

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 celiacos.** 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 celiacos.** 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: Jáser 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, *Innovation in Pharmacy: Advances and Perspectives*..... 21-22

RESEARCH REPORTS

Pablo ARENALES CÁCERES; María José GARCÍA SÁNCHEZ, *Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib in Oncologic Patients* 25-33

Andrés BLANCO; Ramona MATEOS, *Epidemiological Study of Overweight and Obesity in Adolescents*..... 35-56

Irene FLORES MORALES; Aránzazu ZARZUELO CASTAÑEDA, *Design, Development and Control of a Cosmetic Body for Skins with Dermatitis*..... 57-66

Irene GALÁN; Paula GARCÍA-FRAILE; Raúl RIVAS, *Study of genes involved in biofilm formation with potential involvement in the pathogenesis bacterial using Tn5 mutants libraries* 67-76

Sofía FRAILE OLEAGA; José Germán SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ; Jonás Samuel PÉREZ-BLANCO; María Victoria CALVO, *Development of a Pharmacokinetic Population Model for Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Inflammatory Bowel Diseases* 77-85

Marina GOROSTIOLA GONZÁLEZ; María José GARCÍA SÁNCHEZ; María Dolores SANTOS BUELGA, *In Silico Prediction of Drug Absorption in Celiac Disease*.. 87-97

Ana LÓPEZ PÉREZ; Susana GONZÁLEZ MANZANO, *Determination of the Phenolic Composition of 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, *Design and Validation of Equation for Vancomycin Initial Dosing in Elderly Patients*..... 111-119

Rocío PRIETO; María Jesús PARIENTE, *Benefits of the Implementation of Personalised Medication Dosage Systems (PMDS) in Community Pharmacy; El Encinar, October 2016 – February 2017* 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 C_{max}, t_{max} 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 t_{max} 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 t_{max} 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; 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
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**

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

In Silico Prediction of Drug Absorption in Celiac Disease

Marina GOROSTIOLA GONZÁLEZ; María José GARCÍA SÁNCHEZ; María Dolores SANTOS BUELGA

Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Farmacia. Campus Miguel de Unamuno. 37007 Salamanca.

Correo-e: mgorostiola@usal.es; mjgarcia@usal.es; sbuelga@usal.es

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 fisico-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 C_{max} , t_{max} 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 t_{max} 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.

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 C_{max}, t_{max} 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 t_{max} 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.

INTRODUCCIÓN

1.1. *Enfermedad celiaca*

La enfermedad celiaca es una enfermedad autoinmune crónica que afecta casi al 1% de la población europea y estadounidense (Wang, Hopper, 2014). Los pacientes que la sufren presentan una intolerancia genética a la gliadina, una fracción alcohol-soluble del gluten. El gluten es una proteína presente en algunos cereales como el trigo, la cebada o el centeno, cuya ingesta en estos pacientes resulta en una respuesta inflamatoria de la mucosa de los primeros segmentos del intestino delgado que conduce progresivamente a la atrofia de las vellosidades intestinales (Kochhar *et al.*, 2016). La patología, además, se acompaña de otra serie de alteraciones gastrointestinales: aumento del pH luminal intestinal (Kitis *et al.*, 1982; Benn, Cooke, 1971), enlentecimiento del tiempo de vaciamiento gástrico (Tursi, 2004; Holt *et al.* 1981), deficiencia de enzimas gastrointestinales –principalmente

enzimas CYP450– (Tran *et al.*, 2013), daño de sistemas de transporte activo (Tran *et al.*, 2013), incremento de la permeabilidad de la mucosa del yeyuno (Gubbins, Bertch, 1989), variaciones en el tiempo de tránsito gastrointestinal (Tran *et al.*, 2013; Tursi, 2004)

1.2. Absorción de fármacos por vía oral

La vía oral es la más utilizada en la administración de fármacos, debido a que es la vía menos invasiva y más cómoda para el paciente. Ahora bien, a la hora de interpretar las curvas de concentración plasmática tras la administración de fármacos por vía oral, hay que tener en cuenta que existen una gran cantidad de factores que afectan a la absorción de fármacos administrados por dicha vía, la cual tiene lugar principalmente en los primeros segmentos del intestino delgado (Parsons, 1977; Gubbins, Bertch, 1989). Estos se podrían clasificar en tres grupos:

- Las características fisicoquímicas del fármaco –peso molecular, constante de ionización (pKa), liposolubilidad, metabolismo por enzimas y flora gastrointestinales– van a determinar la capacidad del fármaco de atravesar las membranas biológicas por difusión pasiva.
- Las características de la formulación –tamaño de partícula, velocidad de desintegración, velocidad de disolución– determinan la velocidad y el alcance de la disolución del principio activo. Estos, a su vez, condicionan la fracción y velocidad de fármaco absorbido puesto que es necesario que esté disuelto para atravesar las barreras biológicas.
- Por último, las características del tracto gastrointestinal –tiempo de vaciamiento gástrico, superficie intestinal de absorción, pH gástrico, pH luminal intestinal, tiempo de tránsito intestinal, presencia de alimentos u otras sustancias– también afectan en gran medida a la absorción. Así, el tiempo de vaciamiento gástrico determina el tiempo que el fármaco tiene para disolverse antes de llegar a su lugar de absorción; la cantidad de fármaco absorbido es directamente proporcional a la superficie de absorción; y el pH intestinal determina la fracción de fármaco en forma no ionizada.

En la enfermedad celiaca algunos de los factores correspondientes al tracto gastrointestinal están alterados, lo cual explicaría que la absorción de ciertos fármacos no sea igual en pacientes con dicha patología que en pacientes que no la padezcan (Tran *et al.*, 2013; Parsons, 1977; Gubbins, Bertch, 1989).

1.3. Predicción «in silico»

Los métodos de predicción «in silico» permiten realizar ensayos simulados con fármacos utilizando métodos computacionales que se basan en algoritmos matemáticos y extensas bibliotecas de datos generados en estudios clínicos en fase II y III (Jamei *et al.*, 2013).

Estos métodos tienen la ventaja de que son más rápidos y menos costosos que los ensayos «in vitro», y además menos éticamente problemáticos que los ensayos «in vivo», ya que permiten predecir respuestas farmacocinéticas, farmacodinámicas y toxicológicas sin necesidad de realizar experimentos ni en animales ni en humanos. Por todo ello, los métodos «in silico» se han convertido en una herramienta cada vez más utilizada en la investigación clínica y el desarrollo industrial de fármacos para llevar a cabo las primeras fases de algunos ensayos, lo cual permite ahorrar grandes cantidades de tiempo y dinero (Jamei, 2016).

2. OBJETIVO

La finalidad principal de este trabajo es predecir las posibles alteraciones en la absorción de fármacos en pacientes celíacos, mediante la realización de ensayos «in silico» bajo diferentes supuestos, con el fin de discernir los mecanismos implicados en la aparición de dichas alteraciones, así como las condiciones que más las favorecen.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Software utilizado

Simcyp®

Las simulaciones han sido realizadas con el programa *Simcyp*® V14. El simulador permite implementar datos sobre una población ya existente, modificándola para que se adapte a las condiciones especiales de una población particular en estudio. En este estudio se ha realizado una revisión bibliográfica para implementar los datos necesarios para simular varias poblaciones de análisis: «celíacos» y «control».

Office®

Como procesador de textos y hoja de cálculo se emplearon los programas Microsoft Word® y Microsoft Excel® de la suite Office 2016.

3.2. Revisión bibliográfica

La búsqueda de información se realizó a través de las herramientas disponibles en la Biblioteca de la USAL, como Medline/Pubmed, y otros recursos accesibles de manera gratuita en la web, como Google Académico y la base de datos DrugBank v.5.0.6.

Una lectura somera de los trabajos finalmente seleccionados permitió comprobar que muchos presentaban información repetida y, en otros muchos casos, no respondieron a las expectativas de búsqueda, por lo que finalmente se recurrió a la información contenida en los artículos recogidos en el apartado de Bibliografía que pone en evidencia la existencia de pocos estudios experimentales que evalúen de forma exhaustiva la incidencia y las causas de alteraciones en la absorción de fármacos en pacientes celíacos.

3.3. Poblaciones

Para realizar las simulaciones, se generaron cuatro poblaciones nuevas en Simcyp® a partir de la población «*Healthy volunteers*» (Peso de referencia 70 kg, rango etario 20-50 años, 34% mujeres, tiempo medio de vaciamiento gástrico en ayunas 0,4 h, tiempo medio de tránsito intestinal 3,33873 h, pH intestinal en ayunas Yeyuno I 6,5, pH intestinal en ayunas Yeyuno II 6,6). Utilizando los datos de bibliografía de pH luminal del yeyuno (Kitis *et al.*, 1982) y los datos de vaciamiento gástrico (Holt *et al.*, 1981) de pacientes celíacos y sanos, se introdujeron las siguientes cuatro poblaciones de estudio, con las características diferenciales de la población *Healthy volunteers* detalladas a continuación.

- POBLACIÓN CONTROL pH --- pH en ayunas de yeyuno I y II: 5,96
- POBLACIÓN CELIACA pH --- pH en ayunas de yeyuno I y II: 6,37
- POBLACIÓN CONTROL vaciamiento --- tiempo vaciamiento gástrico: 0,39333 h
- POBLACIÓN CELIACA vaciamiento --- tiempo vaciamiento gástrico: 0,66916 h

3.4. Fármacos sustrato

Los fármacos seleccionados dentro de la biblioteca de fármacos de Simcyp® fueron desipramina, clozapina, digoxina y warfarina. Se incluyen en el estudio dos bases monoproticas (desipramina pKa 10,26 y clozapina pKa 7,75) con distinto pKa, un fármaco de naturaleza neutra (digoxina) y un ácido monoprotico (warfarina pKa 5,1); lo cual nos sirve para evaluar la influencia del pH en fármacos de distinto pKa. Desipramina, clozapina y warfarina pertenecen a la

clase biofarmacéutica II (fármacos cuyo factor limitante de la absorción es la solubilidad, ya que presentan alta permeabilidad y baja solubilidad); y digoxina pertenece a la clase biofarmacéutica III (fármacos cuyo factor limitante de la absorción es la permeabilidad, ya que presentan alta solubilidad y baja permeabilidad).

Todos los fármacos incluidos en el estudio presentan su pico de absorción en el yeyuno, que es el segmento en el cual se modifica el pH en los supuestos de modificación de pH.

3.5. Simulaciones

En todas las simulaciones se utiliza un diseño común. Se realizaron 10 pruebas experimentales por simulación con 10 sujetos por prueba (total de 100 sujetos por simulación). La duración del estudio fue de 240 h y se tomaron 800 muestras por simulación. La vía de administración fue oral, con el sujeto en ayunas. El régimen de dosificación fue en dosis única, con dosis habituales de mantenimiento –desipramina: 100 mg, clozapina: 100 mg, digoxina 0,5 mg, Warfarina 10 mg–. El modelo de absorción utilizado en el programa fue ADAM, y la formulación sólida de liberación inmediata.

Se llevan a cabo dos bloques de simulaciones (tabla 1). El primero atendiendo a diferencias en el pH intestinal y el segundo a diferencias en el tiempo de vaciamiento gástrico. De esta manera, se busca evaluar por separado la influencia de ambos factores.

Tabla 1. Relación de simulaciones realizadas para evaluar la influencia del pH y vaciamiento gástrico sobre la absorción gastrointestinal de los fármacos analizados (vía oral).

Simulación	Fármaco	Población
Bloque 1: Influencia pH intestinal		
1	Desipramina	CONTROL pH
2	Desipramina	CELIACA pH
3	Clozapina	CONTROL pH
4	Clozapina	CELIACA pH
5	Digoxina	CONTROL pH
6	Digoxina	CELIACA pH
7	Warfarina	CONTROL pH
8	Warfarina	CELIACA pH

Simulación	Fármaco	Población
Bloque 2: Influencia vaciamiento gástrico		
9	Desipramina	CONTROL vaciamiento
10	Desipramina	CELIACA vaciamiento
11	Clozapina	CONTROL vaciamiento
12	Clozapina	CELIACA vaciamiento
13	Digoxina	CONTROL vaciamiento
14	Digoxina	CELIACA vaciamiento
15	Warfarina	CONTROL vaciamiento
16	Warfarina	CELIACA vaciamiento

3.6. *Análisis estadístico*

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo con el complemento XLSTAT® para Excel (Office 2016®).

El tratamiento estadístico elegido para comparar las diferencias en los parámetros de los distintos pares de simulaciones (control *vs.* celiacos) es una prueba no paramétrica de datos no apareados, U de Mann Whitney. El nivel de significación fijado es $p < 0,01$.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los parámetros farmacocinéticos elegidos para comparar los resultados entre las distintas simulaciones son C_{max}, t_{max} y AUC. Los resultados poblacionales medios de cada simulación vienen detallados junto con sus intervalos de confianza en la tabla 2. Las comparaciones se hacen entre simulaciones con el mismo fármaco y distinta población (control y celiaca), dentro del mismo bloque de simulaciones.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos obtenidos en las simulaciones. *

Simulación	AUC (mg/L·h)			t _{max} (h)			C _{max} · 10 ⁻² (mg/L)		
	Media	Intervalo de confianza		Media	Intervalo de confianza		Media	Intervalo de confianza	
Bloque 1									
1	2,574	1,286	1,831	2,883	2,725	2,938	4,010	3,247	3,932
2	2,574	1,256	1,831	2,883	2,725	2,938	4,010	3,247	3,932

Simulación	AUC (mg/L·h)			tmax (h)			Cmax · 10 ⁻² (mg/L)		
	Media	Intervalo de confianza		Media	Intervalo de confianza		Media	Intervalo de confianza	
3	4,566	3,797	4,521	1,760	1,685	1,793	51,821	45,300	52,201
4	4,566	3,796	4,521	1,762	1,686	1,795	51,820	45,298	52,200
5	0,027	0,023	0,027	1,089	1,012	1,111	0,204	0,187	0,208
6	0,027	0,023	0,027	1,089	1,012	1,111	0,204	0,187	0,208
7	48,854	32,482	43,440	3,143	2,968	3,207	105,883	93,451	107,208
8	48,854	32,482	43,440	3,143	2,968	3,207	105,883	93,451	107,208
Bloque 2									
9	2,575	1,287	1,832	2,869	2,712	2,924	4,014	3,250	3,936
10	2,543	1,256	1,793	3,600 **	3,359	3,665	3,869	3,119	3,787
11	4,565	3,795	4,520	1,773	1,693	1,807	51,811	45,247	52,179
12	4,550	3,784	4,506	2,206 **	2,095	2,248	48,539	42,516	48,917
13	0,027	0,023	0,027	1,078	1,003	1,101	0,195	0,187	0,208
14	0,027	0,023	0,027	1,366 **	1,264	1,395	0,179 **	0,163	0,182
15	48,856	32,483	43,441	3,125	2,951	3,189	105,924	93,487	107,249
16	48,817	32,461	43,410	3,773 **	3,541	3,847	103,975	91,816	105,279

*Se respetan el número de cifras decimales que presenta el programa.

** Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) entre la población celiaca y control.

Luteolina: todos los compuestos se cuantificaron con apigenina debido a la no disponibilidad de patrón de luteolina. Ambos compuestos son flavonas con parecido coeficiente de extinción molar; 1µg Apigenina/g teff seco: los resultados se expresan en contenido seco de teff. La variedad blanca mostró en nuestro estudio un 4,9% de humedad. La variedad roja mostró en nuestro estudio un 5,7% de humedad.

Los resultados del bloque 1 de simulaciones no muestran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) en los parámetros extraídos de las curvas de concentraciones plasmáticas tras la administración de un mismo fármaco en condiciones similares a pacientes «control» y «celiacos», cuya única diferencia es el pH del yeyuno en ayunas.

Ninguno de los cuatro fármacos, que tienen características fisicoquímicas de pKa diferentes, parece verse afectado por los cambios en el pH, al contrario de lo que sugería la bibliografía existente, a pesar de pertenecer tres de ellos a la clase

biofarmacéutica II –cuya absorción se ve afectada principalmente por cambios en la solubilidad, a su vez condicionada por el pH–.

Los resultados del bloque 2 de simulaciones muestran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) en el t_{max} tras la administración oral de los cuatro fármacos en estudio en condiciones similares a dos poblaciones que solo se diferencian en el tiempo de vaciamiento gástrico. Además, se observan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) en C_{max} tras la administración de digoxina (Figura 1).

Respecto a la diferencia observada en el valor de C_{max} en el caso de la digoxina se barajan hipótesis relativas a la absorción limitada por la permeabilidad, dado que se trata de un fármaco de la clase biofarmacéutica III, pero también a la posible influencia de la p-glicoproteína.

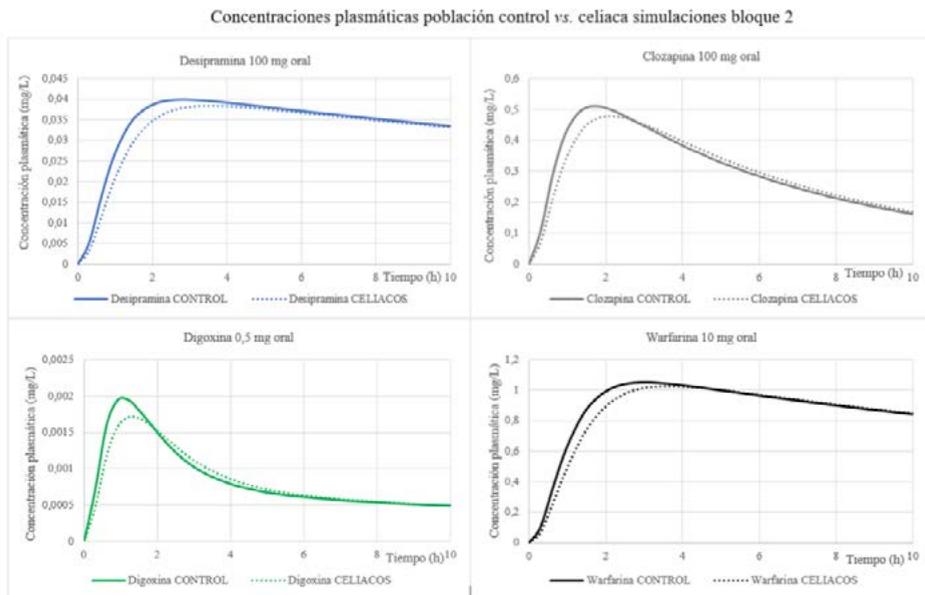


Figura 1. Curva de concentraciones plasmáticas de desipramina 100 mg oral, clozapina 100 mg oral, digoxina 0,5 mg oral, y Warfarina 10 mg oral en pacientes control vaciamiento y celiacos vaciamiento.

5. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el presente estudio para cuatro fármacos de distintas características de acidez-basicidad (desipramina, clozapina, digoxina y warfarina) indican que los cambios en el pH en pacientes celiacos no parecen ser

lo suficientemente determinantes como para modificar la absorción por sí solos y provocar un cambio significativo en la curva de concentraciones plasmáticas.

Las modificaciones en el tiempo de vaciamiento gástrico, sin embargo, sí parecen ser determinantes de una alteración en el t_{max} , produciendo un retraso en la llegada del fármaco al lugar preferente de absorción (yeyuno). Esto puede ser un problema importante en la administración de fármacos para los que se necesita un rápido inicio de acción, por lo que en la práctica clínica sería interesante tener en cuenta esto a la hora de tratar a un paciente celiaco.

Los cambios observados a nivel de la absorción en el TGI en pacientes celiacos parecen presentar mayor trascendencia en los fármacos de baja permeabilidad, pertenecientes a las clases biofarmacéuticas III y IV, representados en este estudio por la digoxina.

Considerando que la enfermedad celiaca cursa con diversas alteraciones fisiológicas, son necesarios más estudios, tanto «in vitro» como «in vivo», para determinar la influencia del resto de ellas en la absorción de fármacos, así como para evaluar el efecto combinado en el organismo de todas ellas; y así poder establecer un protocolo común de actuación clínica en pacientes celiacos.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Benn A, Cooke WT. Intraluminal pH of duodenum and jejunum in fasting subjects with normal and abnormal gastric or pancreatic function. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1971;6(4):313-7.
- Gubbins PO, Bertch KE. Drug absorption in gastrointestinal disease and surgery. *Clinical pharmacokinetic and therapeutic implications*. *Pharmacotherapy*. 1989; 9(5):285-95.
- Holt S, Heading RC, Clements JA, Tohill P, Prescott LF. Acetaminophen absorption and metabolism in celiac disease and Crohn's disease. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1981 Aug;30(2):232-8.
- Jamei M, Marciniak S, Edwards D, Wragg K, Feng K, Barnett A, Rostami-Hodjegan A. The simcyp population based simulator: architecture, implementation, and quality assurance. *In silico pharmacology*. 2013 Jun. 3; 1:9.
- Jamei M. Recent Advances in Development and Application of Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Models: a Transition from Academic Curiosity to Regulatory Acceptance. *Current pharmacology reports*. 2016;2:161-169.
- Kitis G, Lucas ML, Bishop H, Sargent A, Schneider RE, Blair JA, Allan RN. Altered jejunal surface pH in coeliac disease: its effect on propranolol and folic acid absorption. *Clinical Science (London)*. 1982 Oct;63(4):373-80.
- Kochhar GS, Singh T, Gill A, Kirby DF. Celiac disease: Managing a multisystem disorder. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2016 Mar;83(3):217-27.
- Law V, Knox C, Djoumbou Y, Jewison T, Guo AC, Liu Y, Maciejewski A, Arndt D, Wilson M, Neveu V, Tang A, Gabriel G, Ly C, Adamjee S, Dame ZT, Han B, Zhou

- Y, Wishart DS. DrugBank 4.0: shedding new light on drug metabolism. *Nucleic Acids Res.* 2014 Jan 1;42(1):D1091-7. PubMed: 24203711.
- Parsons RL. Drug absorption in gastrointestinal disease with particular reference to malabsorption syndromes. *Clinical Pharmacokinetics.* 1977 Jan-Feb;2(1):45-60.
- SimCyp Simulator (v. 14) [software]. 2011-2016. Princeton: Certara USA, Inc. Obtenido de: <https://support.certara.com>
- Tran TH, Smith C, Mangione RA. Drug absorption in celiac disease. *The American Journal of Health System Pharmacy.* 2013 Dec 15;70(24):2199-206.
- Tursi A. Gastrointestinal motility disturbances in celiac disease. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2004 Sep;38(8):642-5.
- Wang I, Hopper I. Celiac disease and drug absorption: implications for cardiovascular therapeutics. *Cardiovascular Therapeutics.* 2014 Dec;32(6):253-6.
- XLSTAT base [software]. 2017. Barcelona: Addinsoft España. Obtenido de: <https://www.xlstat.com/es/>

NORMAS DE PRESENTACIÓN DE ORIGINALES

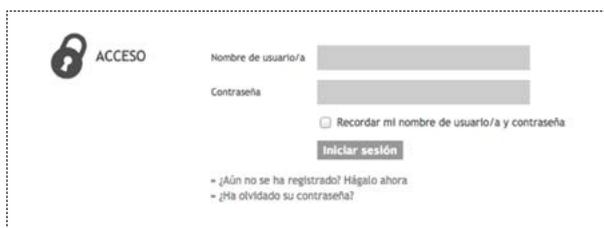
ENVÍOS EN LÍNEA A TRAVÉS DE «USAL REVISTAS»

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