

Actualidad en  
**Farmacología  
y Terapéutica**

AFT VOL.10 Nº3

SEPTIEMBRE 2012

REVISTA  
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA  
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

*Farmacogenética*

*Actualidad en torno al medicamento*

*Farmacovigilancia*

*Casos farmacoterápicos*

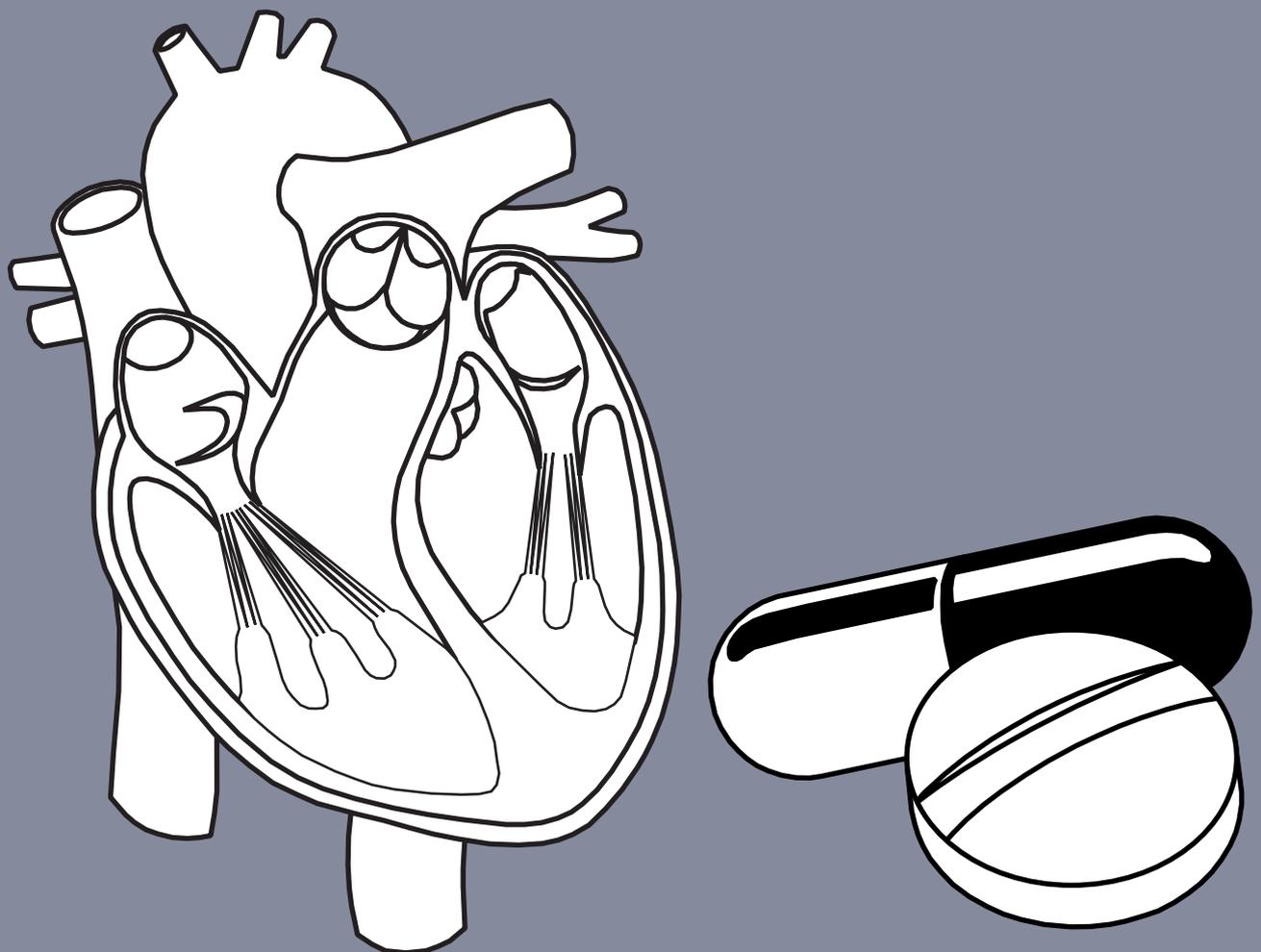
*Consultas terapéuticas*

*Comisión de Farmacoterapéutica de la SEF*

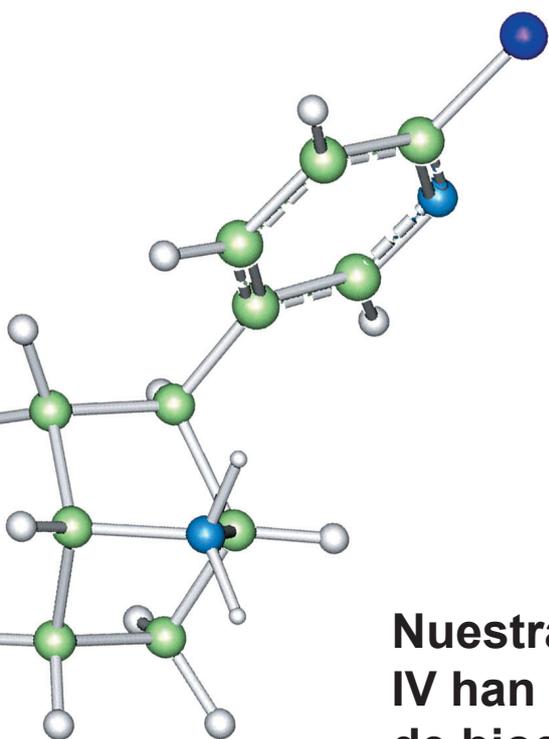
*Fronteras en terapéutica*

*La SEF informa*

*Eficacia de la ivabradina en el tratamiento de  
la insuficiencia cardiaca*



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



## Trabajamos para mejorar la **calidad** de vida

**Nuestras Unidades de Ensayos Clínicos Fases I a IV han realizado más de un centenar de estudios de bioequivalencia y Fases I a VI de nuevos fármacos**

[www.ifth.es](http://www.ifth.es)

**Instituto Teófilo Hernando**

Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Madrid  
Avda. Arzobispo Morcillo, 4  
28029 Madrid  
Telf./fax: 914 973 120  
[ith@uam.es](mailto:ith@uam.es)



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



## Actualidad en Farmacología y Terapéutica

### DIRECTOR

Antonio García García

### REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan

### SUBDIRECTORES

Francisco Abad Santos

Manuela García López

### CONSEJO DE REDACCIÓN

Jesús Miguel Hernández Guijo

Cristóbal de los Ríos Salgado

Mercedes Villarroya Sánchez

Pilar D'Ocón Navaza

Clara Faura Giner

Manuel Vázquez Carreras

José Antonio González Correa

### CONSEJO ASESOR

José Aznar López

Rosario Calvo Dúo

Alfonso Carvajal García-Pando

Julio Cortijo Gimeno

José Pedro de la Cruz Cortés

Jesús Frías Iniesta

Amadeu Gavaldà Monedero

Jesús Honorato Pérez

Francesc Jané Carrencá

### EDICIÓN Y PRODUCCIÓN

Infarmex, S.L.

### DISEÑO Y MAQUETACIÓN

Infarmex, S.L.

### DISTRIBUCIÓN

Eva María Pérez Sacristán

Teléfono: 914 973 720

Correo-e.: [evamaria.psacristan@uam.es](mailto:evamaria.psacristan@uam.es)

### PUBLICIDAD

Arturo García de Diego

Teléfono: 91 497 31 20

Correo-e.: [arturo.garcia@uam.es](mailto:arturo.garcia@uam.es)

AFT se distribuye a los socios de la SEF, a los profesionales del medicamento, preferentemente.

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

ISSN: 1698-4277

## FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Girona 52, ppal. 2ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

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

<http://www.socesfar.com>

Secretaria: Elvira Piera

## FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Dpto. de Farmacología y Terapéutica

Facultad de Medicina, UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4.

Madrid 28029

Tel./Fax: 91 497 31 21 / 3680

correo-e: [ith@uam.es](mailto:ith@uam.es)

<http://www.ifth.es>

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

### Junta Directiva de la SEF

#### Presidente:

Mª Teresa Tejerina Sánchez

#### Vicepresidente:

José Pedro de la Cruz Cortés

#### Secretario:

Manuel Vázquez Carrera

#### Tesorero:

José Antonio González Correa

#### Vocales:

Clara Faura Giner

Teresa Millán Rusillo

Pilar D'Ocón Navaza

### FTH

(Fundación Teófilo Hernando)

Consejo de Patronato

#### Presidente:

Pedro Sánchez García

#### Vicepresidente:

Antonio García García

#### Secretario:

Manuela García López

#### Patronos:

José María Arnaiz Poza

Luis Gandía Juan

Luis Hernando Avendaño

María Hernando Avendaño

Paloma Hernando Helguero

### FEF

(Fundación Española de Farmacología)

Consejo de Patronato

#### Presidente:

Mª Teresa Tejerina Sánchez

#### Vicepresidente:

José Pedro de la Cruz Cortés

#### Secretario:

Amadeu Gavaldà Monedero

#### Tesorero:

José Antonio González Correa

#### Patronos:

Catalina Alarcón de la Lastra

Juan López Blemonte

Eric Patrouillard

Regina Revilla Pedreira

Mercedes Saldaña Sánchez

Manuel Vázquez Carrera

Josep Verges Milano

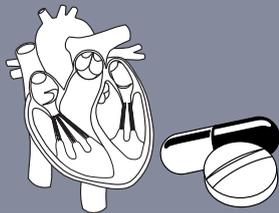
### COMITÉ DE FARMACÓLOGOS

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

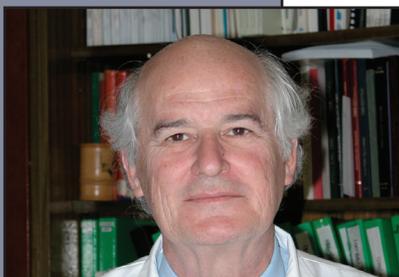
### COMITÉ DE ESPECIALISTAS MÉDICOS

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

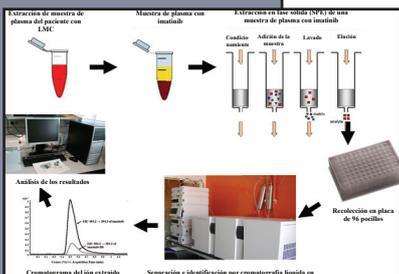
Eficacia de la ivabradina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca



145



147



151

# VOL 10 N°3

## ÍNDICE

**145** **Editorial de la Presidenta**  
*VI Congreso de la Federación Europea de Sociedades de Farmacología (EPHAR)*

**147** **Editorial del Director**  
*Inhibidores SGLT2 para la diabetes*

**151** **Editorial invitado**  
*La Unidad Analítica y de Farmacocinética del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa*

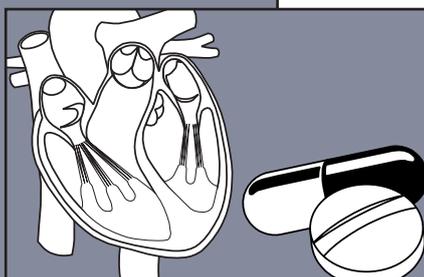
**154** **Farmacoterapia**  
*Eficacia de la ivabradina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca*

**159** **Farmacogenética**  
*Farmacogenética en el tratamiento del alcoholismo*

**164** **Actualidad en torno al medicamento**  
*¿Existen los equivalentes terapéuticos?*

**172** **Farmacovigilancia**  
*Notas de la AEMPS*

# SEPTIEMBRE 2012



154

**177 Casos farmacoterápicos**  
*Edema lingual tras consumo de ARA-II*

**179 Consultas terapéuticas**  
*Los inhibidores de la bomba de protones aumentan el riesgo de infección por Clostridium difficile*

**180 Comisión de farmacoterapéutica**  
*Fármacos Antiulcerosos*



**194 Fronteras en terapéutica**

**197 Noticias**  
*Aparecen aquí las noticias de interés sobre la industria farmacéutica y otros temas relacionados.*

198

**198 La SEF informa**  
201 *La Comisión de Jóvenes Investigadores informa...*  
204 *...los Jóvenes Investigadores opinan*  
206 *XXXIII Congreso de la SEF. Premio joven investigador*  
211 *VI congreso EPHAR. Premio al mejor póster*



211

**213 Normas para los autores**

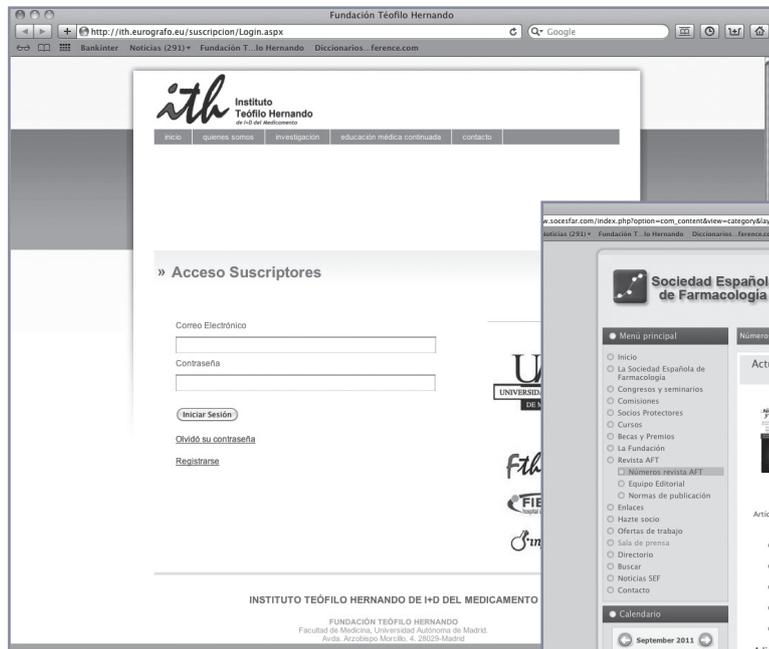
Suscríbase por internet y descárguese en formato electrónico la

Revista

# Actualidad en Farmacología y Terapéutica



Dese de alta en las direcciones web [www.socesfar.com](http://www.socesfar.com) y [www.ifth.es/registro.aspx](http://www.ifth.es/registro.aspx)



Sus datos son de carácter personal y serán tratados de acuerdo con lo que dispone la normativa en vigor sobre Protección de Datos. Puede hacer uso de su derecho de oposición, acceso, rectificación, cancelación y revocación de sus datos enviando un correo-e a: [ith@uam.es](mailto:ith@uam.es) o dándose de baja en los portales de internet.



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

## *VI Congreso de la Federación Europea de Sociedades de Farmacología (EPHAR)*

*En el Congreso se abordaron prácticamente todos los aspectos científicos novedosos de la Farmacología tanto en su vertiente de investigación como su vertiente docente. Contamos con expertos de todos los campos de la Farmacología provenientes de todo el mundo.*

El pasado mes de julio del 17 al 20 nos reunimos los Farmacólogos europeos en el Congreso Europeo de Farmacología en Granada. En el marco incomparable de la ciudad de Granada y su palacio de congresos. Siendo la anfitriona la Sociedad Española de Farmacología y los organizadores la Universidad de Granada con el profesor Zarzuelo a la cabeza.

En el congreso nos reunimos más de 1100 delegados, hasta ahora el Congreso con más participación en los Congresos de la EPHAR, de 79 países, provenientes no solo del entorno europeo si no también del resto del mundo.

Este éxito de participación se debió a múltiples factores, la magnífica organización y difusión del Congreso, el atractivo de sus 32 sesiones plenarias, y el gran protagonismo y participación que tuvieron los jóvenes Farmacólogos con sus 23 sesiones de presentaciones orales. Así mismo en el Congreso se presentaron 823 comunicaciones en formato cartel.

En el Congreso se abordaron prácticamente todos los aspectos científicos novedosos de la Farma-

cología tanto en su vertiente de investigación como su vertiente docente. Contamos con expertos de todos los campos de la Farmacología provenientes de todo el mundo, las sesiones estuvieron muy concurridas y animadas y se establecieron buenos debates entre los asistentes. En unos pocos días tuvimos un idea global de donde estamos y cuales son lo muchos retos que quedan por resolver.

No podemos olvidar el aspecto humano del Congreso, en el tuvimos la oportunidad de saludar a muchos amigos, hacer nuevos e intercambiar ideas y algún que otro proyecto.

Otro aspecto a señalar es la parte lúdica de la que disfrutamos enormemente con la organización y la hospitalidad de nuestros compañeros de Granada, con una magnífica bienvenida en el Carmen de los Mártires, donde degustamos la estupa cocina Granadina así como su preciosa música y la visita a la Alhambra al anochecer.

La Federation of European Pharmacological Societies (EPHAR) otorgó 3 premios a las mejores comunicaciones, 2 de los cuales recayeron en dos investigadoras españolas. La

Sociedad Española de Farmacología otorgó, como ya viene siendo costumbre, bolsas de viaje, premios a las mejores comunicaciones tanto orales como en cartel, su premio Joven Investigador y los premios Almirall, al mejor proyecto presentado en Farmacología y Bioibérica a las mejores comunicaciones en inflamación y dolor. Enhorabuena a todos los premiados!

Una vez más queremos reiterar nuestra felicitación a los organizadores de la EPHAR 2012, a todos, pero especialmente al Dr. Zarzuelo, por darnos la oportunidad de participar en un magnífico Congreso, por su bien hacer y su éxito.

Un cariñoso abrazo,

Teresa Tejerina.



### *Un soneto me manda hacer Violante*

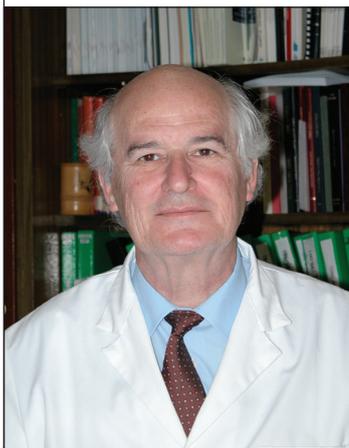
*Un soneto me manda hacer Violante  
que en mi vida me he visto en tanto aprieto;  
catorce versos dicen que es soneto;  
burla burlando van los tres delante.*

*Yo pensé que no hallara consonante,  
y estoy a la mitad de otro cuarteto;  
mas si me veo en el primer terceto,  
no hay cosa en los cuartetos que me espante.*

*Por el primer terceto voy entrando,  
y parece que entré con pie derecho,  
pues fin con este verso le voy dando.*

*Ya estoy en el segundo, y aun sospecho  
que voy los trece versos acabando;  
contad si son catorce, y está hecho.*

***Félix Lope de Vega (1562-1635)***



**Antonio García García**

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

**La inhibición selectiva del cotransportador sodio-glucosa del subtipo 2 (SGLT2) del túbulo renal constituyen una novedosa aproximación al tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2**

# Inhibidores SGLT2 para la diabetes

*Los inhibidores del transportador de glucosa SGLT2 (del inglés “sodium-glucose co-transport”), ubicado en el túbulo contorneado proximal de la neurona, están emergiendo como un nuevo grupo de fármacos glucosacáridos para tratar la diabetes mellitus del tipo 2 (DM2). Lleva la delantera la dapagliflocina como ocurre siempre que sale a la palestra un nuevo grupo de fármacos con un mecanismo de acción distinto a los ya conocidos, esta molécula ya tiene sus seguidores, la remogliflocina y la sergliflocina. La curiosa historia del desarrollo de esta prometedora y original medicación se inspiró en dos interesantes observaciones.*

Cuando el gen del cotransportador SGLT2 sufre una mutación, se eliminan cada día más de 100 gramos de glucosa en la orina. Se sabía desde hacía tiempo que, a pesar de esa pérdida, los pacientes que padecían esta glucosuria renal familiar no sufrían consecuencias patológicas de relieve. Así, como el sodio se reabsorbe por otros transportadores, no cambia ni el volumen sanguíneo ni la presión arterial. Además, las funciones renal y vesical son también normales y los pacientes no presentan mayor incidencia de diabetes, enfermedades renales o infecciones del tracto urinario, en comparación con la población general. Por ello se pensó en diseñar una molécula que remedara los efectos de la mutación, es decir, inhibir la actividad del transportador renal SGLT2.

La segunda observación se relaciona con un compuesto natural que en 1835 se aisló de la corteza del manzano por químicos franceses, la floricina. Los extractos del manzano ya se utilizaban para tratar la diabetes a principios del siglo XX, antes de que apareciera la insulina. Cuando se administraban a animales normales, los extractos producían glucosuria, polidipsia y pérdida de peso y en los años ochenta del siglo pasado se supo que normalizaban la glucemia en el 90% de los animales pancreatectomizados. Ello despertó el lógico interés por explotar, terapéuticamente, las propiedades glucosúricas de la floricina en el tratamiento de la diabetes. Sin embargo, la floricina tenía serias limitaciones para su desarrollo clínico. Una de ellas era de tipo

**Los inhibidores del transportador SGLT2 reducen la hiperglucemia por aumentar la eliminación renal de glucosa**

farmacocinético, ya que se absorbía mal en el tracto gastrointestinal y no poseía la suficiente estabilidad química para su utilización como medicamento. Pero la principal limitación era su capacidad para inhibir no solo el transportador renal SGLT2 sino también el transportador SGLT1 responsable de la absorción intestinal de la glucosa. Hacía falta pues sintetizar derivados de floricina con mejores propiedades farmacocinéticas, que inhibieran selectivamente el transportador SGLT2 renal y no el SGLT1 intestinal. La clonación de los dos transportadores a principios de los años 90 del siglo pasado, facilitó esta tarea. Así nació un nuevo grupo de fármacos glucosúricos que podríamos denominar "flocinas". De ellos, la dapagliflocina parece ser la más avanzada en su desarrollo clínico.

Existen datos de 19 ensayos clínicos realizados en más de 5000 pacientes de DM2 que dibujan el siguiente perfil farmacológico para la dapagliflocina. A dosis de 2,5-50 mg una vez al día produce una pérdida persistente de glucosa en orina (52-85 g/día). La hemoglobina glucosilada (A1c) se reduce entre el 0,54 y el 0,89% (desde una basal de 7,6-8%). La glucemia en ayunas se reduce entre 0,6 y 1,4 mmol/L (10-25 mg/día) y se mejora la tolerancia a la glucosa oral al tiempo que estimula la lipólisis. Estos cambios se observaron tanto en los ensayos clínicos realizados con tratamiento solo con dapagliflocina, o con su asociación a metformina, glibeprida o insulina. También cabe reseñar que la pérdida de peso fue consistente en los ensayos clínicos. Tras 6 meses de tratamiento, la pérdida de peso fue

gradual y alcanzó 2-3 kg. Por otra parte, se redujo la presión arterial sistólica 3-5 mmHg y la diastólica alrededor de 2 mmHg. Estos efectos son favorables en el contexto clínico del síndrome metabólico.

El exceso de glucosa ejerce efectos tóxicos a nivel de microvasos; estos efectos están mediados por la producción de radicales libres que parecen ser los responsables de la microangiopatía deabética que afecta la retina, el riñón y otros órganos. Por ello, cabía la posibilidad de que la dapagliflocina ejerciera un efecto tóxico en riñón. Sin embargo, el incremento en más del 50% de la creatinina en sangre fue 1,2% en un grupo de pacientes tratados con el fármaco (1200) y un 1,4% en el grupo placebo (1100 pacientes). En lo que concierne a los otros efectos adversos cabe destacar un ligero aumento de la diuresis de 107-375 ml/día tras el tratamiento durante 12 semanas con 2,5-20 mg/día de dapagliflocina. Esto constituye un potencial riesgo de deshidratación, que, sin embargo, no se ha observado en los ensayos clínicos. A pesar de ello, debe aconsejarse a los pacientes que tomen un suplemento adecuado de líquidos. Esta diuresis osmótica podría producir un aumento ligero del hematocrito (1-2%) y explicaría la reducción de la presión arterial. Sin embargo, la glucosa podría constituir un potencial riesgo para las infecciones urinarias y genitales. En algunos ensayos clínicos se ha observado un discreto aumento de las infecciones del tracto urinario, que se resolvieron espontáneamente o con tratamiento antibiótico específico. Lo mismo aconteció

con las infecciones vulvovaginales por *Candida*, que también se resolvieron espontáneamente o con automedicación. El riesgo de cáncer fue similar en el grupo tratado y en el grupo placebo, 1.290 y 1.280 casos por 100.000 pacientes-año, respectivamente. Sin embargo, en el análisis por subgrupos, el riesgo de cáncer de mama y vejiga fue ligeramente mayor en el grupo tratado. Obviamente, en muestras de pacientes tan pequeñas, es difícil determinar el riesgo real, que solo se podrá conocer en amplios estudios poscomercialización. La FDA (agencia reguladora de medicamentos en los EEUU) ha solicitado más datos sobre la relación eficacia-riesgo, antes de aprobar esta nueva medicación.

A la vista de estos resultados cabe preguntarse por el posicionamiento clínico de los inhibidores del transportador renal SGLT2. Puesto que su eficacia para reducir la hiperglucemia no depende de la insulina, su utilización no estará condicionada por las alteraciones de la célula beta pancreática ni por el mayor o menor grado de resistencia a la insulina. Por ello, en principio podrían utilizarse en cualquier etapa de la historia natural de la diabetes, incluso como adyuvantes de la insulina. También podrían utilizarse en combinación con otros hipoglucemiantes para obtener así una eficacia aditiva. Además, el transportador SGLT1 es capaz de reabsorber una gran parte de la carga de glucosa filtrada, a concentraciones bajas de glucemia, lo que representa una disminución contra el riesgo adicional de hipoglucemia durante el tratamiento con inhibidores selectivos

del transportador SGLT2.

Aunque modesta, la reducción del peso de 2-3 kg tras 24 semanas de tratamiento, es clínicamente relevante ya que el exceso de adiposidad es una de las causas principales de la resistencia a la insulina, reduciendo las secuelas metabólicas y cardiovasculares de dicho riesgo. Es plausible, además, que con el tratamiento prolongado con inhibidores SGLT2 se continúe la pérdida de peso más allá de las 24 semanas de duración de los ensayos clínicos. Ello favorecerá su utilización en pacientes obesos y para contrarrestar la ganancia de peso producida por otras terapias. Por otra parte, el hecho de que muchos pacientes diabéticos sean hipertensos puede favorecer la utilización de esta nueva medicación, para aprovechar la discreta caída de la presión arterial que produce.

A priori, los inhibidores SGLT2 pueden presentar algunas limitaciones de uso. Por ejemplo, no estarían indicados en aquellos pacientes con una historia de deshidratación o de infecciones urinarias y genitales recurrentes. Si estarían indicados en pacientes con una deficiente función renal, pues estos fármacos actúan a nivel del transportador SGLT2 del túbulo contorneado proximal y no deberían agravar una lesión glomerular ya existente; de hecho, al reducir la glucotoxicidad podrían ser incluso beneficiosos en esta situación. En lo que concierne a la dapagliflocina cabe destacar su metabolismo por la glucuronil transferasa, que origina un metabolito inactivo que se elimina por la orina; tan solo el 3% del fármaco se elimina intacto por la orina. Por ello, es

***El uso clínico de los inhibidores del transportador SGLT2, que reducen la glucemia por un proceso independiente de la insulina, es compatible con otras terapias hipoglucemiantes, sin que predispongan a la hipoglucemia y, además, facilitan la pérdida de peso***

poco probable que produzca interacciones con otros fármacos que se metabolizan por las diversas isoformas hepáticas del citocromo P450.

En conclusión, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa SGLT2 del túbulo contorneado proximal renal, aportan ventajas que parecen útiles en el tratamiento actual de la diabetes mellitus del tipo 2: (1) por aumentar la glucosuria disminuyen los niveles plasmáticos de glucosa, estimulan la lipólisis y favorecen la pérdida de peso; (2) corrigen el exceso

de reabsorción tubular de glucosa que se produce en los pacientes diabéticos; (3) no aumentan el riesgo de hipoglucemia, inherente al tratamiento insulínico y con fármacos que afectan la secreción de insulina; (4) su nueva diana terapéutica, distinta de las dianas del resto de los antidiabéticos, permite predecir que los inhibidores SGLT2 se posicionarán en la clínica como un complemento útil a las estrategias terapéuticas antidiabéticas hasta ahora disponibles.



## ***A un olmo seco*** - ***Antonio Machado (1875-1939)***

*Al olmo viejo, hendido por el rayo  
y en su mitad podrido,  
con las lluvias de abril y el sol de mayo  
algunas hojas verdes le han salido.*

*¡El olmo centenario en la colina  
que lame el Duero! Un musgo amarillento  
le mancha la corteza blanquecina  
al tronco carcomido y polvoriento.*

*No será, cual los álamos cantores  
que guardan el camino y la ribera,  
habitado de pardos ruisseños.*

*Ejército de hormigas en hilera  
va trepando por él, y en sus entrañas  
urden sus telas grises las arañas.*

*Antes que te derribe, olmo del Duero,  
con su hacha el leñador, y el carpintero  
te convierta en melena de campana,  
lanza de carro o yugo de carreta;  
antes que rojo en el hogar, mañana,  
ardas de alguna mísera caseta,  
al borde de un camino;  
antes que te descuaje un torbellino  
y tronche el soplo de las sierras blancas;  
antes que el río hasta la mar te empuje  
por valles y barrancas,  
olmo, quiero anotar en mi cartera  
la gracia de tu rama verdecida.*

*Mi corazón espera  
también, hacia la luz y hacia la vida,  
otro milagro de la primavera.*

# *La Unidad Analítica y de Farmacocinética del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa: el imatinib como punto de partida*

*Aneta Wojnicz, Ana Ruiz Nuño  
Instituto Teófilo Hernando y Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid.*

*En la actualidad estamos trabajando en la puesta en marcha de la Unidad de Analítica del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa. Este servicio se ubica en la planta 7 del Hospital de la Princesa, en la zona de laboratorios cercana a la Unidad de Ensayos Clínicos Fase I. El equipo de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS/MS) se obtuvo en la convocatoria del ISCIII de Infraestructura del 2009 y después de la construcción del laboratorio se puso en marcha a finales del año 2010.*

Cada vez son más los laboratorios clínicos europeos que utilizan sistemas de medida basados en LC-MS/MS debido a la existencia de procedimientos de referencia, el incremento de la automatización, la existencia de mejoras en programas de gestión de datos que facilitan la interpretación de los resultados y a la existencia de un mayor número de protocolos de trabajo y reactivos validados.

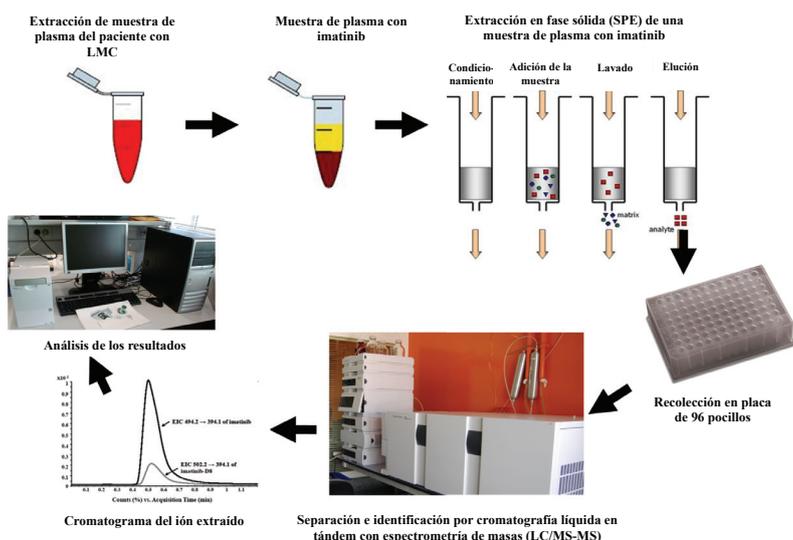
Los motivos que nos llevaron a implantar la tecnología LC-MS/MS, a parte de apostar por nuevas tecnologías y potenciar la investigación, desarrollo e innovación, fue porque actualmente las muestras de pacientes y voluntarios sanos que participan en los ensayos clínicos fases I-II que se desarrollan en la Unidad de Ensayos Clínicos de La Princesa,

se envían a Barcelona o a Canadá, para la determinación de los niveles plasmáticos de los fármacos. Ello supone un gasto y retraso considerables en la obtención de resultados. El desarrollo de la Unidad Analítica que proponemos nos permitirá ofrecer estas técnicas, con fines asistenciales y científicos, a otros Servicios del Hospital con los que colaboramos.

Por ejemplo, los pacientes que sufren una leucemia mieloide crónica se están tratando eficazmente con los clásicos (imatinib) y más recientes (dasatinib, nilotinib) inhibidores de tirosina cinasa; sin embargo, un 30% de estos pacientes son resistentes a este tratamiento. Una posibilidad es que los niveles plasmáticos de estos pacientes estén bajos, debido a un polimorfismo genético, la falta de

---

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



primer proyecto de colaboración con el doctor Juan Luis Steegman (Servicio de Hematología) para determinar los niveles de imatinib y de otros inhibidores de tirosina cinasa más recientes, y correlacionarlos con la respuesta clínica. De hecho ya se han medido más de 50 muestras de estos pacientes en la Unidad de Analítica y de Farmacocinética.

Para ello hemos tenido que desarrollar el método tal y como se ilustra en la Fig. 1. La muestra del paciente se purifica por medio de la extracción en fase sólida (SPE) siguiendo distintas etapas: 1) acondicionamiento del cartucho; 2) adición de la muestra; 3) lavado y 4) elución. Posteriormente la muestra se recoge en una placa de 96 pocillos que se sitúa en el autoinyector del HPLC. El equipo entonces ya está preparado para trabajar utilizando un detector triple cuadrupolo de masas. En la Fig. 1 se muestra un cromatograma típico del ión extraído del imatinib y de su estándar interno (EI, imatinib-D8).

Para que los resultados sean coherentes hay que validar el método según las recomendaciones de la Agencia reguladora de medicamentos y alimentos (FDA) y la Agencia Europea del medicamento (EMA). De esta manera hay que tener en cuenta los siguientes parámetros, principalmente:

- La curva de calibrado y el límite más bajo de cuantificación (LLOQ). Se debe de seguir un modelo de regresión lineal ajustado por mínimos cuadrados que relacione el área de la señal del compuesto frente a su EI. El LLOQ debe cumplir la condición de que la respuesta del analito sea al menos 5 veces superior de la respuesta del blanco.
- La precisión o reproducibilidad de la medida y la exactitud o la proximidad de la medida con respecto al valor verdadero
- El efecto matriz y la recuperación de la extracción. El efecto matriz se tiene que determinar en 6

**Fig 1.** Representación esquemática de la metodología de estudio.

adhesión al tratamiento o al hecho de que las dosis no estuvieran bien ajustadas o que fueran dosis por debajo de las terapéuticas. Esto sugeriría que la monitorización de los niveles de imatinib sería necesaria para controlar adecuadamente la enfermedad.

En este sentido, la monitorización de los niveles séricos de los fármacos por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), ha sido una técnica muy utilizada. Esta técnica permite valorar la variabilidad interindividual de los pacientes, dependiendo de factores fisiológicos como la edad o el embarazo, patológicos como la enfermedad renal o hepática y las interacciones con otros fármacos. El conocimiento de estos niveles ayuda a prevenir la toxicidad, asegurar su eficacia, entender mejor la farmacología clínica del fármaco en cuestión y de los factores que alteran su farmacodinamia y farmacocinética.

Sin embargo, los estudios de los niveles plasmáticos del imatinib por HPLC han mostrado una sensibilidad insuficiente para su aplicación en el ajuste de dosis en la práctica clínica. Por contra la técnica simultánea de un LC-MS/MS, puede medir varios inhibidores de tirosina cinasa aparte del imatinib, en poco tiempo, bajo coste y de forma robusta.

En la actualidad, hemos iniciado el

plasmas distintos para descartar que haya algún problema asociado a los distintos componentes del plasma que pudieran interferir con los resultados. La recuperación de la extracción es importante para comprobar que nuestro % de recuperación después de purificar la muestra por SPE sea cercano al 100%, consistente, preciso y reproducible.

- La selectividad para medir nuestro analito de interés y su EI en presencia de los componentes presentes en nuestra muestra.
- La estabilidad química de nuestro compuesto se debe medir en las distintas condiciones de almacenamiento y uso durante el experimento.

Existen otros proyectos incipientes entre los que cabe destacar:

- Esclarecimiento de las causas que llevan a un 20-30% de los pacientes con epilepsia a hacerse resistentes a la medicación. Los neurocirujanos de nuestro hospital (prof. Rafael García de Sola) están muy interesados en correlacionar los niveles plasmáticos y en líquido cefalorraquídeo de fármacos en pacientes farmacorresistentes. Ello evitaría la extirpación quirúrgica del foco epiléptico y sus complicaciones.
- Determinación de los niveles de serotonina inducidos por el acetato de megestrol en colaboración con el Dr. Abelardo Aguilera del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de la Princesa.
- Colaboración con el Servicio de Oftalmología midiendo noradrenalina, dopamina y serotonina en el humor acuoso de los pacientes con glaucoma (Dr. Francisco Clement) y degeneración macular.
- Colaboración externa con el Hospital Carlos III y la Dra. Sonia Rodriguez

Novoa del Departamento de Enfermedades Infecciosas para la validación del método del tenofovir y estudiar su influencia en la toxicidad renal.

Tenemos en perspectiva dos ensayos clínicos de bioequivalencia que interesan al ISCIII y a la Agencia Española del Medicamento, con medicamentos que no interesan a la industria farmacéutica pero que son necesarios para algunos pacientes (albendazol y dapsona). La costosa determinación de los niveles plasmáticos de estos medicamentos, en los ensayos clínicos, podría abarataarse considerablemente si la hiciéramos en la nueva Unidad Analítica. Estos estudios demostrarían la utilidad de esta Unidad. De hecho ya hemos puesto a punto el método de monitorización del albendazol y del metabolito sulfóxido de albendazol en plasma. Y hemos medido más de 1000 muestras de los voluntarios sanos, en el marco de un ensayo clínico de fase I patrocinado por la Fundación Teófilo Hernando y el propio Servicio de Farmacología Clínica.

Otro tema de gran interés son las colaboraciones de nuestro Servicio de Farmacología Clínica, y de su Unidad Analítica, no sólo con otros Servicios del Hospital de la Princesa, sino con otras Unidades de ensayos clínicos, dentro y fuera de Madrid, para determinar los niveles de los fármacos utilizados en los ensayos clínicos fases I y II. Que sepamos, nuestra Unidad Analítica es la primera Unidad de Madrid en un centro público, con este enfoque.

Hasta el momento tenemos validados dos métodos: imatinib y albendazol según las normas de la agencia reguladora de alimentos y medicamentos (FDA), pero ahora necesitamos cumplir las buenas prácticas de laboratorio (BPL) para poder realizar la determinación de los niveles plasmáticos de los ensayos clínicos. La Comunidad Autónoma será la que nos certifique según BPL en un futuro próximo. ¡Todavía queda un gran trabajo!. Pero ilusión no falta.

## *Eficacia de la ivabradina en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca*

*María GARCÍA ZAMORA, Jorge GARCÍA EZQUIAGA, Clara AGUIRRE HERNÁNDEZ, Angel DÍEZ RODRÍGUEZ*

*La enfermedad cardiovascular sigue siendo una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo a pesar de los avances en los tratamientos farmacológicos y de un mejor control de los factores de riesgo.*

La ivabradina es un inhibidor altamente selectivo de la corriente If encargada de la despolarización durante la diástole, que actúa directamente en el nodo sinoauricular, induciendo una rápida y sostenida reducción de la frecuencia cardiaca dependiente de la dosis durante el reposo y durante el ejercicio, sin efecto significativo en la conducción aurículo-ventricular, contracción-relajación del ventrículo izquierdo ni sobre el tejido vascular. Estos canales con corriente If también se expresan en el nodo aurículo-ventricular y en general en todo el tejido de conducción (1).

Hasta el desarrollo de la ivabradina, no había fármacos que pudieran reducir el ritmo cardíaco sin otros efectos adversos. Los beta-bloqueantes y los antagonistas de calcio no dihidropiridínicos reducen la frecuencia cardiaca, pero tienen una amplia variedad de efectos adicionales. El desarrollo de un fármaco capaz de reducir de manera exclusiva la frecuencia cardiaca sin otros efectos ha supuesto una innovación en el estudio de la función del corazón, en el papel de la modulación de la frecuencia cardiaca, y también en el tratamiento de los pacientes con enfermedad cardiovascular.

Dos importantes ensayos clínicos de morbi-mortalidad, BEAUTIFUL y SHIFT, han demostrado que la reducción de la frecuencia cardiaca con ivabradina mejora considerablemente el pronóstico en pacientes con enfermedad arterial coronaria y disfunción ventricular izquierda, angina sintomática e insuficiencia cardiaca crónica.

La ivabradina está comercializada con los nombres de Procoralan® y Corlentor® en forma de comprimidos de 5 y 7,5 mg. Se aprobó en el año 2005 para el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en adultos con enfermedad coronaria con ritmo sinusal normal, que presentan intolerancia o contraindicación al uso de beta-bloqueantes, o en asociación con beta-bloqueantes en pacientes no controlados adecuadamente con una dosis óptima de beta-bloqueante y cuya frecuencia cardiaca es >60 lpm.

Las principales contraindicaciones son: hipersensibilidad, frecuencia cardiaca inferior a 60 lpm, shock cardiogénico, infarto agudo de miocardio, hipotensión grave (< 90/50 mmHg), insuficiencia hepática grave, enfermedad del nodo sinusal, bloqueo sinoauricular, insuficiencia cardiaca III-IV, marcapasos, angina inestable, bloqueo A-V de 3er grado, combinación con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4, embarazo y lactancia.

En diciembre de 2011 el CHMP (Committee for Medical Products for Human Use) de la Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency) y en Febrero de 2012 la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS), recomendaron la aprobación de una nueva indicación para ivabradina (3): Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica en pacientes con clase funcional NYHA II a IV con disfunción sistólica, ritmo sinusal con frecuencia cardiaca mayor de

Servicio de Farmacología  
Clínica, Hospital  
Universitario de la  
Princesa, Instituto Teófilo  
Hernando, Instituto de  
Investigación Sanitaria  
Princesa (IP), Madrid

Coordinado por:  
Manuela García López  
Instituto Teófilo Hernando  
(ITH), Universidad  
Autónoma de Madrid  
(UAM).

75 lpm, en combinación con la terapia estándar, incluyendo beta-bloqueantes o cuando la terapia con beta-bloqueantes esté contraindicada o no sea tolerada.

Asimismo, se han planteado nuevas contraindicaciones, como insuficiencia cardiaca inestable o aguda, y frecuencia cardiaca dependiente de marcapasos (impuesta exclusivamente por el marcapasos).

### Estudio BEAUTIFUL

El estudio BEAUTIFUL evalúa la ivabradina en pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular sistólica izquierda (4).

Se diseñó un estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos. Se incluyeron 10.917 pacientes con enfermedad arterial coronaria y fracción de eyección del

ventrículo izquierdo menor al 40%, que siguieron recibiendo su tratamiento cardiovascular convencional a lo largo del estudio. La dosis inicial de ivabradina fue de 5 mg, dos veces al día y a las 2 semanas se aumentaba a 7,5 mg en los pacientes que tenían una frecuencia cardiaca en reposo >60 lpm. El seguimiento medio fue de 19 meses.

Se observó una reducción significativa de la frecuencia cardiaca, pero no del criterio principal de valoración que fue la combinación de muerte cardiovascular, ingreso hospitalario por infarto agudo de miocardio, e ingreso hospitalario por nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca (ver tabla 1).

Se observó que los pacientes con una frecuencia cardiaca igual o superior a 70 lpm tienen un riesgo mayor de padecer cualquier evento

**Tabla 1.** Principales resultados del estudio BEAUTIFUL en la población total (n=10917). Adaptada de Fox et al, 2008 (4).

	Ivabradina (n=5479)	Placebo (n=5438)	HR (95% CI)	p
<b>Variable principal</b> (muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por IM o aparición o empeoramiento de IC)	844 (15.4%)	832 (15.3%)	1.00 (0.91-1.10)	0.94
<b>Mortalidad</b>				
- Todas las causas de mortalidad	572 (10.4%)	547 (10.1%)	1.04 (0.92-1.16)	0.55
- Muerte cardiovascular	469 (8.6%)	435 (8.0%)	1.07 (0.94-1.22)	0.32
- Muerte por fallo cardiaco	136 (2.5%)	151 (2.8%)	0.89 (0.71-1.12)	0.33
<b>Insuficiencia cardiaca</b>				
- Ingreso hospitalario por IC	426 (7.8%)	427 (7.9%)	0.99 (0.86-1.13)	0.85
- Muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por nueva aparición o empeoramiento de IC	757 (13.8%)	723 (13.3%)	1.04 (0.94-1.15)	0.48
<b>Enfermedad coronaria</b>				
- Ingreso hospitalario por IM	199 (3.6%)	226 (4.2%)	0.87 (0.72-1.06)	0.16
- Ingreso hospitalario por IM o angina inestable	303 (5.5%)	317 (5.8%)	0.95 (0.81-1.11)	0.50
- Revascularización coronaria	155 (2.8%)	186 (3.4%)	0.83 (0.67-1.02)	0.078

IM = infarto de miocardio, IC = insuficiencia cardiaca

cardiovascular, siendo este incremento de 34% para muerte cardiovascular, 46% para infarto de miocardio, 56% para insuficiencia cardiaca y 38% para revascularización coronaria (5). Por este motivo, se realizó un análisis secundario en este subgrupo de pacientes y se observó una reducción significativa de alrededor de un 30% de las variables relacionadas con la enfermedad

coronaria, como ingreso por infarto agudo de miocardio (mortal y no mortal) o necesidad de revascularización coronaria (ver tabla 2), a pesar de que estos pacientes ya estaban recibiendo una terapia clásica considerada óptima según las indicaciones de las guías terapéuticas (4).

La falta de diferencias significativas con el

tratamiento con ivabradina en la población global podría estar relacionada con una insuficiente reducción de la frecuencia cardiaca o con frecuencias cardiacas basales demasiado bajas al inicio del estudio.

En el estudio BEAUTIFUL no hubo diferencias en la incidencia de efectos adversos (4). Por lo tanto, podemos concluir que la ivabradina se puede administrar de forma segura a los pacientes con enfermedad arterial coronaria y

disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, y de forma concomitante con los beta-bloqueantes. Además, la asociación de ivabradina con beta-bloqueantes no sólo era segura, sino que mejoraba los resultados en enfermedad arterial coronaria en pacientes con frecuencias cardiacas mayores de 70 lpm.

En 86 centros que participaban en el estudio BEAUTIFUL, se realizó un subestudio para evaluar los efectos de la reducción de la frecuencia

**Tabla 2.** Resultados del estudio BEAUTIFUL en el grupo de pacientes con frecuencia cardiaca igual o superior a 70 lpm. Adaptada de Fox et al, 2008 (4).

	Ivabradina (n=2699)	Placebo (n=2693)	HR (95% CI)	p
<b>Variable principal</b> (muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por IM o aparición o empeoramiento de IC)	463 (17.2%)	498 (18.5%)	0.91 (0.81-1.04)	0.17
<b>Mortalidad</b>				
- Todas las causas de mortalidad	331 (12.3%)	324 (12.0%)	1.02 (0.87-1.19)	0.82
- Muerte cardiovascular	269 (10.0%)	263 (9.8%)	1.02 (0.86-1.21)	0.82
- Muerte por fallo cardiaco	82 (3.0%)	97 (3.6%)	0.84 (0.62-1.12)	0.24
<b>Insuficiencia cardiaca</b>				
- Ingreso hospitalario por IC	268 (9.9%)	271 (10.1%)	0.97 (0.82-1.15)	0.76
- Muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por nueva aparición o empeoramiento de IC	436 (16.2%)	442 (16.4%)	0.97 (0.85-1.11)	0.71
<b>Enfermedad coronaria</b>				
- Ingreso hospitalario por IM	85 (3.1%)	131 (4.9%)	0.64 (0.49-0.84)	0.001
- Ingreso hospitalario por IM o angina inestable	143 (5.3%)	182 (6.8%)	0.78 (0.62-0.97)	0.023
- Revascularización coronaria	76 (2.8%)	108 (4.0%)	0.70 (0.52-0.93)	0.016

IM = infarto de miocardio, IC = insuficiencia cardiaca

cardiaca sobre el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (LVESVI) (6). El tratamiento con ivabradina produjo una disminución de la variable principal ( $1.48 \pm 13.00$  mL/m<sup>2</sup>) frente a un aumento con placebo ( $1.85 \pm 10.54$  mL/m<sup>2</sup>) (p=0.018). También se observó un aumento en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) con ivabradina ( $2.00 \pm 7.02\%$ ) frente a no cambios con placebo ( $0.01 \pm 6.20\%$ ) (p=0.009). Sin embargo, no hubo cambios significativos en el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (LVEDVI) ni en otros parámetros ecocardiográficos ni en las concentraciones séricas de NT-proBNP.

La reducción de LVESVI se relacionó con el grado de reducción de la frecuencia cardiaca

conseguido con la ivabradina. Los resultados de la ivabradina en LVESVI fueron mejores en pacientes con FC >70 lpm y con alta LVESVI al comienzo del estudio. Estos resultados reflejan un efecto beneficioso sobre el remodelado del ventrículo izquierdo, que fue detectado a los 3 meses del tratamiento y persistió hasta los 12 meses.

### Estudio SHIFT

El estudio SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) es un ensayo clínico paralelo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que evalúa la eficacia de la ivabradina en pacientes con

insuficiencia cardiaca crónica (7). Se incluyeron 7411 pacientes, mayores de 18 años, en ritmo sinusal, con una frecuencia cardiaca en reposo igual o mayor a 70 lpm y con síntomas estables de insuficiencia cardiaca crónica de 4 o más semanas de duración y una fracción de eyección igual o menor al 35%. Las dosis utilizadas fueron de entre 5 y 7,5 mg dos veces al día.

Completaron el estudio 6.505 pacientes (3.241 con ivabradina, 3.264 con placebo) con un seguimiento medio de 22,9 meses. La ivabradina produjo una reducción neta de la frecuencia cardiaca de 10,9 lpm (IC 95%: 10.4-11,4) a los 28 días, 9,1 lpm (IC 95% 8,5-9,7) al año y 8,1 lpm (IC 95% 7,5-8,7) al final del estudio (7).

El objetivo principal consistió en analizar el efecto sobre el parámetro compuesto de muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca y se observó una reducción del 18% en el grupo de tratamiento (ver tabla 3). Basándonos en la reducción de riesgo absoluto, 26 pacientes necesitarían recibir tratamiento durante 1 año para prevenir una muerte por causas cardiovasculares o un ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca.

Se redujo un 26% la mortalidad por insuficiencia

cardiaca pero no las muertes por otras causas cardiovasculares (ver tabla 3). Se demostró también una pequeña pero significativa mejora de la clase funcional NYHA.

En el subgrupo de pacientes que recibieron al menos el 50% de la dosis diaria recomendada de un beta-bloqueante, la frecuencia cardiaca se redujo de forma similar a la población general, pero la variable principal y la mortalidad no disminuyeron significativamente (7). No obstante, la ivabradina sí redujo los ingresos hospitalarios por empeoramiento de insuficiencia cardiaca en un 19% (HR 0,81, IC 95% 0.67-0,97,  $p = 0,021$ ).

Se observó también una reducción de la muerte cardiovascular o del ingreso hospitalario por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en una serie de subgrupos de la muestra diseñados en función de la edad (mayor o menor de 60 años), el sexo, el consumo o no de beta-bloqueantes previo a la aleatorización, la causa de fallo cardíaco (isquémica o no isquémica), la clase NYHA (II o mayor), la presencia de diabetes o no, la hipertensión o no y el pulso basal (mayor o menor de 77 lpm), con una evidencia de efecto significativo del tratamiento solo en el subgrupo de pacientes que presentaban un pulso basal mayor de 77 lpm (7).

**Tabla 3.** Principales resultados del estudio SHIFT. Adaptada de Swedberg et al, 2010 (7).

	Ivabradina (n=3241)	Placebo (n=3264)	HR (95% IC)	p
<b>Variable principal</b> (Muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por empeoramiento de la IC)	793 (24%)	937 (29%)	0.82 (0.75-0.90)	<0.0001
<b>Mortalidad</b>				
- Todas las causas de mortalidad	503 (16%)	552 (17%)	0.90 (0.80-1.02)	0.092
- Muerte cardiovascular	449 (14%)	491 (15%)	0.91 (0.80-1.03)	0.128
- Muerte por IC	113 (3%)	151 (5%)	0.74 (0.58-0.94)	0.014
<b>Otras variables</b>				
- Todas las causas de ingreso hospitalario	1231 (38%)	1356 (42%)	0.89 (0.82-0.96)	0.003
- Ingreso hospitalario por empeoramiento de la IC	514 (16%)	672 (21%)	0.74 (0.66-0.83)	<0.0001
- Cualquier ingreso hospitalario de etiología cardiovascular	977 (30%)	1122 (34%)	0.85 (0.78-0.92)	0.0002
- Muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por empeoramiento de IC o por IM no mortal	825 (25%)	979 (30%)	0.82 (0.74-0.89)	<0.0001

IM = infarto de miocardio, IC = insuficiencia cardiaca

La incidencia de acontecimientos adversos graves fue más baja en la grupo de la ivabradina que en el grupo placebo ( $p = 0,025$ ), con la única excepción de la bradicardia sintomática y asintomática que fue más frecuente en el grupo de ivabradina (ambos  $p < 0,0001$ ).

A partir del estudio SHIFT se llevaron a cabo otros estudios con el objetivo de completar la información obtenida a partir del ensayo principal (8). El subestudio ecocardiográfico se incluyeron 411 pacientes para evaluar los efectos de la ivabradina en la remodelación del ventrículo izquierdo en insuficiencia cardiaca (9). A los 8 meses se comprobó una disminución en la magnitud de la variable principal LVESVI, además de mejora en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y del índice de volumen ventricular al final de la diástole.

Se observó que los pacientes con mayores disminuciones de LVESVI, tienen menor muerte cardiovascular y menor número de hospitalizaciones por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.

En el subestudio Pro (Patients Reported Outcome) (10) se evalúa si la disminución de la frecuencia cardiaca supone un aumento en la calidad de vida relacionada con la salud (HQoL) que se midió con el Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) a los 4, 12 y 24 meses. La magnitud de la disminución de la frecuencia cardiaca se relaciona directamente con la mejora de la calidad de vida.

## Conclusiones

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad muy prevalente en nuestro medio y que conlleva importante morbimortalidad, disminución de la calidad de vida, ingresos hospitalarios y, con ello, elevado coste sanitario. El descubrimiento de un nuevo fármaco selectivo en cuanto a la disminución de la frecuencia cardiaca y sin

otros efectos colaterales, puede suponer un gran avance en el tratamiento de esta patología. Esta especificidad de la ivabradina para disminuir la frecuencia cardiaca supuso su inicial indicación en enfermedad coronaria (estudio BEAUTIFUL) y abrió las puertas para la investigación de su efectividad en insuficiencia cardiaca (estudios BEAUTIFUL y SHIFT).

Los resultados del estudio SHIFT en pacientes con insuficiencia cardiaca con ritmo sinusal basal mayor de 70-75 lpm demostraron que la ivabradina previene la progresión de la insuficiencia cardiaca y mejora la supervivencia. Esta mejora es directamente proporcional a la reducción de la frecuencia cardiaca y se asocia a una mejoría de la calidad de vida.

Estos datos sirvieron para que, en diciembre de 2011, la Agencia Europea del Medicamento ampliase las indicaciones del fármaco a aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca crónica en clase funcional NYHA II a IV con disfunción sistólica, ritmo sinusal con frecuencia cardiaca mayor de 75 lpm, en combinación con la terapia estándar, incluyendo beta-bloqueantes o cuando la terapia con beta-bloqueantes esté contraindicada o no sea tolerada.

A pesar de todo ello, es importante tener en cuenta que la ivabradina es un fármaco que lleva poco tiempo en el mercado, y menos tiempo aún siendo utilizado para insuficiencia cardiaca, por lo que requerirá estudios de efectividad y eficiencia a más largo plazo, así como control de aparición de nuevos efectos adversos. Entre ellos, sería importante evaluar la aparición de fibrilación auricular, ya que en un grupo de pacientes del SHIFT se vio un ligero incremento de esta arritmia en pacientes tratados con ivabradina. También sería recomendable evaluar si la disminución de la frecuencia cardiaca producida por el fármaco pudiera tener, a largo plazo, cierto efecto de hipoperfusión en otros órganos como el riñón.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rognoni A, Bertolazzi M, Macciò S, Rognoni G. Ivabradine: cardiovascular effects. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2009; 41: 61-6.
- [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000597/WC500043590.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000597/WC500043590.pdf)
- [http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/diciembre/docs/informe\\_mensual\\_diciembre-2011.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/diciembre/docs/informe_mensual_diciembre-2011.pdf)
- Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-16.
- Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817-21.
- Ceconi C, Freedman SB, Tardif JC, et al; BEAUTIFUL Echo-BNP Investigators. Effect of heart rate reduction by ivabradine on left ventricular remodeling in the echocardiographic substudy of BEAUTIFUL. *Int J Cardiol* 2011; 146: 408-14.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-85. Erratum in: *Lancet* 2010; 376: 1988.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 75-81.
- Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, et al; SHIFT Investigators. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodeling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J* 2011; 32: 2507-15.
- Ekman I, Chassany O, Komajda M, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J* 2011; 32: 2395-404.

## Farmacogenética en el tratamiento del alcoholismo

Miguel Marcos Martín\*, Isabel Pastor Encinas\*, F. Javier Laso Guzmán †.

*El tratamiento de los pacientes con alcoholismo presenta numerosos retos y complejidades, entre los que destaca la gran variabilidad en la respuesta a los diferentes tratamientos disponibles. Debido a ello, se han realizado numerosos estudios para identificar factores asociados a una mejor respuesta a tratamientos específicos, entre los que destacan los estudios farmacogenéticos. En esta revisión se expone la evidencia científica en el campo de la farmacogenética del alcoholismo, en lo que supone una aproximación a una medicina individualizada en pacientes con abuso o dependencia de alcohol.*

**Los pacientes con abuso y dependencia de alcohol presentan un curso crónico con frecuentes recaídas y una gran heterogeneidad en su evolución clínica y en la respuesta a los diferentes tratamientos disponibles**

### Introducción

Bajo el término alcoholismo se agrupan un conjunto heterogéneo de trastornos cuyo denominador común es su relación con la ingesta excesiva de etanol. Estos trastornos son la consecuencia de los cambios que se producen en los circuitos neuronales que regulan el sistema de recompensa cerebral, proceso complejo y aún no comprendido por completo. A diferencia de otras muchas drogas de abuso, el alcohol no interactúa con un receptor específico en el cerebro, sino que lo hace sobre diversos receptores neuronales, interfiriendo y modulando diferentes sistemas de neurotransmisión. De esta forma, el alcohol potencia la transmisión dopaminérgica en el sistema mesolímbico, centro fundamental del sistema de recompensa, que se encuentra a su vez modulado por diferentes sistemas de neurotransmisores como el opioide, el serotoninérgico, el GABAérgico, el glutamatérgico y otros [1]. Además, a diferencia de otras sustancias adictivas, el etanol es un tóxico celular y, por ello, su consumo ocasiona graves alteraciones en un gran número de tejidos y sistemas del organismo, con el consiguiente desarrollo de enfermedades crónicas.

Entre los posibles trastornos derivados del consumo de alcohol, la dependencia y el abuso de esta sustancia son responsables

de buena parte de la carga de morbilidad asociada a esta droga. En concreto, los pacientes con estos trastornos presentan un curso crónico, con frecuentes recaídas, y una gran heterogeneidad en su evolución clínica y en la respuesta a los diferentes tratamientos disponibles. Debido a esta variabilidad, se han realizado numerosos estudios para identificar factores que puedan hacer a los pacientes más susceptibles de responder a determinadas medicaciones o tratamientos psicoterápicos, todo ello con el objetivo de permitir un abordaje individualizado y más eficaz en cada paciente.

El objetivo de este trabajo es precisamente revisar los diferentes estudios que se han llevado a cabo en el campo de la farmacogenética del tratamiento del alcoholismo, y resumir las evidencias disponibles en este área. Para ello, valoraremos por separado los estudios realizados sobre fármacos que influyen en los diferentes sistemas y circuitos neuronales implicados en el abuso y la dependencia de alcohol.

### Sistema opioide

El sistema opioide se encuentra implicado en la adicción al alcohol debido a su papel como mediador de los efectos reforzadores del etanol y modulador de su consumo.

Miguel Marcos Martín\*,  
Isabel Pastor Encinas\*,  
F. Javier Laso Guzmán †  
Unidad de Alcoholismo.  
Servicio de Medicina  
Interna. Hospital  
Universitario de  
Salamanca.  
\* Catedrático.  
Departamento de Medicina.  
Universidad de Salamanca  
Paseo San Vicente, 58, -182  
37007.  
e-mail: laso@usal.es

**Existen datos que apoyan específicamente que los pacientes con dependencia alcohólica presentan menos recaídas en tratamiento con naltrexona si poseen el alelo 118G del gen OPRM1**

No es extraño, por tanto, que antagonistas de los receptores opioides, como la naltrexona, se hayan mostrado eficaces en el tratamiento de la dependencia alcohólica. Este fármaco, así como la naloxona y el nalmefene, se comportan como antagonistas competitivos de las tres clases principales de receptores opioides ( $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ ), codificados por los genes OPRM1, OPRD1 y OPRK1, respectivamente.

En este contexto, se han realizado estudios que analizan el efecto modulador de variantes alélicas en dichos genes con la respuesta al tratamiento con naltrexona. El mayor número de estudios se han centrado en el efecto del polimorfismo 118A>G, localizado en el exón 1 del gen OPRM1, dado que el receptor opioide- $\mu$  es el que presenta una mayor afinidad por la naltrexona. La posesión del alelo G de este polimorfismo determina una sustitución de asparagina por aspartato en la posición 40 de la secuencia de aminoácidos del receptor, lo cual, a su vez, incrementa la afinidad por antagonistas opioides. Los resultados de los diferentes estudios en los que se analiza el papel de este polimorfismo en el tratamiento con naltrexona parecen sugerir que los pacientes alcohólicos con el alelo G responden mejor a este fármaco que los pacientes con el alelo A [2,3]. Sin embargo, es difícil extraer conclusiones claras de los estudios realizados, fundamentalmente debido a la heterogeneidad de las poblaciones incluidas (pacientes con dependencia alcohólica, con abuso de alcohol o con consumo excesivo) y a las diferentes variables de respuesta estudiadas (recaída, grado de abstinencia, número de días con consumo excesivo de alcohol, etc.).

Para intentar superar estas limitaciones, nuestro grupo de investigación ha realizado recientemente un meta-análisis con el objetivo de integrar los resultados de estudios que analizan la respuesta al tratamiento con naltrexona en función de la presencia del polimorfismo A118G en el gen OPRM1, centrándonos únicamente en pacientes con dependencia alcohólica [2]. En esta revisión sistemática hemos identificado seis estudios de características similares (Tabla 1), cuyos resultados, por tanto, podían ser combinados mediante un meta-análisis.

Como características comunes de estos seis estudios, todos se habían realizado en pacientes con dependencia alcohólica (definidos con criterios DSM-III-R o DSM-IV) que habían sido tratados con naltrexona a dosis variables entre 50 y 100 mg/día por un espacio de 12-16 semanas. Además, se había recogido la presencia de recaídas y, en cuatro de los estudios, el grado de abstinencia. Como se muestra en la tabla 1, cuatro de los trabajos [4-7] mostraron que el porcentaje de pacientes que sufrieron recaídas bajo tratamiento con naltrexona fue menor entre los alcohólicos que poseían el alelo G (genotipos GG o GA) que entre los que poseían el genotipo AA. Dado que en los otros dos estudios el porcentaje de recaídas fue similar entre los pacientes que poseían uno u otro genotipo [8,9], el meta-análisis realizado bajo el modelo de efectos aleatorios mostró que la posesión del alelo G (genotipos GG o GA) estaba asociada con una menor tasa de recaídas en pacientes con dependencia alcohólica en tratamiento con naltrexona (Odds ratio: 1,95; Intervalo de confianza al 95%: 1,06-3,66). No se encontró, sin embargo, ninguna asociación estadísticamente significativa entre el mantenimiento de la abstinencia y la presencia de esta variante genética. Por tanto, a la luz de la evidencia científica disponible, se puede concluir que los pacientes con dependencia alcohólica presentan menos recaídas en tratamiento con naltrexona si poseen el alelo 118G del gen OPRM1 que si poseen el genotipo AA. Sin embargo, dado el escaso número de trabajos disponibles y las dificultades metodológicas, así como el escaso número de sujetos incluidos en algunos estudios, es precisa la realización de más estudios antes de generalizar estas conclusiones en la práctica clínica diaria.

En otros estudios farmacogenéticos relacionados con el sistema opioide se han analizado, además del polimorfismo A118G, otros polimorfismos en el gen OPRM1 y en los genes OPRD1 y OPRK1; por lo que respecta a su relación con la respuesta a naltrexona [8] o nalmefene [10] en pacientes con dependencia del alcohol no se han encontrado resultados significativos.

## Sistema dopaminérgico

La dopamina juega un papel importante en el refuerzo positivo producido por el consumo de alcohol. La presencia de polimorfismos en alguno de los genes relacionados con su síntesis y degradación, con su recaptación o con los cinco subtipos de receptores, podría afectar a la vulnerabilidad al alcohol. Los genes del sistema dopaminérgico más estudiados han sido los que codifican los receptores, especialmente el D2, codificado por el gen DRD2. En 1990, se estudió en cerebros procedentes de autopsias de alcohólicos la primera variante identificada de este gen, la TaqI A, localizada en una zona no codificadora del extremo 3', encontrándose una asociación positiva entre el alelo TaqI A1 y el alcoholismo; este polimorfismo no modifica la proteína, pero se ha asociado con una menor disponibilidad de receptores cerebrales de dopamina. Desde entonces, se han hecho múltiples estudios que no siempre han corroborado estos resultados, y en estudios de ligamiento y asociación más amplios y más cuidadosamente controlados, los resultados han sido, en la mayoría de los casos, conflictivos [11,12]. Se han estudiado también polimorfismos de los genes que codifican otros receptores de la dopamina como el DRD1, DRD3 y DRD4 y del transportador de dopamina, con resultados variables. Con respecto a la respuesta al tratamiento, es difícil extraer conclusiones claras por razones similares a las referidas en el apartado del sistema opioide, en particular porque son escasos los estudios realizados.

Ooteman *et al* [13] compararon si era más eficaz la naltrexona o el acamprosato para prevenir el "craving" (deseo irrefrenable de consumo), dependiendo de los genotipos del polimorfismo DRD2 Taq 1 A1/A2; se constató que en los homocigotos para el alelo A1 era más eficaz el uso de acamprosato (activa el neurotransmisor-inhibidor de la transmisión GABA, y asimismo posee una acción antagonista de los aminoácidos excitatorios, particularmente el glutamato), mientras que en los homocigotos para el alelo A2 lo era la naltrexona (antagonista opioide). Este mismo polimorfismo se estudió comparando el tratamiento con

bromocriptina frente a placebo [3], y se observó que los portadores del alelo A1 tratados con bromocriptina presentaban menos "craving" y menos ansiedad que los tratados con placebo. En este mismo gen se estudió la relación entre otro polimorfismo (rs6276, que implica un cambio de A por G en el exón 8) y el tratamiento con tiapride (antagonista del receptor D2 de la dopamina): para controlar el síndrome de abstinencia, los homocigotos para el alelo A necesitaban dosis más altas de tiapride que los pacientes portadores del alelo G [14]. Del gen del receptor D1 de la dopamina (DRD1) se ha estudiado el polimorfismo D2+1403D1 (rs686) [13] y su relación con el tratamiento con naltrexona o acamprosato, sin encontrar ninguna relación. Por lo que respecta al gen del receptor D4 (DRD4), se ha estudiado un polimorfismo consistente en una repetición en tándem (VNTR) de 48 pares de bases (donde el alelo L implica 7 o más repeticiones y el alelo S menos de 7 repeticiones), y su relación con el tratamiento con naltrexona [15], sin encontrar asociación; también este mismo polimorfismo se ha analizado valorando la eficacia para prevenir el "craving" de la olanzapina (antagonista de los receptores tipo 2 de serotonina 5-HT<sub>2</sub>- y de los receptores D2 y D4 de la dopamina) frente a la eficacia de la ciproheptadina [3], con el resultado de que la olanzapina reduce el "craving" en los portadores del alelo L.

## Sistema serotoninérgico

La serotonina se asocia con los efectos de refuerzo del alcohol a través de sus efectos de regulación del humor y de reducción de la ansiedad. Los antagonistas del receptor 5HT<sub>3</sub> bloquean el efecto liberador de dopamina producido por el alcohol en el núcleo accumbens, y los inhibidores de la recaptación de serotonina previenen los síntomas de abstinencia de alcohol. Se han realizado estudios de asociación entre el desarrollo de alcoholismo y polimorfismos de los genes que codifican receptores de serotonina (HTR1A, HTR2A, HTR2C) y del transportador de serotonina (SLC6A4 inserción/delección de 44 pares de bases en la región promotora cuyos alelos L y S tienen diferente eficacia transcriptora), con

**El genotipo del polimorfismo Taq1 del gen del receptor D2 de dopamina podría ser útil para determinar si es más eficaz el uso de acamprosato o de naltrexona para el tratamiento del craving**

resultados dispares [16]. Con respecto a la relación de los polimorfismos del sistema serotoninérgico y la respuesta al tratamiento, los estudios realizados son muy escasos. Johnson y colaboradores [17] analizaron dos polimorfismos del gen transportador de serotonina: SLC6A4 región promotora y un polimorfismo que supone un cambio de G por T en la región posterior no traducida (rs1042173), y su relación con la respuesta al tratamiento con ondansetrón o placebo. En este estudio, respondieron mejor al tratamiento con ondansetrón, con un mayor número de días abstinentes, los homocigotos para el alelo L del polimorfismo de la región promotora; cuando se estudiaron conjuntamente los dos polimorfismos, se detectó que la respuesta al ondansetrón era mayor en los portadores del genotipo LL/TT. También se ha estudiado la relación del polimorfismo del gen del transportador de la serotonina, localizado en la región promotora, y el tratamiento con sertralina (inhibidor de la recaptación de serotonina); los homocigotos para el alelo L respondieron mejor al tratamiento [18].

### Sistemas gabaérgico y glutamatérgico

La mayor parte de las acciones del etanol se deben a su interacción con dos receptores concretos, el del GABA y el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) del glutamato. El GABA es el neurotransmisor inhibidor por excelencia del sistema nervioso central, mientras que el glutamato es el principal neurotransmisor excitador. El etanol potencia la acción del GABA y antagoniza la acción del glutamato; consecuentemente, en el cerebro, el etanol potencia al inhibidor e inhibe al excitador por lo que sus acciones son propiamente las de un depresor del sistema nervioso central [19]. Los efectos ansiolíticos y sedantes del etanol se han relacionado con su unión a los receptores GABAA, compuestos por varias subunidades agrupadas en familias y localizadas en cromosomas diferentes. Se ha descrito la asociación de polimorfismos de genes codificantes de la subunidad alfa2 del receptor GABA (GABRA2) con la dependencia del alcohol. Los estudios de polimorfismos de estos genes y su relación con la respuesta al tratamiento son muy escasos. Del estudio del polimorfismo rs279858 (cambio de A por G) de GABRA2 se infiere que los homocigotos para el alelo A responden mejor a la psicoterapia que el resto de genotipos [3]. Del gen GABRA6 se ha estudiado la relación del polimorfismo T+1519C con el tratamiento con acamprosato o con naltrexona, constatándose una mayor eficacia del acamprosato en los portadores

del alelo C, mientras que la naltrexona fue más eficaz en los portadores del alelo T [13]. Del gen GABRB2 se estudió un polimorfismo (C+1412T) y su relación con el tratamiento con acamprosato; dicho tratamiento fue más eficaz en homocigotos para el alelo T [13]. No se encontró asociación del polimorfismo G+3145A del gen GABRG2 con la respuesta al tratamiento con acamprosato [13]. Por otro lado, de la subunidad NR2B del receptor NMDA del glutamato, codificada por el gen GRIN2B, se ha estudiado el polimorfismo C2664T (rs1806201) y su relación con el tratamiento con acamprosato, sin encontrar diferencias en la respuesta al tratamiento [13].

Finalmente, se ha estudiado la relación del tratamiento con topiramato con el polimorfismo del gen GRIK1 (rs2832407), codificante de la subunidad GluR5 del receptor de glutamato de tipo kainato; ninguno de los genotipos estudiados modifica la respuesta al tratamiento, pero existe una relación con la gravedad de los efectos adversos producidos por el topiramato y sus niveles séricos [20].

### Conclusiones

En enfermedades como el alcoholismo, caracterizadas por una gran heterogeneidad en la presentación y evolución clínica y en la respuesta a las diferentes terapias, los avances en farmacogenética pueden incrementar la eficacia de los diferentes tratamientos. De esta forma, será posible administrar aquellos fármacos cuyo efecto beneficioso sea más probable, así como reducir costes y efectos secundarios, al desaconsejar medidas terapéuticas con menor probabilidad de respuesta. Los datos disponibles en la actualidad apuntan sobre todo hacia un posible efecto modulador del polimorfismo A118G del gen OPRM1 en el tratamiento con naltrexona, de forma que los pacientes con dependencia alcohólica y el alelo G de este polimorfismo presentan mejor respuesta al tratamiento con naltrexona. En menor medida, existen datos que apuntan a que, dependiendo de cuál sea el genotipo del polimorfismo Taq1 del gen del receptor D2 de dopamina, podría estar indicada la administración de acamprosato o naltrexona para el tratamiento del "craving". Del resto de los genes estudiados, los trabajos son tan escasos que no se puede obtener ninguna recomendación. Por tanto, es necesario llevar a cabo estudios más amplios y con un diseño adecuado para que podamos trasladar estos avances a las guías clínicas y al cuidado diario de los pacientes.

**Es necesario llevar a cabo estudios farmacogenéticos más amplios y con un diseño adecuado antes de poder trasladar estos avances a las guías clínicas.**

## Resumen

Los pacientes con trastornos asociados al consumo excesivo de alcohol presentan una gran variabilidad en su evolución clínica y en la respuesta a las diferentes terapias disponibles. Con el objetivo de mejorar la eficacia de los diferentes tratamientos, se han realizado diversos estudios farmacogenéticos en pacientes con abuso o dependencia de alcohol, en los cuales se analiza la respuesta a determinados fármacos en función de la posesión de variantes alélicas en genes de los sistemas implicados en la neurobiología del alcoholismo. Los principales resultados se han encontrado en relación con el tratamiento con naltrexona y el polimorfismo A118G del gen del receptor

opioide- $\mu$  (OPRM1). En concreto, los pacientes con dependencia alcohólica que poseen el alelo G de dicho polimorfismo parecen presentar mejor evolución bajo tratamiento con naltrexona, con menor porcentaje de recaídas. En relación al resto de sistemas neuronales, la determinación del polimorfismo Taq1 del gen del receptor tipo 2 de la dopamina (DRD2) podría ser de utilidad para decidir si está indicado tratar el "craving" con acamprosato (homocigotos para el alelo A1) o con naltrexona (homocigotos para el alelo A2). Aunque resulte un campo prometedor, dada la escasez de datos, son necesarios estudios más amplios para obtener conclusiones que puedan aplicarse en la práctica clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Pérez-Rial, S.; Ortiz, S.; Manzanares, J.: Neurobiología de la dependencia alcohólica. Trastornos adictivos, 2003; 5: 4-12.
- Chamorro, A. J.; Marcos, M.; Miron-Canelo, J. A.; Pastor, I.; Gonzalez-Sarmiento, R.; Laso, F. J.: Association of micro-opioid receptor (OPRM1) gene polymorphism with response to naltrexone in alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis. Addiction Biology, 2012; 17: 505-512.
- Kranzler, H. R.; Edenberg, H. J.: 9. Pharmacogenetics of alcohol and alcohol dependence treatment. Current Pharmaceutical Design, 2010; 16: 2141-2148.
- Kim, S. G.; Kim, C. M.; Choi, S. W.; Jae, Y. M.; Lee, H. G.; Son, B. K.; Kim, J. G.; Choi, Y. S.; Kim, H. O.; Kim, S. Y.; Oslin, D. W.: A micro opioid receptor gene polymorphism (A118G) and naltrexone treatment response in adherent Korean alcohol-dependent patients. Psychopharmacology (Berlin), 2009; 201: 611-618.
- Rubio G; Ponce G; Jimenez-Arriero MA; Rodriguez R; Oliva JM; Ortiz S; Manzanares J; Gozalo A; Palomo T Polymorphism for m-opioid receptor (+118) as a prognostic variable of naltrexone in alcohol dependence treatment: Preliminary results. European Neuropsychopharmacology, 2002; 12: S397-S397.
- Oslin, D. W.; Berrettini, W.; Kranzler, H. R.; Pettinati, H.; Gelernter, J.; Volpicelli, J. R.; O'Brien, C. P.: A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. Neuropsychopharmacology, 2003; 28: 1546-1552.
- Anton, R. F.; Oroszi, G.; O'Malley, S.; Couper, D.; Swift, R.; Pettinati, H.; Goldman, D.: An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study. Archives of General Psychiatry, 2008; 65: 135-144.
- Gelernter, J.; Gueorguieva, R.; Kranzler, H. R.; Zhang, H.; Cramer, J.; Rosenheck, R.; Krystal, J. H.: Opioid receptor gene (OPRM1, OPRK1, and OPRD1) variants and response to naltrexone treatment for alcohol dependence: results from the VA Cooperative Study. Alcoholism: Clinical & Experimental Research, 2007; 31: 555-563.
- O'Malley, S. S.; Robin, R. W.; Levenson, A. L.; GreyWolf, I.; Chance, L. E.; Hodgkinson, C. A.; Romano, D.; Robinson, J.; Meandzija, B.; Stillner, V.; Wu, R.; Goldman, D.: Naltrexone alone and with sertraline for the treatment of alcohol dependence in Alaska natives and non-natives residing in rural settings: a randomized controlled trial. Alcoholism: Clinical & Experimental Research, 2008; 32: 1271-1283.
- Arias, A. J.; Armeli, S.; Gelernter, J.; Covault, J.; Kallio, A.; Karhuvaara, S.; Koivisto, T.; Makela, R.; Kranzler, H. R.: Effects of opioid receptor gene variation on targeted nalmefene treatment in heavy drinkers. Alcoholism: Clinical & Experimental Research, 2008; 32: 1159-1166.
- Noble, E. P.; Zhang, X.; Ritchie, T. L.; Sparkes, R. S.: Haplotypes at the DRD2 locus and severe alcoholism. American Journal of Medical Genetics, 2000; 96: 622-631.
- Sander, T.; Gscheidel, N.; Wendel, B.; Samochowiec, J.; Smolka, M.; Rommelspacher, H.; Schmidt, L. G.; Hoehle, M. R.: Human mu-opioid receptor variation and alcohol dependence. Alcoholism: Clinical & Experimental Research, 1998; 22: 2108-2110.
- Ooteman, W.; Naassila, M.; Koeter, M. W.; Verheul, R.; Schippers, G. M.; Houchi, H.; Daoust, M.; van den Brink, W.: Predicting the effect of naltrexone and acamprosate in alcohol-dependent patients using genetic indicators. Addiction Biology, 2009; 14: 328-337.
- Lucht, M. J.; Kuehn, K. U.; Schroeder, W.; Armbruster, J.; Abraham, G.; Schattenberg, A.; Gaensicke, M.; Barnow, S.; Tretzel, H.; Herrmann, F. H.; Freyberger, H. J.: Influence of the dopamine D2 receptor (DRD2) exon 8 genotype on efficacy of tiapride and clinical outcome of alcohol withdrawal. Pharmacogenetics, 2001; 11: 647-653.
- McGeary, J. E.; Monti, P. M.; Rohsenow, D. J.; Tidey, J.; Swift, R.; Miranda, R., Jr.: Genetic moderators of naltrexone's effects on alcohol cue reactivity. Alcoholism: Clinical & Experimental Research, 2006; 30: 1288-1296.
- Dick, D. M.; Foroud, T.: Candidate genes for alcohol dependence: a review of genetic evidence from human studies. Alcoholism: Clinical & Experimental Research, 2003; 27: 868-879.
- Johnson, B. A.; Ait-Daoud, N.; Seneviratne, C.; Roache, J. D.; Javors, M. A.; Wang, X. Q.; Liu, L.; Penberthy, J. K.; DiClemente, C. C.; Li, M. D.: Pharmacogenetic approach at the serotonin transporter gene as a method of reducing the severity of alcohol drinking. American Journal of Psychiatry, 2011; 168: 265-275.
- Kranzler, H. R.; Armeli, S.; Tennen, H.; Covault, J.; Feinn, R.; Arias, A. J.; Pettinati, H.; Oncken, C.: A double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence: moderation by age of onset [corrected] and 5-hydroxytryptamine transporter-linked promoter region genotype. J Clin Psychopharmacol, 2011; 31: 22-30.
- Ayesta, F.: Bases bioquímicas y neurobiológicas de la adicción al alcohol. Adicciones, 2002; 14 (suppl 1): 63-78.
- Ray, L. A.; Miranda, R., Jr.; MacKillop, J.; McGeary, J.; Tidey, J. W.; Rohsenow, D. J.; Gwaltney, C.; Swift, R. W.; Monti, P. M.: A preliminary pharmacogenetic investigation of adverse events from topiramate in heavy drinkers. Experimental and Clinical Psychopharmacology, 2009; 17: 122-129.

## ¿Existen los equivalentes terapéuticos?

*Es fundamental que las guías terapéuticas y los protocolos que se elaboren se ciñan a las indicaciones aprobadas, legalmente y sobre base científica, para cada medicamento porque, aunque principios activos diferentes compartan una misma indicación terapéutica, esto no quiere decir que sean iguales ni tan siquiera equivalentes. Es imprescindible tener en cuenta las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos, junto con las peculiaridades de cada individuo. El médico debe tener la libertad para recetar el medicamento que considere más adecuado a las necesidades individuales de cada paciente.*

T. Tejerina<sup>1</sup> y M.C. Iglesias-Osma<sup>2</sup>

### INTRODUCCIÓN

Recientemente se ha propuesto el concepto de “equivalente terapéutico” para aquel fármaco diferente en su estructura química del original, pero del que se espera un efecto terapéutico y un perfil de efectos adversos similares cuando se administra a un paciente a dosis equivalentes. Esta definición, que difiere notablemente del concepto de bioequivalencia formulado por la FDA y la EMA [1], se está utilizando de manera indebida para justificar determinadas actuaciones encaminadas a reducir los costes sanitarios por alguna Comunidad Autónoma.

Ante todo, conviene empezar recordando que las autoridades sanitarias responsables delimitan las condiciones de autorización de los medicamentos en base a la documentación y evidencias científicas aportadas por los laboratorios, estableciendo sus indicaciones y, en su caso, las reacciones adversas que aparecen recogidas en la correspondiente Ficha Técnica.

Por ello, ni legal, ni científicamente se pueden inferir ni indicaciones, ni reacciones adversas, ni comparativas de dosis que no estén expresamente recogidas en la Ficha Técnica.

Esto hace que, por una parte, los medicamentos con principios activos distintos, aún compartiendo la misma indicación principal, sean muy diferentes entre sí. Por otra parte, sólo cuando queda de-

mostrado que un medicamento tiene evidencias científicas para obtener la autorización de una nueva indicación debe ser utilizado para la misma.

En el presente trabajo se ponen de manifiesto estas diferencias, el error y la falta de rigor que supone simplificar y considerar que medicamentos del mismo grupo terapéutico y que comparten una misma indicación principal pueden utilizarse de manera indistinta.

Por último, es la diversidad de nuestro arsenal terapéutico la que permite que cada médico tome una decisión determinada destinada a un paciente concreto. La simplificación economicista, de llevarse hasta sus últimos extremos, llevaría a un único representante en cada grupo terapéutico, empobreciendo la competencia profesional y la calidad asistencial, algo que, incluso en momentos de crisis, no nos podemos permitir.

Por ello, es fundamental que las guías terapéuticas y los protocolos que se elaboren se ciñan a las indicaciones aprobadas, legalmente y sobre base científica, para cada medicamento porque, aunque principios activos diferentes compartan una misma indicación terapéutica, esto no quiere decir que sean iguales ni tan siquiera equivalentes. Es imprescindible tener en cuenta las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos, junto con las peculiaridades de cada individuo [2,3]

T. Tejerina y M.C. Iglesias-Osma.

<sup>1</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. <sup>2</sup>Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca.

#### Correspondencia:

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

Coordinado por Teresa Tejerina. Catedrática de Farmacología. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. E-mail: teje@med.ucm.es

## ANÁLISIS DE SUPUESTOS

A continuación, analizamos algunos de los grupos de fármacos más habituales que, en algún caso, se están planteando como supuestamente equivalentes, cuando en realidad se trata de distintas alternativas terapéuticas, con características diferentes en cuanto a su farmacodinamia, farmacocinética y resultados clínicos.

## ESTATINAS

Las estatinas son los fármacos más utilizados en pacientes con dislipemias y/o factores de riesgo cardiovascular, así como también para la prevención primaria como secundaria de dichas enfermedades [4] como fármacos que disminuyen el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Los consensos en el año 2007 establecieron, como objetivo terapéutico, alcanzar determinados valores del perfil lipídico siendo las cifras del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) el referente común por su correlación con aquellas afecciones [5]. Sin embargo en este año 2012 se aprobará el ATP IV, y en los avances preliminares del mismo se insiste que, para concretar las pautas de prevención o de tratamiento de patologías con riesgo cardiovascular, también es preciso conocer los valores de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), triglicéridos, determinadas apoproteínas (como apoA1 o apoB), así como también las diferencias individuales

(sexo, edad avanzada, posible deterioro de la función renal o hepática) [6,7]. De ahí que, para establecer las indicaciones de las estatinas, es necesario que el médico realice una adecuada anamnesis que permita conocer el historial personal y familiar, así como diversos parámetros de metabolismo lipídico del paciente. La evaluación ulterior de los datos recogidos determinará el tratamiento óptimo a elegir, el cual siempre ha de ser individualizado.

Por tanto no solo hay que tener en cuenta el objetivo inicial, en el caso de la estatina, disminuir el LDLc; hay que tener en cuenta además los objetivos subrogados como el aumento de HDLc, disminución de triglicéridos, etc... que se contemplan en las nuevas directrices.

Si nos centramos en la disminución de LDLc, como se muestra en la Tabla 1, la rosuvastatina a dosis de 10 mg reduce el LDL en 41-50%, mientras que la simvastatina necesita una dosis 8 veces superior, 80 mg para producir el mismo efecto; así para alcanzar disminuciones de más del 50% solo tenemos la atorvastatina (80 mg) y la rosuvastatina (20 mg), es decir se necesitan dosis 4 veces más bajas de rosuvastatina respecto a atorvastatina. De la misma forma la pitavastatina es 10 veces más potente que la simvastatina. No se puede olvidar que la mayoría de las reacciones adversas de las estatinas son dependientes de la dosis y por tanto a mayor dosis más posibilidades de que aparezcan estas reacciones adversas.

*Se ha propuesto el concepto de "equivalente terapéutico" para aquel fármaco diferente en su estructura química del original, pero del que se espera un efecto terapéutico y un perfil de efectos adversos similares cuando se administra a un paciente a dosis equivalentes*

**Tabla 1.** Fuente: SESCOAM

A dosis comparables, todas las estatinas son terapéuticamente equivalentes en cuanto a su capacidad para reducir la fracción de LDL Colesterol:

Equivalencia de dosis (mg) de Estatinas necesaria para conseguir diversas reducciones en LDL Colesterol desde la situación basal (1)

	20%–25%	26%–30%	31%–35%	36%–40%	41%–50%	>51%–55%
Atorvastatina	—	—	10	20	40	80
Fluvastatina	20	40	80			
Lovastatina	10	20	40	80		
Pravastatina	10	20	40			
Rosuvastatina	—	—	—	5	10	20
Simvastatina	—	10	20	40	80	—

Para Pitavastatina, los datos del informe MHRA en base a estudios comparativos aportan la siguiente información en cuanto a equivalencia de dosis (mg) (2)

Simvastatina	10	20	40
Pitavastatina	1	2	4

Tabla 2. Farmacocinética de las estatinas

ESTATINA	Lovastatina	Simvastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Atorvastatina	Pitavastatina
Absorción (%)	30	60-85	35	98	30	80
Efecto de los alimentos en la absorción (%)	↑ 50	=	↓ 30	↓ 15-25	↓ 13	↓ 80
Fijación a proteínas plasmáticas (%)	≥95	95-98	≥45	≥99	≥98	96
Paso de la BHE	Si	Si	No	No	?	No
Extracción hepática (%)	≥70	≥80	45	≥70	?	?
Semivida (h)	3	1.9	3	1.2	14	11
Excreción renal (%)	30	13	60	6	<2	<2

**Las autoridades sanitarias responsables delimitan las condiciones de autorización de los medicamentos en base a la documentación y evidencias científicas aportadas por los laboratorios, estableciendo sus indicaciones y, en su caso, las reacciones adversas que aparecen recogidas en la correspondiente Ficha Técnica**

Por otro lado la farmacocinética, como ya se ha señalado, debe de jugar un papel fundamental en la prescripción de las estatinas (Tabla 2).

Así, su distinta absorción hace que la presencia de alimentos disminuya su absorción hasta un 50% por ejemplo con lovastatina; su unión a proteínas plasmáticas: la simvastatina se une entre un 93-98%, lo que hace que desplace a otros fármacos de su unión a proteínas plasmáticas, punto muy a tener en cuenta en pacientes polimedicados. La pitavastatina, la pravastatina y la rosuvastatina no se metabolizan por la vía de CYP450; un número importante de fármacos como cumarinas, eritromicina, ciclosporina, imidazoles, etinil estradiol, el resto de estatinas y otros muchos fármacos se metabolizan por esta vía; por lo tanto estas tres estatinas producen menos interacciones medicamentosas, punto importante en tratamientos crónicos como el de las estatinas, en paciente polimedicados.

Igualmente, se conocen otras acciones farmacodinámicas de las estatinas, de tipo pleiotrópicas, que son muy beneficiosas para personas con evidente riesgo cardiovascular [8]. Así, para lograr los efectos antiinflamatorios, no recogidos en su Ficha Técnica, pero que evidencian un distinto comportamiento, habría que emplear dosis suprafisiológicas de simvastatina, mientras que siguiendo las pautas de dosificación habitual con las estatinas de nueva generación (como rosuvastatina o pitavastatina) se obtendrían este

efecto antiinflamatorio [9]. Por otra parte, hay que destacar el menor riesgo de interacciones medicamentosas con rosuvastatina; además, este fármaco también mejora la disfunción endotelial (al incrementar la síntesis endotelial de óxido nítrico) [10], y tiene acción antitrombótica [11]. Con pitavastatina se observa un incremento del HDLc en un 20% de forma significativa y mantenido en el tiempo, en una amplia variedad de pacientes (ancianos, polimedicados, diabéticos y pacientes con gran riesgo cardiovascular) y también es capaz de aumentar la Apo A-I. [12,13,14].

Por tanto, aunque todas las estatinas disponibles en el mercado actúan inhibiendo al enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-reductasa (HMG-CoA-reductasa) de forma competitiva y reversible, existen ensayos clínicos que sustentarían las ventajas de algunas de ellas en circunstancias concretas [4,15]; cada una presenta particularidades que se deben valorar antes de su indicación formal.

## INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos ampliamente prescritos, tanto para el alivio sintomático como para el tratamiento del úlcus péptico y de los síndromes por reflujo ácido gastro-esofágico. Como luego detallaremos, existen diferencias entre los compuestos que forman este grupo farmacológico, aunque

**Ni legal, ni científicamente se pueden inferir ni indicaciones, ni reacciones adversas, ni comparativas de dosis que no estén expresamente recogidas en la Ficha Técnica**

algunos de los planteamientos que persiguen el ahorro económico sostienen los siguientes argumentos: "Todos los IBP son igual de eficaces en las indicaciones autorizadas, siempre que se utilicen a dosis equipotentes, por tanto, se consideran equivalentes terapéuticos. Considerando criterios de efectividad, seguridad y coste, el omeprazol es el fármaco de elección dentro del grupo. El cambio de omeprazol por otro IBP, solamente se recomendaría en pacientes con tratamiento concomitante con clopidogrel" (fuente: SESCAM).

La revisión de la literatura científica ofrece diversos datos que permiten cuestionar los planteamientos economicistas antes indicados, rebatiendo que los diferentes IBP puedan considerarse como equivalentes terapéuticos. En este sentido, debemos destacar:

- Si bien todos los IBP sufren metabolismo hepático a nivel del citocromo P-450, el omeprazol posee elevada afinidad por el CYP2C19 (y, en menor medida, por CYP3A4), y la inhibición

que ocasiona en dichos isoenzimas explica su mayor número de interacciones medicamentosas, aspecto que se observa de forma particular en los ancianos y polimedicados [16].

- El rabeprazol es el único fármaco del grupo con un componente elevado de metabolismo no enzimático y eliminación renal de los metabolitos; puesto que apenas inhibe a los CYP2C19 y CYP3A4, sus interacciones son escasas y puede ser utilizado en pacientes con disfunción hepática leve o con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis, así como en personas con edad avanzada [17-19].
- Las formulaciones orales de liberación retardada disponibles de omeprazol y de lansoprazol tienen una biodisponibilidad reducida (ver Tabla 3), que se asocia a que estos dos compuestos tienen una menor absorción y un inicio de acción lento [20].
- En relación a la interacción descrita en-

**Tabla 3.** Farmacocinética de los Inhibidores de la bomba de protones de liberación sostenida

Fármaco	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
<b>Biodisponibilidad absoluta (%)</b>	40	64-90	>80	77	52
<b>Tiempo hasta máximo nivel plasmático (h)</b>	0,5-3,5	1,5	1,7	2-4	2-5
<b>Semivida plasmática (h)</b>	0,5-1,0	1,0-1,5	1,5	1,0	1-2
<b>Unión a proteínas plasmáticas (%)</b>	95	97	97	98	96
<b>Metabolismo hepático</b>	sí	sí	sí	sí	sí

tre omeprazol y clopidogrel, la inhibición del CYP2C19 explica el menor efecto del antiagregante plaquetario, con incremento del riesgo trombótico en los pacientes que reciben ambos compuestos [21]. Informes muy recientes indican que el pantoprazol sería la mejor opción en estos pacientes [22].

- Respecto a la capacidad antisecreto- ra de los IBP, se han realizado análisis cuantitativos mediante la determinación del pH intragástrico y, comparando con omeprazol, se evidencia mayor potencia con bajas dosis de esomepra-

zol y rabeprazol [23].

- Por otra parte, se ha descrito que las tasas de curación y/o mejoría sintomática en los casos de esofagitis en personas de edad avanzada, son superiores con rabeprazol o pantoprazol, fármacos con la ventaja adicional de muy escasas interacciones [24].
- Se ha observado que rabeprazol, además de ser capaz de promover la secreción de moco gástrico, también incrementa la mucina en la mucosa esofágica y esto supone un beneficio para los

**Es fundamental que las guías terapéuticas y los protocolos que se elaboran se ciñan a las indicaciones aprobadas, legalmente y sobre base científica, para cada medicamento porque, aunque principios activos diferentes compartan una misma indicación terapéutica, esto no quiere decir que sean iguales ni tan siquiera equivalentes. Es imprescindible tener en cuenta las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos, junto con las peculiaridades de cada individuo**

pacientes con esofagitis por reflujo [25].

- En sujetos con índice de masa corporal elevado se altera la distribución del omeprazol, mientras que tanto en ellos como en obesos rabeprazol se mantiene eficaz para el alivio de la enfermedad por reflujo gastro-esofágico [26].
- El esomeprazol, aunque es el S-isómero óptico del omeprazol, demuestra mayor eficacia en la gastritis erosiva que el resto de los IBP, según los meta-análisis realizados [27].

Otra cuestión importante que debe ser contemplada por el médico a la hora de prescribir, es la variabilidad individual en cuanto a la respuesta a diferentes dosis de IBP. Para el omeprazol, está comprobado que solamente las dosis elevadas son eficaces para tratar la úlcera gastro-duodenal causada por *H. pylori* [28]. Resultados más recientes avalan lo anterior, y demuestran la mayor potencia del rabeprazol en esta patología, al ser capaz de erradicar al *H. pylori* con dosis bajas y reduciendo el tiempo de tratamiento [29].

En definitiva, consideramos que existen diferencias entre los IBP y, si bien omeprazol puede suponer ciertas ventajas, el médico deberá contar con los criterios farmacocinéticos comentados, valorando cada situación de forma puntual a fin de llevar a cabo una prescripción que garantice el beneficio para el paciente.

#### ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II (ARA-II)

Las enfermedades cardiovasculares son las de mayor prevalencia en nuestra sociedad occidental, destacando la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardiaca. Estas patologías, que asocian una elevada morbimortalidad, tienen mayor incidencia en la diabetes mellitus, donde la disfunción endotelial ocasiona lesiones microangiopáticas que derivan en retinopatía o nefropatía. Para el tratamiento farmacológico de todas estas afecciones han mostrado gran eficacia aquellos fármacos capaces de inhibir al sistema renina-angiotensina-aldosterona, como los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA-II).

Resulta inapropiado considerar a estos medicamentos como “equivalentes terapéuticos”, según proponen algunas guías terapéuticas o programas informáticos elaborados por las comunidades autónomas, con el objetivo de reducir los gastos sanitarios. Así, según documentación publicada por alguna Comunidad Autónoma se sostiene que el losartán, el valsartán y el irbesartán “son los de elección dentro del grupo, por tener mayor experiencia de uso y más indicaciones autorizadas. Además, son los de menor coste”. Partiendo de los datos posológicos expresados en las fichas técnicas, esta misma fuente ha establecido tablas de equivalencias de dosis entre los ARA-II.

Sin embargo, como aparece reflejado en la revisión de Tamargo y cols [30], dentro de los ARA-II se encuentran fármacos con notables diferencias farmacodinámicas:

- A nivel tisular, los estudios de unión al receptor han demostrado la variabilidad en la potencia vasodilatadora entre los ARA-II, lo cual justifica que las dosis efectivas de estos fármacos sean divergentes.
- En modelos experimentales el candesartán es el que muestra mayor afinidad por el receptor AT1 de angiotensina, del cual se disocia muy lentamente, por lo que teóricamente puede controlar mejor la presión arterial durante 24 h.
- Respecto a la reducción de la presión arterial, y comparando con losartán, los ensayos clínicos han apreciado que candesartán, irbesartán, olmesartán y telmisartán son más efectivos.
- De los efectos de los ARA-II independientes del bloqueo de receptores AT1, cabe mencionar aquellos que son característicos de determinados fármacos:
  - El efecto antiagregante y fibrinolítico observado con losartán e irbesartán;
  - Las acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras del candesartán, que reducen el estrés oxidativo y alivian la disfunción endotelial del hipertenso;

- Además, tras sufrir un infarto de miocardio, la administración de candesartán mejora la función ventricular y previene el remodelado patológico;
  - El telmisartán, que posee elevada lipofilia, es capaz de activar al receptor PPAR $\gamma$  optimizando así el perfil metabólico de los pacientes diabéticos;
  - El irbesartán, al bloquear corrientes de salida de K<sup>+</sup>, es útil en pacientes con fibrilación auricular crónica a los que permite mantener el ritmo sinusal.
- También existen diferencias en la farmacocinética de los ARA-II, según queda reflejado en la Tabla 4, cuyos datos se han tomado de varias fuentes [30-31]:

	Losartán	Valsartán	Candesartán	Eprosartán cilexetil	Irbesartán	Olmesartán	Telmisartán medoxomilo
<b>Profármaco</b>	No	No	Sí	No	No	Sí	No
<b>Biodisponibilidad (%)</b>	33	23	42	15	60-80	25	50
<b>Interacción con alimentos</b>	Mínima	Sí	No	Sí	No	No	Sí
<b>Semivida (h)</b>	0,5-2	6-9	9	5-7	12-17	14	24
<b>Tmax (h)</b>	0,5-2	¿?	3-4	1-2	1,5-2	1,5-2,5	2-31-2
<b>Unión a proteínas (%)</b>	99	95	99	98	95	99	99
<b>Vd (L/Kg)</b>	0,5	0,25	0,1	0,18	0,7-1,2	0,3	7
<b>Metabolito activo</b>	EXP3174	No	Candesartán	No	No	Olmesartán	No
<b>Eliminación renal (%)</b>	30	15	30	7	20	35-50	2
<b>Afectación por insuficiencia renal</b>	No	No	Sí	Sí	No	No	No
<b>Eliminación biliar (%)</b>	70	85	60	90	80	50-65	98
<b>Afectación por disfunción hepática</b>	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sí

Tmax: Tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima  
 Vd: Volumen de distribución

A excepción del eprosartán, la mayoría de estos fármacos son metabolizados en el hígado, participando de forma fundamental el sistema microsomal del citocromo P-450. Asimismo, de esta tabla se desprende que, aunque con irbesartán no es preciso modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática, sí es recomendable reducir la dosis en ancianos.

Los análisis más recientes inciden en las diferencias existentes entre los ARA-II, enfatizando las siguientes evidencias:

- Atendiendo a los objetivos que indica The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure - JNC7 [32], un estudio planteado en términos economicistas ha comparado losartán, valsartán e irbesartán frente al olmesar-

tán, siendo este último el que logra alcanzar de forma precoz y con menos dosis las cifras tensionales óptimas [33].

- Hay que destacar que olmesartán reduce significativamente las cifras de presión arterial en hipertensos, según otro ensayo donde también se le comparó con losartán, valsartán e irbesartán [34].
- Igualmente, se ha descrito que olmesartán podría reducir la miocardiopatía dilatada, según experimentos realizados con modelos animales [35].
- A partir de los resultados obtenidos en amplios ensayos clínicos aleatorizados y a doble ciego, como ONTARGET (Óngoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global

**No se puede hablar de “equivalentes terapéuticos”, cada situación/paciente requiere un fármaco específico en función de su enfermedad, y situación concomitante, y solo el médico puede prescribir el fármaco que proporcione mejores resultados a los pacientes a largo plazo, de este modo, garantizaremos un uso racional del medicamento. Es la diversidad de nuestro arsenal terapéutico la que permite que cada médico tome una decisión determinada destinada a un paciente concreto**

Endpoint Trial), PROfESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes), o TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease), se ha observado la superioridad de telmisartán para prevenir la incidencia de ictus o eventos coronarios en pacientes hipertensos [36].

- El estudio AMADEO (A comparison of telMisartan versus losArtan in hypertensive type 2 DiabEtic patients with Overt nephropathy) demuestra que, frente a losartán, telmisartán es más eficaz para evitar en los diabéticos tipo 2 la progresión a nefropatía [37].
- Respecto a candesartán, tanto su elevada potencia y duración de acción, unido a su excelente perfil de seguridad, han permitido que varios estudios destaquen sus ventajas en el tratamiento de las complicaciones microangiopáticas del diabético así como en la insuficiencia cardíaca [38].

La FDA ha autorizado la comercialización de azilsartán, bien solo o asociado con hidroclorotiazida, en virtud de las ventajas que ofrece para reducir las cifras de presión arterial [39]. Dados los buenos resultados descritos, es presumible que dicho ARA-II esté disponible pronto en nuestro país.

## CONCLUSIONES

A la vista de este análisis es evidente que no se puede hablar de “equivalentes terapéuticos” y que cada situación /paciente requiere un fármaco específico en función de su enfermedad, y situación concomitante, y solo el médico puede prescribir el fármaco que proporcione mejores resultados a los pacientes a largo plazo, de este modo, garantizaremos un uso racional del medicamento.

La industria farmacéutica, al diseñar nuevos fármacos, es un motor para la mejora de la calidad asistencial. Por ello, las guías terapéuticas deben centrar sus orientaciones exclusivamente en datos fidedignos y obtenidos de fuentes solventes, apartándose de criterios economicistas.

Se atribuye a Claude Bernard la frase “no existen enfermedades, sino enfermos”, lo que significa que cada situación patológica debe ser abordada de forma particular e independiente de otra. Por tanto, la indicación de los medicamentos debe fundamentarse en la adecuada valoración “riesgo vs beneficio” a largo plazo, evitando que los criterios economicistas conduzcan a errores médicos en la prescripción, que podrían desencadenar acciones legales punitivas derivadas del perjuicio para los pacientes que, a su vez, repercutirían en todo el sistema bio-sanitario. La prescripción farmacológica no puede limitarse a un programa informático ni tampoco a informes con cierto sesgo, y el médico debe tener la libertad para recetar el medicamento que considere más adecuado a las necesidades individuales de cada paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. EMA (2010). Guideline on the investigation of Bioequivalence. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf).
2. Bersot TP (2012). Farmacoterapia de la hipercolesterolemia y la dislipidemia. En: Brunton LL (ed) Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la Terapéutica. McGraw-Hill, México D.F., pp 877-908
3. Saito Y (2009). Critical appraisal of the role of pitavastatin in treating dyslipidemias and achieving lipid goals. Vascular health and risk management 5: 921-936.
4. Maron DJ, Fazio S, Linton MF (2000). Current perspectives on statins. Circulation 101: 207-213.
5. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. (2008). Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. Journal of the American College of Cardiology 51: 1512-1524.
6. Sniderman A (2009). Targets for LDL-lowering therapy. Current opinion in Lipidology 20: 282-287
7. NIH (2011). Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel IV). Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp4/index.htm>.
8. Liao JK, Laufs U (2005). Pleiotropic effects of statins. Annual review of

- pharmacology and toxicology 45: 89-118.
9. Weitz-Schmidt G (2002). Statins as anti-inflammatory agents. *Trends in Pharmacological Sciences* 23: 482-486.
  10. Quirk J, Thornton M, Kirkpatrick P (2003). Rosuvastatin calcium. *Nature Reviews Drug Discovery* 2: 769-770.
  11. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. (2009). A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine* 360: 1851-1861.
  12. Weng T. (2010), A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins; *J Clin Pharm & Therap* (35):139-51.
  13. Mukhtar RY. (2005) Pitavastatin. *Int J Clin Pract*, 59(2): 239-52 <
  14. Masana L. (2010) ;Pitavastatin - from clinical trials to clinical practice. *Atherosclerosis*, 11(3):15- 26.
  15. Kostis WJ, Moreyra AE, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Kostis JB (2011). Continuation of mortality reduction after the end of randomized therapy in clinical trials of lipid-lowering therapy. *Journal of Clinical Lipidology* 5: 97-104.
  16. Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS (2006) Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience* 29: 769-784.
  17. Ishizaki T, Horai Y (1999) Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors- emphasis on rabeprazole. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 13 Suppl 3: 27-36.
  18. Swan SK, Hoyumpa AM, Merritt GJ (1999) Review article: the pharmacokinetics of rabeprazole in health and disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 13 Suppl 3: 11-17.
  19. Shi S, Klotz U (2008) Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *European journal of clinical pharmacology* 64: 935-951.
  20. Horn JR, Howden CW (2005) Review article: similarities and differences among delayed-release proton-pump inhibitor formulations. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 22 20-24.
  21. Laine L, Hennekens C (2010) Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *The American journal of gastroenterology* 105: 34-41.
  22. Drepper MD, Spahr L, Frossard JL (2012) Clopidogrel and proton pump inhibitors - where do we stand in 2012? *World journal of gastroenterology : WJG* 18: 2161-2171.
  23. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, et al. (2009) Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *European journal of clinical pharmacology* 65: 19-31.
  24. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, et al. (2007) Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients. *World journal of gastroenterology : WJG* 13: 4467-4472.
  25. Sarosiek I, Olyae M, Majewski M, et al. (2009) Significant increase of esophageal mucin secretion in patients with reflux esophagitis after healing with rabeprazole: its esophagoprotective potential. *Digestive diseases and sciences* 54: 2137-2142.
  26. Pace F, Coudsy B, DeLemos B, et al. (2011) Does BMI affect the clinical efficacy of proton pump inhibitor therapy in GERD? The case for rabeprazole. *European journal of gastroenterology & hepatology* 23: 845-851.
  27. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM (2006) Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 4: 1452-1458.
  28. Savarino V, Mela GS, Zentilin P, et al. (1994) Variability in individual response to various doses of omeprazole. Implications for antiulcer therapy. *Digestive diseases and sciences* 39: 161-168.
  29. Qasim A, O'Morain CA, O'Connor HJ (2009) Helicobacter pylori eradication: role of individual therapy constituents and therapy duration. *Fundamental & clinical pharmacology* 23: 43-52
  30. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Vaquero M, Delpón E (2006) Características farmacológicas de los ARA-II. ¿Son todos iguales? *Rev Esp Cardiol* 6: 10-24.
  31. Burnier M (2001) Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation* 103: 904-912.
  32. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. (2003) The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 289: 2560-2572.
  33. Miller LA, Wade R, Dai D, Cziraky MJ, Ramaswamy K, Panjabi S (2010) Economic evaluation of four angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension. *Current medical research and opinion* 26: 1307-1320.
  34. Boersma C, Voors AA, Visser ST, de Jong-van den Berg LT, Postma MJ (2010) Cost effectiveness of angiotensin receptor blocker monotherapy in patients with hypertension in the Netherlands: a comparative analysis using clinical trial and drug utilization data. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* 10: 49-54.
  35. Sukumaran V, Watanabe K, Veeraveedu PT, et al. (2010) Beneficial effects of olmesartan, an angiotensin II receptor type 1 antagonist, in rats with dilated cardiomyopathy. *Exp Biol Med (Maywood)* 235: 1338-1346.
  36. Staessen JA, Richart T, Wang Z, Thijs L (2010) Implications of recently published trials of blood pressure-lowering drugs in hypertensive or high-risk patients. *Hypertension* 55: 819-831.
  37. Bichu P, Nistala R, Khan A, Sowers JR, Whaley-Connell A (2009) Angiotensin receptor blockers for the reduction of proteinuria in diabetic patients with overt nephropathy: results from the AMADEO study. *Vascular health and risk management* 5: 129-140.
  38. Cernes R, Mashavi M, Zimlichman R (2011) Differential clinical profile of candesartan compared to other angiotensin receptor blockers. *Vascular health and risk management* 7: 749-759.
  39. Baker WL, White WB (2011) Azilsartan medoxomil: a new angiotensin II receptor antagonist for treatment of hypertension. *The Annals of pharmacotherapy* 45: 1506-1515.

## *Doripenem (Doribax®): nuevas recomendaciones de uso en pacientes con neumonía nosocomial*

(Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 25 de junio de 2012. Ref: MUH (FV), 10/2012)

**Se modifica la pauta de administración de doripenem (dosis y tiempo de tratamiento) en el abordaje terapéutico de la neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica).**

Doripenem es un antibiótico carbapenémico autorizado en España desde el año 2008 (Doribax®). Está indicado para el tratamiento en adultos, de las siguientes infecciones:

- Neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica).
- Infecciones intraabdominales complicadas.
- Infecciones urinarias complicadas.

Recientemente el Comité de Medicamentos de Uso Humano, comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas, ha finalizado la revisión sobre su balance beneficio-riesgo en el tratamiento de la neumonía nosocomial. Dicha revisión se inició tras conocerse los resultados de un ensayo clínico (DORINOS3008) realizado con este medicamento en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica, y que fue interrumpido de forma prematura.

El objetivo de dicho estudio era investigar los efectos del tratamiento con doripenem cuando se administra a dosis superiores a las actualmente autorizadas (1). La pauta administrada de doripenem fue de 1 g cada 8 horas durante 7 días, mientras que el grupo de comparación recibió 1 g de imipenem-cilastatina cada 8 horas durante 10 días.

La tasa de curación clínica fue inferior en el grupo de pacientes tratados con doripenem en comparación con el grupo tratado con imipenem-cilastatina (45,6% versus 56,8%; IC95%: -26,3%- 3,8%). La tasa de mortalidad también resultó numéricamente superior en el grupo de pacientes tratados con doripenem (21,5% versus 14,8%; IC 95%: -5,0%-18,5%).

La evaluación, en la que también se tuvieron en cuenta el resto de ensayos clínicos, ha concluido, que tanto la dosis como el tiempo de tratamiento actualmente recomendados de doripenem para el abordaje terapéutico de la neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica) pueden no ser suficientes para obtener los beneficios esperados en los pacientes afectados por esta patología, por lo que establece nuevas recomendaciones de uso.

**La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informa a los profesionales sanitarios sobre las nuevas recomendaciones de uso de doripenem:**

- **Duración del tratamiento:** en la neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica) se establece como duración habitual de tratamiento 10 a 14 días. Para infecciones por patógenos Gram-negativos no fermentadores se considerarán periodos de tratamiento en el rango superior recomendado.
- **Dosificación:** la dosis actualmente recomendada de doripenem puede no ser suficiente para tratar a todos los pacientes con neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica). Se valorará **administrar 1 g de doripenem cada 8 horas durante un tiempo de perfusión de 4 horas cuando exista:**
  - **Un aumento del aclaramiento renal (particularmente cifras de aclaramiento de creatinina  $\geq 150$  ml/min) y/o**
  - **Infección por patógenos Gram-negativos no fermentadores, como es el caso de *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter spp.***
- **Cuando se sospeche o confirme la existencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, se valorará la posi-**

### bilidad de utilizar además un antibiótico aminoglucósido.

Para mayor información puede leer la ficha técnica de Doribax® disponible en el Centro de Información de Medicamentos (CIMA) de la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.gob.es/>)

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigi-

lancia correspondiente.

**NOTA:** La dosis recomendada hasta ahora de doripenem para el tratamiento de la neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica) era de 500 miligramos cada 8 horas por vía intravenosa a lo largo de un tiempo de perfusión de 1 ó 4 horas. La duración habitual del tratamiento es de 5-14 días en función de la gravedad, el foco de infección y la respuesta clínica del paciente.

## *Ambrisentan (ΔVolibris®): contraindicación en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática*

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 5 de julio de 2012. Ref: MUH (FV), 12/2012*

- **Se contraindica el uso de ambrisentan (Volibris®) en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI).**
- **Se ha interrumpido prematuramente un ensayo clínico en pacientes con FPI, en el que se han observado tasas superiores de hospitalización por causas respiratorias, mortalidad y reducción en la función pulmonar en pacientes con FPI tratados con ambrisentan, respecto a placebo.**
- **Se recomienda valorar otras alternativas terapéuticas en pacientes con FPI que actualmente se encuentren en tratamiento con ambrisentan.**

Ambrisentan (Volibris®) es un antagonista selectivo del receptor de endotelina A, autorizado en Europa desde abril de 2008. Está indicado para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) clasificados como clase funcional II y III de la OMS, para mejorar su capacidad para realizar ejercicio.

Dada su actividad antagonista de endotelina A, se iniciaron algunos ensayos clínicos para evaluar la seguridad y eficacia de ambrisentan en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática. Recientemente se ha finalizado de forma prematura el ensayo clínico ARTEMIS\_IPF (1), por considerarse que el objetivo principal de eficacia no se alcanzaría.

ARTEMIS\_IPF era un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de ambrisentan en pacientes con FPI (1). El objetivo principal de este estudio era determinar la eficacia de ambrisentan en retrasar la progresión de la enfermedad y en la reducción de la mortalidad. Los pacientes se aleatorizaron a ambrisentan o placebo en una proporción 2:1. Se incluyeron 492 pacientes (392 ambrisentan, 163 placebo), de los cuales el 11% tenían HAP secundaria.

Los resultados de este estudio mostraron 90 acontecimientos (27%) de progresión de FPI (incluyendo hospitalización por causas respiratorias) o muerte en el grupo tratado con ambrisentan, en comparación con 28 acontecimientos (17%) en el grupo que recibió placebo (HR 1,74; IC 95%: 1,14-2,66).

La evaluación del objetivo principal del estudio mostró tasas superiores de hospitalización por causas respiratorias, mortalidad y disminución de la función pulmonar en los pacientes tratados con ambrisentan respecto al grupo placebo. En el reducido número de pacientes que presentaban HAP al inicio del tratamiento también se observó una tendencia al aumento de progresión de la enfermedad y mortalidad, desfavorable para ambrisentan.

Tras la evaluación de los datos disponibles, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Euro-

pea de Medicamentos (EMA) constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas, ha recomendado contraindicar el uso de ambrisentan en pacientes con FPI, incluyendo aquellos con HAP. La ficha técnica y el prospecto de Volibris® se han actualizado para incluir esta contraindicación.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios, revisar el tratamiento de los pacientes con FPI que pudieran estar recibiendo ambrisentan y valorar el uso de otras alternativas terapéuticas.

## Referencias

1. (ARTEMIS-IPF) Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Ambrisentan in IPF. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00768300?term=ARTEMIS&rank=5>.

## *Calcitonina: uso restringido a tratamientos de corta duración*

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 24 de julio de 2012. Ref: MUH (FV), 13/2012*

- Tras una revisión europea del balance beneficio-riesgo, el comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (CHMP) recomienda que los medicamentos que contienen calcitonina solo se utilicen en tratamientos de corta duración debido a que nuevos datos indican que tras tratamientos prolongados se incrementa ligeramente el riesgo de tumores. Este hecho, unido a la disponibilidad de otras alternativas terapéuticas, desaconseja la utilización de calcitonina para el tratamiento de osteoporosis, indicación de las calcitoninas de administración intranasal.
- Hasta que se adopte la decisión final por parte de la Comisión Europea, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda como medida de precaución no iniciar nuevos tratamientos para la indicación de osteoporosis y revisar los tratamientos en curso en pacientes con osteoporosis, valorando posibles alternativas terapéuticas.
- El tratamiento con calcitonina inyectable debe limitarse a periodos cortos de tratamiento en enfermedad de Paget, prevención de pérdida aguda de

### **masa ósea debida a inmovilización repentina e hipercalcemia causada por cáncer.**

La calcitonina es una hormona que inhibe la resorción ósea. Se encuentra comercializada en España (en forma de calcitonina de salmón o calcitonina de anguila -elcatonina-) en medicamentos para uso por vía parenteral y en medicamentos para administración mediante pulverización intranasal. Los preparados parenterales están indicados en la prevención de la pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina, en enfermedad de Paget y en hipercalcemia maligna. Los preparados para administración intranasal están indicados en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica para reducir el riesgo de fracturas vertebrales.

Como consecuencia del análisis de los resultados de nuevos ensayos clínicos, en concreto de los datos de seguridad, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) ha realizado una revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen calcitonina. El análisis de todos los datos disponibles ha mostrado que, aunque el número de casos de tumores identificados fue bajo, existe un ligero incremento del riesgo de tumores en pacientes que recibieron durante un tiempo prolongado calcitonina, sin que se haya aso-

ciado a un determinado tipo de tumor. El riesgo absoluto en comparación con los pacientes que recibieron placebo osciló entre el 0,7% y el 2,4% en los ensayos clínicos realizados a largo plazo con la calcitonina intranasal.

No es posible determinar el mecanismo biológico de este ligero incremento del riesgo, los resultados de diferentes estudios experimentales publicados y algunos datos de los ensayos clínicos podrían sugerir un efecto sobre la progresión tumoral en personas que han desarrollado por otro motivo algún tipo de tumor.

Teniendo en cuenta la eficacia limitada de la calcitonina en comparación con otros tratamientos disponibles para reducir el riesgo de fracturas vertebrales en la osteoporosis postmenopáusica, el CHMP ha concluido que los beneficios del uso de calcitonina en esta indicación no superan los riesgos. Por tanto, ha recomendado que la solución para pulverización intranasal, únicamente indicada para el tratamiento de la osteoporosis, sea retirada del mercado.

Para el resto de las indicaciones autorizadas, enfermedad de Paget, prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina e hipercalcemia causada por cáncer, el balance beneficio-riesgo de calcitonina por vía parenteral permanece favorable, pero se recomienda que el tratamiento se limite al periodo de tiempo más corto posible.

Para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Paget se recomienda limitar el uso de calcitonina parenteral a una segunda línea de tratamiento en pacientes que no respondan a tratamientos alternativos o para aquellos en los que estos tratamientos no son adecuados (por ejemplo, en aquellos con insuficiencia renal grave). El tratamiento no debe superar los 3 meses, a menos que se den circunstancias ex-

cepcionales, en las que el tratamiento puede ser ampliado a 6 meses. La repetición intermitentemente del tratamiento puede valorarse si los beneficios potenciales superan los riesgos.

Para la prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina, como en el caso de pacientes con fracturas osteoporóticas recientes, el tratamiento con calcitonina parenteral deberá tener una duración limitada a 2 - 4 semanas.

Hasta tanto no se produzca la correspondiente decisión de la Comisión Europea, y como medidas de precaución, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), recomienda lo siguiente:

- **No iniciar nuevos tratamientos con calcitonina intranasal.**
- **Revisar el tratamiento de los pacientes que actualmente utilizan calcitonina intranasal y valorar el cambio a otras alternativas terapéuticas. No son necesarias otras acciones o pruebas complementarias que no se justifiquen clínicamente.**
- **El tratamiento con calcitonina inyectable para las indicaciones autorizadas debe limitarse al periodo de tiempo más corto posible y usando la dosis mínima eficaz.**
- **Los pacientes que reciban tratamiento con calcitonina para la osteoporosis deberán acudir a su médico habitual para decidir la mejor alternativa de tratamiento.**

La AEMPS informará sobre el momento en que sea efectiva la suspensión de la autorización de comercialización de los medicamentos que contienen calcitonina intranasal.

## *Restricción de indicaciones de trimetazidina (Idaptan®), Trimetazidina EFG)*

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 25 de junio de 2012. Ref: MUH (FV), 11/2012*

**Finalizada la revisión del balance beneficio-riesgo de trimetazidina en sus indicaciones autorizadas, se recomienda lo siguiente:**

- **En angina de pecho, trimetazidina debe utilizarse como tratamiento sintomático coadyuvante con otras alternativas de primera línea. No deberá**

**de administrarse en pacientes con enfermedad de Parkinson o con alteraciones del movimiento, y se suspenderá permanentemente el tratamiento en caso de que aparezcan estos síntomas.**

- **Con los datos disponibles actualmente, el balance beneficio-riesgo en el tratamiento de vértigo y tinnitus es desfavorable.**

Trimetazidina se encuentra autorizada en España desde 1985 con el nombre comercial Idaptan® y posteriormente como medicamento genérico) para el tratamiento profiláctico de las crisis de angina de pecho y tratamiento adyuvante sintomático de vértigo y tinnitus (ver ficha técnica de Idaptan®). En otros países de la UE también se encuentra autorizada para el tratamiento de alteraciones visuales (pérdida de agudeza visual y defectos de campo visual de origen vascular).

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) ha finalizado la revisión del balance beneficio-riesgo de trimetazidina en sus indicaciones autorizadas en los distintos países de la UE.

Esta revisión se inició con motivo de los datos de seguridad relacionados con la aparición de síntomas neurológicos durante el tratamiento con trimetazidina, tales como parkinsonismo, síndrome de piernas inquietas, temblor o inestabilidad en la marcha, así como la necesidad de revisar los datos de eficacia del medicamento en sus indicaciones autorizadas. Los síntomas neurológicos mencionados revierten en la mayoría de los pacientes en unos cuatro meses tras la suspensión del tratamiento.

Las conclusiones y recomendaciones del CHMP indican que actualmente, el balance beneficio-riesgo de trimetazidina no es favorable en el tratamiento del vértigo, tinnitus y alteraciones de la visión y que en angina de pecho, se debe utilizar como tratamiento sintomático coadyuvante de segunda línea.

Adicionalmente se recomienda contraindicar su uso en pacientes con enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, temblores, síndro-

me de piernas inquietas u otras alteraciones del movimiento, así como en pacientes con insuficiencia renal grave. Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada y en pacientes de edad avanzada.

Las recomendaciones del CHMP se harán efectivas mediante la correspondiente decisión de la Comisión de la UE.

Mientras tanto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha recomendado a los profesionales sanitarios:

- **No iniciar nuevos tratamientos con trimetazidina para el tratamiento de cuadros de vértigo o tinnitus.**
- **Su uso en angina de pecho debe ser como tratamiento sintomático coadyuvante de otras alternativas de primera línea cuando el paciente no se controla adecuadamente o en caso de intolerancia a las mismas.**
- **No utilizar trimetazidina en pacientes con enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, temblores, síndrome de piernas inquietas y otras alteraciones del movimiento, así como en pacientes con insuficiencia renal grave.**
- **Aunque no se considera urgente, se debe revisar el tratamiento de los pacientes que utilizan actualmente trimetazidina según lo expuesto anteriormente y, valorar el cambio a otras alternativas terapéuticas.**
- **Valorar la reducción de dosis en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal moderada.**
- **Suspender el tratamiento con trimetazidina en el caso de que el paciente presente alteraciones del movimiento. Si estos síntomas perduran después de cuatro meses después de suspender el tratamiento, la situación clínica del paciente deberá ser valorada por un neurólogo.**

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

## Edema lingual tras consumo de ARA-II

**Esther Martín Auriolés<sup>1</sup>, Francisca Padín López<sup>1</sup>, José Julio Reyes de la Vega<sup>2</sup>, José Pedro de la Cruz Cortés<sup>2</sup>, José Antonio González Correa<sup>2</sup>.**

En esta misma revista, hace algunos años, publicamos un caso de angioedema relacionado con el uso de IECA. Hoy traemos un nuevo caso, en esta ocasión relacionado con el uso de losartán, un antagonista del receptor de angiotensina. A pesar de lo conocido sobre esta reacción adversa, su gravedad nos ha animado a volver a presentarla.

### CASO CLÍNICO

JGP. Mujer de 51 años

#### MOTIVO DE CONSULTA

Edema lingual

#### ANTECEDENTES PERSONALES:

- HTA diagnosticada en diciembre 2011
- Síndrome depresivo desde enero 2011
- Dislipemia
- Espondilolistesis L4-L5.
- Bursitis trocantérea
- Síndrome varicoso severo

La paciente acude de forma habitual a consulta por motivos menores. Desde octubre de 2011 en seguimiento para retirada del tratamiento antidepresivo que venía tomando (mirtazapina 15 mg por la noche, citalopram 20 mg por la mañana) por mejoría de su cuadro depresivo.

En diciembre de 2011 acude a consulta por encontrarse nerviosa y con palpitaciones. Se

le realiza exploración cardiovascular: auscultación cardio-respiratoria normal; pulso 80 ppm, presión arterial 160/100 mmHg. Se solicita electrocardiograma (RS sin alteraciones en la repolarización) y analítica y se deriva para cribado tensional (triple toma 150/90, 155/90, 145/90).

Tras el diagnóstico de HTA se inician medidas dietéticas y tratamiento farmacológico, con hasta 20 mg al día de enalapril. A las tres semanas de inicio de tratamiento la paciente acude a consulta, se evidencia buen control tensional (cifras 130-135/ 80-85) pero refiere tos irritativa diaria, que le resulta muy molesta.

Se decide cambiar de tratamiento, pasando a administrarle amlodipino 5 mg. Una semana después la paciente acude a consulta refiriendo que ha tenido que abandonar la medicación por edemas maleolares (trabaja de pié y no ha podido tolerarlos).

Se decide en ese momento instaurar tratamiento con losartán 50 mg, dos semanas después la paciente consulta por edema lingual que es objetivable en la exploración (previamente la paciente había acudido al odontólogo, quién descartó patología bucodental). Al relacionarse temporalmente con el fármaco se decide suspender el tratamiento, obser-

Esther Martín Auriolés<sup>1</sup>, Francisca Padín López<sup>1</sup>, José Julio Reyes de la Vega<sup>2</sup>, José Pedro de la Cruz Cortés<sup>2</sup>, José Antonio González Correa<sup>2</sup>.  
<sup>1</sup>UGC "Rosaleda-La Roca".  
<sup>2</sup>Grupo LIAIT, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga

vándose desaparición de la sintomatología a los cinco días.

Se modifica de nuevo el tratamiento, administrándose: indapamida, que no tolera y, finalmente, carvedilol a dosis de 6,25 mg (aunque la paciente refiere que no le sienta muy bien) con buen control de las cifras de presión arterial.

## DISCUSIÓN

La aparición de angioedema es una reacción adversa que aparece con el uso de IECA. Su etiopatogenia está relacionada una importante vasodilatación producida por un exceso de bradicininas (la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina reduce el catabolismo de la bradicinina).

Se ha estimado que entre un 0,1 y un 0,2% de pacientes tratados con IECA desarrollan angioedema. La incidencia aumenta hasta el 1% en pacientes tratados durante más de 10 años.

Es una reacción adversa que puede ser grave, sobre todo si hay afectación de las vías respiratorias, e incluso mortal. La localización más frecuente del angioedema es la facial, seguida de la lingual y la glotis. Aunque también se ha descrito angioedema a nivel intestinal.

Aparece generalmente durante la primera semana de tratamiento, pero a veces se presenta años después del inicio del IECA. Se han descritos casos autolimitados sin que se haya suspendido el tratamiento. En ocasiones es frecuente la recurrencia, lo que agrava el pronóstico en cada episodio.

En cuanto a los ARA-II, el angioedema puede aparecer entre 24 horas y 16 meses tras el inicio del tratamiento. El riesgo de angioedema con los ARA-II es menos de la mitad que con los inhibidores de la ECA. No obstante, los ARA todavía confieren un riesgo significativamente mayor de angioedema que los de placebo y otras clases de fármacos antihipertensivos.

El mecanismo no está del todo aclarado. Se han descrito casos de pacientes que presentaron angioedema asociado al uso de IECA que desapareció con la interrupción del medicamento y que recurrió cuando se inició tratamiento con un ARA-II, desapareciendo al retirarlo. Teóricamente, los ARA-II no deberían afectar a la bradicinina, pero se ha observado una interferencia en el sistema de las cininas como consecuencia de su acción sobre los receptores de tipo 2 de la angiotensina. Diversos estudios encuentran niveles plasmáticos elevados de bradicinina, sin afectación de los niveles de calidina (a diferencia que lo que ocurre con los IECA, con los que sí se afectan). Este hecho, posiblemente condicionaría una menor frecuencia de aparición de angioedema con el tratamiento con ARA-II.

La potencial gravedad de esta reacción adversa hace necesaria la vigilancia de los pacientes bajo tratamiento con IECA o ARA-II. En caso de aparición de angioedema habrá que suspender inmediatamente el tratamiento (independientemente del tiempo de administración) y establecer el tratamiento oportuno (ingreso hospitalario en muchos casos). Una vez resuelto el episodio agudo no es recomendable reiniciar la administración del IECA o del ARA-II ni sustituirlo por otro medicamento de ninguno de estos grupos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Brown NJ, Snowden M, Griffin MR. Recurrent angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *JAMA* 1997; 278: 232-3.
- Cambell DJ, Krum J, Esler MD. Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans. *Circulation* 2005;111:315-320.
- Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use. *Arch Intern Med* 2004; 164: 910-3.
- Pavletic A. Late angioedema caused by ACE inhibitors underestimated. *Am Pham Phys* 2002; 66: 956-7.
- Raurella RF, Alzamora MT, Baena JM, Pera G. Angioedema por losartán. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(6):281-284.
- Warner KK, Visconti JA, Tschampel MM. Angiotensin II receptor blockers in patients with ACE inhibitor-induced angioedema. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 526-8.

## Los inhibidores de la bomba de protones aumentan el riesgo de infección por *Clostridium difficile*

### PREGUNTA

¿Aumentan las infecciones intestinales por *Clostridium difficile* en los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP)?

### RESPUESTA

En los últimos años se ha publicado varios estudios epidemiológicos que sugieren que los IBP pueden incrementar el riesgo de infección por *Clostridium difficile*. Recientemente se han publicado dos meta-análisis sobre este tema.

El primero de ellos (1) incluyó 30 estudios observacionales (25 de casos y controles y 5 de cohortes) con un total de casi 203.000 pacientes. Aunque había heterogeneidad entre los estudios, se encontró que el tratamiento con IBP incrementaba más de dos veces el riesgo de infección por *Clostridium difficile* (odds ratio = 2.15, intervalo de confianza del 95% = 1.81-2.55).

En el segundo meta-análisis (2) se incluyeron 42 estudios epidemiológicos (30 de casos y controles y 12 de cohortes) con alrededor de 313.000 pacientes. Debido a la heterogeneidad de los resultados, los autores analizaron por un lado 39 estudios en los que se encontró que los IBP aumentaban 1.7 veces el riesgo de infección por *Clostridium difficile* (OR = 1.74, IC 95% = 1.47-2.85) con respecto a los pacientes que no toman estos fármacos. En los otros 3 estudios el riesgo era superior (OR = 2.51, IC 95% = 1.16-5.44).

En comparaciones indirectas, los antagonistas de receptores de histamina H<sub>2</sub>, como la ranitidina, tenían un menor riesgo que los IBP (OR = 0.71, IC95% = 0.53-0.97) (2).

Este estudio muestra que el riesgo de infección por *Clostridium difficile* es dos veces más alto en los pacientes que toman IBP más antibióticos, con respecto a los que toman solo IBP (OR = 1.96, IC 95% = 1.03-3.70) (2). Esta misma interacción entre consumo de antibióticos e IBP se encontró

en un estudio retrospectivo realizado en pacientes hospitalizados (3).

Por este motivo, los investigadores concluyen que puede ser prudente no administrar IBP en pacientes tratados con antibióticos, a menos que existan claras indicaciones gastrointestinales para la terapia de supresión de ácido (2). Además, para los pacientes que han sufrido diarrea por *Clostridium difficile*, recomiendan suspender los IBP ya sea forma temporal o permanente de modo que haya menos posibilidades de reincidencia de la infección (2).

**Conclusión:** Aunque no se ha podido determinar la causa de esta asociación, estos estudios indican que el tratamiento con IBP aumenta el riesgo de infección por *Clostridium difficile*. Este riesgo es superior cuando se utilizan asociados a antibióticos. Sin embargo, los antihistamínicos H<sub>2</sub> serían menos perjudiciales. Por este motivo, solamente se debería prescribir IBP cuando exista una clara indicación para ello.

### REFERENCIAS

1. Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 225-33.
2. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012; 107: 1011-9.
3. Stevens V, Dumyati G, Brown J, Wijngaarden E. Differential risk of *Clostridium difficile* infection with proton pump inhibitor use by level of antibiotic exposure. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011; 20: 1035-42.

## Fármacos Antiulcerosos

Angela Alsasua Del Valle

*Una de las patologías más frecuentes en la actualidad son las úlceras gastroduodenales (10% de la población mundial). Hasta el descubrimiento de los nuevos antiulcerosos, eran enfermedades crónicas, su tratamiento farmacológico con compuestos como antiácidos o anticolinérgicos, era poco efectivo y no producía la cicatrización de la lesión, con la consiguiente afectación de la calidad de vida de los pacientes. Por su parte las distintas técnicas quirúrgicas que se empleaban eran excesivamente agresivas.*

*Los nuevos fármacos antiulcerosos fueron una de las aportaciones más importantes a la terapéutica farmacológica del siglo XX. Hoy día se consigue la curación en un porcentaje que oscila entre el 70-98% de los casos. Sin embargo, a pesar de su bien documentada eficacia clínica y seguridad, aún hay un porcentaje de pacientes refractarios a los tratamientos, lo que debe impulsar la investigación clínica en este campo.*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad péptica ulcerosa se define como un grupo de procesos que resultan de la ruptura del equilibrio entre la secreción ácida gástrica y los correspondientes mecanismos de defensa de la mucosa. Consiste en una pérdida de sustancia mucosa, que puede extenderse a la submucosa e incluso a la capa muscular y que afecta a zonas del aparato digestivo que están en contacto con el ácido clorhídrico (HCl), como esófago, estómago e intestino. Con frecuencia, las úlceras duodenales se acompañan de un aumento de la secreción ácida basal (BAO) y/o máxima (MAO). El papel protector de la mucosa que aparece en la enfermedad ulcerosa gástrica se puede alterar así mismo por el reflujo de bilis y jugo pancreático a través de un esfínter pilórico incompetente. Las úlceras

también se producen en situaciones de estrés, y en tratamientos prolongados con fármacos gastroerosivos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), glucocorticoides, etc.

La introducción de los antagonistas del receptor  $H_2$  de la histamina (1976) (Cimetidina, Famotidina, etc) y posteriormente (1980) de los inhibidores de la bomba de protones (IBPs: Omeprazol y similares), fue un importantísimo avance en el tratamiento de las patologías asociadas con hiperpirosis y reflujo ácido. Así mismo, fue fundamental el descubrimiento, en el año 1983, de la etiología infecciosa, producida por un bacilo gram negativo, *Helicobacter pylori* (85% de pacientes) (1). La facilidad para detectar el germen (aliento, saliva, etc), así como su tratamiento, ha conducido a su erradicación y con ello a la curación

**Profa. Ángela Alsasua Del Valle.** Profesora Emérita, Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Email: aalsasua@med.ucm.es. Miembro de la Comisión de Farmacoterapéutica de la SEF (CFT-SEF). **Miembros de la CFT-SEF:** Dra. Ángela Alsasua, Dra. Encarnación Blanco, Dr. Jordi Camarasa, Dra. Esperanza del Pozo, Dra. Pilar D'Ocon, Dra. Clara C. Faura, Dr. José Antonio González Correa, Dra. M<sup>o</sup> Carmen Iglesias, Osmá. **Coordinado por:** Dra. Clara C. Faura.

**Los antiulcerosos han supuesto un gran avance en el tratamiento de las patologías asociadas con hiperpirosis y reflujo ácido, fundamentalmente las úlceras gastroduodenales**

de la enfermedad (75-98%).

Un inconveniente es que muchas veces se emplean inadecuadamente, para tratar simples dispepsias o pirosis, o después de comidas copiosas, por lo que a pesar de su gran utilidad, algunos de ellos han sido retirados de la financiación pública del SNS (2)

En la actualidad, los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) son el segundo grupo de fármacos más consumido en España (51,87 millones de envases en 2010), con un gasto sanitario de 626,09 millones de euros (3).

#### FUNDAMENTO DE LOS TRATAMIENTOS

La inhibición de la secreción ácida se puede llevar a cabo actuando sobre cualquiera de los tres mecanismos fundamentales de estimulación fisiológica de la secreción clorhidropéptica: **la liberación de histamina, la de acetilcolina y/o la de gastrina.**

Los primeros fármacos eficaces en la curación de las úlceras fueron los antihistamínicos  $H_2$ , que actúan selectivamente sobre la célula parietal gástrica, inhibiendo la estimulación de la síntesis de HCl por parte de la histamina. Producen un porcentaje de cicatrización de 60-70% en úlcera gástrica y 70-80% en úlcera duodenal.

Son cada vez menos utilizados para el tratamiento de la úlcera péptica por haber sido desplazados por los IBPs (1980), que bloquean la ATPasa  $H^+/K^+$ -dependiente, alterando la secreción de hidrogeniones por la células parietales e inhibiendo la producción de HCl. El porcentaje de cicatrización cuando se emplean los IBPs

es más elevado (70-80% úlceras gástricas y 85-95% úlceras duodenales).

En los casos de úlceras producidas por *H. pylori* se emplean tratamientos tri o tetravalentes, asociando los antiulcerosos, con antibióticos (amoxicilina, claritromicina) y con antiparasitarios (metronidazol) (4)

Los progresos en las técnicas endoscópicas permiten establecer la curación y determinan el momento de suprimir el tratamiento. No obstante, éstos deben individualizarse, eligiendo entre el gran número de fármacos disponibles y basándose en la respuesta de cada paciente. El tratamiento también puede enfocarse a reforzar los mecanismos de defensa mediante compuestos citoprotectores, como análogos de prostaglandinas, sales de bismuto y sucralfato.

Además del tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales, estos fármacos se emplean en el tratamiento y profilaxis de otras patologías que cursan con hipersecreción gástrica como la esofagitis por reflujo, el síndrome de Zollinger-Ellison, aspiración ácida pulmonar, úlceras de estrés y gastropatías por antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y esteroideos.

#### TRATAMIENTO HIGIÉNICO-DIETÉTICO

Como primera medida se debe instaurar una dieta adecuada. A pesar de que todos los alimentos estimulan la producción de ácido y que no hay ninguna dieta específica, hay que dar instrucciones para que el enfermo ulceroso evite aquellos alimentos que provocan síntomas molestos. Deben recomendarse comidas poco voluminosas pero frecuentes;

comer poca cantidad antes de acostarse, supresión de alimentos irritantes, picantes, muy dulces, rebozados, ricos en fibra, bebidas gaseosas, tabaco, alcohol, café. No deben emplearse fármacos gastroerosivos (AINEs, corticoides, potasio) durante periodos prolongados a no ser que sea estrictamente necesario. Hay que evitar el estrés y dormir un número suficiente de horas.

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: FÁRMACOS ANTIULCEROSOS (TABLA I)**

**1. ANTIHISTAMINICOS H<sub>2</sub>**

**Mecanismo de Acción:** Los receptores H<sub>2</sub> se encuentran fundamentalmente en las células parietales de la mucosa gástrica. Los antagonistas bloquean el efecto de la histamina endógena sobre los receptores H<sub>2</sub>, impidiendo que se forme AMP cíclico. Este es el mensajero intracelular que inicia la secuencia de reacciones bioquímicas que producen la liberación de H<sup>+</sup> y la consiguiente formación de HCl.

**Acciones Farmacológicas:** Actúan sobre los tres mecanismos de producción de HCl. Inhiben la secreción ácida estimulada por histamina y gastrina y reducen la secreción estimulada por acetilcolina, disminuyendo tanto el volumen del jugo gástrico como su concentración en H<sup>+</sup>. También disminuyen la secreción de pepsina y potencian los aumentos postprandiales de gastrina. Su eficacia es mayor cuando se administran por la noche debido a que inhiben de manera predominante la secreción basal de HCl. Mediante todos estos mecanismos, favorecen la cicatrización de las úlceras de cualquier etiología, especialmente las duodenales, en periodos que van de 4-8 semanas de tratamiento.

Actúan selectivamente sobre los receptores H<sub>2</sub> gástricos, afectando apenas a los receptores H<sub>2</sub> de corazón o bronquios, a la producción de factor intrínseco de Castle y la absorción de vitamina B<sub>12</sub>. Carecen de efecto sobre la evacuación gástrica, la secreción pancreática y la presión del esfínter esofágico inferior.

**TABLA I: CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIULCEROSOS**

<b>Antagonistas de receptores H<sub>2</sub> de histamina</b>	CIMETIDINA ROXATIDINA	NIZATIDINA RANITIDINA	FAMOTIDINA
<b>Inhibidores de la bomba de protones</b>	OMEPRAZOL ESOMEPRAZOL	PANTOPRAZOL RABEPRAZOL	LANSOPRAZOL
<b>Antiácidos</b>	<b>1) Absorbibles o sistémicos</b> Citrato sódico	<b>2) No absorbibles</b> <b>3) Combinaciones</b>	Bicarbonato sódico, Derivados de aluminio y de calcio ALMASILATO, ALMAGATO, MAGALDRATO
<b>Protectores de la mucosa</b>	Sucralfato , Dosmalfato		
<b>Fármacos misceláneos</b>	Derivados de prostaglandinas Sales de bismuto  Carbenoxolona Proglumida Acexamato de zinc		

TABLA II: FARMACOCINÉTICA, DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS ANTAGONISTAS H<sub>2</sub>

FÁRMACO	ABSORCIÓN oral	VIDA MEDIA (h)	DOSIS (*mantenimiento)	VIA ADMINISTRACIÓN
CIMETIDINA	60(%)	1-2	400-800 mg /12 h/ 4-8 sem 200 mg /4-6 h (máx 2 g)	Oral, Intravenosa lenta , i.m.
FAMOTIDINA*	40 (%)	1-3.5	40 mg /24 h / 4 sem 20 mg /24 h / 4 sem *20mg / 12h	Oral, iv lenta
RANITIDINA	50 (%)	2-3	150 mg /12 h /4-6 sem 150 mg /24 h *50 mg / 6-8 h/20 ml 50 mg / 6-8 h	Oral, iv lenta ( 2') Intramuscular
NIZATIDINA	75-100 (%)	1-3	300 mg /24 h/ 8 sem *150 mg /24 h /1 año	Oral
ROXATIDINA*	99 (%)	1-2	75 mg/ 12 h 150 mg/ 24 h/ 4-6 sem	Oral

Todos se metabolizan en el hígado y se eliminan por riñón. Ajustar las dosis en insuficiencia renal.

\*Primer paso hepático

Sus características farmacocinéticas se presentan en la TABLA II. Se pueden utilizar durante periodos prolongados en la prevención de recidivas, utilizando la dosis de mantenimiento, que suele ser la mitad de la dosis antiulcerosa. En algunos pacientes se produce tolerancia al efecto supresor de la acidez con disminución del efecto terapéutico, posiblemente debido a la actuación de mecanismos compensadores o por fenómenos de desensibilización de los mecanismos inhibidores de la producción de HCl.

La dosificación debe establecerse individualmente tanto en personas con un ritmo de vida normal, como en personas que viajan y sufren cambios de husos horarios ("jet-lag") o que trabajan por la noche y que presentan variaciones del ritmo vigilia-sueño

**Diferencias:** Las diferencias entre los antagonistas H<sub>2</sub> en eficacia clínica y seguridad son mínimas (5). El más potente es la famotidina. La duración de la acción farmacológica de ranitidina es mas prolongada que la de cimetidina y 4-10

veces más potente.

**Efectos adversos:** Entre los efectos que dependen de los fármacos se encuentran *efectos generales y efectos específicos* de cada uno de los compuestos, aunque se toleran muy bien (TABLA III). Pueden producir reacciones de hipersensibilidad, incluso cruzada. Se han observado incrementos de los enzimas hepáticos, especialmente transaminasas y bilirrubina, que son transitorios y reversibles, y que desaparecen al suspender el tratamiento. También se ha descrito un aumento de las concentraciones de creatinina sérica, sin que implique alteración renal ni significación clínica de importancia. Las dosis deben ajustarse individualmente en pacientes con afectación de la función renal, que se puede controlar midiendo el aclaramiento de creatinina.

Las reacciones menos comunes son las que afectan al SNC (confusión, desorientación, pesadillas, mareos, alucinaciones visuales) generalmente en ancianos. Son dosis-dependiente, desaparecen al suspender el tratamiento, y

suelen estar relacionadas con otros estados patológicos (ej. insuficiencia renal) (6).

En general, el aumento del pH puede producir colonización bacteriana por gérmenes procedentes de la boca o de los alimentos. Sobre este punto hay discrepancias debido a que el pH fluctúa a lo largo del día, llegando a ser en algunos momentos lo suficientemente bajo como para impedir el crecimiento bacteriano.

En terapias de mantenimiento, en que los tratamientos son de larga duración aunque con dosis mas bajas, se ha descrito el riesgo de presentación de carcinomas gástricos por proliferación de células oxínticas enterocromafines.

Aunque no se han descrito alteraciones fetales y se consideran mas seguros que los IBPs, es necesario hacer una valoración de beneficio-riesgo antes de administrarlos a madres gestantes. (7).

La cimetidina se utiliza muy poco debido a que actúa sobre la testosterona (efecto antiandrogénico) y el estradiol, y puede producir disminución del recuento espermático e impotencia en varones y ginecomastia tanto en hombres como en mujeres. A veces aparecen neutropenias

durante los tratamientos, aunque no se ha llegado a establecer la relación causa-efecto. Lo mismo ocurre con la bradicardia e hipotension, que se presentan en raras ocasiones y parecen estar relacionados con la administración intravenosa rápida.

La ranitidina en pacientes con porfiria aguda puede precipitar crisis de porfiria.

Son escasos los casos de **sobredosificación**. Se ha descrito con cimetidina depresión respiratoria, que puede requerir respiración asistida, lavado gástrico y administración de beta-bloqueantes para prevenir la taquicardia. La famotidina en sobredosificación puede potenciar los efectos pro-arrítmicos de agentes cardiotónicos. También se ha descrito exacerbación de síntomas colinérgicos (lagrimeo, sudoración, miosis, sialorrea, diarrea, vómitos) cuando se utiliza nizatidina. En este caso se debe hacer un tratamiento sintomático, pues la diálisis es de poca utilidad, debido a su gran volumen de distribución.

**Interacciones medicamentosas:** Las más importantes son de tipo farmacocinético. El aumento del pH gástrico puede alterar la absorción de bases débiles (ej. ketokonazol, midazolam). Cuando se utiliza cimetidina

TABLA III: EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTAGONISTAS H <sub>2</sub>	
EFECTOS GENERALES	EFECTOS ESPECÍFICOS
Flatulencia, diarrea, vértigo, prurito, alergias, fiebre, mialgias, nefritis intersticial (poco frecuente), aumento creatinina y transaminasas, confusión mental, efecto de rebote, tolerancia	<b>CIMETIDINA</b> Antiandrogénicos, inhibición CYP450, neutropenias, anemias trombocitopenias, arritmias
	<b>FAMOTIDINA</b> Artralgias, debilidad muscular, mialgias.
	<b>NIZATIDINA</b> Sudoración, urticaria, hiperuricemia, dermatitis, urticaria, taqui o bradicardia
	<b>RANITIDINA</b> Cefaleas, ginecomastia, hepatitis, mielosupresión

junto con antiácidos o sucralfato, puede afectarse su absorción (espaciar la toma de ambos fármacos en una o dos horas). Este efecto no aparece cuando se usan famotidina o roxatidina. La ranitidina puede potenciar la hepatotoxicidad del paracetamol e inhibir la eliminación renal de procainamida.

**Precauciones:** Antes de utilizarlos hay que hacer un perfecto diagnóstico para excluir la posibilidad de enfermedad maligna gástrica. Hay que ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal, especialmente ancianos, medida que no es necesaria si se utiliza esomeprazol. La administración intravenosa debe hacerse lentamente, sobre todo en pacientes con cardiopatías. No debe suspenderse bruscamente un tratamiento para evitar el efecto de rebote o recaídas. Están contraindicados en casos de hipersensibilidad. Son más seguros que los IBPs durante el embarazo aunque es preferible no utilizarlos a no ser que sea absolutamente imprescindible.

*Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) son los fármacos de primera elección en la actualidad*

## 2. INHIBIDORES DE ATPASA H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-DEPENDIENTE. (TABLA I)

**Mecanismo de Acción:** Los IBPs, son profármacos que bloquean de manera irreversible al enzima ATPasa dependiente de K<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>. Esta enzima denominada bomba de protones, interviene en otro importante mecanismo de formación de HCl que solo actúa cuando se produce un estímulo de la secreción ácida. En ese momento la ATPasa se sitúa en la porción externa de la membrana canalicular y se inicia un intercambio de K<sup>+</sup> extracelular por H<sup>+</sup>, promoviendo la formación de HCl. Los IBPs requieren una activación previa, penetrando en el canalículo secretor de la

célula parietal gástrica donde se acumulan. Se activan mediante la formación de un compuesto sulfonado y a continuación se unen a un residuo de cisteína de la bomba de protones mediante un enlace covalente. De esta manera se bloquea la ATPasa de una forma permanente y como consecuencia también se bloquea la vía final común de la secreción de HCl.

**Acciones farmacológicas:** Producen supresión de la secreción ácida gástrica durante largos periodos de tiempo, especialmente la secreción nocturna (8). Existen pocas diferencias en el efecto antsecretor y éstas son generalmente de tipo farmacocinético (9). El efecto es dependiente de la dosis y desde las primeras horas la secreción disminuye entre el 50-80%. Acelera la cicatrización de las úlceras duodenales y el efecto es mucho más rápido que con los antagonistas H<sub>2</sub>. A las dos semanas de tratamiento cicatrizan entre 50-75% de las úlceras y a las 4 semanas un 95%.

Los tratamientos prolongados aumentan los niveles plasmáticos de gastrina. No se modifican ni la secreción de factor intrínseco de Castle (10) ni los niveles plasmáticos de algunas hormonas (tiroxina, cortisol, testosterona).

**Farmacocinética:** Son inestables en medio ácido, por lo que se presentan en gránulos con cubierta entérica, que deben ser ingeridos enteros. La absorción oral se lleva a cabo en el duodeno y debido a que el HCl gástrico puede desnaturalizar el compuesto. Hay que advertir a los pacientes de no abrir las cápsulas ni partir los comprimidos para no estropear el recubrimiento entérico que protege al producto. Debido a su similitud estructural,

TABLA IV: FARMACOCINÉTICA, DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LA H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasa.

FARMACO	ABSORCIÓN oral	Vida media	Union Proteínas	DOSIS ("mantenimiento)	VIA DE ADMINISTRACIÓN
OMEPRAZOL	60(%)	1h	95%	20mg / 24 h/ hasta 12meses 40mg / 24 h 40mg/ 24 h	Oral , sonda nasogástrica  Infusión i.v. lenta (20 min)
LANSOPRAZOL	80-90(%)	0.8-4.1h	97(%)	30mg / 24 h / 4 sem	Oral
PANTOPRAZOL	90(%)	1h	98(%)	20mg / 24 h / 4 sem 40mg / 12 h 40mg / 24 h (< 8 sem)	Oral (esofagitis por reflujo) Oral ( <i>H. pylori</i> asociado a antibióticos) Intravenosa lenta
RABEPRAZOL	52(%)	0.7-1.5h	97(%)	20 mg/24h/4-8 sem (mañana) 10 mg/24h"	Oral
ESOMEPRAZOL	60(%)	1h	95(%)	40 mg/24h/4sem 20 mg/24h ( a demanda) "	Oral

comparten una serie de características farmacocinéticas (TABLA IV). Existen preparados de liberación lenta de todos los IBPs que hay en el mercado (9).

**Diferencias:** Existen controversias entre las ventajas de los distintos compuestos. Rabeprazol es el más potente de todos los IBPs. El esomeprazol es un estereoisómero del omeprazol, muy eficaz en pacientes con gastropatías por aines (11). La duración del efecto antisecretor del esomeprazol es más prolongada, pero no se ha demostrado que sea más eficaz ni más seguro que el omeprazol a dosis equipotentes y tiene un coste muy superior al de los genéricos de omeprazol. Una de sus ventajas es que puede administrarse por sonda nasogástrica o de gastrostomía, en pacientes con problemas de deglución, aunque se dispone de preparados para administración parenteral de los demás fármacos (tabla iv).

El omeprazol y el lansoprazol han demostrado actividad antimicrobiana *in vitro* frente a *Helicobacter pylori*, por inhibición selectiva de *H. pylori* ureasa, la cual es necesaria para la colonización gástrica. El lansoprazol es 4 veces más potente, por el hecho de inhibir directamente la actividad ureásica del germen, además de estimular la síntesis de inmunoglobulinas específicas (12, 13).

**Efectos adversos:** (tabla v) los ibps han sido ampliamente utilizados durante más de tres décadas y no presentan contraindicaciones serias para la mayoría de los usuarios, al menos con las evidencias actuales. Todos ellos son fármacos muy seguros y su uso produce pocos efectos adversos (14). Son bien tolerados y tampoco producen variaciones en parámetros analíticos.

Se han descrito cefaleas, rash cutáneo, diarreas, náuseas, dolor cólico abdominal,

TABLA V: EFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE LA H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasa

EFECTOS GENERALES	EFECTOS ESPECÍFICOS
Cefaleas Flatulencia Diarreas Estreñimiento Dolor abdominal Prurito y/o erupciones Alergias Aumento de transaminasas Confusión mental Mareos, insomnio, parestesias (escasos) Vértigo	<b>LANSOPRAZOL</b> Aumento de eosinófilos Aumentos poco frecuentes de triglicéridos, enzimas hepáticos y K <sup>+</sup> Aumento de gastrinemia
	<b>OMEPRAZOL</b> Artralgias, debilidad muscular, mialgias.
	<b>PANTOPRAZOL</b> Edemas periféricos, fiebre Mialgia, depresiones Aumento de triglicéridos
	<b>ESOMEPRAZOL</b> Sudoración, edemas periféricos, visión borrosa, alteraciones del gusto.
	<b>RABEPRAZOL</b> Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia

entumecimiento de extremidades, vértigo, insomnio, de poca intensidad y todos desaparecen sin suprimir el tratamiento. Con el uso de omeprazol en pacientes muy graves se pueden presentar agitación, depresión o alucinaciones. También se han descrito, en casos aislados, estomatitis y candidiasis gastrointestinales, visión borrosa y alteraciones del gusto.

Aunque en tratamientos cortos no se presentan variaciones morfológicas en la mucosa gástrica de los humanos, en animales de experimentación tratados con omeprazol, durante largos periodos de tiempo (más de 2 años), si se han encontrado alteraciones de la mucosa. Estas hiperplasias, debidas a la hipergastrinemia, revierten suspendiendo el tratamiento. Se han encontrado neoplasias neuroendocrinas en animales de experimentación con tratamientos crónicos, pero nunca en el tiroides en el hombre.

Tampoco se ha demostrado evidencia de toxicidad fetal, no obstante solo se deberían administrar durante el tercer trimestre del embarazo y en caso de que sea absolutamente necesario. No son recomendables durante la lactancia (15).

La **sobredosificación** se produce raramente. A pesar de la escasa frecuencia de metabolizadores lentos en la población (1-2%), cabe la posibilidad de una sobredosificación relativa. En todos los casos se recomienda hacer un lavado gástrico o emplear carbón activado, tratamiento sintomático y, si está indicada, hemodiálisis.

**Interacciones medicamentosas:** Pueden presentarse interacciones con el sistema metabolizador hepático del citocromo P450 (CYP), lo cual puede afectar al metabolismo de otros fármacos que se administren conjuntamente. El lansoprazol, al contrario que los otros, es estimulante del smh. Tanto omeprazol como esomeprazol

inhiben al cyp2c19, por lo que solamente interaccionan con sustratos de dicho citocromo, inhibiendo el metabolismo hepático de los fármacos que se administran a la vez. Ocasionalmente interfieren con el metabolismo de warfarina, digoxina y fenitoínas. Son importantes porque estos fármacos tienen un estrecho índice terapéutico, especialmente los anticoagulantes orales y pueden producirse intoxicaciones (15). También inhiben el metabolismo de benzodiazepinas como diazepam, triazolam, flurazepam. Existen datos contradictorios sobre la interacción de omeprazol con ciclosporina, que produce un aumento de los niveles plasmáticos de esta última. La teofilina se depura más rápidamente. Es preciso monitorizar cuidadosamente a los pacientes cuando comienzan a tomarlos. Los otros fármacos del grupo no presentan este tipo de interacciones.

*Como primera medida se debe instaurar una dieta adecuada, y posteriormente asociar el tratamiento farmacológico*

Los antiácidos no afectan a su absorción. Solo se producen estados carenciales de vitamina B<sub>12</sub> si estos existían previamente (16).

**Precauciones:** Están contraindicados en pacientes alérgicos. No se deben emplear durante el embarazo o la lactancia, ni en niños pequeños. No se puede utilizar lansoprazol en la insuficiencia hepática (o bien monitorizar los enzimas hepáticos) ni en la insuficiencia renal. Es necesario monitorizar los niveles plasmáticos de algunos fármacos de estrecho índice terapéutico cuando se asocian con IBPs.

### 3. ANTIÁCIDOS:

Los antiácidos neutralizan la acidez gástrica y proporcionan un alivio rápido del dolor. Corrigen los síntomas pero no

favorecen la cicatrización ni impiden las recaídas. En ayunas su efecto dura solo 30 minutos, en cambio, si se toma una hora después de la comida, el antiácido neutralizará la acidez gástrica durante ocho horas. El antiácido se administrará cada hora en un enfermo que no ingiere alimentos, para mantener el pH gástrico dentro de límites aceptables. Son más eficaces los antiácidos líquidos que las tabletas.

**Tipos de antiácidos :** Se dividen en 2 grupo (TABLA I).

#### A. Absorbibles o sistémicos:

El prototipo es el **Bicarbonato sódico**. Produce un efecto rápido. Se absorbe en el intestino, pudiendo producir alcalosis metabólica, que va a ser compensada mediante su eliminación renal. Puede producir retención de líquidos por sobrecarga de sodio, por lo que está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial o edemas. La formación de CO<sub>2</sub> produce gases, con la consiguiente distensión gástrica.

#### B. No absorbibles

El **Hidróxido de aluminio**, es el más utilizado de los derivados del aluminio. La velocidad de reacción es lenta y poco potente. Posee propiedades astringentes debido a que el ión aluminio reacciona con las proteínas de la mucosa intestinal formando complejos. La constipación se previene asociando el hidróxido de aluminio con hidróxido de magnesio. Puede producir hipercalcemias en cuyo caso, existe la posibilidad de formación de cálculos en las vías urinarias. En el intestino reacciona con fosfatos de la dieta, impidiendo su absorción y produciendo

hipofosfatemias, debido a lo cual también puede emplearse en el tratamiento de hiperfosfatemias.

Interfiere con la absorción de otros fármacos si se administran conjuntamente como Beta-bloqueantes, diflunisal, etambutol, isoniazida, quinolonas, antagonistas  $H_2$  y tetraciclinas.

El **Carbonato cálcico** produce un efecto de comienzo rápido y prolongado. Produce constipación. Una pequeña cantidad se absorbe y puede producir cierto grado de alcalosis de presentación lenta y aumento de la calcemia, con desequilibrio fosfocálcico y nefrocalcinosis.

El **Hidróxido de magnesio** produce un efecto antiácido muy rápido, muy poco efecto de rebote, pero una de sus desventajas es el efecto catártico.

#### **Combinaciones de antiácidos**

El **Magaldrato** es un complejo hidroximagnesio-aluminado que reacciona con el ácido gástrico produciendo un efecto antiácido sostenido. Se debe administrar dos horas después de las comidas. A largo plazo produce acumulación de  $Mg^{++}$  y  $Al^+$  en el organismo. Puede producir hipofosfatemia y osteoporosis en personas que ingieren dietas bajas en fósforo.

El **Almagato** es un derivado dihidroxi carbonato hidratado de  $Al^+$  y  $Mg^{++}$ . Produce un efecto rápido y prolongado, neutralizando el hcl, pepsina y ácidos biliares. Debe ser un medicamento de uso esporádico. Puede producir diarreas o estreñimiento. Se debe administrar una hora después de cualquier otro fármaco debido a las interacciones. Modifica la absorción y excreción de tetraciclinas, fenotiazinas, digoxina, corticoides, isoniazida y sales de hierro. A largo plazo

puede producir el síndrome de depleción de fosfatos (anorexia, malestar, debilidad muscular), osteoporosis y aparición de cálculos urinarios de oxalato cálcico.

El **Almasilato** recubre las mucosas protegiendo las superficies erosionadas, produciendo una acción antiácida rápida y duradera. Altera la absorción de fármacos de carácter ácido: tetraciclinas, digoxina, isoniazida y sales de hierro. Se asocia con ácido algínico y bicarbonato para potenciar el efecto antiácido y protector de la mucosa gástrica.

El **Ácido algínico** es un hidrato de carbono coloidal hidrófilo que se extrae de las algas marinas. Se emplea como agente espesante y emulsificante y asociado a los antiácidos ha demostrado una extraordinaria eficacia en el tratamiento del reflujo gastroesofágico, esofagitis, pirosis úlceras de esófago, úlcus gastroduodenal, hernia de hiato, etc. La asociación ácido algínico-antiácidos es una formulación formadora de barrera que se consigue por reacción en medio alcalino entre un polianión de origen natural y estructura ramificada, el alginato sódico y los policationes, fundamentalmente aluminio que entran a formar parte de la formulación. El ácido algínico no se absorbe y carece de toxicidad

**Efectos adversos:** La elección de un determinado antiácido viene condicionada por su capacidad neutralizante, su contenido en sodio y la tolerancia del enfermo. La supresión brusca produce un *efecto de rebote*.

El hidróxido de aluminio fija los fosfatos y puede provocar hipofosfatemia. Los antiácidos que contienen calcio, estimulan a la gastrina.

Los que contienen aluminio o magnesio tienen, comparativamente, pocos efectos secundarios. Los compuestos de aluminio entorpecen la motilidad gástrica. La diarrea favorecida por el magnesio y el estreñimiento que tiende a inducir el aluminio se contrarrestan mutuamente usando un preparado con mezcla de ambos hidróxidos o alternándolos. En general producen aumento de la presión del esfínter esofágico inferior.

#### 4. PROTECTORES DE LA MUCOSA

*Como la mayoría de las úlceras son de etiología infecciosa, la erradicación del *Helicobacter pylori* es fundamental para la curación de la enfermedad*

**Sucralfato:** Favorece la liberación de prostaglandinas estimulando el recambio celular y la secreción de moco y bicarbonato. Posee efecto citoprotector de la mucosa gástrica protegiéndola de los efectos de pepsina, HCl y sales biliares. Se adhiere selectivamente a la úlcera formando una pasta alrededor, y actúa adsorbiendo pepsina y sales biliares. Se asocia con otros antiulcerosos y antimicrobianos en la erradicación del *H. pylori*. Aunque se absorbe escasamente, se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. No debe emplearse durante el embarazo ni la lactancia.

**Sales de bismuto:** El bismuto coloidal inactiva a la pepsina *in vivo*. Se combina con las proteínas del borde ulceroso, protegiéndolo de la acción enzimática y estimulando la producción de moco. Se utiliza por vía oral y con el estómago vacío. No se debe tomar con leche.

Produce un efecto directo sobre *H. pylori*. Se emplea en el tratamiento de gastritis crónicas y úlceras gastroduodenales a dosis de 240 mg/12h /28 días.

**Efectos adversos:** náuseas y vómitos, toxicidad neurológica, ennegrecimiento de

las heces. No se debe utilizar en el embarazo ni en pacientes con insuficiencia renal. Inhibe la absorción oral de tetraciclinas.

**Prostaglandinas:** Las prostaglandinas se sintetizan en la mucosa gastroduodenal y juegan un papel clave en el mantenimiento de la integridad de la mucosa (citoprotección). Se ha descubierto que hay varias prostaglandinas endógenas capaces de estimular la producción de mucina, aumentar la secreción de bicarbonato, incrementar el flujo sanguíneo de la mucosa y favorecer los procesos de transporte celular. Además de estas acciones citoprotectoras, algunas prostaglandinas, en dosis más elevadas, inhiben la secreción de ácido clorhídrico. La diarrea es el principal efecto secundario de las prostaglandinas. Se emplea el misoprostol, un análogo semisintético de la PGE<sub>1</sub> que inhibe la secreción de ácido clorhídrico y enzimas proteolíticas e incrementa la secreción de bicarbonato y mucina. Se usa fundamentalmente en la prevención de la ulceración gástrica en pacientes que toman AINE a la dosis de 200 microgramos 2-4 veces al día. Puede causar diarrea severa, que obliga a interrumpir el tratamiento, y además vómitos, dolor abdominal, sangrado vaginal. No debe usarse durante el embarazo porque incrementa la motilidad uterina.

En la actualidad hay varios análogos de las prostaglandinas sujetos a investigación para precisar su posible utilidad en el tratamiento de la enfermedad péptica ulcerosa.

**Dosmalfato:** es un derivado flavonoide, que actúa sobre la mucosa gastroduodenal y carece de efectos antiseoretos. Se une a la mucosa formando una película, disminuyendo la actividad de la pepsina

sin modificar su volumen y neutralizando parcialmente el pH gástrico. Estimula las defensas naturales de la mucosa gastroduodenal a través del aumento de la PGE2. Con ello se estimulan de manera indirecta los mecanismos defensivos dependientes de las prostaglandinas, que, entre otros, incluyen el aumento de la secreción de moco, los fosfolípidos de membrana, el bicarbonato, la renovación celular y el flujo sanguíneo. Controla rápida y eficazmente la sintomatología derivada de las lesiones en la mucosa inducidas por AINE. Presenta un número escaso de efectos secundarios.

*Los tratamientos deben individualizarse, eligiendo entre el gran número de fármacos disponibles y basándose en la respuesta de cada paciente*

**Carbenoxolona:** Es un derivado del ácido glicirrínico, favorece la síntesis de moco y mejora la viscosidad, con lo que aumenta la capacidad defensiva del estómago. Además estimula la proliferación del epitelio celular. Su empleo ha disminuido porque produce retención hidrosalina e hipopotasemia. Se recomienda sólo en la úlcera gástrica donde ha demostrado una eficacia similar a la de la cimetidina. Se emplea a una dosis de 200-300 mg/día repartidas en tres ó cuatro tomas.

**Proglumida:** Inhibe la secreción gástrica antagonizando a la gastrina sin causar hipergastrinemia. Se administra a la dosis de 0,8-1,2 gramos/ día por vía oral. También se puede administrar por vía intramuscular e intravenosa lenta.

**Acexamato de zinc:** Es un fármaco antiinflamatorio-antiulceroso que inhibe la secreción gástrica de forma moderada por disminución de la liberación de histamina, incrementando la producción de moco y prostaglandinas y modulando la respuesta vascular. Potencia mecanismos protectores de la mucosa. No se absorbe por vía oral. Apenas tiene efectos adversos. Disminuye

la absorción oral de tetraciclinas y del ión cobre. Puede producir náuseas y molestias gástricas y para evitarlas se debe ingerir después de las comidas (300 mg/8h).

## 5. ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI*

La infección por *H. pylori* afecta aproximadamente al 50% de la población mundial y es la principal causa conocida de gastritis crónica, enfermedad ulcerosa gastroduodenal y neoplasias gástricas. Debido a ello, el tratamiento de la infección es de importancia primordial. Recientemente se ha descifrado todo el genoma de la bacteria, lo que puede conducir a tratamientos más específicos. Las más utilizadas son las terapias triples y las cuádruples (TABLA VI)

La erradicación va asociada a un rápido alivio de los síntomas, una elevada tasa de cicatrización de las mucosas y a una remisión prolongada de las úlceras pépticas, reduciéndose las complicaciones de estas, como el sangrado gastrointestinal y la necesidad de administración constante de antiseoretos.

Hay varias pautas de tratamiento que incluyen a un antagonista H<sub>2</sub> o un IBPs administrados conjuntamente con uno o más antimicrobianos (amoxicilina, claritromicina, metronidazol, tinidazol, tetraciclina) y subsalicilato de bismuto. Estas pautas han ido cambiando al ir apareciendo resistencias a los antibacterianos a lo largo de los años, muy variables de unos países a otros (16)

Los tratamientos más recomendados, por su elevada eficacia, son las denominadas triples terapias. La triple terapia "clásica" asociando un compuesto de bismuto con metronidazol y tetraciclinas durante

TABLA VI: DIFERENTES PAUTAS DE TRATAMIENTO DE ERRADICACIÓN DE *H. pylori*

Fármacos y Posología	Duración	Remisiones
20 mg Omeprazol/12h + 1 g Amoxicilina/12h + 500 mg Claritromicina/12 horas	1 semana	75-88 %
20 mg Omeprazol / 30 mg+ Lansoprazol+ 250 mg Claritromicina + 400 mg Metronidazol /12h	1 semana	>90%
300 mg Ranitidina + 750 mg Amoxicilina + 500 mg Metronidazol/12 h	12 días	90%
300 mg Ranitidina + 120mg Bismuto + 120mg Claritromicina + 400 mg Metronidazol/12h	1 semana	85-89 %
20 mg Omeprazol + 400 mg Metronidazol + 500 mg Tetraciclina/Clarithromicina + 120mg Bismuto/	14 días	86-98 %
20 mg Omeprazol /12 h + levofloxacino 250-500 mg/12h + amoxicilina 1g /12 h o metronidazol 500 mg/8-12 h	10 días	75-90%

14 días, fue el tratamiento erradicador inicial con mayor aceptación. Tras la 1ª Conferencia de Consenso de Maastrich (1997), la triple terapia actual con un IBP, claritromicina y amoxicilina o metronidazol (IBP-CA/IBP-CM) durante 10 días se considera como el tratamiento de primera elección en la erradicación de *H.pylori* a pesar de su pérdida de eficacia (17). La prevalencia de resistencia a la amoxicilina y a las tetraciclinas sigue siendo baja, sin embargo, han aparecido muchos casos de resistencia primaria a la claritromicina que justificaría el descenso progresivo de la efectividad de la triple terapia. Se propugna como alternativa una terapia conteniendo levofloxacina (18).

En casos de fracaso, de esta triple terapia, se podría utilizar otra triple terapia con IBP-levofloxacino y amoxicilina, mejor tolerado que la cuádruple terapia (19). Los datos sobre remisiones con la incorporación de la quinolona son muy variables, dependiendo de los autores (75-90%), debido a lo cual no se considera tratamiento de primera elección.

Y por último, en otros casos de fracaso de la triple terapia convencional se propugna una terapia cuádruple con IBP, sales de bismuto, tetraciclinas y metronidazol,

que se puede reservar como tercera pauta terapéutica. En la III Conferencia de Consenso de Maastrich se recomienda la cuádruple terapia durante 10-14 días como el tratamiento de segunda elección tras el fracaso de la triple terapia.

En un futuro próximo se dispondrá en España de datos convincentes, basados en ensayos clínicos, sobre la eficacia de nuevas pautas terapéuticas, como el tratamiento "concomitante" o "secuencial", pudiéndose entonces valorarlos como tratamientos de primera elección en la erradicación de *H. pylori*. El tratamiento "secuencial", con 10 días de duración, consiste en la administración durante 5 días de omeprazol 20 mg/12 h (u otro IBP a dosis equivalentes) y de amoxicilina 1 g/12 h y en los 5 días siguientes, manteniéndose el tratamiento con IBP, de metronidazol 500 mg/12 h y claritromicina 500 mg/12h. Tiene una eficacia del 80-94% en la erradicación de *H. pylori* (20)

## RESUMEN

El tratamiento médico de la úlcera gastroduodenal permite el uso de fármacos eficaces en periodos cortos de tiempo, con un porcentaje elevado de cicatrizaciones. Con mucha frecuencia se abusa de estos fármacos empleándolos en simples dispepsias, pirosis, etc. Antes de iniciar un tratamiento se debe descartar una neoplasia, cuyos síntomas se pueden enmascarar. En algunos casos y durante tratamientos prolongados, el aumento del pH puede provocar elevación de las concentraciones plasmáticas de gastrina. Esta hipergastrinemia tiene un efecto trófico sobre las células de la mucosa gástrica y pueden producir fenómenos proliferativos. Además, al aumentar el pH, disminuye la absorción de compuestos cuya absorción depende del grado de acidez gástrica. Otra característica es que en general no deben utilizarse en niños ni en mujeres embarazadas.

Los IBPs constituyen los fármacos de primera elección. Con los avances de la endoscopia se puede asegurar la curación y cual es el momento de suprimir un tratamiento antiulceroso. El descubrimiento de la etiología infecciosa producida por el *Helicobacter pylori*, y la facilidad para detectarlo, ha conducido a la erradicación del germen en un porcentaje elevado de los casos.

Los tratamientos deben individualizarse, eligiendo entre el gran número de fármacos disponibles y basándose en la respuesta de cada paciente.

Otro de los pilares del tratamiento es la recomendación al paciente de seguir una dieta sana y equilibrada, eliminando las sustancias estimulantes (muy dulces o saladas, café, picantes) y los tóxicos (alcohol o tabaco).

## REFERENCIAS

1. Raws EAJ: Role of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer. *Drugs*, 1992, 44/6:921-927.
2. Propuesta de exclusión de medicamentos de la financiación del sistema nacional de salud. <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/htm>.
3. Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2010. IT del Sistema Nacional de Salud. 2011, 35,( 4),124-128.
4. Bermejo F, Boiseda D, Gisbert JP, et al: Efecto de la erradicación de *Helicobacter pylori* sobre la recurrencia de úlcera gástrica a lo largo de 12 meses. *Med Clin*, 2000, 115/6:201-204.
5. Feldman M, Burton ME. Histamine 2-receptor antagonists. Standard therapy for acid-peptic diseases. *New Engl. Med.* 1990, 323:1672-80.
6. Rodgers PT, Brengel GR. Famotidine-associated mental status changes. *Pharmacotherapy*, 1998, 18/2:404-407.
7. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Uziel E, Levy A. The safety of H(2)-blockers use during pregnancy. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(1):81-7.
8. Katz PO: Putting Immediate-Release Proton-Pump Inhibitors into Clinical Practice: Improving Nocturnal and Control and Avoiding the Possible Complications of Excessive Acid Exposure. *Alimentary. Pharmacology & Therapeutics*, 2005,22(Supl. 3):31-38.
9. Pantoflika D, Dorta G, Ravic M, Jornod P, Blum AL. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jun 15;17(12):1507-14.
10. Bradford GS, Taylor CT: Omeprazole and vitamin B12 deficiency. *Ann Pharmacother*, 1999, 33/5:641-643.
11. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol.* 2010 May 21;16(19):2323-30.
12. Fornai M, Colucci R, Antonioli L, Awwad O, Ugolini C, Tuccori M, Fulceri F, Natale G, Basolo F, Blandizzi C. Effects of esomeprazole on healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastric ulcers in the presence of a continued NSAID treatment: Characterization of molecular mechanisms. *Pharmacol Res.* 2011 Jan;63(1):59-67. Epub 2010 Oct 20.
13. Yokoya Y, Ikeda F, Mine Y. Antibacterial activity of cefdinir and omeprazole against *Helicobacter pylori* and their inhibition on *H. pylori*-producing urease. *Kansenshogaku Zasshi.* 1993 Sep;67(9):808-15.
14. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008 Oct;64(10):935-51.
15. Are proton pump inhibitors safe during pregnancy and lactation? Evidence to date. Majithia R, Johnson DA. *Drugs.* 2012 Jan 22;72(2):171-9.
16. M. Castro-Fernández E, Lamas-Rojas M, Maraver-Zamora M.A. Pérez-Pastor Infección por *Helicobacter pylori*. pautas de tratamiento erradicador e influencia de la resistencia antibiótica, *Rev Esp Enferm Dig.* 2009, 101(11):743-56.
17. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter Pylori Study Group.* *Gut* 1997 ; 41:8-13.
18. Gisbert JP, Fernández-Bermejo M, Molina-Infante J, Pérez-Gallardo B, Prieto-Bermejo AB, Mateos-Rodríguez JM, Robledo-Andrés P, González-García G. First-line triple therapy with levofloxacin for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007, 1;26(3):495-500.
19. M. Castro-Fernández E, Lamas-Rojas M, Maraver-Zamora M.A. Pérez-Pastor Infección por *Helicobacter pylori*. pautas de tratamiento erradicador e influencia de la resistencia antibiótica, *Rev Esp Enferm Dig.* 2009 01(11):743-56.
20. Gisbert JP. Rescue Therapy for *Helicobacter pylori* Infection 2012. *Gastroenterol Res Pract.* 2012; 2012:974594. Published online 2012 February 28. doi: 10.1155/2012/974594

## POR QUÉ FUNCIONAN LAS DIETAS RICAS EN PROTEÍNAS

Las dietas ricas en proteínas son sustancias. Un estudio reciente (Duraffourd, C. et al. *Cell* 150, 377–388, 2012) propone un mecanismo que muestra que los péptidos derivados de proteínas de la dieta actúan como antagonistas de unos receptores situados en las neuronas de la pared de la vena portal (receptores MORs), y dan como resultado una señal en el cerebro que promueve la gluconeogénesis en el intestino, lo que actúa como una señal que reduce la ingesta de alimentos.

Se usaron ratas a las que se les había inactivado los nervios aferentes del intestino, y el resultado fue la ausencia de inducción de las enzimas gluconeogénicas en una dieta rica en proteínas, indicando que la comunicación intestino-cerebro está implicada en la regulación del apetito en dietas proteicas.

Las pruebas demuestran que los MORs están implicados en esa conexión, ya que aparece una sobreexpresión de éstos en el intestino delgado de humanos, al igual que en el de ratas. Por otro lado es curioso que los agonistas y antagonistas de MOR aumentan y disminuyen, respectivamente, tras la ingesta. Sin embargo, no lo hacen en ratas con la vena portal denervada.

Entonces, la pregunta es si una dieta rica en proteínas induce un antagonismo de MOR.

Las proteínas de la dieta se digieren en oligopéptidos, y la digestión proteolítica o una selección de oligopéptidos en la vena portal, incrementan la actividad de la glucosa-6-fosfatasa en el intestino.

Recientemente, se ha descubierto que los oligopéptidos o la digestión proteolítica induce la actividad de las enzimas gluconeogénicas en ratones de tipo silvestre pero no en ratones carentes de MOR. Además, a diferencia de los silvestres, los carentes de MOR no reducen su ingesta de alimento después de cambiar de una dieta enriquecida con almidón a una rica en proteínas. Por otro lado, los ratones silvestres con un antagonista de MOR reducen la ingesta de alimento en un 15%, y este efecto no ocurre con un ratón mutante deficitario de enzimas gluconeogénicas intestinales.

Así, el antagonismo de MORs intestinales por alimentos proteicos produce activación

de las vías intestino-cerebro e induce la gluconeogénesis intestinal, un proceso que subyace al hecho de que esta dieta rica en proteínas alimentarias satisfaga el apetito.

Eva Punzón Fernández  
ITH

## LA PROTEÍNA MDM4; NUEVA DIANA TERAPÉUTICA PARA EL MELANOMA

Recientemente, ha sido publicado un importante hallazgo que supone un gran avance en la comprensión y tratamiento del melanoma (*Nature Medicine*, 2012; DOI: 10.1038/nm.2863). Las vías de señalización que conducen a un melanocito a su inmortalización (conversión en célula tumoral) han sido muy estudiadas aunque de momento, no del todo comprendidas. La importante proteína supresora de tumores p53 (encargada de supervisar el estado de la célula y desencadenar señales proapoptóticas en caso que sea necesario) se encuentra mutada y su función comprometida en un número importante de tumores, en el caso del melanoma esto no es así, imposibilitando el tratamiento dirigido a recuperar su actividad. Sin embargo, el trabajo de Gembarska y colaboradores resalta el papel de la proteína MDM4 que se encarga de inhibir la función de p53 (tiene, por lo tanto, actividad oncogénica promoviendo la supervivencia de las células tumorogénicas) y que está sobreexpresada en el 65% de los melanomas humanos. La sobreexpresión de esta proteína en melanocitos de ratón aceleró la formación de melanomas agresivos y la terapia con fármacos que inhiben el complejo MDM4-p53 restauró la muerte celular dependiente de p53. Además esta terapia puede ser utilizada con quimioterápicos siendo el resultado de su combinación un efecto sinérgico en los efectos citotóxicos observados.

Este nuevo abordaje que restablece la función de p53 abre una nueva alternativa a los pacientes que no responden al tratamiento convencional o los que han adquirido una resistencia al mismo. MDM4 se convierte, por todo ello, en una prometedora diana contra la que diseñar fármacos selectivos y seguros que mejoren el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad.

Marcos Maroto  
ITH

## REVIRTIENDO LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Actualmente no existen tratamientos efectivos para la enfermedad de Huntington (EH), un trastorno neurodegenerativo hereditario en el que la expresión de la proteína huntingtina (HTT) mutada conduce a una degeneración progresiva de las funciones motora y cognitiva. La mayoría de las investigaciones con enfoques terapéuticos que tratan de suprimir la síntesis de HTT mutante se han dirigido principalmente al cuerpo estriado, la región del cerebro que es más vulnerable a la toxicidad mediada por HTT mutante, pero recientes evidencias sugieren que puede ser necesario dirigirse a múltiples regiones del cerebro para conseguir una terapia eficaz. Recientemente, Kordasiewicz y colaboradores muestran que la infusión transitoria de oligonucleótidos antisentido de cadena simple (OAS) en el sistema nervioso central de los modelos de ratón de EH conduce a una supresión generalizada de la síntesis de HTT en el cerebro, dando lugar a una mejora continuada en la función motora y comportamiento.

Usando OAS que comprenden un oligonucleótido 20-ero fosforotioato modificado que es complementario al ARNm de la HTT humana, los autores primero demostraron que la infusión de estos OAS durante 2 semanas en el ventrículo lateral derecho del ratón BACHD, modelo de EH, suprimió la expresión de HTT mutante de forma dosis-dependiente hasta 12 semanas después del tratamiento. Por otra parte, los OAS se distribuyeron a las neuronas de la mayoría de las regiones del cerebro, incluyendo la corteza frontal, el cuerpo estriado, el tálamo, mesencéfalo, tronco cerebral y cerebelo.

A continuación, investigaron los efectos de este régimen de tratamiento en los ratones YAC128 y BACHD, modelos de EH. En los dos modelos el tratamiento con OAS dio lugar a mejoras en la actividad motora y en la coordinación, y conductas como la hipoactividad y la ansiedad fueron mejoradas hasta niveles similares a ratones de tipo salvaje (no transgénicos). En particular, para los ratones BACHD (que fueron controlados durante 6 meses más que a los YAC128), los déficits motores fueron mejorados hasta los 15 meses de edad, lo que supone 9 meses después del fin del tratamiento y más de 5 meses después de que los niveles de expresión de HTT mutante volvieran a los niveles previos al tratamiento. Esto indica que los efectos beneficiosos de la infusión de OAS sobre los síntomas motores duran más que los efectos de la supresión de HTT. Es importante destacar que cuando los niveles de HTT normal se redujeron en un 75% en ratones no transgénicos no se observaron cambios en la función motora, lo que demuestra que la supresión de HTT normal provocada por los OAS es bien tolerada.

Por último, la infusión intratecal en monos Rhesus durante 21 días de un OAS que es complementario a las HTT de mono Rhesus y humana mostró que los OAS fueron distribuidos a las neuronas de regiones cerebrales más periventriculares y laterales. La expresión de HTT fue suprimida de manera significativa inmediatamente después de la infusión y se mantuvo suprimida durante 4 semanas después de finalizar el tratamiento.

Los autores sugieren que este es un enfoque clínicamente viable para el tratamiento de la EH, ya que una disminución transitoria en la síntesis de HTT podría conducir a un efecto de larga duración en los pacientes.

Enrique Calvo Gallardo  
ITH

## HACIA UN DISEÑO VERDADERAMENTE RACIONAL DE FÁRMACOS MULTIDIANA

O de fármacos “sucios”, si se es un escéptico de estos abordajes. La comunidad científica dedicada a la I+D de fármacos antineoplásicos, antiinfecciosos o contra enfermedades neurodegenerativas sigue debatiendo si los fármacos capaces de actuar sobre varias dianas son mejores que aquellos que solo lo hacen de forma selectiva, y generalmente más potente, sobre una; o si es mejor la terapia de combinación de dos fármacos selectivos que la administración de uno solo multipotente. La discusión no va a terminar (afortunadamente, así es como suele avanzar la ciencia) pero existen avances científicos en la línea de solventar los defectos encontrados en las terapias multidiana.

Tal es el caso del trabajo publicado hace unos meses en *Nature* (*Nature* 486, 80-85, 2012), que hace unos días el director de esta revista puso en mi mesa y me pidió que resumiera para reseñarlo en AFT. Lo primero que me sorprendió es ver donde estaba publicado. Son muy escasos los artículos de Química Médica y Cribado Farmacológico publicados en la más famosa revista científica del mundo. Hace ya algún tiempo, escribí por una red social a la revista *Nature Chemistry*: “*You scarcely publish papers about MedChem topics. Why?*”. A lo que me contestaron: “*We can only publish from what we have submitted to us. We don't get much... is there all that much more in JACS/ANgew?*”. Vamos, que ellos no tienen la culpa si nadie se los envía, comparándome con lo que tampoco aparece en dos revistas de gran prestigio de química. Sin embargo, cuando terminé de leer el artículo del que voy a hablar, no solo comprendí por qué aparecía en la revista insignia *Nature*, sino también qué es lo que debemos hacer los químicos médicos para poder tener trabajos de esta calidad e impacto.

Los investigadores dirigidos por Arvin C. Dar, de la Universidad de California en San Francisco y Tirtha K. Das, del Hospital Monte Sinaí de Nueva York, trabajan en el desarrollo de nuevos inhibidores de enzimas tirosina cinasa para el tratamiento de varios tipos de cáncer, entre los que se encuentra la neoplasia endocrina múltiple del tipo 2, causante de varios tipos de carcinomas que afectan a glándulas endocrinas.

Para este tipo de cáncer existen varios inhibidores de tirosina cinasa en clínica, como puede ser el sorafenib. Sin embargo, la existencia de gran cantidad de enzimas tirosina cinasa implicadas en rutas fisiológicas impide que el tratamiento con estos fármacos carezca de efectos secundarios no deseados. No solo eso, sino que el oncogén mutante implicado, el receptor acoplado a tirosina cinasa RET, actúa directamente sobre una cascada de enzimas tirosina cinasa implicadas en la red de señalización celular, tanto en proliferación del cáncer como en rutas no patogénicas. Para solventar estos problemas, los autores de este trabajo diseñaron un complejo protocolo de cribado de decenas de compuestos análogos de adenosina sobre una pléyade de enzimas tirosina cinasa, con un modelo *in vivo* fácil de interpretar y asistiéndose de métodos computacionales de modelización molecular, con el fin de llevar a cabo estudios de las relaciones estructura-actividad encontradas y predecir la actividad de potenciales derivados.

Merece especial atención el modelo *in vivo* utilizado, la mosca *Drosophila*, que permite la observación de la proliferación del tumor en tejido epitelial de ala, ojos y patas, a la vez que la evaluación de la viabilidad de los individuos expuestos tanto a la mutación pro-oncogénica, como a los fármacos estudiados. Así, la caracterización del perfil antineoplásico de los compuestos se basa tanto en la reducción de estructuras aberrantes como en la supervivencia de las moscas, monitorizando su paso desde el estadio embrionario hasta el de adulto, pasando por las formas larva y pupa. A modo de ejemplo, el fármaco cabeza de serie, sorafenib, fue capaz de rescatar varios animales en la edad adulta, pero no incrementó la proporción de moscas que llegaron al estado de pupa, lo que indicaba que el sorafenib presentaba algo de eficacia, a la par que toxicidad en las dosis óptimas. Por tanto, hay que subrayar como uno de los puntos destacados del trabajo que permite una evaluación *in vivo* del índice terapéutico de forma rápida y precisa.

A partir del mejor de los derivados primeramente sintetizados, AD57, se optimizó la estructura para potenciar la eficacia antitumoral y reducir la toxicidad. Se llevaron a cabo experimentos *in vitro* para comprobar la inhibición de las diferentes familias de

enzimas cinasas por varios miembros de la familia de compuestos, haciendo hincapié en aquellas que son reclutadas por el receptor acoplado a proteína tirosina cinasa RET. Es este punto el más destacado de trabajo, ya que significa lo que se ha venido a denominar la validación de la diana.

En los textos más prestigiosos dedicados a la I+D de fármacos, la validación de la diana aparece como el primer paso para una correcta investigación. Se debe demostrar qué receptor, enzima u otras proteínas son necesarias para mitigar cierto proceso patológico, sin afectar a otras rutas fisiológicas. En el caso de la intervención sobre la red de señalización celular regulado por enzimas cinasas, este proceso es mucho más prioritario, teniendo en cuenta la complejidad de las ubicuas implicaciones de estas enzimas. Por tanto, sabiendo como inhibe cada compuesto las enzimas tirosina cinasas activadas por RET y en qué resulta su administración a cada individuo (supervivencia, actividad antitumoral, toxicidad...), se pudo diseñar un esquema predictivo de qué enzimas habría que inhibir para aumentar la eficacia de los fármacos (dianas) así como qué enzimas habría que evitar su inhibición para evitar la aparición de fenómenos de toxicidad (antidianas).

Con este esquema y con la ayuda de técnicas computacionales para ayudar a diseñar inhibidores más potentes, se optimizó la estructura del compuesto líder, lo que llevó a la síntesis de AD80 y AD81 con mejor índice terapéutico (mayor eficacia, toxicidad a dosis mucho más elevadas), siendo confirmada su actividad en cultivos de células cancerígenas humanas.

En resumen, este artículo de investigación viene a defender la estrategia multidiana para ciertos tipos de patologías. Pero también lleva implícita una crítica, en cuanto que no es posible llevar a buen término un estudio de I+D de fármacos si no se define precisamente qué ruta metabólica queremos afectar y cuales no, demostrando que la intervención farmacológica sobre unas dianas y no sobre otras, conlleva el beneficio que se busca. Deberíamos empezar por preguntarnos si la batería de modelos experimentales que estos autores nos presentan, con cultivos de líneas cancerígenas humanas, modelos transgénicos *in vivo* que expresan oncogenes humanos, entre otros, aparece en muchos otros artículos de investigación sobre fármacos multidiana. Desafortunadamente, no es así. Y todo ello asistido, que no cautivado, por una correcta utilización de las técnicas computacionales.

Cristóbal de los Ríos Salgado  
ITH

## *Los antibióticos son de escasa utilidad en la sinusitis aguda*

La mayor parte de los síntomas de sinusitis aguda se resuelven con la misma rapidez sin antibióticos que con antibióticos, según los resultados de un estudio publicado recientemente en *Journal of the American Medical Association* (JAMA 2012; 307: 685-92). Se trata de un estudio aleatorizado que incluyó 166 pacientes adultos de 10 consultas de atención primaria, diagnosticados de rinosinusitis bacteriana aguda de acuerdo a los criterios del Centers for Disease Control and Prevention, y con síntomas moderados, graves o muy graves. Se evaluó la mejoría de la calidad de vida de pacientes que recibieron un esquema de amoxicilina (500 mg cada 8 h) durante 10 días frente a pacientes que recibieron placebo. Todos los participantes en el estudio recibieron tratamiento sintomático durante 5 a 7 días, a menos que su médico considerase que había contraindicaciones para estos tratamientos.

Para evaluar la calidad de vida se utilizó la Prueba de Resultados Signonasaes-16 (SNOT-16) modificada para cuantificar la gravedad y la frecuencia de 16 síntomas sinusales. Los aspectos valorados mediante comprendieron síntomas físicos como rinorrea, tos y sensación de taponamiento en el oído, al igual que factores relacionados con la calidad de vida, tales como dificultades para dormir, problemas para concentrarse y disminución de la productividad. El cambio medio de las calificaciones en SNOT-16 para la calidad de vida fue similar en los dos grupos en el día 3 y en el día 10, aunque fue un poco mejor con amoxicilina en el día 7. Tampoco hubo diferencias en la mejora de los síntomas en el día 3 (37% para el grupo con amoxicilina frente a 34% para el grupo de control) o en el día 10 (78% para el grupo con amoxicilina frente a 80% para el grupo de control), pero un mayor número de pacientes del grupo con amoxicilina comunicó mejoría sintomática en el día 7 (74% para el grupo con amoxicilina frente a 56% para el grupo de control;  $p = 0,02$ ).

Teniendo en cuenta el riesgo para la salud pública que plantea la resistencia creciente a los antibióticos, se necesitan datos contundentes que indiquen el alivio de los síntomas para justificar la prescripción de antibióticos en esta enfermedad que por lo general cede de forma espontánea. No obstante, es posible que esta falta de eficacia se explique porque los microorganismos causantes de la infección fuesen re-

sistentes al antibiótico, por lo que se deberían realizar ensayos clínicos con otros agentes antimicrobianos. Estos resultados no son extrapolables a los pacientes con síntomas indicativos de complicaciones importantes que fueron excluidos de este estudio y posiblemente necesitan una estrategia de tratamiento diferente.

Dolores OCHOA MAZARRO ❖

## *Más del 70% de las mujeres diagnosticadas de osteoporosis incumple el tratamiento*

La osteoporosis es una enfermedad crónica, progresiva y silenciosa, puesto que sólo da la cara cuando se produce una fractura. Afecta principalmente a las mujeres, ya que con la llegada de la menopausia tiene lugar una mayor pérdida de masa ósea. De hecho, la pérdida de densidad ósea es de 0,5-1% cada año. Así, una de cada dos mujeres mayores de 50 años puede sufrir una fractura ósea como consecuencia de la osteoporosis y una de cada tres con más de 80 años sufrirá una fractura de cadera. Presenta una alta prevalencia, debido fundamentalmente al progresivo envejecimiento de la población. En España, dos millones y medio de mujeres la padecen. Más de la mitad de las mujeres que reciben tratamiento farmacológico contra la osteoporosis tienen menos de 65 años, y más del 70% de ellas lo abandonan antes de los cuatro años. Estos datos se han obtenido en un estudio realizado en Murcia en el que han participado 199 mujeres en edad menopáusica, y cuyos resultados se han presentado en el 32º Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). Apenas el 6% de las personas estudiadas completó el tratamiento farmacológico para la osteoporosis, que suele durar al menos unos cuatro años, y casi la mitad de las que lo dejan lo reiniciaron de nuevo. El tratamiento de calcio es el que se abandona más rápidamente, y, cuanto más joven es la paciente, antes lo hacen. Las medidas preventivas están enfocadas a mejorar la salud en general, mediante una dieta adecuada con la correcta ingesta de calcio, la realización de ejercicio físico y sobre todo, la eliminación de hábitos tóxicos.

Francisco ABAD SANTOS ❖

# Hazte socio de la SEF

## SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

*Sociedad Española de Farmacología*

### DATOS PERSONALES

NOMBRE

DOMICILIO

POBLACIÓN

CÓDIGO POSTAL

TELÉFONO

CORREO-E

FIRMA

FECHA

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

### BANCO O CAJA DE AHORROS

ENTIDAD	OFICINA	D.C.	Nº CUENTA
AGENCIA		CALLE	
Nº	C.P.	POBLACIÓN	
PROVINCIA		TITULAR DE LA CUENTA	
DNI			

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

NOMBRE

FIRMADO

FECHA

### CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

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

Cuotas anuales:

Socio:.....40 Euros

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

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

*la SEF informa*

**LA SEF INFORMA**



## Sociedad Española de Farmacología

**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA**

C/ Girona nº 52, pral. 2ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

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

<http://www.socesfar.com>

### Socios Corporativos

FARMAINDUSTRIA · LABORATORIOS ALMIRALL · AMGEN ·  
BIOIBERICA · ESTEVE · FARMAINDUSTRIA · GRUPO FERRER ·  
INNOVACIÓN IPSEN · MSD · LILLY · LABORATORIOS ROVI

## La SEF trae a los médicos de la Sociedad una suscripción gratuita a iDoctus

A primeros de año alcanzamos un acuerdo con iDoctus en virtud del cual todos los médicos socios de SEF podrán disfrutar de la aplicación iDoctus de forma gratuita (móvil y web).

iDoctus es una **aplicación innovadora** en España, de gran valor para los médicos.

Integra un servicio de **actualización científica** con resúmenes de más de 160 revistas de las de mayor factor de impacto, información sobre medicamentos (dosis, indicaciones...) y patologías y un comprobador de interacciones. También tiene calculadoras médicas y una plataforma de colaboración.

Todo ello accesible desde cualquier lugar, incluso cuando no hay cobertura móvil, y basado en fuentes editoriales de reconocido prestigio, como el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y Elsevier.

En Estados Unidos estas herramientas son de uso rutinario para más del 60% de los médicos en ejercicio. Se han convertido en un instrumento esencial en la práctica clínica diaria, debido a su capacidad para evitar errores y para ayudar a la toma de decisiones. Un 57% de los médicos la utiliza diariamente y un 50% lo hace en presencia del paciente.

En SEF pensamos que esta herramienta podía ser de gran utilidad y estamos muy satisfechos de ser pioneros en España en su utilización por parte de nuestros asociados médicos (ya que la aplicación de momento sólo es para médicos). Estoy segura de que este acuerdo facilitará la siempre difícil y retadora actividad diaria del médico farmacólogo.

Ya puedes descargar la aplicación móvil desde el **Apple AppStore** o entrar en la **web iDoctus (www.idoactus.com)**. La aplicación móvil es compatible con iPhone/iPad. En los próximos meses, estará disponible también la versión Android. Para acceder a la suscripción anual como médico miembro de SEF, debes introducir el código de **esponsorización "SEF-2012"** en la página de registro.





## La Comisión de Jóvenes Investigadores informa...

Queridos socios de la Sociedad Española de Farmacología,

Con estas líneas comenzamos una sección en la revista donde los jóvenes miembros de la SEF podremos expresarnos y comunicarnos. Por ello queremos dar nuestro más sincero agradecimiento al equipo editorial que nos ha acogido con los brazos abiertos.

El pasado 19 de Julio, los jóvenes farmacólogos tuvimos la oportunidad de conocernos en la 1ª Reunión de Jóvenes Investigadores en Farmacología celebrada dentro del 6th European Congress of Pharmacology EPHAR2012, que tuvo lugar en Granada y que supuso la primera actividad oficial de la Comisión de Jóvenes Investigadores (CJI) de nuestra sociedad. Esta comisión fue previamente creada con el objetivo de involucrar a los jóvenes en las actividades relacionadas con la SEF. Gracias al apoyo de nuestra presidenta M. Teresa Tejerina y de la Junta directiva, así como del trabajo de los miembros de la comisión, hemos podido definir nuestras bases y objetivos, así como llevar a cabo las primeras acciones por y para los Jóvenes Investigadores en Farmacología.



1ª Reunión de Jóvenes Investigadores en Farmacología (Granada, 19 de Julio de 2012)

En dicha reunión tuvimos la oportunidad de presentar los principios por los que se va a regir la CJI. Todas nuestras actividades se basarán en lo que hemos definido como los tres objetivos de la comisión: **Asesorar** al joven investigador, favorecer la **participación** de los jóvenes en nuestra sociedad e impulsar la **comunicación y difusión** de nuestra sociedad entre los jóvenes investigadores.

Para ello disponemos de cinco miembros, todos ellos socios jóvenes de la SEF, con diferente experiencia pre- y post-doctoral, en la investigación pública y/o privada, y en diferentes etapas de la carrera académica. Desde aquí, queremos recordaros que estamos a vuestra entera disposición y animaros a realizar las consultas que consideréis. Además de contar con la participación de Maite Tejerina, presidenta de la SEF, y de Pilar D'Ocon, representante de la Junta directiva, los miembros de la CJI somos:



**Eduardo Oliver** (Coordinador)  
Investigador Postdoctoral  
(Imperial College London)  
[eduolpe@gmail.com](mailto:eduolpe@gmail.com)



**Miguel Perez-Aso** (Secretario)  
Investigador Postdoctoral  
(New York University)  
[mperezaso@gmail.com](mailto:mperezaso@gmail.com)



**Mónica Comalada**

Investigadora Ramón y Cajal (Institut de Recerca Biomédica de Barcelona)

[mcomalada@hotmail.com](mailto:mcomalada@hotmail.com)



**Ana Cárdeno**

Investigadora pre-doctoral (Universidad de Sevilla)

[anacardeno@hotmail.com](mailto:anacardeno@hotmail.com)



**Nuria Rivas**

Dra. en Farmacia. Consultora en proyectos de investigación clínicos y pre-clínicos (Telstar)

[nuria.m.rivas@googlemail.com](mailto:nuria.m.rivas@googlemail.com)

Por otro lado, y como propusimos en la pasada reunión, para conseguir una representación más cercana hemos creado el Grupo de Representantes que, coordinado desde la CJI, está formado por un socio joven de la SEF de cada provincia y/o Universidad española. Los representantes se encargan de transmitir las actividades de la SEF y de la CJI entre los miembros jóvenes de los respectivos departamentos, sirviendo de hilo conductor para favorecer la comunicación entre el socio, la CJI y la Junta directiva. Además, los representantes introducen la SEF a los recién llegados y sirven de anfitriones en eventos o actividades promovidas en su zona. Si te atrae esta idea, o crees que tu experiencia puede ser útil a los demás socios, te animamos a unirse al **Grupo de Representantes** (escribiéndonos a [JovenesSEF@gmail.com](mailto:JovenesSEF@gmail.com)), que rápidamente está creciendo y actualmente está compuesto por:

<b>Barcelona</b>	<u>Francesc Jiménez-Altayo</u> , Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia, Facultat de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona; <a href="mailto:francesc.jimenez@uab.cat">francesc.jimenez@uab.cat</a>
<b>Granada</b>	<u>Manuel Gómez-Guzmán</u> , Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada; <a href="mailto:mgguzman@ugr.es">mgguzman@ugr.es</a>
<b>Madrid</b>	<u>Jorge Navarro-Dorado</u> , Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid; <a href="mailto:jorgend@med.ucm.es">jorgend@med.ucm.es</a>
<b>Málaga</b>	<u>Jose Julio Reyes de la Vega</u> , Departamento de Farmacología y Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga; <a href="mailto:reyesdelavega@gmail.com">reyesdelavega@gmail.com</a>
<b>Murcia</b>	<u>Javier Navarro-Zaragoza</u> , Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia; <a href="mailto:jnavarrozaragoza@um.es">jnavarrozaragoza@um.es</a>
<b>Sevilla</b>	<u>Sergio Montserrat-de la Paz</u> , Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla-CSIC; <a href="mailto:delapaz@us.es">delapaz@us.es</a>
<b>Valencia</b>	<u>Fermí Josep Montó</u> , Departament de Farmacologia, Facultat de Farmacia, Universitat de Valencia); <a href="mailto:fermi.monto@uv.es">fermi.monto@uv.es</a>

A través de las redes sociales estamos funcionando como motor de difusión de noticias de interés para los socios. La sociedad dispone de páginas

oficiales en facebook y twitter donde todos los socios pueden acceder a noticias relacionadas con la SEF: información sobre congresos de interés, actualización de los eventos en los que la sociedad participa, publicaciones de la sociedad, etc. Más concretamente y dirigido a los jóvenes de la SEF, los Jóvenes Investigadores en Farmacología también disponemos de nuestras páginas propias con acceso a las últimas convocatorias de becas públicas y privadas, ofertas de trabajo, eventos de interés, noticias de la comisión, etc... y donde además te invitamos a publicar aquello que consideres relevante para el resto de socios. Únete a nuestras páginas en los siguientes enlaces:



[www.facebook.com/socesfar](http://www.facebook.com/socesfar)



[twitter.com/socesfar](https://twitter.com/socesfar)



[www.facebook.com/jovenessef](http://www.facebook.com/jovenessef)



[twitter.com/jovenessef](https://twitter.com/jovenessef)

Desde la CJI queremos servir de punto de orientación y apoyo a los jóvenes, así en el próximo **XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Farmacología**, que se celebrará en San Pedro del Pinatar (Murcia) en Septiembre de 2013, impartiremos una sesión organizada por y para los jóvenes de la SEF, titulada *“Orientación hacia la carrera académica y otras salidas del joven doctor”*, donde esperamos contar con la participación de varios ponentes con experiencia no sólo en la carrera académica del investigador, sino también en investigación en la industria y otras salidas laborales, para las cuales el título de doctor supone una clara ventaja, necesaria en los tiempos que corren. Si crees que tu experiencia puede ser útil y desearías participar como ponente, haznos llegar tu propuesta y/o sugerencias a [JovenesSEF@gmail.com](mailto:JovenesSEF@gmail.com).

En cuanto a la sección en la revista que aquí comenzamos, pretendemos que sirva de foro donde cualquiera de los socios jóvenes que componen nuestra sociedad, puedan expresar sus opiniones con respecto a la situación actual de la ciencia, la relación ciencia-joven investigador en España, la experiencia en otros países y además, sirva de plataforma divulgativa de investigaciones lideradas por jóvenes, así como punto de información sobre cursos, eventos o cualquier otra noticia que pueda ser de interés para todos nosotros.



**Miembros de la comisión durante el coctel de bienvenida del congreso EPHAR de Granada**

Por último, felicitar al grupo de Granada por su labor durante el pasado congreso donde, además de ciencia excelente, pudimos también disfrutar de eventos sociales donde conversar más informal y relajadamente. Tan solo me queda daros las gracias a todos por vuestra gran acogida y animaros a participar con nosotros en esta nueva e ilusionante iniciativa.

Un fuerte abrazo en nombre de la comisión,

### **Eduardo Oliver**

Doctor en Farmacia. Investigador Postdoctoral en el Departamento de Medicina Experimental del Imperial College London. Coordinador de la Comisión de Jóvenes Investigadores.

## ...los Jóvenes Investigadores opinan

### EL CAMINO A LA EXCELENCIA INVESTIGADORA I: Los primeros pasos del 'Pre-doc'

A veces, no demasiadas y desde luego no todas las que necesitaríamos, cuando terminas un experimento y no te sientes capaz de empezar la penúltima discusión que tienes pendiente te planteas, ¿qué significa esto de la carrera investigadora?, ¿estaré dando los pasos correctos para alcanzar eso de lo que tanto he oído hablar llamado "Excelencia Investigadora"? tenemos proyectos de excelencia, campus universitarios con mención de excelencia... pero que pasa con cada uno de nosotros ¿llegaremos a alcanzar ese nivel o nos tocará ser uno de tantos jóvenes investigadores que se quedan el camino?

Primero fuimos alumnos, y cumplimos; sacamos notas aceptables y con nuestro título bajo el brazo nos presentamos ante nuestro futuro director de tesis (el cual sí poseía o al menos creía poseer la excelencia). ¡Qué bonito momento, un mundo nuevo se abría ante nosotros! Entonces empieza un lento despertar, un poco desorientado, te enfrentas al papeleo que supone solicitar una beca pre-doctoral, y que a partir de ese momento será una constante en tu vida. Por fin envías la solicitud y una tranquilidad momentánea te invade, suele durar sólo durante aquella tarde; te levantas al día siguiente dando la bienvenida a la incertidumbre que acompaña la espera de la resolución, tampoco este sentimiento volverá a abandonarte, te quedan muchas solicitudes por delante...

Prueba superada, no sólo eres doctorando sino que además ¡te pagan! Primer año de tesis, lo pasas totalmente enfrascado en tus experimentos, el

segundo año ya le vas cogiendo el gustillo, van saliendo cosas, descubres el maravilloso mundo de los congresos, publicas si eres afortunado... Y llega el tercer año, ahora eres un doctorando con CONCIENCIA INVESTIGADORA, una conciencia que te conduce hacia una vorágine donde se mezcla la presión por publicar, el "¡Ay dios mío que inglés más malo tengo!" con "me tengo que centrar en hacer méritos para un futuro postdoc" y por su puesto ya has recorrido gran parte del camino hasta la tesis, así que no olvides ir por delante, tu director te mirará expectante esperando escuchar las mil ideas que has sacado de los muchos artículos que sueles leer. Pero bueno, llega el último año... y todo el mundo parece preocuparse por ti, ¿estás escribiendo? ¿Tienes pensado algo para cuando termines?... Al final vuelves a cumplir, ya eres DOCTOR, y vuelves a la sensación de tranquilidad, incluso satisfacción por el trabajo realizado y, tal como pasó el primer día cuando entregaste la solicitud de beca, vuelve la incertidumbre.

Hasta aquí puedo contaros, basándome en mi corta experiencia, porque aunque la carrera investigadora, la cual yo clasificaría como una carrera de fondo, esté teóricamente muy clara (formación pre-doctoral, formación postdoctoral y consolidación) puedo aseguraros que no será una línea recta, encontrareis pruebas que superar, variables que se escapen de vuestro control, pero lo que no podemos olvidar es que aunque no lo parezca son cada una de nuestras decisiones las que nos conducen o no hasta la excelencia (sin olvidar el factor suerte) desde el día que te preparas para buscar un director de tesis, pasando por la selección de estancias, proyectos en los que colaboras... hasta cuanto estar dispuesto a dar de ti mismo.

Pero seamos positivos y quedémonos con que aunque nunca lleguemos a la excelencia científica, cada paso nos enriquece como profesionales, y al menos en mi caso esta profesión me ha ayudado a desarrollar excelentes cualidades como paciencia, capacidad de resolver problemas inesperados, trabajo en equipo y compañerismo, porque aunque cada uno consiga una medalla diferente, la mayor parte de las veces esto es una carrera por equipos.

En próximos números mis compañeros os hablarán con más detalle de las siguientes etapas, de los distintos pasos a seguir desde las primeras estancias post-doctorales hasta la ansiada consolidación... Un camino lleno de tormentos, decepciones, pero también alegrías.

¡Mucha suerte a todos en vuestro "camino a la excelencia"!

### **Ana Cárdeno**

Investigadora pre-doctoral en el Departamento de Farmacia de la Universidad de Sevilla. Comisión de Jóvenes Investigadores.

*\*Si quieres participar en ésta sección, escribiendo un artículo de opinión sobre un tema de interés general para los jóvenes, ponte en contacto con nosotros o con tu representante.*

# XXXIII CONGRESO DE LA SEF

## PREMIO JOVEN INVESTIGADOR

### *Papel de la esfingomielinasa en los efectos de la hipoxia en las arterias pulmonares.*

*Laura Moreno*

#### **1. PAPEL FISIOLÓGICO DE LA VASOCONSTRICCIÓN PULMONAR HIPÓXICA (VPH)**

La vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH) es un mecanismo fisiológico protector que redistribuye el flujo pulmonar de las áreas pobremente ventiladas a zonas mejor ventiladas, lo que permite mantener una oxigenación adecuada. Se trata de un mecanismo específico del territorio pulmonar, puesto que la circulación pulmonar responde a la hipoxia con incremento de la presión en la arteria pulmonar y aumento de las resistencias vasculares, mientras que la circulación sistémica responde con vasodilatación para asegurar un adecuado aporte de oxígeno a las zonas irrigadas<sup>1-4</sup>. Por otro lado, alteraciones en la homeostasis del oxígeno desempeñan un papel crucial en la fisiopatología de numerosas enfermedades pulmonares. Así, la hipoxia alveolar generalizada produce VPH del lecho vascular pulmonar y, por lo tanto, hipertensión pulmonar. Por el contrario, el fracaso de la VPH es a menudo un determinante crítico de la hipoxemia presente en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

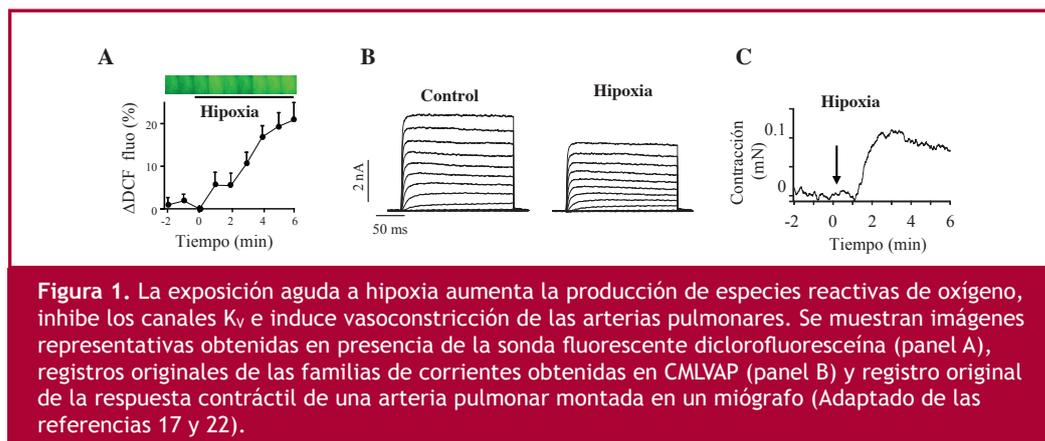
Desde su descubrimiento en 1946 por von Euler y Liljestrand, la identificación del mecanismo por el cual la hipoxia alveolar induce vasoconstricción pulmonar ha centrado la atención de numerosos investigadores. Aunque durante los últimos 20 años se ha demostrado que la hipoxia ejerce una acción directa en las células de músculo liso vascular de las arterias pulmonares, tanto el sensor a los cambios de oxígeno como los mecanismos de transducción de la señal responsables de la VPH no han sido todavía dilucidados en su totalidad. La teoría más aceptada (teoría redox) actualmente propone la acción coordinada de un sensor de oxígeno que inicia una vía de señalización que modularía la actividad de proteínas efectoras<sup>4</sup>.

#### **2. PAPEL DE LA HIPOXIA EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR**

El término hipertensión pulmonar (HP) agrupa a un conjunto heterogéneo de enfermedades que tienen en común una elevación mantenida de la presión arterial pulmonar y que se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad, como consecuencia del fracaso de la compensación del ventrículo derecho a este aumento de la poscarga<sup>5</sup>. El pronóstico es extremadamente pobre, con una supervivencia media de 2,8 años tras el diagnóstico y sin cura conocida excepto el trasplante. Aunque en los últimos años se han introducido nuevos fármacos que han aumentado la esperanza y la calidad de vida de estos pacientes, la mayoría presentan una eficacia limitada con importantes efectos secundarios. Entre los mecanismos que contribuyen al desarrollo de la HP, se ha propuesto que la vasoconstricción, el remodelado de las arterias pulmonares y los procesos trombóticos contribuyen al aumento de la resistencia vascular de las arterias pulmonares. La VPH es un determinante clave en el desarrollo de la HP secundaria a enfermedades pulmonares asociadas con la hipoxia como la altitud, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o la enfermedad pulmonar intersticial. Sin embargo, las respuestas vasoconstrictoras a la hipoxia muestran una gran variabilidad entre los pacientes. Por ejemplo, un gran número de pacientes con EPOC tan sólo presentan modestos incrementos en la presión arterial pulmonar mientras que otros desarrollan una elevada HP que se asocia con un peor pronóstico en este grupo de pacientes<sup>6,7</sup>. La HP es asimismo frecuente en las unidades de cuidados intensivos. De hecho, el desarrollo de HP en estos pacientes tiene una gran relevancia clínica puesto que se asocia con un aumento de la mortalidad en una gran variedad de patologías, incluyendo la sepsis, SDRA, el embolismo pulmonar o diversas complicaciones postoperatorias<sup>8,9</sup>.

---

*Dr. Laura Moreno.  
Departamento de  
Farmacología. Facultad de Medicina.  
Universidad Complutense de Madrid.  
28040, Madrid. E-mail: lmorenog@med.ucm.es*



La exposición crónica a hipoxia induce además profundos cambios tanto en el endotelio como en la capa media de las arterias pulmonares que se traducen en alteraciones de la función endotelial, aumento de la permeabilidad vascular, alteraciones en los niveles de mediadores vasoactivos y de la VPH, trombosis microvascular y, con el tiempo, remodelado vascular<sup>10-14</sup>.

### 3. PAPEL DE LOS ESFINGOLÍPIDOS EN LA VASOCONSTRICCIÓN PULMONAR HIPÓXICA.

En los últimos años, nuestro grupo había estudiado los mecanismos implicados en la vasoconstricción pulmonar inducida por el tromboxano A2 (TXA2) y la serotonina (5-HT), que junto con la endotelina-1 y la hipoxia, son los principales factores vasoconstrictores asociados a diversas formas de HP. Más concretamente, nuestro interés se había centrado en la posible modulación que estos factores vasoactivos pudieran ejercer sobre los canales de potasio voltaje dependientes ( $K_V$ ), de enorme interés a nivel pulmonar tanto desde el punto de vista fisiológico como patológico. En concreto, nuestro grupo había demostrado que la proteína quinasa C (PKC)  $\zeta$  está implicada en la inhibición de los canales  $K_V$  y la vasoconstricción pulmonar inducida por el análogo del TXA2 U46619<sup>15</sup>. Mediante la utilización de ratones genéticamente deficientes, confirmamos el papel de PKC  $\zeta$  así como de su proteína adaptadora p62 en los efectos del TXA2<sup>16</sup>.

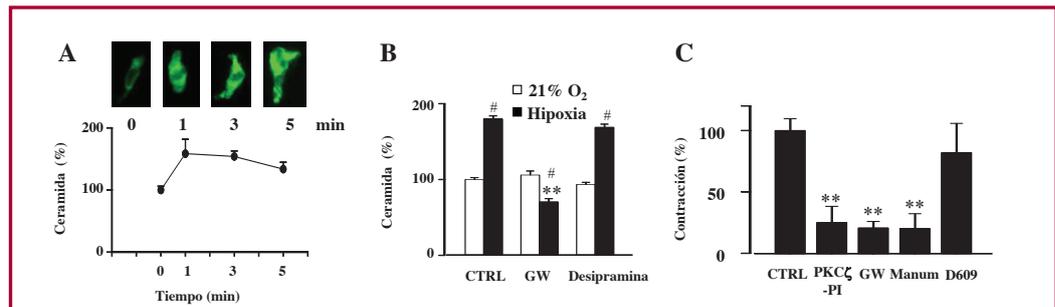
Otros autores habían demostrado previamente que diferentes inhibidores no selectivos de PKC eran capaces de inhibir la VPH en pulmones aislados perfundidos<sup>4</sup>. En base a estas evidencias, nos planteamos la posibi-

lidad de que la PKC $\zeta$  desempeñara también un papel fundamental en la vasoconstricción pulmonar inducida por la hipoxia.

Para llevar a cabo nuestros experimentos registramos la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) mediante sondas fluorescentes (dihidroetidio y diclorofluoresceína), la corriente  $K_V$  en miocitos de arteria pulmonar utilizando la técnica del parche de membrana (patch-clamp) y la contracción isométrica de arterias pulmonares de resistencia de rata en miógrafos de alambres<sup>16,17</sup>.

La exposición aguda a hipoxia (3-4% de  $O_2$ ) aumentó la producción de ERO, inhibió los canales  $K_V$  en células de músculo liso vascular de arterias pulmonares (CMLVAP) y contrajo las arterias pulmonares de resistencia (Figura 1). En ausencia de otros agentes vasoconstrictores, la respuesta contráctil inducida por la hipoxia era rápida, mantenida y reproducible. La magnitud de dicha respuesta ( $0.08 \pm 0.01$  mN) representaba aproximadamente el 20% de la respuesta máxima inducida por el análogo del TXA2 U46619. De acuerdo con nuestra hipótesis inicial, la inhibición de PKC $\zeta$  mediante un péptido pseudosustrato inhibidor de PKC $\zeta$  (PKC $\zeta$ -PI) redujo de forma marcada tanto el aumento en la producción intracelular de ERO, como la inhibición de los canales  $K_V$  o la contracción inducida por la hipoxia (Figura 2).

Uno de los activadores endógenos mejor caracterizados de PKC $\zeta$  es el esfingolípido ceramida<sup>18</sup>. Los esfingolípidos son componentes esenciales de la membrana plasmática de todas las células eucariotas que están centrando un interés creciente por su capacidad para regular la dinámica de las membranas biológicas, donde participan en la formación de microdominios especializados



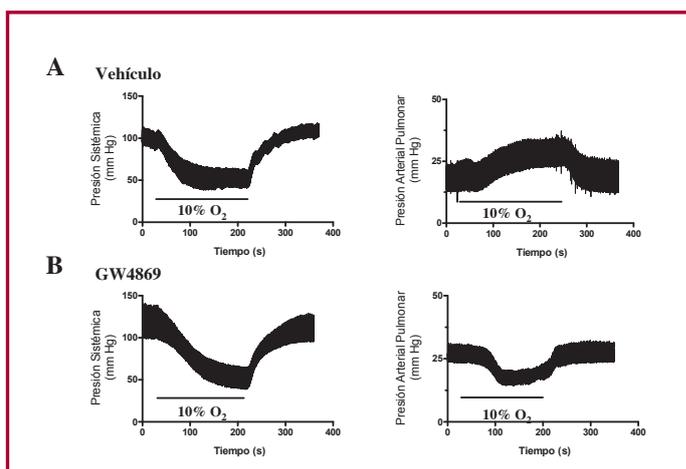
**Figura 2.** La hipoxia aumenta la producción de ceramida a través de la activación de la SMasa neutra. (A) Contenido de ceramida determinado mediante inmunomarcaje de CMLVAP con un anticuerpo monoclonal anti-ceramida. Se muestran imágenes representativas obtenidas tras la exposición a hipoxia durante 1, 3 o 5 min. (B) Efectos de los inhibidores de SMasa neutra GW4869 (GW) y de SMasa ácida desipramina sobre la producción de ceramida inducida por la hipoxia (3 min). (C) Efectos del péptido inhibidor de PKCζ (PKC ζ-PI), de los inhibidores de SMasa neutra GW4869 y manumicina (Man) y del inhibidor de SMasa ácida D609. Adaptado de referencia 22.

de la membrana llamados balsas lipídicas o "lipid rafts", y por su cada vez más reconocido papel como segundos mensajeros en la transducción de señales intracelulares que regulan un gran número de procesos fisiológicos fundamentales como el crecimiento, la diferenciación y la muerte celular<sup>19,20</sup>. De hecho, durante los últimos años, un número cada vez mayor de evidencias sugiere que los esfingolípidos contribuyen al desarrollo de enfermedades pulmonares incluyendo el asma, EPOC, la fibrosis quística o el daño pulmonar agudo<sup>21</sup>.

Por lo tanto, nos planteamos la posibilidad de que la hipoxia pudiera estar activando la PKCζ a través de la liberación de ceramida. Cabe destacar que la producción de ceramida representaba además un candidato interesante como mediador de la VPH porque las esfingomielinasas (SMasa), que son las principales responsables de la generación de ceramida como segundo mensajero, son activadas por ERO y, tanto la ceramida como las SMasas, son capaces de inhibir las corrientes  $K_v$  en otros tipos celulares. En efecto, la hipoxia aumentó de forma rápida los niveles de ceramida en CMLVAP (Figura 2). Con la intención de conocer más profundamente el mecanismo a través del cual la hipoxia libera ceramida y su implicación en la VPH, se llevaron a cabo experimentos en presencia de inhibidores de las principales SMasas identificadas hasta la fecha, las SMasas neutra y ácida. La producción de ceramida inducida por la hipoxia no se modificó con el inhibidor de SMasa ácida desipramina pero fue inhibida marcadamente por el inhibidor de la SMasa neutra GW4869 (Figura 2). Asimismo, tanto el GW4869 como la manumicina (inhibidor de SMasa neutra con una es-

tructura química diferente a la del GW4869) inhibieron los efectos electrofisiológicos y la vasoconstricción inducida por la hipoxia en arterias pulmonares aisladas. Además, observamos que la adición de SMasa exógena o ceramida reproducía los efectos inducidos por la hipoxia en las arterias pulmonares<sup>22</sup>. La vasoconstricción inducida por la ceramida se prevenía en presencia del PKCζ-PI pero no se veía modificada por el GW4869, lo que sugiere que los efectos inducidos por el GW4869 son debidos a la inhibición de SMasa neutra y no a un efecto inespecífico sobre la contracción del músculo liso. Estos resultados sugerían, por lo tanto, que la activación de la SMasa neutra desempeñaba un papel crucial en la VPH. De acuerdo con esta hipótesis, la administración de GW4869 abolió el aumento de la presión arterial pulmonar inducido por la hipoxia in vivo. Cabe destacar que, tras la inhibición de la SMasa neutra, la hipoxia inducía una disminución de la presión arterial pulmonar reversible y reproducible, respuesta característica de los lechos vasculares sistémicos (Figura 3).

En estudios posteriores, caracterizamos el papel de la SMasa neutra y la ceramida como moduladores de la producción de ERO y de los canales  $K_v$  en CMLVAP expuestas a hipoxia<sup>17</sup>. Con este objetivo llevamos a cabo experimentos en presencia de inhibidores de las principales fuentes de producción de ERO a nivel vascular pulmonar (por ejemplo, la cadena de transporte de electrones mitocondrial o la NADPH oxidasa<sup>23</sup>). Los resultados obtenidos durante esta segunda fase demostraron que la SMasa neutra y la ceramida activan la NADPH oxidasa mediante la fosforilación de la subunidad reguladora p47phox y su translocación a la membrana plasmática. Además, todos los



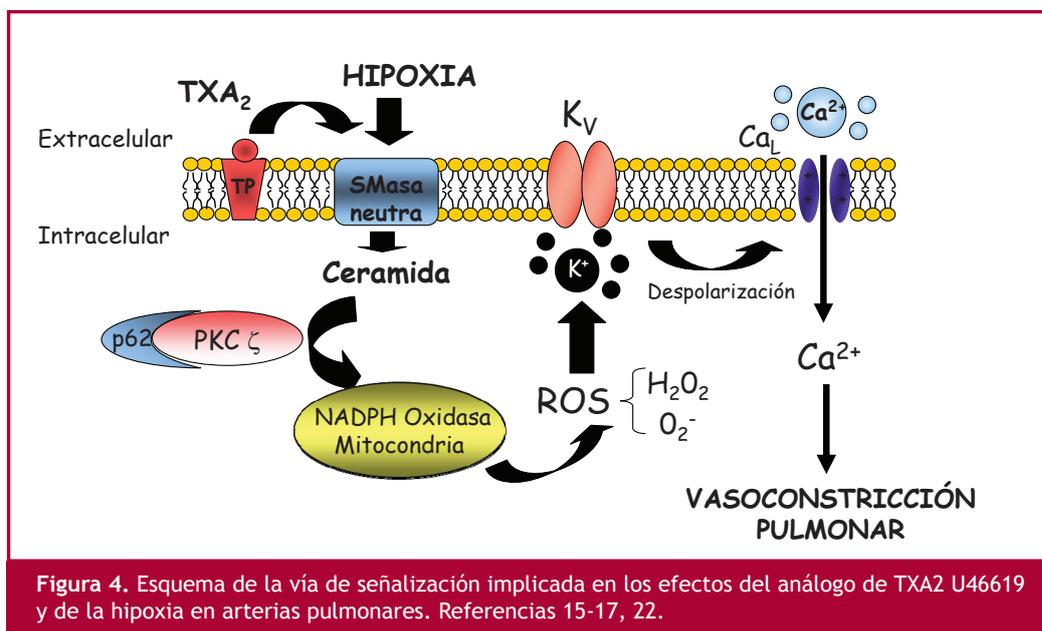
**Figura 3.** El inhibidor de la SMasa neutra GW4869 previene la vasoconstricción pulmonar hipoxia in vivo. Se muestran registros originales de presión arterial sistémica (panel izquierdo, obtenidos mediante un catéter introducido en la arteria carótida) y pulmonar (panel derecho, obtenidos mediante un catéter introducido en la arteria pulmonar a través del ventrículo derecho) en ratas tratadas con vehículo (DMSO; A) o GW4869 (B) mediante administración intraperitoneal. Adaptado de referencia 22.

efectos inducidos por la hipoxia en las CMLVAP, incluyendo la activación de NADPH oxidasa y la producción de ERO, la inhibición de los canales  $K_V$  o la VPH, se inhibían por la rotenona lo que apoya la teoría de que el sensor de oxígeno de la VPH podría localizarse en la cadena de transporte de electrones mitocondrial.

En conjunto, nuestros resultados indican que el sensor de oxígeno se encontraría en la cadena de transporte de electrones mitocondrial y que la vía SMasa neutra-PKC $\zeta$ -NADPH oxidasa podría actuar como un

mecanismo de amplificación redox necesario para la producción de ERO y la VPH (Figura 4). Además, nuestros datos sugieren que la SMasa neutra y la ceramida podrían desempeñar un papel fisiopatológico en la HP secundaria a hipoxia y, posiblemente, en otras patologías pulmonares vasculares asociadas a hipoxia. De acuerdo con un papel relevante de la SMasa neutra en el lecho vascular pulmonar, en un estudio reciente<sup>24</sup> hemos demostrado que durante los primeros días de vida postnatal, al igual que sucede con otros importantes mediadores vasoactivos<sup>25, 26</sup>, la expresión y actividad de la SMasa neutra aumentan en paralelo a los cambios estructurales y funcionales de la vasculatura pulmonar característicos de este periodo. De hecho, tanto la maduración de la función pulmonar como los cambios en la expresión de la SMasa neutra se previenen mediante la exposición a hipoxia durante el periodo neonatal. Por el contrario, las alteraciones vasculares pulmonares observadas en un modelo de daño pulmonar agudo inducido por endotoxina, modelo asociado también a hipoxemia y aumento de presión arterial pulmonar, se previenen mediante la inhibición de la SMasa ácida con D609<sup>27</sup>.

En resumen, nuestros resultados sugieren que la activación de la SMasa neutra desempeña un papel crucial en procesos fisiológicos, como son la modulación de la VPH o la maduración pulmonar postnatal y que alteraciones en su función podrían estar implicadas en procesos patológicos como la HP. Por el contrario, la isoforma inducible de la SMasa, la SMasa ácida, estaría mediando la disfunción vascular asociada al daño pulmonar agudo. Estos da-



**Figura 4.** Esquema de la vía de señalización implicada en los efectos del análogo de TXA2 U46619 y de la hipoxia en arterias pulmonares. Referencias 15-17, 22.

tos resaltan por lo tanto el papel de los esfingolípidos en las patologías vasculares pulmonares asociadas a la hipoxia. En función de los resultados obtenidos, podríamos especular acerca de posibles dianas terapéuticas novedosas entre las que nos podríamos encontrar la modulación de la producción de ceramida, por ejemplo mediante inhibidores de SMasa neutra y/o ácida, o de sus vías de señalización, con inhibidores de PKC $\zeta$ .

## AGRADECIMIENTOS

Este premio es fruto del trabajo de un extraordinario conjunto de personas con el que he tenido el privilegio de trabajar durante mis estudios de doctorado, bajo la supervisión de los Profesores Juan Tamargo y Francisco Pérez-Vizcaíno (Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid) y mis estancias postdoctorales en los grupos dirigidos por la Profesora Jane Mitchell (National Heart and Lung Institute, Imperial College of London) y los Profesores F. Pérez-Vizcaíno y Ángel Cogolludo.

Estos trabajos han sido o son financiados por: Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF2008-03948; SAF2010-22066-C02-02; Programa Juan de la Cierva), Instituto de Salud Carlos III (CIBERES), 7º Programa Marco de la Comisión Europea (AOR-PERG05-GA-2009-249165) y Pfizer (Young Research Award Agreement).

## Bibliografía

1. Michelakis ED, Thebaud B, Weir EK, Archer SL. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: redox regulation of O<sub>2</sub>-sensitive K<sup>+</sup> channels by a mitochondrial O<sub>2</sub>-sensor in resistance artery smooth muscle cells. *J Mol Cell Cardiol.* 2004;37(6):1119-1136.
2. Ward JP. Curiouser and curiouser: the perplexing conundrum of reactive oxygen species and hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Exp Physiol.* 2007;92(5):819-820.
3. Waypa GB, Schumacker PT. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: redox events in oxygen sensing. *J Appl Physiol.* 2005;98(1):404-414.
4. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JP. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev.* 2012;92(1):367-520.
5. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):5S-12S.
6. Girgis RE, Mathai SC. Pulmonary hypertension associated with chronic respiratory disease. *Clin Chest Med.* 2007;28(1):219-232, x.
7. Mal H. Prevalence and diagnosis of severe pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13(2):114-119.
8. Price LC, Wort SJ, Finney SJ, Marino PS, Brett SJ. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Crit Care.* 2010;14(5):R169.
9. Bull TM, Clark B, McFann K, Moss M. Pulmonary vascular dysfunction is associated with poor outcomes in patients with acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2010;182(9):1123-1128.
10. Davies RJ, Morrell NW. Molecular mechanisms of pulmonary arterial hypertension: role of mutations in the bone morphogenetic protein type II receptor. *Chest.* 2008;134(6):1271-1277.
11. Ward JP, McMurtry IF. Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction and their roles in pulmonary hypertension: new findings for an old problem. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(3):287-296.
12. Chan SY, Loscalzo J. Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension. *J Mol Cell Cardiol.* 2008;44(1):14-30.
13. Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circ Res.* 2006;99(7):675-691.
14. Moral-Sanz J, Lopez-Lopez JG, Menendez C, Moreno E, Barreira B, Morales-Cano D, Escolano L, Fernandez-Segoviano P, Villamor E, Cogolludo A, Perez-Vizcaino F, Moreno L. Different patterns of pulmonary vascular disease induced by type 1 diabetes and moderate hypoxia in rats. *Exp Physiol.* 2012;97(5):676-686.
15. Cogolludo A, Moreno L, Bosca L, Tamargo J, Perez-Vizcaino F. Thromboxane A<sub>2</sub>-induced inhibition of voltage-gated K<sup>+</sup> channels and pulmonary vasoconstriction: role of protein kinase C $\zeta$ . *Circ Res.* 2003;93(7):656-663.
16. Moreno L, Frazziano G, Cogolludo A, Cobeno L, Tamargo J, Perez-Vizcaino F. Role of protein kinase C $\zeta$  and its adaptor protein p62 in voltage-gated potassium channel modulation in pulmonary arteries. *Mol Pharmacol.* 2007;72(5):1301-1309.
17. Frazziano G, Moreno L, Moral-Sanz J, Menendez C, Escolano L, Gonzalez C, Villamor E, Alvarez-Sala JL, Cogolludo AL, Perez-Vizcaino F. Neutral sphingomyelinase, NADPH oxidase and reactive oxygen species. Role in acute hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Cell Physiol.* 2011;226(10):2633-2640.
18. Bourbon NA, Yun J, Kester M. Ceramide directly activates protein kinase C $\zeta$  to regulate a stress-activated protein kinase signaling complex. *J Biol Chem.* 2000;275(45):35617-35623.
19. Gulbins E, Li PL. Physiological and pathophysiological aspects of ceramide. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006;290(1):R11-26.
20. Marchesini N, Hannun YA. Acid and neutral sphingomyelinases: roles and mechanisms of regulation. *Biochem Cell Biol.* 2004;82(1):27-44.
21. Uhlig S, Gulbins E. Sphingolipids in the lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(11):1100-1114.
22. Cogolludo A, Moreno L, Frazziano G, Moral-Sanz J, Menendez C, Castaneda J, Gonzalez C, Villamor E, Perez-Vizcaino F. Activation of neutral sphingomyelinase is involved in acute hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res.* 2009;82(2):296-302.
23. Perez-Vizcaino F, Cogolludo A, Moreno L. Reactive oxygen species signaling in pulmonary vascular smooth muscle. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010;174(3):212-220.
24. Menéndez C, Belik J, Pan J, Barreira B, Moreno E, Cogolludo A, Mitchell J, Pérez-Vizcaíno F, Moreno L. Role of neutral sphingomyelinase in the pulmonary vascular regulation during postnatal development and chronic hypoxia. *Proceedings of the British Pharmacological Society at <http://www.pA2online.org/abstracts/Vol9Issue3abst117P.pdf>.* 2011.
25. Moreno L, Gonzalez-Luis G, Cogolludo A, Lodi F, Lopez-Farre A, Tamargo J, Villamor E, Perez-Vizcaino F. Soluble guanylyl cyclase during postnatal porcine pulmonary maturation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288(1):L125-130.
26. Moreno L, Losada B, Cogolludo A, Lodi F, Lugnier C, Villamor E, Moro M, Tamargo J, Perez-Vizcaino F. Postnatal maturation of phosphodiesterase 5 (PDE5) in piglet pulmonary arteries: activity, expression, effects of PDE5 inhibitors, and role of the nitric oxide/cyclic GMP pathway. *Pediatr Res.* 2004;56(4):563-570.
27. Moreno L, Barreira B, Lara-Acedo V, Moreno E, Cogolludo A, Perez-Vizcaino F. A key role for acid sphingomyelinase in pulmonary vascular dysfunction induced by lipopolysaccharide. *Proceedings of the British Pharmacological Society at <http://www.pA2online.org/abstracts/Vol10Issue3abst494P.pdf>.* 2012.

### *Comparative study of the in vitro immunomodulatory effects of the probiotics escherichia coli Nissle 1917 and Enterococcus faecalis UGRA10*

*Alba Rodríguez-Nogales<sup>1</sup>, Francesca Algieri<sup>1</sup>, Teresa Vezza<sup>1</sup>, Elisa Ferraro<sup>1</sup>, Natividad Garrido-Mesa<sup>1</sup>, Maria Elena Rodríguez-Cabezas<sup>1</sup>, Maria Pilar Utrilla<sup>1</sup>, Manuel Martín-Bueno<sup>2</sup>, Eva Valdivia<sup>2</sup>, Antonio Zarzuelo<sup>1</sup> and Julio Gálvez<sup>1</sup>*

*Inflammatory bowel diseases (IBD), mainly ulcerative colitis and Crohn's disease, are characterized by chronic and spontaneously relapsing inflammation of the digestive tract. Although the etiology of IBD remains unknown, it has been proposed a role for luminal bacteria in the initiation and progression of these intestinal conditions; probably related to an imbalance in the intestinal microbiota, relative predominance of aggressive bacteria and insufficient amount of protective species.*

A possible therapeutic approach in IBD therapy is the administration of probiotic microorganisms, defined as live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host. In fact, it has been reported that administration of a mixture of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* or of non-pathogenic viable *Escherichia coli* strain Nissle 1917 prolongs remission in ulcerative colitis. Although these results are promising, it is clear that all probiotics are not equally beneficial and each may have individual mechanisms of action. Different mechanisms have been proposed to participate in the therapeutic effects exerted by probiotic microorganisms. First, these microorganisms could exert their action through a modulation of the intestinal microbiota, which may result from competitive metabolic interactions with potential pathogens, production of anti-microbial peptides, or inhibition of epithelial adherence and translocation by pathogens; second, these microorganisms have been reported to positively affect the intestinal barrier function; and third, probiotics have been proposed to modulate the host defenses by influencing the intestinal immune system.

#### AIMS

Since the immunomodulatory properties ascribed to the probiotics may contribute to their differential effects, in the present study we compare the in vitro effects of two probiotics *Escherichia coli* Nissle 1917 and *Enterococcus faecalis* UGRA10 in two different cell types involved in the immune response: HT-29 cells (as a model of epithelial cells) and RAW 264.7 cells (as a model of macrophage cells).

#### METHODS

HT-29 cells (human colon adenocarcinoma cells) and RAW 264.7 cells (mouse macrophages) were obtained from the Cell Culture Unit of the University of Granada (Granada, Spain) and cultured in Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM), supplemented with 10% FBS and 2 mM L-glutamine, in a humidified 5% CO<sub>2</sub> atmosphere at 37°C. HT-29 cells were seeded onto 24-well plates at a density of 5×10<sup>5</sup> cells per well and grown until formation of a monolayer. Then, they were pre-incubated for 3 hours with each probiotic at the concentration of 10<sup>8</sup> colony forming units (CFU) per ml. Then, the cells were stimu-

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, CIBER-EHD, CIBM.  
<sup>2</sup>Department of Microbiology, University of Granada, Spain.

lated, or not, with LPS (10 µg/mL) for 24 hours. Then the supernatants were collected, centrifuged at 10000 g for 5 min and stored at -80°C until IL-8 determination by ELISA (Biosource, Invitrogen™) was performed.

RAW 264.7 cells were seeded onto 24-well plates at a density of 5×10<sup>5</sup> cells per well and grown until confluence. They were cultured for 3 hours with each of the probiotics described above and then stimulated with LPS (10 µg/mL) for 24 hours. Then the supernatants were collected, centrifuged at 10000 g for 5 min and stored at -80°C un-

til IL-1β or TNFα. determination by ELISA (Biosource, Invitrogen™) was performed. Also, nitrite levels were determined by the Griess assay.

In both HT-29 and RAW 264.7, cell viability was examined by the MTT-test.

**RESULTS**

The results revealed that the incubation of both cell types with *E. coli Nissle* 1917 promoted an increased production of all the mediators studied when compared with those cells without probiotic incubation (fig. 1). However, *E. faecalis* UGRA10 did not modify IL-8 production in HT-29 cells, whereas it increased the production of IL-1 and TNFα in macrophages, without affecting nitrite levels (fig.2).

Typically, the increase production observed after probiotic treatment was lower than that obtained for the LPS control. When cells were incubated with each probiotic before the LPS-stimulation, the production of IL-8, TNF-α or nitrites, but not IL-1β, was significantly decreased (fig.1-2). Of note, the incubation of the macrophage cell line RAW 264.7 with *E. faecalis* UGRA10 completely abolished the increased generation of nitrites induced with LPS.

**CONCLUSION**

*E. coli* Nissle 1917 and *E. faecalis* UGRA10 show immunomodulatory properties, but they do not display the same profile in the two different cell types studied. Whereas *E. coli* Nissle 1917 stimulates both HT-29 and RAW 264.7 in basal conditions, *E. faecalis* UGRA10 only increased the production of IL-1β and TNFα in macrophages. Both probiotics exert inhibitory effects on the LPS-induced cytokine or nitrite production in these two cell lines, but *E. faecalis* UGRA10 showed a higher efficacy.

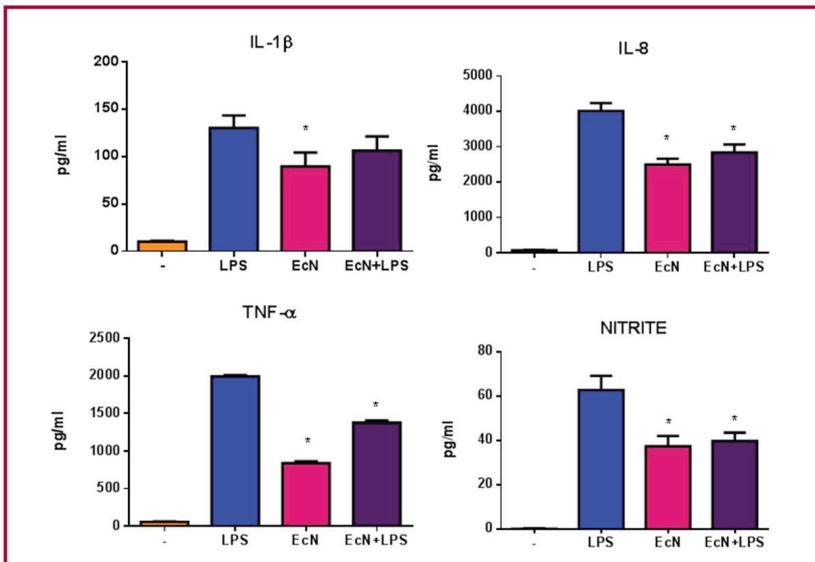


Figure 1. Effects of *E. coli* Nissle 1917 on the production of IL-8 (HT-29 cells), IL-1β, TNF-α and nitrite (RAW 264.7).

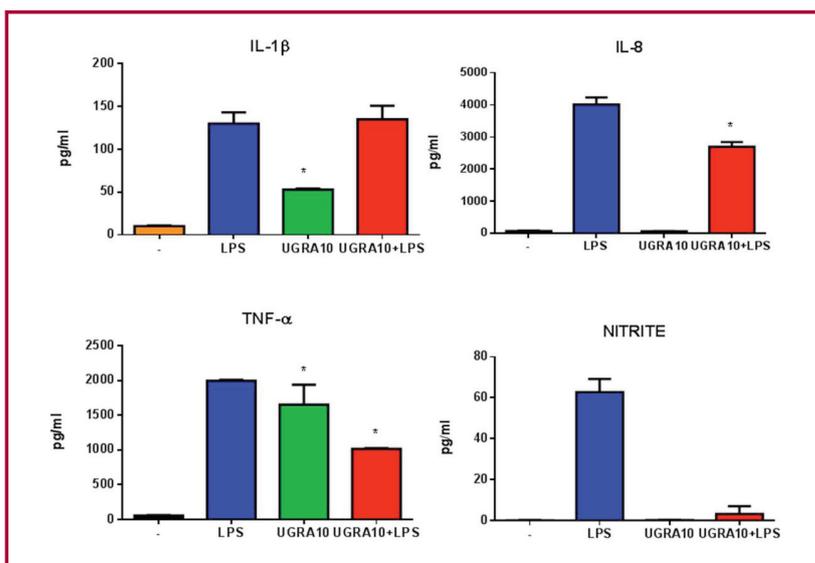


Figure 2. Effects of *E. faecalis* UGRA10 on the production of IL-8 (HT-29 cells), IL-1β, TNF-α and nitrite (RAW 264.7).

# Normas para los autores de colaboraciones

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

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

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

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

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

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

## Artículos originales

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Contacto:

Luis Gandía Juan.

Redactor Jefe.

Instituto Teófilo Hernando

Facultad de Medicina. UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4

28029-Madrid

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

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

# XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Farmacología

*San Pedro del Pinatar - Murcia*

*16, 17, 18 y 19 de Septiembre de 2013*

