.* 2010;48(05):297-308.
- Felice C, Marzo M, Pugliese D, Papa A, Rapaccini GL, Guidi L, *et al.* Therapeutic drug monitoring of anti-TNF- α agents in inflammatory bowel diseases. *Expert Opin Biol Ther [Internet].* 2015;15(8):1107-17.

- Marcela L, Garduño B, Carlos J, Salvador N, Molina HL, Carmen M, et al. Artículo de revisión La farmacocinética poblacional y su importancia en la terapéutica. 2011;27(4):370-7.
- Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM, van den Hoogen FH, Enevold C, van Riel PL, Bendtzen K. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann.Rheum.Dis.* 2009;68:1739-1745.
- VandeCastele N, Khanna R, Levesque B, *et al.* The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut.* 2014;64(10):1539-1545.
- VandeCastele N, Ferrante M, Van Assche G, *et al.* Trough Concentrations of Infliximab Guide Dosing for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1320-1329.e3.
- VandeCastele N, Gils A. Pharmacokinetics of anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: Adding value to current practice. *J Clin Pharm.* 2015;55(S3):S39-S50.
- Vaughn BP, Martinez-Vazquez M, Patwardhan VR, Moss AC, Sandborn WJ, Cheifetz AS. Proactive Therapeutic Concentration Monitoring of Infliximab May Improve Outcomes for Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a pilot Observational Study. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2014;0(0):2014. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKP.TLP:landingpage&can=00054725-201411000-00011>
- Vaughn BP, Sandborn WJ, Cheifetz AS. Biologic Concentration Testing in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(6):1435-42.
- Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis* 2013 Feb;72(2):165-78.

NORMAS DE PRESENTACIÓN DE ORIGINALES

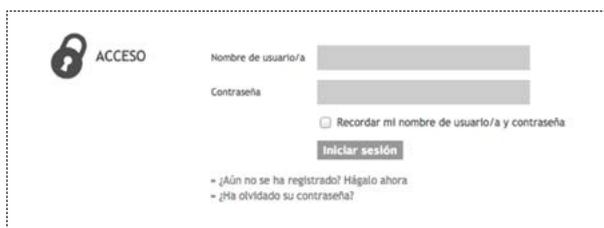
ENVÍOS EN LÍNEA A TRAVÉS DE «USAL REVISTAS»

Previamente habrá que estar registrado en FarmaJournal; si es así le pedirá el nombre de usuario/a y contraseña.

IR A INICIAR SESIÓN.

En caso contrario tendrá que registrarse:

IR A REGISTRO.



The image shows a login form titled 'ACCESO' with a padlock icon. It contains two input fields for 'Nombre de usuario/a' and 'Contraseña'. Below these fields is a checkbox labeled 'Recordar mi nombre de usuario/a y contraseña'. A button labeled 'Iniciar sesión' is positioned below the checkbox. At the bottom of the form, there are two links: '- ¿Aún no se ha registrado? Hágalo ahora' and '- ¿Ha olvidado su contraseña?'.

LISTA PRELIMINAR PARA LA PREPARACIÓN DE ENVÍOS

Como parte del proceso de envíos, los autores/as están obligados a comprobar que su envío cumpla todos los elementos que se muestran a continuación. Se devolverán a los autores/as aquellos envíos que no cumplan estas directrices.

1. El envío no ha sido publicado previamente ni se ha sometido a consideración por ninguna otra revista (o se ha proporcionado una explicación al respecto en los Comentarios al editor/a).
2. El archivo de envío está en formato OpenOffice, Microsoft Word, RTF o WordPerfect.
3. Siempre que sea posible, se proporcionan direcciones URL para las referencias.
4. El texto tiene un interlineado sencillo, un tamaño fuente de 12 puntos, se utiliza cursiva en lugar de subrayado (excepto en las direcciones URL), y todas las ilustraciones, figuras y tablas se encuentran colocadas en los lugares del texto apropiados, en vez de al final.
5. El texto reúne las condiciones estilísticas y bibliográficas incluidas en Pautas para el autor/a, en Acerca de la revista.
6. En el caso de enviar el texto a la sección de evaluación por pares, se siguen las instrucciones incluidas en asegurar una evaluación anónima.

DECLARACIÓN DE PRIVACIDAD

Los nombres y las direcciones de correo electrónico introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines establecidos en ella y no se proporcionarán a terceros o para su uso con otros fines.

ÍNDICE

EDITORIAL

Antonio MURO, *Innovation in Pharmacy: Advances and Perspectives*..... 21-22

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Pablo ARENALES; María José GARCÍA SÁNCHEZ, *Bases farmacocinéticas de la monitorización de imatinib en pacientes oncológicos* 25-33

Andrés BLANCO CÁCERES; Ramona MATEOS, *Estudio epidemiológico de sobrepeso y obesidad en adolescentes*..... 35-56

Irene FLORES MORALES; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA, *Diseño, elaboración y control de un cosmético corporal para pieles con dermatitis* 57-66

Irene GALÁN; Paula GARCÍA-FRAILE; Raúl RIVAS, *Estudio de genes implicados en la formación de biofilms con potencial implicación en la patogenicidad bacteriana utilizando librerías de mutantes Tn5* 67-76

Sofía FRAILE OLEAGA; José Germán SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ; Jonás Samuel PÉREZ-BLANCO; María Victoria CALVO, *Diseño de un modelo poblacional para la monitorización farmacocinética de infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal* 77-85

Marina GOROSTIOLA GONZÁLEZ; María José GARCÍA SÁNCHEZ; María Dolores SANTOS BUELGA, *Predicción «in silico» de la absorción de fármacos en pacientes celíacos* 87-97

Ana LÓPEZ PÉREZ; Susana GONZÁLEZ MANZANO, *Determinación de la composición fenólica del grano de eragrostis tef*..... 99-110

Alicia PASTOR LOZANO; David GARCÍA GONZÁLEZ; Ana M.^a MARTÍN SUÁREZ; Ramón ARDANUY ALBAJAR; Juan Florencio MACÍAS NÚÑEZ; M.^a Victoria CALVO HERNÁNDEZ, *Diseño y validación de una ecuación para la dosificación inicial de vancomicina en pacientes ancianos* 111-119

Rocío PRIETO; María Jesús PARIENTE, *Beneficios de la implantación de Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD) en oficina de farmacia; El Encinar, octubre 2016 - Febrero 2017* 121-131

María Luisa BRIZ MARTÍN; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA; Adela SÁNCHEZ ÁVILA; *Desarrollo y evaluación de una formulación oftálmica de atropina al 0,01%* 133-142

CONFERENCIAS DE LA ACADEMIA DE FARMACIA DE CASTILLA Y LEÓN

F. PÉREZ-LLAMAS; M. AVILÉS; J. F. LÓPEZ; J. C. BARAZA; S. ZAMORA, *Prevención del riesgo cardiovascular y metabólico en el adolescente* 145-150

M.^a Jesús MONTE RÍO, *Buscando el defecto genético en la enfermedad hepática: dos casos clínicos*..... 151-153