

Actualidad en
Farmacología
y Terapéutica

AFT VOL.10 N°4

DICIEMBRE 2012

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

Farmacoterapia

Farmacovigilancia

Casos farmacoterápicos

Ensayos clínicos comentados

Consultas terapéuticas

Comisión de Farmacoterapéutica de la SEF

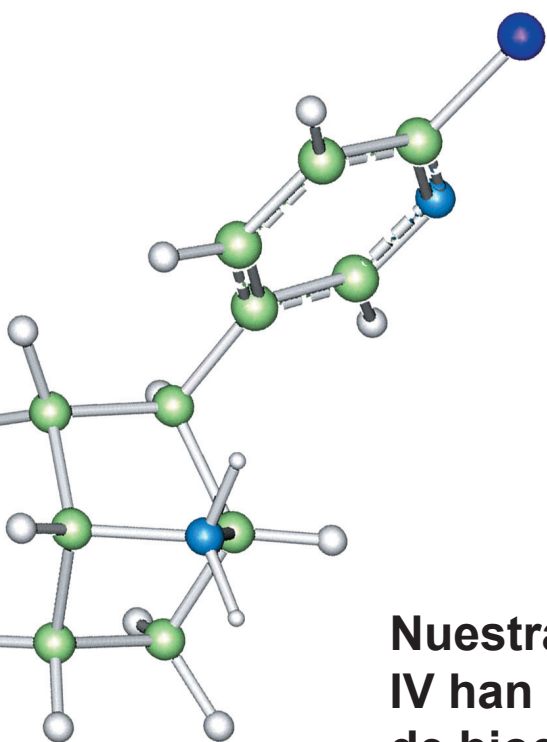
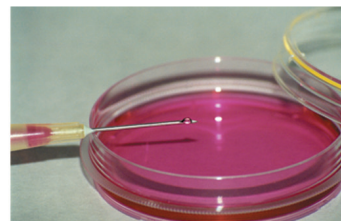
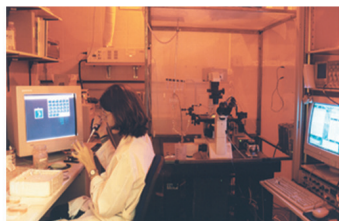
Fronteras en terapéutica

La SEF informa

Fármacos Biotecnológicos, Biosimilares y Bioequivalentes



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

Instituto Teófilo Hernando

Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid
Avda. Arzobispo Morcillo, 4
28029 Madrid
Telf./fax: 914 973 120
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

PUBLICIDAD

Arturo García de Diego

Teléfono: 91 497 31 20

Correo-e.: arturo.garcia@uam.es

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

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

ISSN: 1698-4277

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Girona 52, ppal. 2ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

correo-e: socesfar@socesfar.com

<http://www.socesfar.com>

Secretaria: Elvira Piera

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Dpto. de Farmacología y Terapéutica

Facultad de Medicina, UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4.

Madrid 28029

Tel./Fax: 91 497 31 21 / 3680

correo-e: ith@uam.es

<http://www.ifth.es>

Consulte la revista en formato electrónico en: www.socesfar.com
www.iqb.es/farmacologia/revista/
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 antibioterapia:** Diego Dámaso López (Madrid); Joaquín Gómez (Murcia). **Nefrología:** Luis Hernando Avendaño (Madrid); Joaquín Ortuño (Madrid). **Neumología:** Julio Ancochea Bermúdez (Madrid), José Villamor León (Madrid). **Neurología:** Juan José Zarranz Imirizaldu (Bilbao); Manuel Martínez Lage (Pamplona), Justo García de Yébenes (Madrid), Rafael Blesa (Barcelona). **Obstetricia y Ginecología:** Juan Troyano Luque (Tenerife); José Antonio Usandizaga Beguiristain (Madrid). **Oftalmología:** Jorge Alió (Alicante). **Oncología:** Manuel González Barón (Madrid). **Otorrinolaringología:** Javier Gavilán Bouza (Madrid); **Pediatría:** Florencio Balboa de Paz (Madrid); Alfredo Blanco Quirós (Valladolid). **Psiquiatría:** Jesús Valle Fernández (Madrid). **Reumatología:** José Mª Alvaro Gracia (Madrid); Gabriel Herrero Beaumont (Madrid). **Urología:** Eloy Sánchez Blasco (Mérida); Remigio Vela Navarrete (Madrid).

SEF

Fundaciones

Comités médicos



VOL 10 N°4

ÍNDICE



221

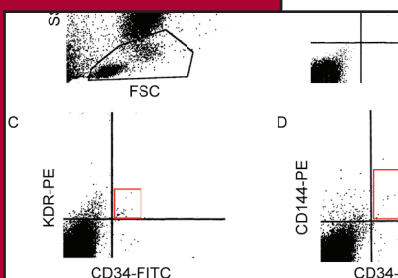
221 Editorial de la Presidenta
Nuevos vocablos farmacológicos



222 Editorial del Director
Cuatro reflexiones de un Médico del Hospital Universitario de La Princesa

222

226 Farmacoterapia
La depleción de células CD34+/CD144+ en pacientes de revascularización miocárdica.

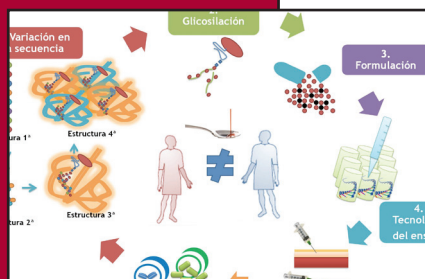


226

233 Actualidad en torno al medicamento
Fármacos Biotecnológicos, Biosimilares, Bioequivalentes

239 Farmacovigilancia
Notas de la AEMPS

245 Casos farmacoterápicos
Respuesta incrementada al efecto del medicamento



233

247 Ensayos clínicos comentados

Aspirina para prevenir la recurrencia de la trombosis venosa profunda

249 Consultas terapéuticas

Como detectar los pacientes buscadores de fármacos

251 Comisión de farmacoterapéutica

Nuevos medicamentos 2011-2012: Boceprevir/ telaprevir, dapagliflocina, granisetron TD, ruxolitinib y tapentadol

265 Fronteras en terapéutica

272 La SEF informa

274 *La Comisión de Jóvenes Investigadores informa*

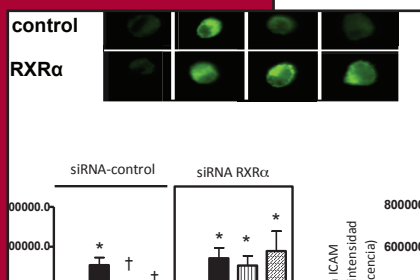
280 *Premio a la mejor comunicación oral*

285 *Mejor trabajo de investigación en las áreas del dolor y la inflamación*

292 Normas para los autores



272



280

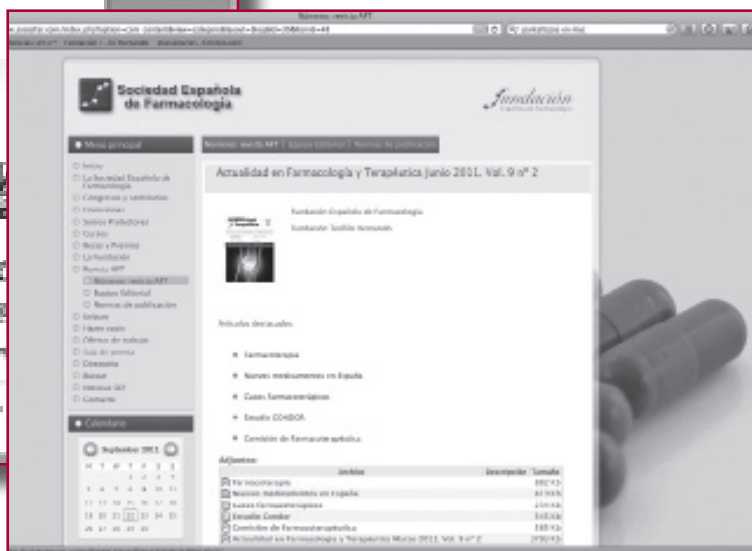
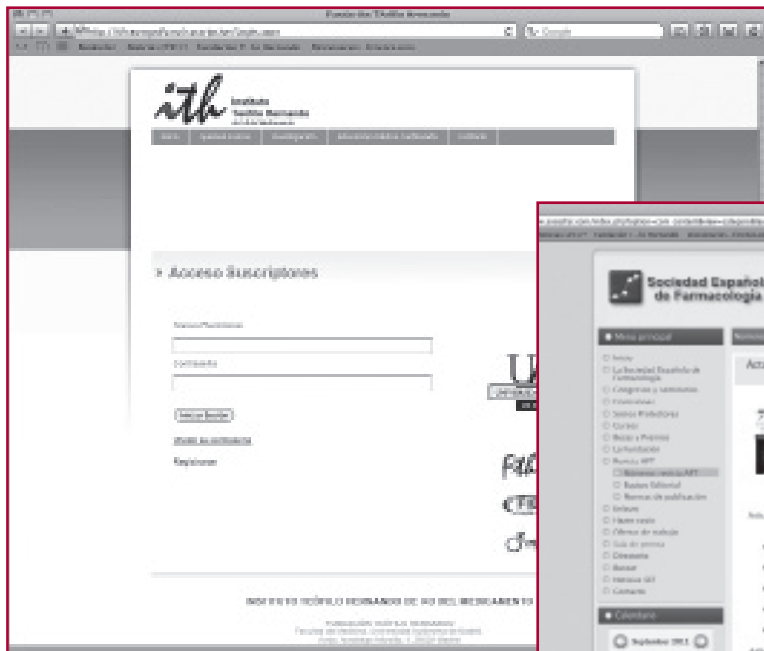
Suscríbase por internet y descárguese en formato electrónico la



Revista

Actualidad en Farmacología y Terapéutica

Dese de alta en las direcciones web www.socesfar.com y 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 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.

Aunque la acción fundamental de un fármaco sea la misma, efecto de clase, no nos podemos olvidar de su potencia, sus farmacocinética sus efectos secundarios y fundamental en una población envejecida como la de nuestro país, sus interacciones en los pacientes polimedicados

Nuevos vocablos Farmacológicos

Hace unos días nos encontrábamos reunidos varios farmacólogos y hablamos de la nuevos vocablos farmacológicos: Fármacos equivalentes Fármacos bioequivalentes , tecnológicos, biotecnológicos y de cómo se empleaban, fundamentalmente por las administraciones, y la pregunta era ¿habrá que denominar también así a los pacientes o podremos seguir considerando a los pacientes como individuos con sus características e individualidades?

En esta línea de todos los fármacos son iguales se puede leer en la Guía de Farmacoterapéutica de los hospitales de Andalucía que una de las posibilidades, después de un exhaustivo informe de un experto, se concluye "C-2.- El medicamento es de una *eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejoría en la *relación coste-efectividad*. Sin embargo se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas de gestión. Por tanto, SE INCLUYE EN LA GUIA COMO EQUIVALENTES TERAPEUTICOS a las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento publico de adquisición".

Estamos en un momento difícil, pero no podemos perder de vista que los fármacos no son iguales, aunque tengan efecto de clase y los pacientes tampoco.

Con esta visión económica-cortoplacista en un plazo , cada vez, más cercano, nos encontraremos

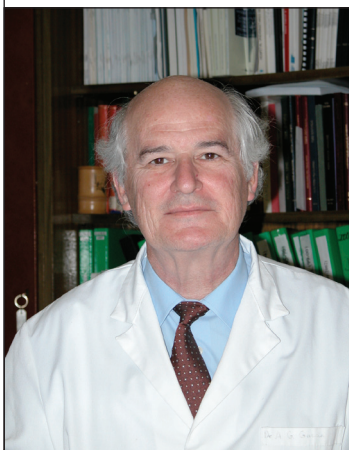
con que no tendremos nuevos fármacos

Aunque la acción fundamental de un fármaco sea la misma, efecto de clase, no nos podemos olvidar de su potencia, sus farmacocinética sus efectos secundarios y fundamental en una población envejecida como la de nuestro país, sus interacciones en los pacientes polimedicados.

El fármaco actúa sobre un organismo vivo, que es el paciente, y sus acciones en un paciente en concreto van depender de múltiples factores. Solo el médico con su buena práctica y seguimiento del paciente puede determinar cuál es el Medicamento adecuado en cada situación.

Un cariñoso abrazo,

Teresa Tejerina.



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.

Hago aquí unas reflexiones en torno a la elevada calidad de las actividades asistenciales, docente e investigadora del Hospital Universitario de la Princesa

Cuatro reflexiones de un Médico del Hospital Universitario de La Princesa

El Gobierno de la Comunidad de Madrid ha propuesto la transformación en un "Hospital Altamente Especializado para Mayores", del Hospital Universitario de La Princesa (HUP) que, hasta ahora, ha tenido carácter de Hospital General. Esta propuesta ha despertado la lógica inquietud y un cúmulo creciente de manifestaciones, asambleas, reuniones, carteles que ha empapelado los accesos al hospital y muchas de sus plantas.

Imagino que la idea de tanto alboroto tiene su base por un lado, en el temor a que se desmantele el hospital con más tradición histórica de Madrid y por otro, que se produzcan despidos y más gente quede sin trabajo, en un entorno de grave crisis económica que fácilmente genera justas reivindicaciones sociales y personales.

Si lo que mueve a las autoridades sanitarias madrileñas es el mero afán de ahorro económico, la propuesta me parece un despropósito. Si la transformación propuesta es para concentrar la asistencia sanitaria de los mayores de 75 años, suprimiendo distintos servicios, también me parece un despropósito. Las dos opciones conllevarían la desarticulación de una consolidada institución que desarrolla una sólida, eficiente y competitiva actividad en tres frentes, el asistencial, el docente y el investigador. Los ilustro con

unas reflexiones basadas en algunos ejemplos.

Primera reflexión: actividad asistencial

Como en cualquier institución hospitalaria, sea el Massachusset General Hospital de Boston o el HUP de Madrid, la calidad y eficiencia de sus distintos servicios difiere considerablemente. Sin embargo, en mi experiencia como paciente que fue diagnosticado en enero de 2004 de una leucemia linfoblástica aguda, confieso que debo mis últimos nueve años de vida a los hematólogos del HUP que primero me diagnosticaron (José María Fernández Rañada, Ángela Figuera), a los que me practicaron el trasplante de médula ósea (Ángela Figuera, Adrián Alegre) y al que ha hecho un seguimiento estricto de mi enfermedad (Juan Luis Steegman). He pasado largas

Hace años realicé una serie de estudios para analizar las enseñanzas teóricas y prácticas en los cuatro hospitales de la UAM. Las encuestas a alumnos y profesores demostraban el alto grado de interés y de atención recibida por los alumnos en el HUP, en relación al de los otros hospitales

horas en las consultas de hematología, digestivo, radioterapia, análisis clínicos, respiratorio, oftalmología, cardiología, radiología, isótopos, urgencias. Por ello, como usuario de estos servicios, creo que mi ejemplo ilustra el resultado de todo ese esfuerzo pluridisciplinar, altamente coordinado que ha hecho posible el que, aún hoy, esté escribiendo, nueve años después del diagnóstico de mi enfermedad.

Por las sesiones clínicas y mis contactos con los distintos servicios, habidos en los últimos 18 años en mi condición de jefe del Servicio de Farmacología Clínica, tengo una opinión de admiración y respeto por los médicos del HUP, que ejercen su tarea asistencial con competencia y dedicación. Pero también despierta mi admiración el personal de enfermería, con el que colaboro asiduamente en la preparación de fichas para la correcta administración de los medicamentos a sus pacientes.

Segunda reflexión: actividad docente

La actividad docente del HUP abarca el pregrado y el posgrado. En el pregrado tenemos 50 alumnos por cada uno de los tres cursos clínicos de medicina, de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM). El HUP es uno de los cuatro hospitales vinculados a la UAM y en él impartimos docencia teórica y práctica los catedráticos, profesores titulares, profesores asociados y profesores honorarios que en virtud del convenio marco entre Sanidad y Educación, desarrollamos nuestra actividad, de

modo inseparable y complementario, entre una y otra institución.

Hace años realicé una serie de estudios para analizar las enseñanzas teóricas y prácticas en los cuatro hospitales de la UAM. Las encuestas a alumnos y profesores demostraban el alto grado de interés y de atención recibida por los alumnos en el HUP, en relación al de los otros hospitales. Tengo para mí que esa estrecha relación profesor-alumno no solo se traduce en el buen ambiente docente reinante en mi hospital, sino también en el éxito de nuestros alumnos que, año tras año, obtienen puestos relevantes en el examen MIR, lo que les permite elegir la especialidad que desean hacer. De hecho, los alumnos del HUP/UAM suelen estar por delante de los alumnos de otros hospitales y universidades españolas, en la relación de puntuaciones obtenidas en la prueba MIR. Pero esta beneficiosa relación es bidireccional ya que la actitud inquisitiva y crítica de los alumnos de la UAM constituye un acicate para la buena práctica clínica de la que, en última instancia, salen beneficiados nuestros pacientes.

En la enseñanza de posgrado quiero resaltar la experiencia del Máster en Monitorización de Ensayos Clínicos que, en sus 13 ediciones ha formado en la metodología y gestión del ensayo clínico a más de 400 profesionales. Lo interesante de esta actividad es que la inserción laboral de estos alumnos ha sido del 100% en los últimos 13 años. Este hecho es harto relevante en el contexto de la crisis económica que nos azota. Uno de los alumnos de las primeras ediciones,

Desde hace 18 años, asisto asiduamente a todas las sesiones clínicas y no dudo en afirmar que con los ricos debates que se plantean, contribuyen al fomento del espíritu crítico de los jóvenes médicos en formación, y de los médicos y otro personal sanitario en general

que ahora dirige a un grupo de diez monitores en el área de oncología, me invitó recientemente a dar una charla a los investigadores de ensayos clínicos que Janssen-Cilag tiene en España y Portugal. De los 100 asistentes a la charla, una veintena larga habían hecho el Máster de La Princesa, como hoy se conoce en el entorno de los departamentos de investigación clínica de las empresas farmacéuticas, nacionales y multinacionales, que operan en España.

Por último, me gustaría dar una pincelada a esa rica actividad docente de las Sesiones Clínicas “Doctor Jesús Hurtado”, del HUP. Los residentes de las distintas especialidades son los ponentes, y suelen presentar uno o más casos clínicos del Servicio, una descripción de la enfermedad documentada bibliográficamente y la casuística de casos que sobre la enfermedad en cuestión tiene el Servicio. Con frecuencia, las sesiones son pluridisciplinarias ya que, obviamente, en la atención a los pacientes, intervienen varios servicios generales o especializados. Desde hace 18 años, asisto asiduamente a todas las sesiones clínicas y no dudo en afirmar que con los ricos debates que se plantean, contribuyen al fomento del espíritu crítico de los jóvenes médicos en formación, y de los médicos y otro personal sanitario en general. Hay un componente adicional relacionado con la detección de posibles mejoras en la coordinación entre servicios de distintas especialidades, para atender mejor a los pacientes que sufren de una determinada enfermedad.

Tercera reflexión: actividad investigadora

La actividad investigadora de un centro, grupo o individuo se cuantifica, esencialmente, por el índice de impacto de las revistas biomédicas en las que aparecen sus publicaciones. Toda aportación al conocimiento médico tiene valor; cualquier “ladrillo” sirve para construir la casa común del acervo científico. Dicho esto, debo puntualizar que los apoyos financieros más cuantiosos, a nivel nacional, europeo e internacional, se otorgan a aquellos investigadores que publican sus trabajos en las revistas internacionales del más alto índice de impacto. Por ejemplo la Unión Europea acaba de conceder un proyecto por importe de 1 millón de euros a Francisco Sánchez Madrid (Servicio de Inmunología, HUP). Pero también los investigadores más jóvenes tienen su lugar en la actividad investigadora de excelencia que se practica en el HUP; así, Rafael León Martínez acaba de obtener financiación de la Unión Europea en el marco del competitivo programa Marie Curie.

El que el HUP cuente con investigadores maduros de la talla de Francisco Sánchez Madrid, o de investigadores jóvenes que comienzan a desarrollar su carrera científica creando su propio grupo, de la talla de Rafael León, es harto relevante para la institución. Pero también lo es el hecho de que aparezcan los nombres de los investigadores del HUP en revistas de alto impacto situadas, la gran mayoría, en el primer cuartil de la lista de revistas de cada especialidad.

El flamante Instituto de

Aún cuando la situación económica sea acuciante, no parece razonable que se tome precipitadamente una decisión de tan hondo calado, como la de transformar un centro de excelencia asistencial, docente e investigadora como el HUP, en un hospital monográfico geriátrico. El HUP ha demostrado ser, y es, uno de los hospitales más adelantados de Madrid en su triple faceta asistencial, docente e investigadora

Investigación Sanitaria de La Princesa (IP) del HUP cuenta con tres áreas principales de investigación: área 1, mecanismos etiopatogénicos, celulares y moleculares en enfermedades inflamatorias y autoinmunes; área 2, neurotransmisión, neuroprotección y enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas; y área 3, terapias avanzadas y medicina individualizada. Cito, aún cuando deje fuera muchos nombres de peso, unos cuantos investigadores de dichas áreas, que publican regularmente en revistas internacionales de algo impacto: Francisco Sánchez Madrid y Manuel Ortiz de Landázuri (Servicio de Inmunología), Amaro García Diez, Javier Fraga y Esteban Dauden (Servicio de Dermatología), José Antonio Sánchez Tomero y Guillermina Barril (Servicio de Nefrología), Ricardo Moreno, Javier Pérez Gisbert y Luisa García Buey (servicio de Digestivo), Mónica Marazuela, Manuel Luque y Raffaele Carraro (Servicio de Endocrinología), Antonio García García, Francisco Abad Santos y María Cano Abad (Servicio de Farmacología Clínica), José Luis Ayuso Mateos (Servicio de Psiquiatría), Rafael García de Sola (Servicio de Neurocirugía), Isidoro González Álvaro, Jesus Alberto García Vadillo, Santos Castañeda, José María Álvaro Gracia, Carlos Gamallo y Rosario García Vicuña (Servicio de Reumatología), Juan Luis Steegman y Adrian Alegre (Servicio de Hematología), Ignacio de los Santos y Jesús Sanz (Infecciosas), Manuel López-Brea y Teresa Alarcón (Servicio de Microbiología).

Última reflexión

Conozco de primera mano algunas facultades de medicina y hospitales estadounidenses, canadienses y europeos. Bastantes de ellos tienen un tamaño medio, estilo HUP. En todos ellos se conjugan armoniosamente y complementariamente las actividades asistencial, docente e investigadora. Conozco también, de primera mano, la crisis económica que padece España. Históricamente, las grandes crisis se aprovechan por los políticos y gestores para tomar decisiones que en circunstancias normales no aventurarían. Aún cuando la situación económica sea acuciante, no parece razonable que se tome precipitadamente una decisión de tan hondo calado, como la de transformar un centro de excelencia asistencial, docente e investigadora como el HUP, en un hospital monográfico geriátrico. El HUP ha demostrado ser, y es, uno de los hospitales más adelantados de Madrid en su triple faceta asistencial, docente e investigadora. Los madrileños y los españoles no nos merecemos a unos gestores políticos que no saben apreciar la excelencia profesional del HUP y que, por error o ignorancia, pretenden destruirla.

La depleción de células CD34⁺/CD144⁺ en pacientes de revascularización miocárdica no está mediada por un aumento de la apoptosis inducida por el TGF-beta plasmático

Santiago Redondo^{1, 2}, Marta Ramajo¹, Álvaro González-Rocafort³, Jorge Navarro-Dorado¹, Fernando Reguillo³, Manuel Carnero³, José Martínez-González⁴, Enrique Rodríguez³, Teresa Tejerina^{1*}*

La arteriosclerosis es la primera causa de mortalidad global¹. Investigaciones recientes ponen de manifiesto la importancia de las células progenitoras endoteliales (EPCs) en la patogenia de esta enfermedad². Diversos estudios que existe un menor número, tanto de CD34⁺/KDR⁺³ como de CD34⁺/CD144⁺⁴ en los pacientes con enfermedad coronaria. Esta disminución parece estar relacionada no sólo con los factores de riesgo clásicos, sino que tiene una relación directa con la obstrucción coronaria medida por coronariografía⁵, y es capaz de predecir futuros síndromes coronarios agudo⁶.

Sin embargo, otros estudios muestran que hay un mayor número de EPCs en relación con la arteriosclerosis⁷. Esta aparente discrepancia se puede explicar por la oscilación que parece existir en el número de EPCs en respuesta a la isquemia⁸. Se ha postulado que estas células se liberan de la médula ósea en respuesta a la isquemia en los estadios iniciales de la enfermedad, viéndose posteriormente disminuidas a consecuencia de una liberación subóptima⁹. Las EPCs pueden cultivarse a partir de la sangre periférica. No obstante, no existe aún una única definición de consenso de las EPCs, según los marcadores que presenten y las condiciones de cultivo. En los años recientes se ha ido comprobando que la mayoría de las condiciones de cultivo corresponden a un subtipo de células cuyo papel mayoritario es el apoyo de la angiogénesis por parte de las células endoteliales residentes mediante la secreción de citoquinas². A pesar de esta limitación, se ha comprobado que el comportamiento in vitro de estas células cultivadas corre paralela a su función in vivo, teniendo estas células una posible utilidad terapéutica en procesos isquémicos². Se ha

observado una mayor apoptosis en EPCs cultivadas de pacientes arterioscleróticos, especialmente de diabéticos¹². De hecho, en experimentos in vitro se ha comprobado que la hiperglucemia dificulta la adhesión de estas células sobre arterias humanas en condiciones de flujo¹³. Más aún, las EPCs cultivadas a partir de la sangre periférica de pacientes diabéticos tienen alteradas sus capacidades de adhesión y migración, con una menor incorporación a los vasos dañados¹⁴.

El factor de crecimiento transformante beta (TGF-β1) es una citoquina que regula múltiples funciones en el organismo, y cuya fisiología parece estar alterada en la arteriosclerosis. En células endoteliales, el TGF-β1 puede tener un efecto antiapoptótico mediante la señalización por los segundos mensajeros Smad2/3⁵ y ALK-4¹⁶. En EPCs, el TGF-β1 se considera un mediador importante, ya que parece promover la supervivencia de las mismas en pacientes con shock traumático¹⁷. Sin embargo, se desconoce aún si este mecanismo fisiológico protector tiene lugar en la arteriosclerosis.

¹ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España. ² Servicio de Hematología, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila, España. ³ Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España. ⁴ Centro de Investigación Cardiovascular (CSIC-ICCC), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

Autores para la correspondencia:
Dr. Santiago Redondo, o Profa. Teresa Tejerina. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Av. Complutense, s/n, 28040 Madrid, España. Tel & Fax: +34 913941476. E-mail: santiredondo@hotmail.com o teje@med.ucm.es.

Por todo ello, en este trabajo nos propusimos determinar si se produce una liberación subóptima de EPCs (CD34⁺/KDR⁺ y CD34⁺/CD144⁺) en pacientes con arteriosclerosis demostrada mediante coronariografía. También intentamos establecer si el plasma de estos pacientes era capaz de tener un efecto antiapoptótico sobre EPCs de voluntarios sanos, ya que la modulación de este efecto protector podría tener interés terapéutico.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño clínico

Se reclutaron los pacientes del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Clínico Universitario de San Carlos, Madrid, en el periodo de mayo de 2007 a mayo de 2009. Los criterios de exclusión fueron: insuficiencia renal o hepática severa, cirugía cardíaca previa, ausencia de coronariografía previa, cáncer o enfermedades autoinmunes, o cirugía mixta de revascularización miocárdica y de recambio valvular. El objetivo era comparar pacientes sometidos a cirugía de revascularización, con demostración angiográfica de enfermedad coronaria, con pacientes sometidos a recambio valvular, con demostración angiográfica de ausencia de enfermedad coronaria. Se analizaron finalmente los datos de 51 pacientes revascularizados y 49 de recambio valvular. Como cohorte de sujetos sanos (en los que no se hizo cateterismo por razones éticas evidentes), se eligió a un grupo de 27 trabajadores de la compañía Bosch España (Madrid), asintomáticos y sin ningún factor de riesgo cardiovascular. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos, cumpliendo la Declaración de Helsinki. En todos los casos existió consentimiento informado.

2.2. Citometría de flujo

El porcentaje de células CD34⁺/KDR⁺ y CD34⁺/CD144⁺ se determinó en sangre periférica preoperatoria, según un protocolo ya publicado¹⁸. Las muestras de sangre se extrajeron antes de la cirugía en tubos EDTA-Vacutainer®. Entonces, se añadieron 10 µl de los respectivos anticuerpos a cada alícuota de 100 µl de sangre. Estos anticuerpos fueron: anti-isotipo IgG_{1k} de ratón (555748 Becton-Dickinson, Franklin Lakes, Estados Unidos), anti-isotipo IgG_{1k} de ratón conjugado con isotiocianato de fluoresceína

o FITC (555748 Becton-Dickinson, Franklin Lakes, Estados Unidos), anti-isotipo IgG₁ de ratón conjugado con ficoeritina (IC002P, R&D Systems, Minneapolis, Estados Unidos), anti-isotipo IgG_{2B} (de ratón conjugado con ficoeritina (IC0041P, R&D Systems, Minneapolis, USA), anti-CD34 IgG_{1k} de ratón conjugado con FITC (555821, Becton Dickinson), anti-VEGF-R2 IgG₁ (anti-KDR) de ratón conjugado con ficoeritina (FAB357P, R&D Systems) y anti-CD144 IgG_{2B} (anti-VE-cadherina) conjugado con ficoeritina (FAB9381P, R&D Systems). Las mezclas de sangre y anticuerpo se incubaron durante 30 min protegidas de la luz durante 30 minutos. Posteriormente, los hematíes se lisaron mediante incubación durante 10 min con una solución de lisis comercial (347691-MSDS-A, Becton Dickinson), a temperatura ambiente. Se lavaron con PBS y se analizaron dentro de las 24 horas siguientes. Este análisis se hizo en un citómetro de flujo FACScalibur (Nº de Seire E2295, Becton Dickinson, San Jose, Estados Unidos). Se hizo una selección de células mononucleares, como se muestra en la Figura 1, panel A. El análisis se hizo con el programa CellQuestPro®. Perfiles representativos de citometría en cada condición (control IgG, CD34⁺/KDR⁺ y CD34⁺/CD144⁺) se muestran en la Figura 1, paneles B, C y D. Los técnicos de citometría no conocían el origen ni el grupo de cada muestra.

2.3. Determinación de citoquinas en plasma

Los niveles de kit de citoquinas se midieron mediante kits de ELISA. En el de TGF-β1 se utilizó la medición de la citoquina total (libre y unida a proteína de unión), que ha demostrado mayor reproducibilidad en muestras humanas¹⁹. Para el SDF-1 se utilizó plasma pobre en plaquetas, según las instrucciones del fabricante. Se determinó también la concentración plasmática de IL-6 y TNF-α, dado que las concentraciones de estas citoquinas se alteran de forma notable en la cirugía cardíaca²⁰.

2.4. Aislamiento y cultivo de EPCs

Las EPCs se cultivaron según un método ya descrito¹¹. Las células mononucleares de sangre periférica se separaron en gradiente de densidad de la solución separadora Ficcoll® (GE-Healthcare, Madrid, España), a partir de residuos leucoplaquetarios, subproductos

de material transfusional de donantes sanos (Centro de Transfusiones de la Comunidad de Madrid). Las células mononucleares se sembraron a una densidad de 10^6 células/cm² sobre placas de cultivo celular recubiertas de una solución de fibronectina a 10 µg/ml (Tebu-Bio, Offenbach, Alemania), y mantenidas con medio de cultivos microvascular MV-2 al 5% de suero fetal bovino (PromoCell, Heidelberg, Alemania). En algunos experimentos, las células se incubaron con plasma de pacientes revascularizados o valvulares a una dilución 1:100. El medio se cambió el día 4 tras la siembra. Al día 7, los cultivos desarrollaron una morfología típica de EPCs, con formación de unidades formadoras de colonias (CFUs), y doble positividad para la Dil-Ac-LDL y la lectina del erizo *Ulex europaeus*, según el modelo descrito¹¹.

2.5. Fármacos y reactivos

Para inhibir la actividad de Smad3, las células se incubaron con SIS3 a 10 µM. Esta condición ha demostrado inhibir de forma selectiva la actividad de Smad3 en modelos de células vasculares²¹. Para inhibir la actividad del ALK-4, se usó el compuesto SB-431542 también a 10 µM, como se ha descrito. Ambos fármacos se compraron de Tocris (Bristol, Reino Unido), y se disolvieron a 1:1000 en DMSO.

2.6. Apoptosis.

La apoptosis se midió mediante un kit comercial de fragmentación de DNA (Roche-Boehringer, Madrid, España). Las células se sembraron en placas de 96 pocillos y se marcaron con 5'-Bromo-2'-deoxy-uridina (BrdU) a 10 µl durante toda la noche. Posteriormente se incubaron en presencia o ausencia de plasma a 1:100 de pacientes revascularizados o valvulares, TGF-β1 (50 ng/ml), SIS3 or SB-431542 (ambos a 10 mM).

2.7. Western blot

Las células se lavaron con PBS frío, y se lisaron en hielo con una solución de lisis (10% glicerol, 2.3% SDS, 62.5 mM Tris, pH 6.8, 150 mM NaCl, 10 mM EDTA). Posteriormente, se calentaron a 95° C durante 5 minutos. Se

cargaron cantidades iguales de proteína en geles de poliacrilamida al 10%. Las proteínas se transfirieron después a membranas de PVDF (GE-Healthcare, Madrid, España), cuyas uniones inespecíficas se bloquearon tras incubación durante toda la noche a 4° C en una solución de leche en polvo desnatada al 5% en tampón TBS-T (25 mM Trizma base, 75 mM NaCl, pH 7.4, 0.1% v/v Tween® 20). Las membranas se incubaron toda la noche a 4° C con anticuerpos anti-CD34 o anti-cadherin-5 (o anti-CD144), ambos de Becton-Dickinson, Franklin Lakes, Estados Unidos, diluidos 1:100° en TBS-T. Se usó un anticuerpo anti-beta actina (Sigma, Madrid, España), control de carga. Las proteínas se visualizaron con ECL+ (GE-Healthcare, Madrid, España).

2.8. Estadística

Los datos se muestran como media y desviación estándar (SEM) en las variables continuas. Los análisis se hicieron con t de Student o U de Mann-Whitney. Se usó el test de análisis de la varianza (ANOVA) para las comparaciones entre diversos grupos, y después se hizo un post-test de Tukey. Se consideró significativa una *p* menor de 0.05.

3. RESULTADOS

3.1. Pacientes analizados

Como se muestra en la *Tabla 1*, los pacientes revascularizados resultaron tener una carga mayor de factores de riesgo cardiovascular (diabetes y dislipemia), y medicaciones cardiovasculares (antiplaquetarios, nitratos, antidiabéticos, insulina), comparados con los pacientes valvulares. Además, tuvieron una menor fracción de eyección, mayor tasa de infarto previo dentro de los 30 días anteriores a la cirugía, y un menor puntaje en la escala euroSCORE. Los pacientes revascularizados, además, tuvieron un mayor número de plaquetas y de monocitos, así como mayor concentración de fibrinógeno, mientras que las concentraciones plasmáticas de TGF-β, SDF-1, IL-6 y TNF-α no variaron (*Tabla 2*). En la cohorte de pacientes controles (con ausencia de coronariografía por razones clínicas evidentes), la edad media fue de 42.78±1.969 años, y el porcentaje de mujeres fue del 35.71%.

Tabla 1. Características clínicas y farmacológicas de los pacientes. Se muestran los datos de 51 pacientes revascularizados y 49 valvulares.

	Bypass	Valvular	p
Número	51	49	-
Edad	64.65±13.34	72.7±10.4	0.106 [¶]
Sexo (Mujeres, %)	8 (15.69%)	22 (44.89%)	0.001*
IMC (kg/m ²)	26.91±0.4322	26.51±0.5728	0.5726 [§]
FE (%)	62.51±1.846	69.2±1.409	0.006 [§]
Tabaco	12 (23.53%)	9 (18.37%)	0.698*
Alcohol	15 (29.41%)	14 (28.57%)	0.898*
Hipertensión	31 (60.78%)	27 (55.10%)	0.486*
Dislipemia	31 (60.78%)	16 (32.65%)	0.003*
Diabetes	24 (47.06%)	5 (10.20%)	<0.001*
IECAs/ARA2	25 (49.02%)	19 (38.77%)	0.302*
Beta-bloqueantes	16 (31.37%)	9 (18.37%)	0.133*
Antag. calcio	8 (15.69%)	10 (20.41%)	0.539*
Antiagregantes	33 (64.71%)	8 (16.33%)	<0.001*
Statins	34 (66.67%)	11 (22.45%)	<0.001*
Nitratos	16 (31.37%)	2 (4.08%)	<0.001*
Antidiabéticos orales	16 (31.37%)	2 (4.08%)	<0.001*
Insulina	13 (25.49%)	1 (2.04%)	<0.001*
IM<30 días	16 (31.37%)	0 (0%)	<0.001*
EuroSCORE	3.569±0.4194	5.735±0.3581	<0.001*

* = Chi-cuadrado, § = t de Student, ¶ = U de Mann-Whiney-Wilcoxon test. IMC: índice de masa corporal; FE: fracción de eyección; IM: infarto de miocardio.

Tabla 2. Datos bioquímicos y hematológicos. Los valores se determinaron siempre previamente a la cirugía. La concentración de citoquinas se calculó mediante kit de ELISA.

	Bypass	Valvular	p
Número	51	49	-
Glucosa (mg/dl)	108.2±5.126	108.9 ± 6.563	0.4258 [¶]
Creatinina (mg/dl)	1.2±0.049	1.154±0.045	0.5003 [§]
Plaquetas (por ml)	240200±9392	211100±8287	0.0228 [§]
Hemoglobina (g/dl)	13.09±0.0263	13.76±0.0258	0.0762 [§]
Leucocitos (por ml)	8255±298	7525±298	0.0871 [§]
Neutrófilos (por ml)	4939± 225.6	4534±319.9	0.3008 [§]
Monocitos (por ml)	689.6±36.01	566.1±28.20	0.0085 [§]
Linfocitos (por ml)	2273±109.8	2122±125.3	0.3667 [§]
Fibrinógeno (mg/dl)	484.4±20.63	387.7±11-07	<0.0001 [§]
% Células	53.00±1.718	54.55±1.234	0.4690 [§]
TGF-β1 (ng/ml)	55.73±3.552	52.48±3.464	0.5144 [§]
SDF-1 (ng/ml)	3.525±0.1109	3.604±0.1103	0.6152 [§]
IL-6 (pg/ml)	3.152±0.8052	2.542±0.2950	0.4824 [§]
TNF-α (pg/ml)	3.745±0.5524	4.099±0.6835	0.7216 [§]

§ = t de Student, ¶ = U de Mann-Whiney-Wilcoxon

3.2. Número de CD34⁺/KDR⁺ y CD34⁺/CD144⁺

Como puede verse en la Figura 1, panel E, los pacientes revascularizados tuvieron una tendencia hacia una menor concentración de EPCs de tipo CD34⁺/KDR⁺, si bien no se alcanzó la significación estadística. Sin embargo, el número de CD34⁺/KDR⁺ fue muy notablemente menor en el grupo de sujetos sanos, comparaos con ambos grupos de pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Los pacientes sometidos a revascularización tuvieron un número significativamente menor de CD34⁺/CD144⁺ respecto a los valvulares (Figura 1, panel F). Sin embargo, ambos tipos de pacientes tuvieron de nuevo un número de EPCs mucho mayor que el grupo control. Es de destacar que, en los pacientes de cirugía cardíaca, el análisis multivariante mostró que pertenecer a uno u otro grupo (revascularizados o valvulares), se asoció con un menor de CD34⁺/CD144⁺ después de que las *p* se ajustaran al número de comparaciones (*p* = 0.01428 después del ajuste).

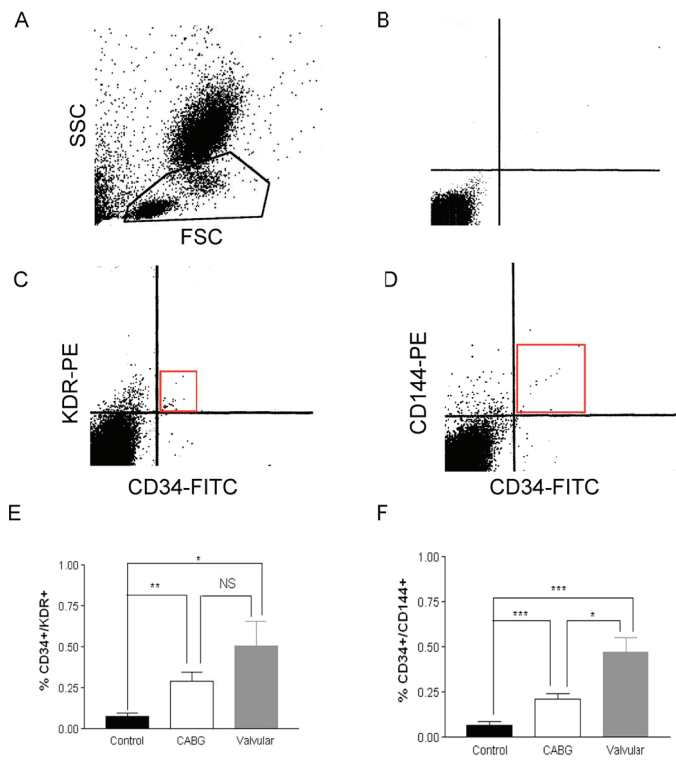


Figura 1

Figura 1: Porcentaje de células doblemente marcadas en sangre periférica. Panel A: Estrategia de selección. Panel B: Perfil citométrico representativo para el control IgG. Panel C: Perfil citométrico representativo para CD34⁺/KDR⁺. Panel D: Perfil citométrico representativo para CD34⁺/CD144⁺. Los eventos positivos se destacan en el recuadro rojo. [*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, t de Student].

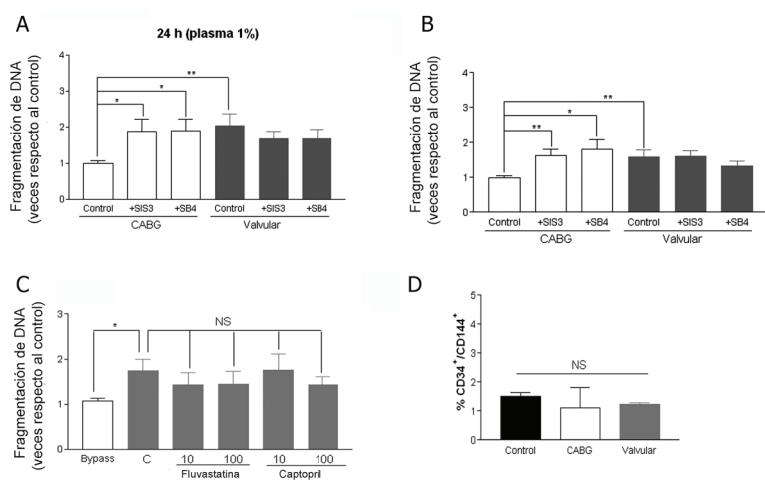


Figura 2

Figura 2: Efecto del plasma de pacientes revascularizados y valvulares sobre cultivos de EPCs. Los paneles A y B muestran el efecto de los plasma de estos pacientes añadidos a 1:100 y a 24 y 72 h sobre EPCs cultivadas de donantes y el efecto de SIS3 o SB-431542, ambos a 10 μM. El panel C muestra el efecto del plasma de revascularizados (barra blanca), o valvulares (barras grises), en este último caso, con fluvastatina (10-100 nM) o captopril 10-100 μM. Panel D: Número de CD34⁺/CD144⁺ en EPCs de donantes sanos tras la adición de los plasma de los pacientes. [*p<0.05, **p<0.01, t de student].

3.3. Apoptosis en EPCs cultivadas

Las EPCs se caracterizaron al día 7 del asilamiento mediante la formación de CFU (unidades formadoras de colonias), y la doble positividad para Dil-Ac-LL y la lectina del erizo *Ulex europaeus*. Las EPCs se obtuvieron a partir de células mononucleares de residuos leucoplaquetarios de donantes sanos. Se incubaron con plasma de pacientes revascularizados o valvulares a una dilución de 1:100. La apoptosis fue mayor en EPCs de donantes sanos a las que se añadió plasma de pacientes revascularizados a las 24 y 72 h (Figura 2, paneles A y B). Esta diferencia se vio anulada cuando se coincubó con los inhibidores SIS3 a 10 μM o SB-431542, también a 10 μM (Figura 2, paneles A y B). Por lo tanto, estas vías de señalización del TGF-β1 están implicadas en la supervivencia de las EPCs inducida por el plasma de pacientes severamente ateroscleróticos. Sin embargo, el TGF-β1 per se, añadido de forma exógena, no tuvo un efecto significativo en la apoptosis (1.000±0.044 vs. 1.179±0.083, p > 0.05). Cabe destacar que la fluvastatina (1-100 nM), y el captopril (10-100 μM), que poseen efecto antiapoptótico sobre células endoteliales^{24, 25}, fueron incapaces de ejercer este efecto antiapoptótico sobre las EPCs en las condiciones experimentales usadas (Figura 2, panel C, barras grises). De este modo, el efecto antiapoptótico del plasma de pacientes revascularizados no parece deberse a sus medicaciones. Por otro lado, cuando las EPCs se cultivaron con plasma de pacientes revascularizados o valvulares, la expresión de CD34⁺/CD144⁺ fue baja y no cambió entre los grupos (Figura 2, panel D).

3.4. Expresión de CD34 y CD144 en células cultivadas

En las células endoteliales, la proteína de membrana CD144 pertenece al complejo del receptor del TGF-b1 y parece regular la respuesta celular a esta citoquina [26]. Por lo tanto, se trató de comprobar si el plasma de los pacientes revascularizados fuese capaz de aumentar la concentración celular de los marcadores endoteliales CD34 y CD144 en EPCs (día 4), como paso previo al efecto antiapoptótico (al día 7). Las EPCs cultivadas de sujetos sanos se coincubaron con plasma de pacientes revascularizados o valvulares,

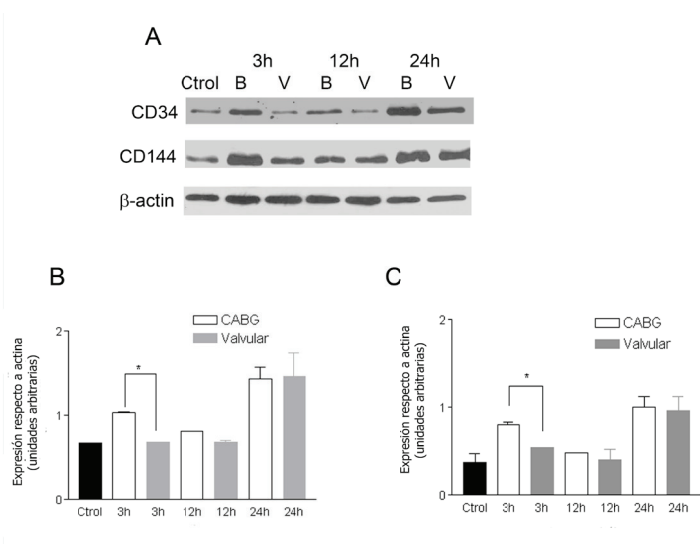


Figura 3: Efecto del plasma en la expresión in vitro de CD34 y CD144. La expresión de ambas proteínas se determinó por western blot. El panel A muestra blots representativos. Los paneles B y C muestran la cuantificación de 3 blots diferentes. B = Plasma de pacientes sometidos a bypass (revascularizados). V = plasma de valvulares. [* $p < 0.05$ t de Student].

a una dilución 1:100. Como se muestra en la Figura 3 (paneles A y B), la expresión de CD34 y CD144 aumentó de forma transitoria tras la incubación con el plasma de pacientes revascularizados, alcanzando un máximo a las 3 h.

4. DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran un menor número de CD34⁺/CD144⁺ en pacientes revascularizados, con aterosclerosis severa. Sin embargo, el plasma de estos mismos pacientes hizo que las EPCs cultivadas de donantes sanos adquirieran resistencia a la apoptosis a través de las vías del TGF- β 1 Smad3 y ALK-4. Este efecto se asoció a un previo aumento en la concentración intracelular de CD34y CD144. Por lo tanto, el presente estudio sugiere que, en pacientes ateroscleróticos, la vía del TGF- β 1 parece comportarse como protectora sobre las EPCs.

Al contrario que la mayoría de los estudios clínicos sobre EPCs realizados hasta la fecha, nuestro estudio se ha llevado a cabo en pacientes en los que la presencia o ausencia de enfermedad coronaria ha sido demostrada mediante angiografía. Es de destacar que la pertenencia al grupo de revascularizados o de recambio valvular se relacionó con una disminución de las CD34⁺/CD144⁺

una vez las p fueron ajustadas al número de comparaciones, lo que sugiere que este parámetro se relaciona directamente con la obstrucción coronaria. El número de CD34⁺/CD144⁺ en nuestro grupo de pacientes revascularizados fue menor que en los de recambio valvular, pero en estos dos grupos fue mayor que el hallado en el grupo control (Figura 1, panel F). Por lo tanto, nuestros resultados parecen sostener la idea de que las EPCs se liberan a la sangre en respuesta a la isquemia y alcanzan niveles diferentes en los pacientes con enfermedad coronaria y en los que no la padece. Este mecanismo podría explicar los hallazgos realizados por varios grupos, en los que las EPCs están reducidas en la enfermedad cardiovascular^{3, 4, 5, 6}, mientras que fisiológicamente se movilizan en respuesta a la isquemia². De hecho, un estudio largo realizado en una población amplia muestra que el número de CD34⁺/KDR⁺ está directamente relacionado con los factores de riesgo cardiovascular (que actuarían como estímulo isquémico), mientras que esta relación es inversa cuando se miden parámetros de daño vascular, como el cociente íntima-media (que serían consecuencia del “agotamiento” en la liberación de EPCs)⁹. Esta idea de una depleción de EPCs en la enfermedad cardiovascular avanzada es sugerida por la actual evidencia clínica¹⁰.

La disfunción de las EPCs que tiene lugar en la aterosclerosis, tanto en número como en función, puede ser contrarrestada por mecanismos protectores. Entre ellos, destaca la vía del TGF- β 1, que se ha considerado como una citoquina antiaterosclerótica, en lo que se ha llamado la hipótesis de la “citoquina protectora”²³. Más aún, la fisiología del TGF- β 1 puede regularse mediante muchos fármacos, tanto ya conocidos, como las tiazolidinodionas, aspirina o estatinas²³, como moléculas de diseño como el SIS-3 (que inhibe la Smad3, segundo mensajero del TGF- β 1) o el SB-431542 (que bloquea la ALK-4, una quinasa de su complejo receptor)^{21, 22}. La vía del TGF- β 1 parece tener un efecto protector sobre células endoteliales^{15, 16, 17}. En el presente estudio, demostramos que el TGF- β 1 plasmático de pacientes ateroscleróticos tiene un efecto antiapoptótico sobre EPCs procedentes de donantes sanos.

Una vez comprobado este hecho nos

propusimos comprobar si el plasma de pacientes revascularizados era capaz de alterar la expresión de CD34 y CD144 antes del efecto antiapoptótico. Por lo tanto, se evaluó este efecto sobre EPCs de donantes sanos (al día 4). Contrariamente a lo encontrado en la sangre de los pacientes, se observó un aumento en la expresión de CD34 y de CD144 tras la incubación con plasma de pacientes revascularizados (Figura 3, paneles A, B y C). Curiosamente, el mayor efecto se observó a las 3 h de incubación, un tiempo muy corto para la expresión *de novo* de una proteína, lo que sugiere la transmisión directa de CD34 y de CD144 a través de micropartículas endoteliales²⁷. De hecho, se ha demostrado que los restos apoptóticos de células endoteliales estimulan las EPCs en cultivo²⁸. Dado que, en células endoteliales, CD144 está integrado en el complejo del receptor de TGF- β 1²⁶, el aumento de CD144 inducido por el plasma de pacientes revascularizados (día 4) podría mediar el efecto antiapoptótico que se observa después en este mismo modelo de cultivo celular (al día 7, Figura 2, paneles A y B).

En resumen, en el presente estudio mostramos que los pacientes ateroscleróticos poseen un nivel subóptimo de EPCs CD34⁺/CD144⁺. Sin embargo, en estos pacientes el TGF- β 1 plasmático tiene un efecto protector sobre EPCs cultivadas de donantes sanos. Por lo tanto, una respuesta anormal de las EPCs al TGF- β 1 podría mediar la liberación subóptima de EPCs que se observa en la enfermedad cardiovascular y ser sujeto de intervenciones futuras.

Agradecimientos.

Agradecemos el apoyo prestado por Fernando Ortego, el personal médico y de enfermería de Cirugía Cardíaca del Hospital Clínico San Carlos, el Centro de Microscopía y Citometría-UCM y el Centro de Transfusiones de la Comunidad de Madrid.

Financiación.

Nuestros laboratorios reciben financiación pública del Ministerio de Sanidad de España a través de FISS (PI080920) y RECAVA (Red Temática de Investigación Cardiovascular, RD06/0014/1007 y RD06/0014/0027).

BIBLIOGRAFÍA

1. Myerson M, Coady S, Taylor H, Rosamond WD, Goff DC Jr, ARIC Investigators. Declining severity of myocardial infarction from 1987 to 2002: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2009;119: 503-514.
2. Hristov M, Zernecke A, Liehn EA, Weber C. Regulation of endothelial progenitor cell homing after arterial injury. *Thromb Haemost*. 2007; 98: 274-77.
3. Fadini GP, Maruyama S, Ozaki T, Taguchi A, Meigs J, Dimmeler S, et al. Circulating progenitor cell count for cardiovascular risk stratification: a pooled analysis. *PLoS One*. 2010;5:e11488.
4. Deschaseaux F, Selmani Z, Falcoz PE, Mersin N, Meneveau N, Penformis A, et al. Two types of circulating endothelial progenitor cells in patients receiving long term therapy by HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Pharmacol*. 2007;562:111-18.
5. Briguori C, Testa U, Riccioni R, Colombo A, Petrucci E, Condorelli G, et al. Correlations between progression of coronary artery disease and circulating endothelial progenitor cells. *FASEB J*. 2010;24:1981-88.
6. Schmidt-Lucke C, Rössig L, Fichtlscherer S, Vasa M, Britten M, Kamper U, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation*. 2005;111: 2981-87.
7. Güven H, Shepherd RM, Bach RG, Capocchia BJ, Link DC. The number of endothelial progenitor cell colonies in the blood is increased in patients with angiographically significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1579-87.
8. Valgimigli M, Rigolin GM, Fuclli A, Porta MD, Soukhomovskaia O, Malagutti P, et al. CD34⁺ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation*. 2004;110:1209-12.
9. Xiao Q, Kiechl S, Patel S, Oberhollenzer F, Weger S, Mayr A, et al. Endothelial progenitor cells, cardiovascular risk factors, cytokine levels and atherosclerosis—results from a large population-based study. *PLoS One*. 2007;2:e975.
10. Fadini GP, Boscaro E, de Kreutzenberg S, Agostini C, Seeger F, Dimmeler S, et al. Time course and mechanisms of circulating progenitor cell reduction in the natural history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:1097-02.
11. Redondo S, Hristov M, Gumbel D, Tejerina T, Weber C. Biphasic effect of pioglitazone on isolated human endothelial progenitor cells: involvement of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and transforming growth factor-beta1. *Thromb Haemost*. 2007;97:979-87.
12. Kränkel N, Adams V, Linke A, Gielen S, Erbs S, Lenk K, et al. Hyperglycemia reduces survival and impairs function of circulating blood-derived progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:698-03.
13. Tepper OM, Galiano RD, Capla JM, Kalka C, Gagne PJ, Jacobowitz GR, et al. Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. *Circulation* 2002;106:2781-86.
14. Ruiz E, Redondo S, Gordillo-Moscoso A, Rodriguez E, Reguillo F, Martinez-Gonzalez J, et al. EPC adhesion to arteries from diabetic and non-diabetic patients: effect of pioglitazone. *Front Biosci*. 2009;14:3608-18.
15. Walshe TE, Saint-Geniez M, Maharaj AS, Sekiyama E, Maldonado AE, D'Amore PA. TGF-beta is required for vascular barrier function, endothelial survival and homeostasis of the adult microvasculature. *PLoS One*. 2009;4:e5149.
16. Lu Q. Transforming growth factor-beta1 protects against pulmonary artery endothelial cell apoptosis via ALK5. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;295: L123-33.
17. Henrich D, Hahn P, Wahl M, Wilhelm K, Dermbach E, Dimmeler S, et al. Serum derived from multiple trauma patients promotes the differentiation of endothelial progenitor cells in vitro: possible role of transforming growth factor-beta1 and vascular endothelial growth factor165. *Shock* 2004;21:13-16.
18. Redondo S, Hristov M, Gordillo-Moscoso AA, Ruiz E, Weber C, Tejerina T. High-reproducible flow cytometric endothelial progenitor cell determination in human peripheral blood as CD34⁺/CD144⁺/CD3-lymphocyte sub-population. *J Immunol Methods*. 2008;335: 21-27.
19. Kropf J, Schurek JO, Wollner A, Gressner AM. Immunological measurement of transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1) in blood: assay development and comparison. *Clin Chem*. 1997;43:1965-74.
20. Radaelli A, Loardi C, Cazzaniga M, Balestri G, De Carlini C, Cerrito MG, et al. Inflammatory activation during coronary artery surgery and its dose-dependent modulation by statin/ACE-inhibitor combination. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2007;27: 2750-55.
21. Redondo S, Ruiz E, Padilla E, Gordillo-Moscoso A, Tejerina T. Role of TGF-beta1 in vascular smooth muscle cell apoptosis induced by angiotensin II. *Eur J Pharmacol*. 2007;556:36-44.
22. DaCosta Byfield S, Major C, Laping NJ, Roberts AB. SB-505124 is a selective inhibitor of transforming growth factor-beta type I receptors ALK4, ALK5, and ALK7. *Mol Pharmacol*. 2004;65:744-52.
23. Redondo S, Santos-Gallego CG, Tejerina T. TGF-beta1: a novel target for cardiovascular Pharmacology. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2007;18: 279-86.
24. Yu W, Akishita M, Xi H, Nagai K, Sudoh N, Hasegawa H, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor attenuates oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis via p38 MAP kinase inhibition. *Clin Chim Acta*. 2006;364: 328-34.
25. Xu SZ, Zhong W, Watson NM, Dickerson E, Wake JD, Lindow SW, et al. Fluvastatin reduces oxidative damage in human vascular endothelial cells by upregulating Bcl-2. *J Thromb Haemost*. 2008;6:692-00.
26. Rudini N, Felici A, Giampietro C, Lampugnani M, Corada M, Swirsding K, et al. VE-cadherin is a critical endothelial regulator of TGF-beta signalling. *EMBO J*. 2008;27:993-04.
27. Zernecke A, Bidzhekov K, Noels H, Shagdarsuren E, Gan L, Denecke B, et al. Delivery of MicroRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection. *Sci Signal*. 2009;2:ra81.
28. Hristov M, Erl W, Linder S, Weber PC. Apoptotic bodies from endothelial cells enhance the number and initiate the differentiation of human endothelial progenitor cells in vitro. *Blood*. 2004;104:2761-66.

Fármacos Biotecnológicos, Biosimilares, Bioequivalentes

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 y U. Medina

La creación de MEDICAMENTOS INNOVADORES nace de la necesidad de combatir enfermedades debilitantes y potencialmente mortales que aquejan a nuestra sociedad, y cuyo efecto sería mejor y más efectivo que el esperado con los medicamentos tradicionales. Se considera un "Fármaco Tradicional" a aquel que está compuesto por moléculas de menor tamaño, posee una estructura química y un peso molecular definido y su proceso de fabricación es puramente químico (1, Dranitsaris et al, 2011). Pero, ¿en qué consiste la innovación?

La INNOVACIÓN consiste en poder desarrollar un fármaco con ayuda de procesos biotecnológicos, con un alto grado de calidad, a un costo competitivo y cuya función sea capaz de satisfacer las necesidades del grupo de usuarios para el cual fue desarrollado. Las indicaciones especiales para cada uso particular, los métodos de aplicación, la dosificación, y los resultados obtenidos de los mismos, naturalmente pertenecen al clínico, aunque su origen y los detalles técnicos que rodea su preparación son generalmente el resultado de un estudio de laboratorio detallado (2, Higgins et al, 1912).

Una de las primeras definiciones para el término "Fármaco o Producto Biológico" fue la de preparaciones diseñadas para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la enfermedad causadas por agentes infecciosos específicos (2, Higgins et al, 1912). Ya entonces se hablaba de las restriccio-

nes, no sólo en su venta, sino en la seguridad del entorno y las condiciones de mantenimiento durante su fabricación.

Posteriormente surgió una definición más amplia de Fármaco o Producto Biológico, que incluía a cualquier vacuna, producto complejo derivado de una fuente biológica, producto de la tecnología del ADN recombinante, proteína o péptido independientemente de la fuente de la cual se derivara, anticuerpo o fragmento de anticuerpo utilizado para la elaboración de medicamentos (3, Brown et al, 1990).

Actualmente la definición más aceptada nos dice que un "Fármaco Biológico", es aquel que tiene un origen BIOTECNOLÓGICO y surge a partir de proteínas derivadas de ADN y procesos de hibridación, los cuales requieren de organismos vivos como parte fundamental del proceso de producción por lo que se denomina FÁRMACO BIOTECNOLÓGICO (4, Ahmed 2012).

La base de sustentación de los fármacos biotecnológicos son las glicoproteínas, ya que los aminoácidos necesarios para su producción se enlazan formando secuencias fundamentales para su correcto funcionamiento y por lo tanto un cambio mínimo en su plegamiento ocasionaría alteraciones en su eficacia y tolerabilidad. Las principales alteraciones reconocidas en la glicosilación se llevan a cabo en las células donde se producen y por lo tanto, se recomienda establecer las posibles diferencias

T. Tejerina y U. Medina.
Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.
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.

Fármaco Biológico, es aquel que tiene un origen BIOTECNOLÓGICO y surge a partir de proteínas derivadas de ADN y procesos de hibridación, los cuales requieren de organismos vivos como parte fundamental del proceso de producción por lo que se denomina FARMACO BIOTECNOLÓGICO

en los resultados, realizando pruebas analíticas entre pre-y post-cambio de productos, que a su vez pueden requerir pruebas funcionales para establecer el significado biológico o clínico de la diferencia observada (5, Chirino et al 2004).

En lo referente a medicamentos Genéricos, las primeras directrices se consideraron en 1992, en las cuales se consideran como genéricos, a los fármacos de pequeñas moléculas, cuya sustancia activa puede reproducirse de forma exacta, y cuya seguridad y eficacia esté claramente demostrada. Posteriormente debido a la divergencia para evaluar la eficacia y seguridad, se propuso una nueva definición, "Medicamento Genérico" es un producto que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia y cuya equivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada en estudios comparativos de biodisponibilidad (6, Morais et al, 2010).

Actualmente se considera un requisito indispensable que el genérico pueda demostrar que realiza la misma función en el organismo humano a la misma dosis que el medicamento de referencia y bajo los mismos estándares de calidad. Una vez demostrados los requisitos se puede hablar de que son equivalentes y por lo tanto intercambiables (4, Ahmed 2012). En los últimos años una amplia gama de patentes de fármacos han expirado o está en vías de hacerlo, lo cual permite a las empresas farmacéuticas comercializar nuevos fármacos a partir de medicamentos de referencia.

En la mayoría de los casos, debido a los amplios recursos tecnológicos utilizados para la síntesis, producción y comercialización de un nuevo medicamento lleva a que el costo de venta sea elevado. Sin embargo una vez expirada la patente es factible para las compañías ofertar un medicamento similar, pero con bajos costes de producción.

La creación de nuevos medicamentos, ha generado la discrepancia entre administrar un "Fármaco Biológico", un "Genérico" o un "Biosimilar".

El concepto de medicamentos "Biológicos Similares" o "Bioequivalentes" se in-

trodujo en el marco legislativo europeo en el año 2005, en el cual se definía los conceptos básicos de medicamentos biológicos, biosimilares y aquellos que podríamos usar como punto de referencia al hacer una evaluación:

1. "MEDICAMENTO BIOLÓGICO": un medicamento cuyo principio activo es una sustancia biológica (ADN recombinante, virus atenuado, derivados de la sangre o de plasma, anticuerpos monoclonales, etc.) y se define como una sustancia biológica que se produce o se extrae de una fuente biológica, caracterizada fisicoquímicamente, así como un proceso de producción totalmente desarrollado.
2. "MEDICAMENTO BIOLÓGICO BIOSIMILAR O BIOEQUIVALENTE": medicamento desarrollado por un nuevo fabricante el cual afirma es similar a un medicamento biológico conocido ("referencia"). Contiene el mismo principio activo que el medicamento de referencia y está destinado a ser utilizado para el tratamiento de la misma enfermedad(s), a la misma dosis y utilizando la misma vía de administración.
3. "MEDICAMENTO DE REFERENCIA": Se considera un producto o medicamento de referencia a un medicamento biológico previamente autorizado y comercializado en la Unión Europea (8, Pavlovic et al, 2007).

Actualmente se continúan utilizando estas definiciones, la pauta que ha marcado la diferencia es el concepto de "similar" o "muy similar", ya que no se considerara como tal hasta que se demuestre que no hubo diferencias clínicamente significativas entre los productos biológicos y el producto de referencia en términos de tolerancia, pureza y potencia, por lo tanto el denominado fármaco bioequivalente tendrá que demostrar su bioequivalencia, basándose principalmente en estudios de analítica y ensayos en animales y posteriormente en humanos (4, Ahmed 2012).

Debido a esto, no se puede conceder la autorización para que un medicamento biosimilar sea comercializado antes de cumplir con estos requisitos, además de cumplir con los criterios establecidos por el

acta *Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009* (9, BPCI 2009), los cuales indican:

I) el producto propuesto es altamente similar al de referencia a pesar que existan mínimas diferencias en el componente clínicamente inactivo.

II) No deben existir diferencias clínicamente significativas en términos de pureza, seguridad y potencia.

III) Deben de utilizar el mismo mecanismo de acción para la condición o condiciones establecidas, pero solo en la medida que el mecanismo de acción es conocido (10, Zelenetz et al, 2011).

Sin embargo existen otros problemas frecuentemente observados en la producción de biológicos que incluyen:

1. falta de antecedentes de la sustancia activa
2. incapacidad para asegurar la ausencia de agentes extraños
3. la incapacidad de documentar el origen y la construcción del material genético utilizado para la producción directa
4. estabilidad del plásmido durante todo el proceso de fabricación (3, Brown et al, 1990).

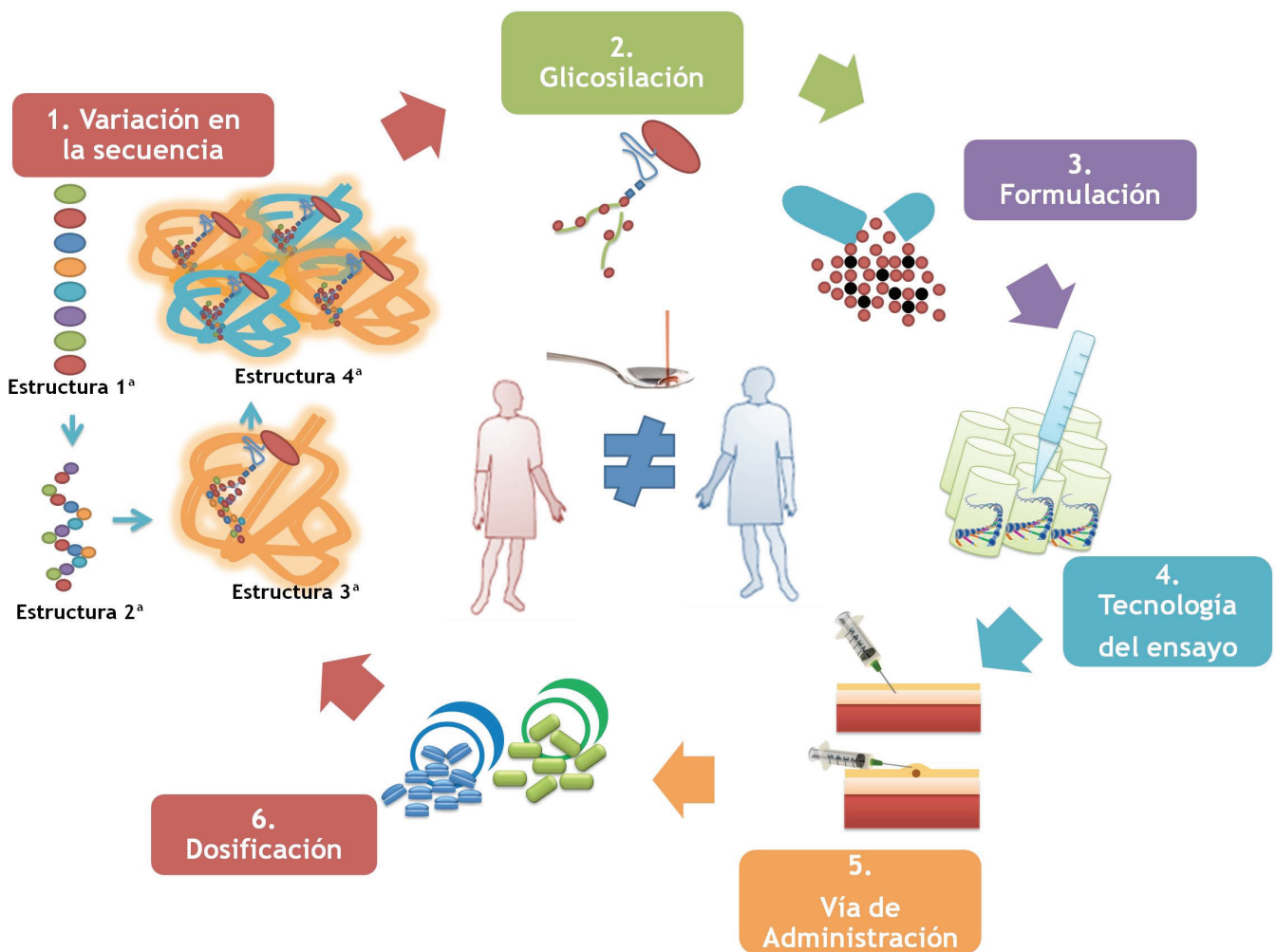


Figura 1. Puntos clave que influyen la inmunogenicidad. 1. Variación en la secuencia o en el plegamiento de proteínas. 2. Alteraciones en el proceso de glycosilación principalmente en las células donde se produce. 3. Procesos de formulación que ocasiona oxidación y formación de agregados en las proteínas. 4. Tecnología de ensayo: falta de estandarización y pruebas confiables. 5. Vía de administración. 6. Dosificación: tiempo de tratamiento. Modificado de Schellekens H, 2002

La base de sustentación de los fármacos biotecnológicos son las glicoproteínas, ya que los aminoácidos necesarios para su producción se enlazan formando secuencias fundamentales para su correcto funcionamiento y por lo tanto un cambio mínimo en su plegamiento ocasionaría alteraciones en su eficacia y tolerabilidad

Por lo anterior y debido a que en el caso de medicamentos biológicos similares cuyo desarrollo comprende un proceso más complejo debido a su origen biológico (ADN recombinante, virus atenuado, derivados de la sangre o de plasma, o anticuerpos monoclonales, etc.), a los procesos biotecnológicos de los que se derivan y la dependencia de cada proceso de fabricación, el enfoque “genérico” “bioequivalente” o “intercambiable” no es científicamente apropiado para estos productos (11, Zuñiga et al., 2009). Si la copia no reúne las condiciones de referencia, no demuestra la naturaleza análoga mediante estudios de comparabilidad y acredita la misma calidad, seguridad y eficacia no puede ser considerado como intercambiable y recetable.

Por otra parte, La inmunogenicidad desempeña un papel fundamental (Figura 1) ya que puede inducir una pérdida de la eficacia del fármaco, ocasionando que se tuviera que ajustar la dosis del tratamiento o que este fuera más prolongado. Dado que estos fármacos actúan como antígenos extraños en pacientes que carecen de tolerancia inmune a causa de una insuficiencia innata. Los principales puntos a valorar en el proceso de inmunogenicidad son la variación en la secuencia o en el plegamiento de proteínas; las alteraciones en el proceso de glicosilación, principalmente en las células donde se produce; los procesos de formulación que ocasiona oxidación y formación de agregados en las proteínas; la tecnología de ensayo empleada debido a la falta de estandarización y pruebas confiables de referencia; la vía de administración; la dosificación que influye directamente en el tiempo de tratamiento y algunos otros factores que aún son desconocidos, lo que hace imposible predecir completamente el comportamiento biológico, lo que puede conducir a efectos secundarios graves (Schellekens H 2002a).

El propósito de crear guías de regulación para creación y distribución de productos biológicos es la misma que la de otros productos medicinales: la protección de los usuarios o pacientes. A partir del uso cada vez más frecuente de la biología molecular, la tecnología de fabricación ha impuesto nuevas exigencias a las agencias reguladoras (3, Brown et al, 1990).

Desde que se aprobó la primera directiva farmacéutica en 1965, la legislación farmacéutica de la Comunidad Europea ha continuado en la búsqueda de dos objetivos primordiales: la protección de la salud pública y la libre circulación de los medicamentos (12, Brunko et al, 1994).

Una de las primeras agencias en regular las pruebas para las copias de medicamentos originales fue la FDA, y uno de los requisitos que establecía era la creación de un expediente en el cual se demostrara la eficacia similar al producto de referencia y algunos datos de seguridad, sin embargo las pruebas realizadas hasta ese momento no dejaban claro la equivalencia del producto genérico; en 1984, con la creación de la Ley Hatch-Waxman, se establecieron 2 aplicaciones de evaluación, la New Drug Application (ANDA) que abarcaba los productos genéricos, y el 505b2 para aquellos medicamentos con un ingrediente activo ya aprobado, pero cuya variación radicaba en términos de la dosificación, vía de administración, o indicación. Esta ley propicio que muchos medicamentos genéricos fueran aprobados con estudios mínimos de comparación de concentración y distribución en el cuerpo asumiendo que la molécula activa era idéntica basados en la manufactura química (15, Warren et al, 2012) (4, Ahmed 2012).

Sin embargo a finales de la década de los 80 con la aparición de los fármacos biológicos/biotecnológicos la FDA publica una guía que proporcionaba orientación general sobre las normas apropiadas para el uso de líneas celulares humanas y animales y células microbianas para la preparación y caracterización de bancos de células usados para preparar los productos biológicos /biotecnológicos (14, FDA 1998).

En la última revisión realizada por la Guidance ANDAs 2012 (Stability Testing of Drug Substances and Products), se produjeron varias modificaciones aplicables a medicamentos genéricos biotecnológicos, destacando.

1. se deben enviar los datos de 2 o 3 estudios piloto y justificar en determinado caso el tamaño mínimo del mismo
2. se debe presentar el seguimiento de mínimo 6 meses.

Tabla 1. Guía para la aprobación de medicamentos biosimilares por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

Crterios	Requisitos para la aprobacin
Estudios Preclnicos	Estudios comparativos no clnicos y toxicolgicos
Estudios Farmacodinmicos	Eficacia clnica basada en marcadores farmacodinmicos de similitud
Estudios Farmacocineticos	Dosis nica aplicada en forma subcutnea (SC) e intravenosa (IV) en voluntarios.
Ensayos Clnicos	Se requiere un ensayo de equivalencia con producto de referencia, o un ensayo de tres brazos con respecto al producto de referencia y el placebo. Si la va de administracin SC e IV son posibles, deben llevarse a cabo dos ensayos clnicos independientes
Extrapolacin a otros sitios de afeccin	Podra ser permitido, siempre que se analice de forma especfica el caso a tratar
Seguridad de los medicamentos	La seguridad debe ser demostrada en al menos un ensayo de equivalencia con el producto de referencia
Inmunogenicidad	Todos los ensayos clnicos deben incluir exmenes con anticuerpos.
Requisitos post-aprobacin	Se requiere de un programa de farmacovigilancia despus de la aprobacin y prestar especial atencin la determinacin de la eficacia en el caso de las indicaciones extrapoladas.

La inmunogenicidad desempea un papel fundamental (Figura 1) ya que puede inducir una prdida de la eficacia del frmaco, ocasionando que se tuviera que ajustar la dosis del tratamiento o que este fuera ms prolongado

3. se debe utilizar diversos lotes del medicamento a evaluar.
4. se debe proporcionar el anlisis estadstico pertinente de los datos

Por otro lado, la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) ha establecido guas de regulacin para la aprobacin de Biosimilares o Biotecnolgicos (Tabla 1), las cuales enfatizan:

1. el uso de un mismo producto de referencia en todo el proceso de comparacin, el cual debe demostrar su desarrollo y aprobacin comercial en el pas de origen en el cual se fabricara el biosimilar.
2. mostrar el proceso de fabricacin biotecnolgico completo, esto es mostrar la tcnica empleada en el proceso de produccin y fabricacin, si se considera el gold standard y cuales serian los posibles cambios al modificar la tcnica empleada y principalmente cuales serian las repercusiones fisico-qumicas y biofsicas.
3. anexas los informes de la evaluacin del proceso de calidad, mecanismo de accin propuesto pre y post administracin y la poblacin de estudio.
4. principales comparaciones de ensayos preclnicos y clnicos del biosimi-

lar propuesto y el producto de referencia antes de la autorizacin de comercializacin,

5. poner en evidencia el beneficio - riesgo de administrar el Biosimilar (17, EMA 2011).

CONCLUSIN

En el caso de medicamentos biotecnolgicos similares cuyo desarrollo comprende un proceso muy complejo, debido a su origen biolgico (ADN recombinante, virus atenuado, derivados de la sangre o de plasma, o anticuerpos monoclonales, etc.), a los procesos biotecnolgicos de los que se derivan y la dependencia de cada proceso de fabricacin, el enfoque "genrico" "bioequivalente" o "intercambiable" no es cientficamente apropiado para estos productos. Esto es debido a que a pesar de que actualmente se cuenta con mtodos analiticos muy precisos, no nos permiten una prediccin completa de las propiedades biolgicas y clnicas de un medicamento al modificar una proteina y sobre todo a la respuesta inmunolgica que se produciria al utilizarlos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dranitsaris G, Amir E, Dorward K. Biosimilars of Biological Drug Therapies. Regulatory, Clinical and Commercial Considerations. *Drugs* 2011; 71 (12): 1527-1536
2. Higgins CH. BIOLOGICAL PRODUCTS. *Can Med Assoc J.* 1912 Feb;2(2):114-20. (Higgins CH. 1912)
3. Brown KR. The regulation of biological products. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1990 Jul;9(7):502-5. (Brown KR 1990)
4. Ahmed I, Kaspar B, Sharma U. Biosimilars: Impact of Biologic Product Life Cycle and European Experience on the Regulatory Trajectory in the United States. *Clinical Therapeutics / Volume 34, Number 2, 2012* (Ahmed 2012)
5. Chirino AJ, Mire-Sluis A. Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes. *Nat Biotechnol.* 2004 Nov;22(11):1383-91. (Chirino AJ 2004)
6. Morais JA, Lobato Mdo R. The new European Medicines Agency guideline on the investigation of bioequivalence. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010 Mar;106(3):221-5. Epub 2010 Jan 7. Review. (Morais JA 2010)
7. Minghetti P, Rocco P, Del Vecchio L, Locatelli F. Biosimilars and regulatory authorities. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(1):c1-7. Epub 2010 Aug 3. (Minghetti P 2011)
8. Pavlovic M, Girardin E, Kapetanovic L, Ho K, Trouvin JH. Similar biological medicinal products containing recombinant human growth hormone: European regulation. *Horm Res.* 2008;69(1):14-21. Epub 2007 Dec 4. (Pavlovic M 2007)
9. Patient Protection and Affordable Care Act of 2009, Pub. L. No. 111-148, Title VII, Subtitle A "Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009," §7001-7003.
10. Zelenetz AD, Ahmed I, Braud EL, Cross JD, Davenport-Ennis N, Dickinson BD, Goldberg SE, Gottlieb S, Johnson PE, Lyman GH, Markus R, Matulonis UA, Reinke D, Li EC, DeMartino J, Larsen JK, Hoffman JM. NCCN Biosimilars White Paper: regulatory, scientific, and patient safety perspectives. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011 Sep;9 Suppl 4:S1-22. (Zelenetz AD 2011)
11. Zuñiga L, Calvo B. Biosimilars approval process. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2010 Apr;56(3):374-7. Epub 2009 Nov 17. (Zuñiga L 2009)
12. Brunko P. [Community requirements relating to drugs derived from human blood and plasma]. *Ann Pharm Fr.* 1994;52(2):89-98. (Brunko P. 1994)
13. Fed Regist. 1998 Sep 21;63(182):50244-9.
14. Food and Drug Administration, HHS. International Conference on Harmonisation; guidance on quality of biotechnological/biological products: derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products; availability. Fed Regist. 1998 Sep 21;63(182):50244-9. (FDA 1998)
15. Warren JB. Generics, Chemisimilars and Biosimilars: is clinical testing fit for purpose? *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2012 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04323.x (Warren JB 2012)
16. Schellekens H, Ryff JC. Biogenerics; the Off-Patent Biotech Products. *Trends Pharmacol Sci* 23, 119-121 (2002). (Ryff JC 2002)
17. Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov.* 2002 Jun;1(6):457-62. (Schellekens H 2002a)
18. Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov.* 2002 Jun;1(6):457-62. (Schellekens H 2002b) Guidance for Industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products, descargada en <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/guidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM320590.pdf>. Octubre 2012. (Guidance ANDAs 2012) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Concept paper on the revision of the guideline on similar biological medicinal product. EMA/CHMP/BMWP/572643/2011 (EMA 2011)
19. <http://www.fda.gov/Drugs/guidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm121568.htm>

Ondansetrón: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y nuevas recomendaciones de uso

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 10 de agosto de 2012. Ref: MUH (FV), 14/2012

Se establecen nuevas recomendaciones de uso de ondansetrón debido a su potencial arritmogénico. No deberá administrarse una dosis única de ondansetrón por vía intravenosa (iv) superior a 16 mg para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.

Ondansetrón es un medicamento antiemético indicado en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotóxicas, y en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios. Las formas parenterales de ondansetrón se encuentran disponibles en España con los nombres comerciales de Zofran®, Yatrox® y diversas Especialidades Farmacéuticas Genéricas (EFG).

Existía un riesgo ya conocido de prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma y de arritmia cardíaca, incluyendo Torsade de Pointes, asociado al uso de ondansetrón que ya se recoge en la información del medicamento. Sin embargo, aún no se había establecido la magnitud exacta de dicha prolongación.

El efecto de ondansetrón sobre el intervalo QTcF del electrocardiograma ha sido recientemente evaluado en un estudio doble ciego, aleatorizado, cruzado y controlado con placebo y control positivo (moxifloxacino), realizado en 58 adultos sanos de ambos sexos. En los grupos de tratamiento se administraron 8 mg ó 32 mg de ondansetrón mediante una infusión intravenosa de 15 minutos.

En dicho estudio se determinó la máxima diferencia entre las medias observadas de QTcF respecto a placebo (ddQTcF). En los pacientes que fueron tratados con la dosis de 32 mg se observó una prolongación del intervalo QTcF que podría dar lugar a la aparición de arritmias. En este grupo de pacientes, la ddQTcF fue de 19,6 mseg (límite superior del IC del 90% 21,5 mseg).

Para la dosis de 8 mg, la ddQTcF fue menor

(5,8 mseg; límite superior del IC del 90% 7,8 mseg). Por lo que se considera que la dosis de 8 mg presenta menor riesgo arritmogénico.

Por todo ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios desea informar a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

- No deberá administrarse una dosis única superior a 16 mg de ondansetrón por vía iv para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.
- No hay cambios en la dosis recomendada de ondansetrón cuando se administra por vía iv para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en adultos, cuando se administra por vía oral, o en cualquiera de las indicaciones para pacientes pediátricos.
- No se debe utilizar ondansetrón en pacientes con síndrome de QT largo congénito.
- Ondansetrón deberá administrarse con precaución en pacientes que presenten factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o arritmias cardíacas. Entre dichos factores de riesgo se incluyen: alteraciones hidroelectrolíticas, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias y la administración concomitante de otros fármacos que prolonguen el intervalo QT del electrocardiograma.

Las fichas técnicas de todos los medicamentos que contienen como principio activo ondansetrón están siendo actualizadas para recoger esta nueva información de seguridad.

Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 22 de octubre de 2012. Ref: MUH (FV), 15/2012

- Tras la revisión de los últimos estudios publicados, el balance beneficio-riesgo de los AINE-t se mantiene favorable.
- Para ibuprofeno y naproxeno los resultados de estudios recientes son acordes con la información proporcionada en las fichas técnicas de estos medicamentos. Diclofenaco parece tener un mayor riesgo cardiovascular de tipo aterotrombótico que ibuprofeno y naproxeno y continúa en evaluación.
- Para el resto de AINE-t la información es insuficiente para obtener conclusiones por lo que no se puede descartar ni confirmar un incremento de riesgo.
- Los AINE se deben utilizar a las dosis eficaces más bajas y durante el menor tiempo posible, teniendo en cuenta los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente.

La seguridad cardiovascular de los anti-inflamatorios no esteroideos tradicionales (AINE-t) fue revisada en el año 2006 en la Unión Europea (ver notas informativas de la AEMPS 2006/07 y 2006/10) (1, 2). En dicha revisión se concluyó que el balance beneficio-riesgo de estos medicamentos se mantenía favorable, aunque su uso podía asociarse, en diversa medida, a un incremento de riesgo cardiovascular de tipo aterotrombótico.

Posteriormente a esta revisión se han publicado diversos estudios con el objetivo de esclarecer el nivel de riesgo cardiovascular de los diferentes AINE disponibles. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas, ha finalizado recientemente la revisión de estos estudios (3, 4).

Estudios revisados y conclusiones para los AINE-t

La información analizada en esta revisión procede de metanálisis de ensayos clínicos (5,6) y de estudios observacionales (7-9), así como de diversos estudios observacionales recientemente publicados y del proyecto de investigación independiente "Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs" (SOS) (10). Los AINE-t incluidos en estos estudios son, fundamentalmente, los más utilizados: diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno.

- Para **naproxeno** los resultados son consistentes con las conclusiones establecidas en 2006. Los recientes metanálisis de ensayos clínicos muestran un menor riesgo que los AINE inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs) (5) y un riesgo similar al que presentan los pacientes que recibieron placebo (6). Aunque los resultados de un metanálisis de estudios observacionales muestran un ligero incremento de riesgo, naproxeno sería el AINE-t con el menor riesgo de problemas cardiovasculares de tipo aterotrombótico (9). Estos resultados se confirman en algunos estudios individuales. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que en estudios epidemiológicos, naproxeno se ha asociado con un mayor riesgo gastrointestinal que diclofenaco e ibuprofeno.
- Para **ibuprofeno** existen ciertas inconsistencias entre estudios en lo que respecta al riesgo de ictus. De forma global, los resultados de estudios observacionales muestran que ibuprofeno se asocia a un ligero incremento de riesgo cardiovascular cuando se compara con naproxeno, siendo inferior al observado para diclofenaco y los coxibs. Aunque los datos tienen ciertas limitaciones, de nuevo muestran que la administración de dosis diarias de ibuprofeno de 1200 mg/día o inferiores parecen

más seguras que el uso de dosis superiores (9, 10).

- En relación con **diclofenaco**, los estudios recientes apuntan a un mayor riesgo cardiovascular respecto a otros AINE-t y similar al observado para los coxibs. Los metanálisis de ensayos clínicos indican un riesgo similar al obtenido para los coxibs como grupo (5) o para el etoricoxib (6). Los metanálisis de estudios observacionales muestran un riesgo superior para diclofenaco respecto a celecoxib y otros AINE-t (7,9). Estos resultados también se han observado en estudios epidemiológicos individuales.
- En cuanto al efecto de la dosis de diclofenaco sobre el riesgo cardiovascular, la información, aunque limitada, parece indicar que el riesgo cardiovascular se incrementa con dosis superiores a 100 mg/día. Por otra parte, se debe tener en cuenta que aunque el perfil de riesgo cardiovascular pudiera ser más desfavorable para diclofenaco con respecto a naproxeno o ibuprofeno, el incremento de riesgo observado es moderado.
- Para otros AINE-t los datos disponibles procedentes de estudios recientes siguen siendo insuficientes para obtener conclusiones sobre su riesgo aterotrombótico, por lo que no puede excluirse un incremento de riesgo asociado a su uso.

Conclusiones de la revisión

- La evidencia científica procedente de los estudios recientes, confirma las conclusiones establecidas en 2006, las cuales indicaban un ligero incremento de riesgo cardiovascular de tipo aterotrombótico para AINE-t, en particular cuando se utilizan a dosis elevadas durante periodos de tiempo prolongados (3,4).
- Para ibuprofeno y naproxeno, los datos reciente-

mente publicados son acordes con la información que proporciona su ficha técnica.

- Para diclofenaco, se ha considerado que el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) debe evaluar toda la información disponible sobre diclofenaco, procedente de datos publicados y no publicados, con objeto de valorar si son necesarias medidas reguladoras o de prevención de riesgos adicionales a las establecidas actualmente.

Recomendaciones

La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios las recomendaciones actuales en relación con el riesgo cardiovascular de los AINE-t(2):

- **El balance beneficio/riesgo de los AINE continúa siendo positivo, siempre y cuando se utilicen en las condiciones de uso autorizadas.**
- **Los AINE se deben utilizar a las dosis eficaces más bajas posibles y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.**
- **La prescripción y selección de un AINE debe seguir realizándose sobre la base de los perfiles globales de seguridad de cada uno de los medicamentos, de acuerdo con la información proporcionada en sus fichas técnicas (disponibles en www.aemps.gob.es), y en función de los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente.**

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del SEFV-H.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2006/07, 27/09/ 2006.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2006/10, 26/10/ 2006.
3. European Medicines Agency. European Medicines Agency review concludes positive benefit-risk balance for non-selective NSAIDs. Press release 23/10/2006.
4. European Medicines Agency. European Medicines Agency finalises review of recent published data on cardiovascular safety of NSAIDs. Press release 19/10/2012.
5. Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Jul;16(7):762-72.
6. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Jüni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011 Jan 11; 342:c7086.
7. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Pariente A, Scotti L, Stukerboom M and Perez-Gutthann S. Stroke Risk and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. A Systematic Review of Observational Studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Dec;20(12):1225-36.
8. McGettigan P, Henry D Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA.* 2006 Oct 4; 296(13):1633-44.
9. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011 Sep; 8(9):e1001098.
10. Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs project: <http://www.sos-nsaids-project.org/>

Posible confusión en la oferta de tratamientos con células

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 22 de octubre de 2012. Ref: AEMPS 10/2012

- **La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios quiere advertir sobre la posible confusión en la que se pueda caer ante la utilización profusa de términos relacionados con las terapias basadas en células madre para situaciones tan dispares como el tratamiento de enfermedades o el uso de cosméticos.**

Los tratamientos basados en el uso de células madre humanas constituyen una novedosa y prometedora alternativa terapéutica para algunas enfermedades. España se encuentra en la primera línea de la investigación con este tipo de tratamientos que son desarrollados y evaluados con el mayor rigor científico.

Sin embargo, la oferta directa a ciudadanos y pacientes de distintas terapias basadas en la manipulación de células madre de diferentes orígenes y postuladas para el tratamiento de las más variadas enfermedades y condiciones clínicas está contribuyendo a generar cierta confusión en la sociedad.

Por este motivo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) quiere hacer algunas aclaraciones sobre dichos tratamientos y su alcance actual, así como advertir a la sociedad de la utilización premeditada de determinada terminología médica en situaciones que nada tienen que ver con el tratamiento de enfermedades humanas.

Tratamientos con células madre de origen humano

Como se recogía en una Nota Informativa previa de la AEMPS de 2010, con la excepción de los trasplantes de precursores hematopoyéticos, las terapias con células madre utilizadas para el tratamiento de cualquier tipo de enfermedad son consideradas medicamentos y, por tanto, su desarrollo, autorización y utilización debe realizarse de acuerdo con las normas específicas estableci-

das para este tipo de medicamentos en Europa y España.

Hasta la fecha, no hay ningún medicamento basado en células madre que esté comercializado en España, por lo que la oferta de dichos tratamientos –fuera de las tres excepciones que se **comentan** más abajo y de los ensayos clínicos o el uso compasivo autorizados por la AEMPS– es ilegal.

El implante de condrocitos autólogos, el implante de queratinocitos para tratamiento de quemados y el tratamiento de lesiones corneales con células troncales limboconiales son productos que en su día no estaban considerados como medicamentos y quedaron posteriormente incluidos por la legislación europea como tales. Estos productos, de los cuáles sólo en el caso de las lesiones corneales se usan células madre ya que en los otros dos se usan células diferenciadas, pueden encontrarse en situación de uso en la práctica clínica de centros vinculados al Sistema Nacional de Salud. Por ello, constituyen una excepción como también lo será la utilización de estas terapias en el marco de lo que se conoce como “cláusula de exclusión de hospitales” recogida en la normativa europea y nacional, a través de la cual será posible el acceso a un tratamiento individualizado con este tipo de terapias.

La utilización de medicamentos basados en células madre fuera de las modalidades enunciadas en los puntos anteriores no está autorizada y carece de garantías de calidad, eficacia y seguridad.

En el caso particular de los cosméticos, hay que señalar que, de acuerdo con la reglamentación, estos productos no pueden contener derivados de origen humano, por lo que la utilización de células madre humanas en productos comercializados como cosméticos es ilegal.

Los productos a base de células madre humanas utilizados en tratamientos con finalidades estéticas, también tienen la consideración de medicamento, por lo que les resultan de aplicación los mismos principios que al resto de tratamientos basados en células madre. Es decir, deberían demostrar su calidad, seguridad y eficacia en en-

sayos clínicos adecuados que permitieran al ciudadano saber los efectos y posibles riesgos de su utilización. Hasta la fecha no se ha autorizado ningún medicamento de este tipo con fines estéticos, por lo que su presencia en el mercado se considera igualmente ilegal.

Tratamientos con células madre de otros orígenes

Los tratamientos que se basan en células madre de origen vegetal no tienen ninguna relación con las células madre de origen humano y no se ha demostrado que posean ninguna utilidad en el tratamiento de enfermedades. No obstante, si así se postulara, sus efectos deberían ser probados en ensayos clínicos adecuados y les resultaría de aplicación todo lo expresado en los párrafos anteriores.

La utilización de este tipo de células en cosméticos u otro tipo de productos para tratamientos estéticos no está relacionada con la prevención, tratamiento o diagnóstico de las enfermedades humanas. La utilización de la misma terminología busca, en muchas ocasiones, aprovechar el aspecto novedoso de las

terapias con células madre para trasladarlo a otros ámbitos ajenos al contexto médico.

La AEMPS recomienda informarse bien antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento basado en el uso de células madre.

La AEMPS advierte a la sociedad en general, a las asociaciones de pacientes y a los profesionales sanitarios sobre la posible confusión en la que se pueda caer ante la utilización indiscriminada de términos que pueden parecer sinónimos y no lo son. Igualmente, quiere advertir de los riesgos de estas prácticas fuera del marco regulado por la AEMPS y la Agencia Europea de Medicamentos.

La AEMPS recomienda que aquellos pacientes que creen que pueden beneficiarse de un tratamiento de este tipo acudan a su médico para discutir las diferentes modalidades de acceso a este tipo de medicamentos. En España existen grupos que desarrollan este tipo de terapias en el marco de las modalidades reguladas que se han descrito en la presente nota con la más alta calidad y seguridad para los pacientes.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP): riesgo de fracturas óseas

Los inhibidores de la bomba de protones pueden producir un modesto incremento del riesgo de fracturas óseas (vertebrales, de cadera y de muñeca), particularmente cuando se utilizan durante periodos prolongados de tiempo (más de 1 año), predominantemente en pacientes de edad avanzada o en aquellos con factores de riesgo conocidos.

Los IBP constituyen uno de los grupos farmacológicos más ampliamente utilizados con un importante número de medicamentos comercializados que incluyen diversos principios activos (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol y rabeprazol).

Varios estudios epidemiológicos indican la asociación de la aparición de fracturas óseas y el uso de IBP, fundamental-

mente en tratamientos prolongados y a dosis elevadas (1-10).

Tras la publicación de dos metaanálisis de estudios observacionales (11,12), las agencias nacionales de medicamentos de la UE han llevado a cabo una nueva revisión de la información disponible, para la que también se ha solicitado a los titulares de la autorización de comercialización los datos disponibles sobre fracturas óseas, procedentes de ensayos clínicos realizados a largo plazo con IBP.

La información procedente de ensayos clínicos a largo plazo (más de un año de duración) no indica el riesgo observado en los estudios epidemiológicos. Sin embargo estos ensayos clínicos no se diseñaron con el objetivo de conocer el efecto sobre alteraciones óseas o fractura y, por lo tanto, pueden haber

excluido pacientes con riesgo de fracturas.

La mayoría de los estudios observacionales, aunque no todos, indican un modesto incremento de riesgo de fracturas vertebrales, de cadera y de muñeca, existiendo cierta inconsistencia entre los estudios en relación con la magnitud de este riesgo y la duración del tiempo de tratamiento hasta la aparición de las fracturas, así como cierta variabilidad respecto a los factores de confusión para los que se ajustaron los resultados.

En tres estudios se observó un incremento de riesgo de fractura de cadera con la exposición a IBP durante, al menos, 1 año, 2 años y 7 años respectivamente (1,8,3). En un estudio que excluyó a pacientes con factores de riesgo para fracturas, no se observó asociación entre el uso de IBP y un incremento de riesgo de fracturas (4).

La incidencia observada para fracturas de cadera en uno de estos estudios (8) en el que se ajustó por diversas variables, fue de 2,14 casos/1.000 pacientes-año para la población no expuesta a IBP y 3,24 casos/1000 pacientes-año para la población expuesta al menos a un año de tratamiento con IBP.

En un estudio de cohortes prospectivo mediante cuestionario recientemente publicado (13), llevado a cabo en mujeres posmenopáusicas, se observó una incidencia de fracturas de cadera de 2,02 casos/1.000 pacientes-año para usuarias de IBP en relación a 1,51 casos/1.000 pacientes-año en no usuarias de IBP.

Por último, en dos metaanálisis de estudios observacionales publicados (11,12) se observó un incremento de riesgo para cualquier fractura del 20% y 29% respectivamente. Adicionalmente, para fracturas de cadera el riesgo observado fue del 23% y 31% respectivamente, así como del 50% y 56% para fracturas vertebrales. La magnitud del riesgo observado se incrementó con la duración del tratamiento y el aumento de dosis utilizadas.

Tomando como base estos datos, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia del CHMP, ha recomendado que este modesto incremento de riesgo de fracturas se incluya en la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos de prescripción autorizados que contienen IBP.

La evidencia disponible no se ha considerado suficiente para indicar que este riesgo también se asocia con los medicamentos con IBP que no son de prescripción médica, ya que estos se encuentran autorizados únicamente para el uso a corto plazo.

Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contienen IBP se actualizarán con esta nueva información.

Referencias

1. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *J Am Med Assoc.* 2006; 296: 2947-2953.
2. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2006; 79: 76-83.
3. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *Can Med Assoc J.* 2008; 179: 319-326.
4. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy.* 2008; 28: 951-959.
5. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, Hillier TA, Lane NE, Orwoll E, Bauer DC. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int.* 2008; 83: 251-259.
6. de Vries F, Cooper AL, Cockle SM, van Staa TP, Cooper C. Fracture risk in patients receiving acid-suppressant medication alone and in combination with bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2009; 20:1989-1998.
7. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, Chen Z. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 765-771.
8. Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology.* 2010; 139: 93-101.
9. Lalmohamed A, Pouwels S, Cooper C, van Staa TP, Leufkens B, de Boer A, de Vries F. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture. *Bone.* 2009; 44(Suppl2): S396-S397.
10. Roux C, Briot K, Gossec L, Kolta S, Blenk T, Felsenberg D, Reid DM, Eastell R, Glüer CC. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int.* 2009; 84: 13-19.
11. Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone.* 2011; 48: 768-776.
12. Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med.* 2011; 9: 257-267.
13. Hamed Khalili et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e372

Respuesta incrementada al efecto del medicamento

Esther Martín Auriolés¹, José Julio Reyes de la Vega², José Pedro de la Cruz Cortés², José Antonio González Correa².

En ocasiones, nos vemos sorprendidos con los efectos indeseables que se producen en algunos pacientes, principalmente por la frecuencia de aparición. Parece que la simple lectura del prospecto sea suficiente para que el paciente reproduzca algunos de los efectos adversos más frecuentemente asociados al uso del medicamento en cuestión. El caso que presentamos no guarda relación con la sugestión, sino con una respuesta incrementada al efecto del medicamento.

CASO CLÍNICO

MOTIVO DE CONSULTA

Odontalgia

ANTECEDENTES PERSONALES:

Hipertensión craneal a los 18 años tras tratamiento con ácido retinoico (indicada para el tratamiento del acné). No refiere ningún otro dato de interés, salvo consumo de anti-conceptivos orales

ANTECEDENTES FAMILIARES:

Sin interés.

La paciente, de 35 años de edad, consulta por odontalgia de varios días de evolución que no mejora con el consumo de AINE (ibuprofeno 600 mg/8 h automedicado).

Acude a consulta a demanda de su Centro de Salud, dónde se le prescribe espiramicina y metronidazol 4 cp/24 h (especialidad farmacéutica combinada a dosis fijas, 750.000 U espiramicina y 125 mg de metronidazol por comprimido. La dosis habitual entre 4 a 6 cp/24 h) y metamizol magnésico. Y se le recomienda revisión por su odontólogo.

A los 3 días acude nuevamente al centro de salud preocupada por presentar cefalea,

visión borrosa y diplopia. Además, informa que aun no ha acudido al odontólogo, pero que tiene cita para dentro de 4 días, al día siguiente. También refiere sabor metálico que describe con enorme desagrado. Se le indica que son efectos adversos del medicamento que desaparecerán y se mantiene el tratamiento hasta la revisión odontológica.

Revisión odontológica: molar con endodoncia, absceso crónico y fístula. Se realiza extracción del molar afecto, se sustituye el antibiótico por amoxicilina más ácido clavulánico (875 mg/125 mg) y se le cita en el plazo de un mes para revisión de la fístula.

Acude de nuevo al centro de salud, 3 días después de la consulta odontológica, refiere dolor y sensación de "hinchazón" en la boca, así como diarrea y molestias en hipocondrio derecho que se irradia hacia la espalda. Se instaura tratamiento con prednisona 30 mg/24 h, y se mantiene el antibiótico prescrito por el odontólogo. Nos comenta que ya no presenta visión borrosa, cefalea ni diplopia.

Al cabo de 5 días desde su última visita, acude al Centro de Salud y relata que padece insomnio (y que se encuentra "muy nerviosa" en términos generales). La diarrea y el dolor en hipocondrio han cedido levemente. Se decide mantener tratamiento antibiótico

Esther Martín Auriolés¹, José Julio Reyes de la Vega², José Pedro de la Cruz Cortés², José Antonio González Correa².
¹UGC "Rosaleda-La Roca".
²Grupo LIAIT, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga

hasta completar 10 días, se retira el corticoide y se instauro tratamiento con ibuprofeno 600 mg/8 h (la paciente nos comenta que ha continuado tomando ibuprofeno en función del dolor, como automedicación).

Cuatro días más tarde regresa a consulta de atención primaria refiriendo fuerte dolor en epigástrico. La diarrea y el dolor abdominal han desaparecido, así como el insomnio. Aunque sigue intranquila porque piensa que puede tener "algo malo" en el estómago. Se retira el tratamiento con AINE, ya que la paciente en los últimos días no presenta dolor alguno.

Transcurrida una semana, acude porque ha observado un pequeño sangrado vaginal que no se corresponde con la finalización del tratamiento con anticonceptivos. Se solicita test de embarazo que resulta ser positivo.

DISCUSIÓN

Resulta evidente que la paciente muestra una respuesta aumentada a los efectos de los medicamentos.

En primer lugar, llama la atención el antecedente de hipertensión endocraneal por el consumo de ácido retinoico. Si bien es una reacción adversa conocida, las dosis que la paciente manifiesta que consumió no fueron altas.

En relación con el episodio actual observamos un cúmulo de efectos indeseables relacionados con cada uno de los medicamentos que le han sido prescritos o ha consumido como automedicación.

En relación con la cefalea, la visión borrosa y la diplopia, como sabemos, son efectos adversos atribuibles a metronidazol. Y aunque las dosis no fueron máximas y los efectos sobre la visión no son frecuentes, nuestra paciente los sufrió. Por supuesto, también presentó alteración en el gusto, reacción mucho más frecuente.

Como posible mecanismo de producción

de la alteración visual se evidencia en estudios con ultrasonografía ocular una reducción de la profundidad de la cámara anterior combinado con engrosamiento de la lente, el posible mecanismo es una reacción alérgica al fármaco. Este efecto no está relacionado ni con la dosis ni la duración del tratamiento, siendo reversible tras retirar el medicamento. Sería conveniente que los facultativos advirtieran a los pacientes de los posibles efectos neurológicos del metronidazol, ya que pueden generar alarma.

El cambio a amoxicilina+clavulánico, motivado por el efecto indeseable anteriormente descrito, dio lugar a otros efectos indeseables descritos, principalmente, en relación con el ácido clavulánico: diarrea y colestasis. Si bien la diarrea es más frecuente y aparece a cualquier edad, la colestasis aparece principalmente en pacientes de edad avanzada.

Resulta muy significativo que la paciente presentara insomnio con dosis bajas de prednisona, aunque también figure como un efecto relacionado con el uso de corticoides. Aunque en la ficha técnica se hace referencia a la distribución de la dosis total en 3-4 tomas, en la medida de lo posible la administración de forma matutina puede disminuir la reacción adversa observada en la paciente.

Un aspecto importante a destacar es la sintomatología gástrica descrita por la paciente. Si bien no estaba indicado el uso de gastroprotección, debemos valorar en el presente caso el uso concomitante de corticoides y AINE, estos últimos no prescritos sino consumidos bajo automedicación (algo sobre lo que hay que preguntar siempre, principalmente cuando valoramos situaciones que el paciente acostumbra a resolver bajo el autocuidado, en este caso el dolor).

Sobre la interacción entre anticonceptivos y antibióticos no vamos a profundizar, ya que ha sido objeto de uno de los casos clínicos que hemos aportado en esta sección de la revista AFT. Sin embargo, es útil poner de manifiesto que es importante advertir a las pacientes que utilicen un segundo método anticonceptivo en estas situaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Kuriyama A, Jackson JL, Doi A, Kamiya T. Metronidazole-induced central nervous system toxicity: a systematic review. *Clin Neuropharmacol.* 2011; 34(6): 241-7.
- McGrath NM, Kent-Smith B, Sharp DM. Reversible optic neuropathy due to metronidazole. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2007; 35(6): 585-6.

Aspirina para prevenir la recurrencia de la trombosis venosa profunda

Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al.

Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism.

N Engl J Med 2012; 366: 1959-67

El tromboembolismo venoso tiene una alta incidencia anual en la población general: 2-3 casos por 1000 personas, incluyendo la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar. En los pacientes con un factor de riesgo transitorio, el riesgo de recurrencia anual es de solo el 1%, pero en los casos en los que no se detecta una causa clara hasta el 10% recurren anualmente después de la interrupción del tratamiento anticoagulante. La continuación del tratamiento con anticoagulantes orales dicumarínicos, como el acenocumarol o la warfarina, disminuye la recurrencia pero se asocia a un aumento del riesgo de hemorragias y requiere una monitorización estrecha del INR para ajustar la dosis, por lo que se suele interrumpir después de 6 a 18 meses

El objetivo de este estudio, conocido con el acrónimo WARFASA, era evaluar si la aspirina es capaz de prevenir la recurrencia de episodios tromboembólicos después de terminar el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, y controlado con placebo en el que se incluyeron 402 pacientes que habían tenido un primer episodio de trombosis venosa profunda proximal sintomática y/o embolismo pulmonar sin una causa identificada, y que ya habían completado entre 6 y 18 meses de tratamiento con anticoagulantes orales con un INR de 2-3. Se asignaron aleatoriamente a recibir tratamiento con aspirina 100 mg/día o placebo durante 2 años. El estudio fue promovido por investigadores independientes de la Universidad de Perugia (Italia), aunque contaba con una beca de Bayer que además aportaba la aspirina y el placebo.

Los dos grupos fueron similares en las características basales: la edad media fue de 62 años, el 64% eran hombres, el 99% de raza blanca, el 63% había tenido trombosis venosa profunda y el 37% embolismo pulmonar. La duración del tratamiento previo con anticoagulantes orales había sido de 6 meses en el 34%,

12 meses en el 55% y 18 meses en el 10%.

La variable primaria de eficacia era la incidencia de tromboembolismo venoso recurrente sintomático, incluyendo trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar o muerte por embolismo pulmonar, y fue más baja en el grupo tratado con aspirina (6.6% anual) que en el grupo placebo (11.2% anual) (tabla 1). Esto supone una reducción de un 42% de los episodios de tromboembolismo venoso y un beneficio absoluto de evitar 4.6 casos anuales por cada 100 pacientes tratados. El NNT (número de pacientes que necesitamos tratar para evitar un evento) sería de 22; es decir, por cada 22 pacientes que tratemos con aspirina evitamos que uno tenga un episodio tromboembólico venoso recurrente.

Se observó una reducción de un 49% de los episodios recurrentes de trombosis venosa profunda y de un 30% de los episodios de embolismo pulmonar (ver tabla 1), aunque en este último caso no se alcanzó la significación estadística. La aspirina fue eficaz tanto en los pacientes que habían tenido un episodio de embolismo pulmonar previamente (reducción

Tabla 1: Evaluación de la aspirina en la prevención de eventos tromboembólicos recurrentes en el estudio WARFASA que compara aspirina 100 mg/día o placebo durante 2 años.

Parámetro	Aspirina (n=205)	Placebo (n=197)	Riesgo relativo (IC 95%)*
Tromboembolismo venoso (episodios totales)	28 (13.7%)	43 (21.8%)	0.58 (0.36-0.93)*
Embolismo pulmonar	11 (5.4%)	14 (7.1%)	0.70 (0.32-1.54)
Embolismo pulmonar mortal	1 (0.5%)	1 (0.5%)	-
Trombosis venosa profunda	16 (7.8%)	28 (14.2%)	0.51 (0.27-0.94)*
Hemorragia mayor o clínicamente relevante	4 (2.0%)	4 (2.0%)	0.98 (0.24-3.96)
Mortalidad	6 (2.9%)	5 (2.5%)	1.04 (0.32-3.42)
Eventos arteriales	8 (3.9%)	5 (2.5%)	1.43 (0.47-4.37)

* p<0.05.

de un 62% de la recurrencia de episodios tromboembólicos) como en los que habían tenido una trombosis venosa profunda (reducción de un 35%).

Los factores de riesgo asociados a la recurrencia de la enfermedad tromboembólica fueron la edad mayor de 65 años y el sexo masculino, pero no se encontró ninguna relación con la duración del tratamiento anticoagulante.

En cuanto a la seguridad, no se observó un aumento de la incidencia de episodios hemorrágicos (tabla 1). Solo aparecieron dos casos de hemorragias mayores, uno por úlcera gástrica en el grupo placebo y otro por angiodisplasia de colon en un paciente tratado con aspirina.

No se encontraron diferencias en la mortalidad (incidencia anual de 1.4% con aspirina y 1.3% con placebo) ni en la incidencia de eventos arteriales (tabla 1), aunque lo esperable hubiera sido una menor incidencia de infartos de miocardio e ictus en el grupo tratado con aspirina. Esto se puede deber al pequeño tamaño de la muestra.

En la práctica clínica, los pacientes que tienen un tromboembolismo venoso de causa no identificada reciben tratamiento con anticoagulantes orales durante 6 a 18 meses y a partir de entonces la aspirina podría ser una alternativa segura. Los nuevos anticoagulantes orales, como dabigatrán y rivaroxaban, parecen más eficaces que

la aspirina para prevenir la recurrencia de episodios tromboembólicos después de completar el tratamiento con dicumarínicos porque en varios estudios han demostrado una reducción de un 80%. No obstante, no están exentos de riesgos hemorrágicos y sería necesario realizar estudios comparativos con aspirina para demostrar que posean una mejor relación beneficio-riesgo que ésta. Además, debemos tener en cuenta que la aspirina es mucho más barata que ellos.

En definitiva, el tratamiento con aspirina a dosis bajas puede reducir la recurrencia de episodios tromboembólicos en los pacientes que han recibido tratamiento con anticoagulantes orales durante 6 a 18 meses. Aunque su eficacia parece menor que la de los fármacos anticoagulantes, su menor riesgo de sangrado puede hacer que sean una buena opción para los pacientes con un primer episodio tromboembólico de causa no identificada. No obstante, en los pacientes con un segundo episodio tromboembólico es posible que la aspirina no sea suficiente y por eso se recomienda la prolongación del tratamiento con anticoagulantes orales de forma indefinida.

Francisco ABAD SANTOS

Como detectar los pacientes buscadores de fármacos

PREGUNTA

Algunos pacientes con antecedentes de dolor crónico pueden solicitar opioides para su tratamiento sin llegar a necesitarlo. Para conseguirlo, pueden inventar historias como “las pastillas cayeron en el inodoro” o “el loro se comió mis pastillas”. ¿Cómo se puede distinguir entre el que está sufriendo de un dolor genuino y el que está abusando o desviando el uso del medicamento?

RESPUESTA

Existen algunas claves que pueden ayudarnos a detectar los pacientes que realmente no necesitan el tratamiento.

Comportamiento de buscar el alivio frente al de buscar fármacos

Evaluar este tipo de conductas puede ser difícil. Un paciente puede tener comportamientos asociados al abuso o desviación de medicamentos, pero puede hacerlo porque su dolor está siendo subtratado. No siempre se puede decir, por la simple apariencia, si el comportamiento ‘sospechoso’ de un paciente es debido al dolor subtratado o al abuso o la desviación.

¿Qué comportamiento sospechoso se debe investigar? ¿Cuáles son los síntomas de un paciente que busca fármacos?

Ciertos comportamientos son señales de alerta. El paciente puede parecer impaciente u obsesivo. Algunos pacientes pueden consultar varias veces exigiendo una nueva prescripción, o no presentarse a las citas y de repente solicitar una cita de manera urgente o preferente. Algunos pacientes siempre solicitan la última cita del día, pensando que al médico le gustaría salir de la consulta de forma rápida y le recetará lo que quieran. Otros indicadores pueden ser cambios negativos del estado de ánimo, aspecto de intoxicado o descuidado, aumento de la dosis sin autorización, uso de medicamentos para el dolor en respuesta a factores de estrés situacionales, acúmulo

de pastillas y denuncias frecuentes de medicación perdida o robada.

¿La evidencia física se ajusta a la historia?

La consistencia interna en el examen físico es uno de los factores más importantes para determinar el grado de dolor que el paciente está experimentando. La postura, la palpación superficial y profunda, arco de movimiento pasivo y activo y la resistencia activa y pasiva deberían contar la misma historia. Las pruebas de toxicología y de imagen son esenciales y deben ser consistentes con el examen físico del paciente y sus quejas.

Busque pistas en la historia del paciente

Se aconseja notar la diferencia entre una lesión aguda y una condición de dolor crónico, e investigar la naturaleza de la lesión original. ¿La descripción de la lesión está en consonancia con las quejas actuales del paciente? ¿Cuánto hace que la lesión ocurrió? ¿Cuál es la historia natural del dolor?

Un cuidadoso interrogatorio puede revelar inconsistencias en la historia del paciente. Por ejemplo, las quejas de dolor constante, sin cambios pueden ser exageradas. El dolor generalmente fluctúa a lo largo del día.

Pistas adicionales implican factores no directamente relacionados con la historia de la lesión, por ejemplo antecedentes de abuso de alcohol o fármacos ilícitos, historial de arrestos, víctima de abuso.

No hay manera de saber cuándo un paciente tiene dolor realmente o está abusando de un medicamento sin seguirle a través del tiempo y buscar patrones. La observación longitudinal nos da más capacidad para entender estos comportamientos.

Otras formas de identificar buscadores de fármacos

Existen cuestionarios para identificar este tipo de conductas. Algunos ejemplos citados son la Prueba de Uso indebido Actual de Opiáceos® (COMM, del inglés 'Current Opioid Misuse Measure'), una prueba de 17 ítems diseñada para identificar comportamientos aberrantes relacionados con fármacos en pacientes con dolor crónico que reciben opioides.

Una segunda herramienta, la Lista de Conductas Adictivas (ABC, del inglés 'Addiction Behaviors Checklist'), es un cuestionario de 20 ítems diseñado para realizar un seguimiento de los comportamientos que son característicos de adicción a los opioides en poblaciones con dolor crónico.

La Herramienta de Evaluación y Documentación del Dolor (PADT™, del inglés 'Pain Assessment and Documentation Tool'), mide las 4 A de los resultados del tratamiento del dolor: analgesia, actividades de la vida diaria, efectos adversos y uso aberrante de fármacos. El PADT permite saber si el dolor auto-informado del paciente es clínicamente significativo, si el estado funcional del paciente ha mejorado con el tratamiento actual, si el paciente está experimentando efectos secundarios, y si el paciente presenta conductas aberrantes.

¿La historia se puede verificar?

Si está disponible un miembro de la familia, se le puede preguntar acerca del nivel funcionalidad del paciente en casa. También puede ser necesario pedirle a los pacientes pruebas concretas para apoyar su historia, o comunicarse con otros profesionales que han tenido contacto con el paciente. Esto incluye a otros médicos, así como a las enfermeras, profesionales de la salud mental, y farmacéuticos.

La búsqueda de fármacos no ocurre en un vacío

Cuando se trata de evaluar la petición de medicamentos de un paciente, se debe hacer desde la perspectiva más grande. El uso indebido de estos medicamentos puede ser no solamente por parte del paciente, sino por parte de algún familiar o cuidador. Un médico de atención primaria tiene probabilidades de conocer a toda la familia y podría por consiguiente encontrar el comportamiento de búsqueda de fármacos.

Los delincuentes pueden sorprenderte

Los pacientes que quieren medicamentos no siempre quieren utilizarlos para sus propios propósitos físicos. También pueden estar usando fármacos como fuente de ingresos. Tal vez vendan medicamentos para el dolor como una forma de reforzar sus finanzas cada vez más escasas. Los médicos deben remitir a los pacientes a los servicios adecuados que atiendan sus necesidades socioeconómicas y psicosociales. No es recomendable dejarse llevar por estereotipos, es decir pacientes que a simple vista no levanten sospecha.

Eduque a sus pacientes

Los pacientes deben aprender a comunicarse con sus médicos. Se les debe enseñar a comunicarse con su médico cuando el dolor está fuera de control. Los médicos deben explorar por qué los pacientes podrían ser reacios a hacerlo. Tal vez sea por miedo de que los juzguen o que no quieran escuchar sus preocupaciones. Muchos pacientes tienen expectativas poco realistas, pensando que su dolor se resolverá completamente. Cuando esto no sucede, aumentan su dosis. Se les debe educar acerca de lo que realmente pueden esperar.

Conclusión

Dada su naturaleza, a través del tiempo los opioides han cambiado de un extremo a otro su regulación pasando de una dispensación indiscriminada a su suspensión y viceversa. Se debe llegar a un equilibrio entre ambos extremos a través de un uso racional, individualizado y aplicando los principios de medicina de la adicción.

NOTA: Esta consulta ha sido adaptada de Medscape, 'My Parrot Ate My Pain Pills': Dealing With Drug-Seeking Patients, publicado el 10 de agosto de 2012 por Batya Swift Yasgur.

Nuevos medicamentos 2011-2012: Boceprevir/telaprevir, dapagliflocina, granisetron TD, ruxolitinib y tapentadol

E. Blanco, J. Camarasa, C.C. Faura, M.C. Iglesias-Osma, E. del Pozo*

Se han evaluado algunos de los nuevos medicamentos comercializados o informados favorablemente por parte de la AEMPS, desde enero de 2011 a julio de 2012. Dichos medicamentos se han elegido en base a su posible aportación innovadora, bien por su novedoso mecanismo de acción (Boceprevir/telaprevir, dapagliflocina y tapentadol), ser el primer fármaco para una determinada indicación (ruxolitinib), o bien por ventajas de la vía de administración (granisetron transdérmico).

Profa. Encarnación Blanco, MD, PhD

Dpto. De Farmacología
Universidad de Málaga

Prof. Jorge Camarasa, MD, PhD

Dpto de Farmacología y
Química Terapéutica
Facultad de Farmacia,
Universidad de Barcelona

Profa. M^a Carmen Iglesias-Osma, MD, PhD

Dpto. de Fisiología y
Farmacología

Facultad de Medicina,

Universidad de Salamanca

C. C. Faura Giner, MD, PhD

Instituto de Neurociencias,
Universidad Miguel

Hernández-CSIC, Alicante

Avda. Ramón y Cajal,

s.n., San Juan de Alicante,

Alicante

Teléfono: +34 965 919489

Fax: +34 965 919561

e-mail: faura@umh.es

E. del Pozo Gavilán, MD,

PhD

Departamento de

Farmacología

Facultad de Medicina,

Universidad de Granada

(*) Autor para
correspondencia

Miembros de la CFT-SEF:

Dra. Ángela Alsasua, Dra.

Encarnación Blanco, Dra.

Jordi Camarasa, Dra.

Esperanza del Pozo, Dra.

Pilar D'Ocon, Dra. Clara

C. Faura, Dr. José Antonio

González Correa, Dra. M^a

Carmen Iglesias, Osma.

Coordinado por: Dra. Clara

C. Faura.

BOCEPREVIR / TELAPREVIR

Introducción

Boceprevir y Telaprevir son dos nuevos antivirales que han sido autorizados recientemente para el tratamiento, junto a peginterferón alfa y ribavirina, de pacientes adultos con hepatitis C crónica de genotipo 1, con enfermedad hepática compensada y que, o bien no han recibido tratamiento previo o bien no han respondido al tratamiento de forma parcial o total [1,2].

La hepatitis crónica C (HCC) es la forma de enfermedad hepática más común en nuestro medio. Causada por el virus de la hepatitis C da lugar en una primera etapa a una hepatitis aguda que en un 75% de los casos es asintomática, lo que supone un retardo en el diagnóstico y una peor prognosis. Una pequeña proporción de pacientes (alrededor de

un 15-20%) consigue eliminar el virus y remite espontáneamente, mientras que el resto evolucionará hacia la forma crónica. De entre los pacientes con HCC, hasta un 20% evolucionará hacia la cirrosis y entre un 1-4% desarrollará un hepatocarcinoma.

El virus de la hepatitis C es un flavivirus que posee una cadena única de ARN y del que se conocen un total de 5 genotipos distintos. Precisamente el hecho de que el material genético del virus sea ARN, hace que la posibilidad de mutación sea elevada con las consiguientes consecuencias a nivel terapéutico (desarrollo de resistencias a los fármacos antivirales). Su célula diana es el hepatocito, el cual presenta en su superficie unos receptores (se han propuesto los CD81 entre otros) a los que se uniría el virus para penetrar en el interior celular. Una vez ha penetrado el virus, éste replica su

La introducción de los nuevos anti-virales, boceprevir y telaprevir, ha supuesto un avance cualitativo muy importante en el pronóstico y curación de la hepatitis C

material genético usando la maquinaria del hepatocito. La replicación conduce a la síntesis de una proteína compleja que, tras la acción de diversas proteasas, da lugar a las diferentes proteínas virales activas, las de carácter estructural (o proteínas E) y no estructural (o proteínas NS) [3].

Por lo que respecta a la prevención de la HCC, no disponemos de vacuna y la inmunoglobulina inespecífica es poco efectiva. Se impone pues la detección sistemática de anticuerpos anti-virus en la sangre de los donantes como la principal forma de prevención de transmisión de la enfermedad. El año 2011 ha supuesto una fecha estratégica en el tratamiento de la HCC. Hasta ese año, el tratamiento de la HCC suponía la administración de interferón pegilado más ribavirina. Tratamiento costoso, con notables efectos secundarios y de eficacia moderada (tasas de curación de alrededor del 50% de enfermos de HCC infectados por el genotipo 1, la forma más común de la enfermedad). Debemos precisar que, en este caso, el término "eficacia clínica" se refiere a la eliminación del virus en la sangre que se mantiene hasta un año después de haber finalizado el tratamiento.

Características farmacológicas

Boceprevir y telaprevir son unos antivirales activos frente al virus de la hepatitis C que actúan inhibiendo la proteasa NS3 lo que supone la no replicación del virus [4]. Desde el punto de vista molecular actúan como falsos sustratos y se comportan de forma análoga a otros inhibidores de proteasas como pueden ser determinados antiretrovirales anti-VIH. De hecho la inhibición de la

proteasa por estos dos compuestos es máxima para los genotipos 1a y 1b, menor para la forma 2a (caso del boceprevir) y muy baja para los genotipos 3 y 4 para ambos compuestos [5, 6].

La eficacia clínica y la seguridad de ambos fármacos se ha puesto de manifiesto en diversos ensayos clínicos, siendo los más representativos los que se exponen a continuación. Por lo que respecta al boceprevir debemos destacar dos ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, de doble ciego y controlados frente a placebo. El primero de ellos es el ensayo Sprint-2, en pacientes no tratados con anterioridad y no co-infectados con virus de la hepatitis B o con el VIH [7]. La variable principal de eficacia fue la respuesta viral, medida como la no detección del virus en sangre después de 24 semanas de haber finalizado el tratamiento. El ensayo se inició con el tratamiento previo durante 4 semanas de peginterferón alfa y ribavirina. Tras este período se distribuyó aleatoriamente los pacientes (unos mil) en diversos grupos de tratamiento, incluyendo la terapia estándar más boceprevir o placebo en diversas combinaciones y durante 24 o 44 semanas. En todos los casos, la presencia de boceprevir en la pauta mostró mejoras estadísticamente significativas con respecto a placebo.

El segundo estudio (Respond-2) [8], se llevó a cabo en un número menor de pacientes (unos 400) que habían recibido tratamiento previo con terapia estándar y respuesta parcial al mismo. Los brazos de diseño del estudio fueron iguales a los del estudio anterior y los resultados obtenidos fueron también del todo similares. En ambos ensayos se valoró la seguridad del boceprevir y la incidencia de efectos

adversos se centró en los de tipo digestivo y hematológico. Con aparición de náuseas, diarrea y anemia/neutropenia como las más frecuentes. La incidencia de formas graves de anemia y/o neutropenia fue superior en el grupo boceprevir respecto a placebo (7% vs. 3-4%).

La resistencia del virus de la hepatitis C al boceprevir se debe a mutaciones únicas en distintas posiciones que disminuyen la sensibilidad de la proteasa al fármaco. En los ensayos clínicos llevados a cabo, la incidencia de formas resistentes fue del 15% de los pacientes. La existencia de una doble mutación, puede llegar a disminuir notablemente (hasta 80 veces) la sensibilidad de la proteasa.

La evaluación de la eficacia clínica y seguridad de telaprevir se ha evidenciado en dos ensayos clínicos. De forma análoga a lo expuesto en el caso del boceprevir, el primero de los ensayos clínicos (estudio Advance) [9] se realizó en un total de 100 pacientes que no habían recibido tratamiento previo. En el caso de los grupos que recibieron terapia estándar más telaprevir, éste se administró durante 8-12 semanas, siendo la variable principal de eficacia la misma que en el caso del estudio Sprint-2. Las variables secundarias fueron la respuesta viral rápida (no detección del virus a la semana 4 de tratamiento) y la retardada (no detección del virus entre la semana 4 y 12 de tratamiento). Los resultados demostraron que el grupo tratado con telaprevir durante un total de 12 semanas, la respuesta viral (ausencia del virus a las 24 semanas de haber finalizado el tratamiento) fue del 75%, frente a un 66% en el grupo que recibió telaprevir durante

8 semanas y del 44% en los que sólo recibieron terapia estándar. En aquellos pacientes que presentaron una respuesta viral retardada, la tasa de recidivas fue del 7% (grupo telaprevir 12 semanas), 9% (grupo telaprevir 8 semanas) y del 28% (grupo sólo con terapia estándar). El estudio Advance se completó con el estudio Illuminate[10] donde se evaluó la eficacia de prolongar el tratamiento en aquellos pacientes que habían presentado una respuesta viral retardada

El segundo estudio (Realize) [11] se llevó a cabo en 600 pacientes que tan sólo habían respondido parcialmente al tratamiento estándar de peginterferón y ribavirina. Se establecieron tres grupos de tratamiento, en los que dos de ellos recibieron terapia estándar (a dos pautas distintas) y telaprevir durante 12 semanas, mientras que el tercer grupo sólo recibió la terapia estándar. La eficacia clínica fue del 64 y 66% en los grupos que recibieron telaprevir, frente al 17% en el grupo que tan sólo recibió terapia estándar. Por lo que hace referencia a la seguridad, la incidencia de efectos adversos se centró, al igual que el boceprevir, en el sistema hematológico, siendo la anemia (4.8% vs. 0.8%) y la trombocitopenia (1.2% vs. 0.1%) las más destacables. La existencia de enfermedad hepática basal fue determinante a la hora de la aparición de reacciones adversas (10.6% en pacientes con cirrosis vs. 7.5% en pacientes sin fibrosis hepática). Al igual que ocurre con el boceprevir, la resistencia del virus de la hepatitis C al telaprevir es consecuencia de mutaciones únicas localizadas en distintos puntos de la proteasa.

El novedoso mecanismo de acción de dapagliflocina ha impulsado la innovación terapéutica de futuros inhibidores del SGLT2, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes diabéticos

Conclusiones

Boceprevir y telaprevir se han desarrollado en paralelo y no disponemos de una comparación directa de su eficacia clínica. Sin embargo la eficacia de ambos antivirales, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, se ha puesto de manifiesto en todos los estudios. La superioridad respecto a placebo ha sido notable en los distintos subgenotipos virales (1a y 1b). Los fracasos en la terapia se han debido a la existencia de cepas resistentes y, en algunos casos han revertido a la forma primaria (sensible) al suspender el tratamiento. Si bien la incidencia de efectos adversos tales como la anemia no es desdeñable, requiriendo la administración de epoetina, hay que recordar que estos antivirales se usan en combinación con interferón y ribavirina que pueden condicionar la aparición de los mismos. Aunque queda por concretar cuál es la duración óptima del tratamiento con ambos compuestos, la introducción de esta nueva clase de antivirales ha supuesto un avance cualitativo muy importante en el pronóstico y curación de la hepatitis C.

DAPAGLIFLOCINA

Introducción

Recientemente se ha introducido dapagliflocina para el tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2. Tanto la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) lo evaluaron de forma positiva y autorizaron su comercialización en abril 2012 [12,13], aunque la FDA ha pospuesto su decisión hasta que concluyan los ensayos clínicos que avalarían su seguridad [14]. Dapagliflocina representa un avance

terapéutico que merece ser destacado de forma notable, considerando que posee un mecanismo de acción único y diferente al de otros hipoglucemiantes. Por ello, las últimas guías de actuación publicadas de forma conjunta por las asociaciones americana (ADA) y europea (EASD) de diabetes, recomiendan su administración como otra opción adicional para mejorar el control glucémico de los pacientes [15].

Características farmacológicas

La farmacodinamia de dapagliflocina consigue disminuir la reabsorción renal de glucosa, facilitando su excreción urinaria. Este efecto se produce mediante la inhibición, competitiva y reversible, del co-transportador humano sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT2) situado en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal de la nefrona. En condiciones normales, SGLT2 es responsable del 90% de la reabsorción renal de glucosa, gracias al gradiente electroquímico de energía que genera la bomba sodio-potasio durante la absorción tubular del Na⁺ [16]. De ahí que, en los diabéticos tipo 2, el bloqueo del SGLT2 por dapagliflocina produce glucosuria dosis-dependiente, que se asocia a reducción significativa de la glucemia.

Respecto a la farmacocinética de dapagliflocina, hay que subrayar su rápida absorción oral, aunque se reduce en presencia de alimentos. Tiene una biodisponibilidad del 78%, alcanzando la máxima concentración en plasma de los 30 a los 120 minutos, y con elevada unión a proteínas plasmáticas (91%). En el hepatocito es metabolizada principalmente por el enzima uridín bifosfato-glucuroniltransferasa 1A9

(UGT1A9), originando el metabolito inactivo dapagliflocina 3-O-glucurónido, y apenas se excreta por vía renal el 2% del compuesto original. Además, la prolongada semivida de dapagliflocina ($13,8 \pm 9,4$ h) permite su administración en dosis única diaria [17,18].

Los ensayos clínicos en fase III con diabéticos tipo 2 han demostrado la eficacia de dapagliflocina. Tras su administración en monoterapia, y comparando frente a placebo, las dosis de 5 ó 10 mg al día motivaron una reducción significativa de la hemoglobina glucosilada HbA1c (oscilando en el rango de -0,58 a -0,89%), así como también una disminución de la glucemia basal en ayunas. En los estudios de terapia combinada se obtuvieron resultados similares, asociando dapagliflocina a otros hipoglucemiantes orales (como glipicida o metformina), con o sin insulina, y apreciando como ventajas los escasos episodios de hipoglucemia y la menor ganancia ponderal [18,19].

Entre los efectos adversos de dapagliflocina se ha descrito una mayor incidencia de infecciones genitales o del tracto urinario. Si bien tampoco produce diselectrolitemias, tras 12 semanas de tratamiento se aprecia diuresis osmótica leve que explicaría la discreta reducción en las cifras de presión arterial sistólica y diastólica. Con dapagliflocina no se ha observado diarrea osmótica, diferenciándose así de floricina (compuesto predecesor que inhibe de forma no selectiva al co-transportador, pues bloquea tanto al SGLT2 renal como al SGLT1 intestinal). Tras detectarse algunos casos de cáncer vesical (0,2%), surgieron dudas sobre la seguridad de dapagliflocina; es probable que la mayor frecuencia de infecciones urinarias

permita un diagnóstico precoz de procesos neoplásicos subyacentes, aunque estas cuestiones han de ser dilucidadas para que la FDA emita su informe definitivo sobre el fármaco [18,20].

Dapagliflocina puede administrarse a pacientes con insuficiencia hepática; sin embargo, en caso de insuficiencia renal crónica severa, es plausible que sea ineficaz. Por ahora está contraindicado su uso durante la gestación o lactancia, dada la inexperiencia con el preparado. Es de subrayar que dapagliflocina puede administrarse conjuntamente con otros hipoglucemiantes, sin necesidad de ajustar las dosis. No se han descrito interacciones farmacológicas con otros medicamentos utilizados habitualmente por los diabéticos (estatinas, IECA, ARA-II, etc.), y tampoco se han observado interacciones relevantes entre dapagliflocina y los sustratos de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) o de la glicoproteína P (P-gp) [18,21].

Gracias al impulso de la industria farmacéutica, actualmente se están evaluando otros inhibidores de SGLT2 (canagliflocina, ivergliciflocina, empagliflocina, sergliflocina, tofogliflocina). Presumiblemente, algunos de ellos sean comercializados en un futuro próximo, una vez que se conozcan sus características y se pueda garantizar su seguridad y eficacia en la terapéutica del diabético [17,21].

Conclusiones

Dapagliflocina, al promover la eliminación urinaria de glucosa, se ha mostrado como un fármaco capaz de mejorar el control glucémico. Su favorable perfil farmacocinético, junto a la ausencia de interacciones relevantes, hacen que este

medicamento se pueda asociar a las pautas de tratamiento habitual para la diabetes mellitus tipo 2.

Aunque algunos de los efectos adversos descritos podrían desalentar a la prescripción de este fármaco, su novedoso mecanismo de acción ha impulsado la innovación terapéutica de futuros inhibidores del SGLT2, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes diabéticos.

Sería razonable la planificación de nuevos ensayos clínicos usando regímenes de 2 o 3 fármacos, entre los que se incluirían dexametasona y aprepitant, para confirmar la posición en terapéutica de granisetron transdérmico

GRANISETRON, PARCHES TRANSDÉRMICOS

Introducción

Granisetron es un principio activo ya conocido, que se presenta en la actualidad con la novedad de su administración en parche transdérmico. Hasta ahora sólo se encontraban disponibles las formulaciones oral e intravenosa. Este medicamento ha sido uno de los evaluados durante el presente año por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), de la que ha recibido una opinión técnica positiva previa a la autorización [22]. En Febrero de 2012 el CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) adoptó asimismo una opinión positiva [23], recomendando la concesión de una autorización de comercialización para granisetron en parche transdérmico destinado a la prevención de las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia moderada o altamente emetógena, tal y como consta en el EPAR (European Public Assessment Report) [24]. En la ficha técnica se precisa más la indicación “en adultos para prevención de las náuseas y vómitos asociados a quimioterapia moderada o altamente emetogénica durante un tiempo previsto de 3 a 5 días consecutivos,

cuando la administración de antieméticos orales es complicada debido a factores que dificultan la deglución” [25].

Las náuseas y vómitos siguen siendo un problema de relevancia clínica para los pacientes que reciben quimioterapia. La ansiedad que originan puede llegar incluso a condicionar la negativa de un paciente a tratarse. Por otro lado, entre las consecuencias médicas de la emesis pueden incluirse la deshidratación y el desequilibrio hidroelectrolítico, la desnutrición, o la neumonía por aspiración. Resulta importante por tanto el correcto control de estos efectos secundarios. La justificación de la búsqueda de esta nueva formulación se apoya en la dificultad de muchos pacientes para tolerar la vía oral (por ejemplo, pacientes con tumores del tracto aéreo o digestivo superior que, tras cirugía o radioterapia, pueden padecer mucositis y/o disfagia) y en la comodidad de un tratamiento ambulatorio frente a los inconvenientes de la vía parenteral. El balance beneficio/riesgo, basado en la demostración de eficacia antiemética y en un conocido y aceptable perfil de seguridad, ha recibido una valoración positiva, principalmente para aquellos pacientes con dificultades para la administración oral [26].

Características farmacológicas

Granisetron es un antagonista serotoninérgico antiemético y antinauseoso (Código ATC: A04AA02). Se comporta como un antagonista altamente selectivo de los receptores serotoninérgicos 5HT₃ y, según los estudios de unión a radioligandos, no tiene casi afinidad por otros tipos de receptores, incluyendo 5HT₁, 5HT₂, 5HT₄ y sitios de unión a la

dopamina D2.

El desarrollo clínico se ha basado fundamentalmente en tres ensayos clínicos de fase I para la evaluación del perfil farmacocinético y en los dos ensayos de fases II/III para la demostración de eficacia y seguridad [27].

El sistema transdérmico de liberación continua de granisetron (3,1 mg/d) permite que llegue fármaco a la circulación sistémica durante 7 días como máximo, mediante un mecanismo de difusión pasiva. Los datos farmacocinéticos, obtenidos fundamentalmente a partir de los estudios en voluntarios sanos, evidencian que la máxima concentración plasmática del fármaco se alcanza a las 48 horas de la aplicación del parche y que su semivida de eliminación es de 36 horas. Comparando las áreas bajo la curva de la presentación transdérmica frente a la oral, se concluye que el parche de granisetron (52 cm²), que contiene 34,3 mg del fármaco, libera 3,1 mg cada día y mantiene una concentración plasmática estable de 2,2 ng/mL durante 6 días, lo que constituye una exposición similar a los 2 mg de dosis oral administrada cada día durante el mismo periodo de tiempo. Por otro lado, al examinar la posible relación de la edad, sexo y función renal con el perfil farmacocinético, se establece que no es necesario el ajuste de dosis en base a estas condiciones [27,28].

La eficacia antiemética está avalada por un ensayo de fase II y, fundamentalmente por el de fase III. Más de 800 pacientes en su conjunto han participado en estos estudios, resultando unas tasas de eficacia del 49% en el ensayo de fase II y del 60% en el de fase III, sin demostrarse diferencias estadísticamente significativas entre la

administración transdérmica y la oral. Los efectos adversos más comunes fueron estreñimiento (<7%) y cefalea (<1%), ambos de naturaleza leve y con una frecuencia superponible a la de granisetron por vía oral [27,29].

El estudio más importante ha sido el ensayo clínico confirmatorio randomizado, controlado con granisetron oral, doble ciego, doble enmascaramiento, multicéntrico y multinacional. El objetivo era demostrar la no inferioridad del parche de granisetron (34,3 mg) frente a la administración oral de 2 mg/día en pacientes a tratar durante varios días (3-5 días) con regímenes de quimioterapia moderada-altamente emetógena. Se aleatorizaron 641 pacientes, procedentes de 60 centros y 9 países. La variable principal de resultado fue la proporción de pacientes sin vómitos y/o arcadas (se admitía tan sólo náuseas leves), y que no precisaran medicación de rescate durante todo el tiempo que duró el régimen quimioterápico, y hasta 24 horas después de la administración de la última dosis del ciclo. El margen preespecificado de no inferioridad se estableció en el 15%. Finalmente, se incluyeron en el análisis por protocolo 582 pacientes, y los resultados mostraron una tasa de control completo del 60% en el grupo de granisetron transdérmico y del 65% en el grupo de granisetron oral (diferencia del 5%; intervalo de confianza al 95%, 3 -13). Esta diferencia por tanto no se considera significativa, estableciéndose la presentación transdérmica completamente comparable en términos de eficacia a la presentación oral de referencia [30]. Tampoco se detectaron diferencias significativas en el grado de satisfacción de los pacientes, ni en los efectos secundarios. Sí se constató un inicio de eficacia algo más

lento con el parche.

El perfil de seguridad observado en los ensayos comentados resulta aceptable, observándose como efectos adversos más frecuentes el estreñimiento, la cefalea y las náuseas. Sin embargo, podría existir alguna incertidumbre acerca del comportamiento de este medicamento sobre la repolarización cardiaca, sobre todo teniendo presente las recientes Notas Informativas emitidas por la AEMPS en las que se establecen nuevas recomendaciones de uso de ondansetrón debido a su potencial arritmogénico, relacionado con su efecto sobre el intervalo QTc del electrocardiograma. Esta pregunta ha dado lugar a la planificación de otro ensayo clínico recientemente publicado. Este nuevo estudio ha consistido en un ensayo paralelo de 4 grupos, con 60 sujetos en cada uno, y los siguientes tratamientos aleatorizados: granisetron transdérmico, granisetron intravenoso, placebo y moxifloxacino (control activo). El estudio se realizó en 240 voluntarios sanos, siendo el criterio de valoración (end-point) principal, la diferencia en el cambio desde el valor basal del intervalo QtcF (QT corregido para la frecuencia cardiaca mediante el método de Fridericia) entre granisetron transdérmico y placebo. El modelado farmacocinético mostró que no se asociaron efectos, ni estadística ni clínicamente significativos, sobre el QtcF u otras variables electrocardiográficas, lo que proporciona una oportuna clarificación sobre el efecto del medicamento en la repolarización cardiaca [31].

Los datos y experiencia disponibles hasta el momento demuestran una eficacia similar a la presentación oral, proporcionando la posible ventaja añadida

de mejorar la adherencia terapéutica de los pacientes [32].

Conclusiones

Se ha demostrado que granisetron transdérmico proporciona un control eficaz y bien tolerado de las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia moderada-altamente emetógena a administrar durante varios días, con resultados comparables (no inferiores) a los de granisetron oral. Y aunque no aporta un mecanismo de acción novedoso, ni ofrece claras ventajas en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles, sí puede considerarse que aporta una modesta mejora terapéutica, quedando clara su utilidad en el grupo de pacientes con dificultad para la deglución. Y un potencial beneficio sobre el cumplimiento terapéutico.

No obstante, sería razonable la planificación de nuevos ensayos clínicos usando regímenes de 2 o 3 fármacos, entre los que se incluirían dexametasona y aprepitant, para confirmar la posición en terapéutica de granisetron transdérmico.

RUXOLITINIB

Introducción

El ruxolitinib (INCB018424) es un inhibidor de las cinasas Janus 1 y 2 (JAK1 y JAK2) potente y selectivo. Es el primer fármaco de este tipo que ha sido aprobado recientemente por la FDA para el tratamiento de la mielofibrosis (MF) [33], y que ha sido evaluado favorablemente por la AEMPS en abril de 2012 [34].

Las Janus cinasas (JAKs) son cinasas citoplasmáticas que juegan un papel

importante en la hematopoyesis y en la función inmune [35].

La MF es un síndrome mieloproliferativo crónico (SMP) debido a una proliferación clonal de células pluripotenciales que presenta 3 problemas clínicos fundamentales: anemia progresiva, esplenomegalia y síntomas incapacitantes clínicos. En pacientes con neoplasias mieloproliferativas, incluyendo la MF, se ha podido observar que existen con una prevalencia alta, alteraciones en la vía de señalización JAKs-STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Las alteraciones en dicha vía, comprenden: exceso de citocinas, aumento de la señalización de JAK1 y mutaciones en JAK2, y se han relacionado tanto con la etiología como con la sintomatología de MF [36].

Esta fisiopatología, junto al hecho de que los tratamientos disponibles sean paliativos y que ninguno corrija todas las complicaciones y síntomas de estos síndromes, ha originado el desarrollo clínico de los inhibidores de JAK2.

El ruxolitinib es un inhibidor de las JAK1 y KAK2 que ha sido estudiado en ensayos clínicos de fase I, II y III, y que parece efectivo en el alivio de los signos y síntomas de muchos pacientes con mielofibrosis, aunque sus efectos secundarios (mielosupresión) pueden limitar su eficacia

Características farmacológicas

La farmacocinética, farmacodinamia y seguridad de ruxolitinib en voluntarios sanos se ha estudiado en dos ensayos clínicos [37,38], observándose que presentaba una buena biodisponibilidad oral, alcanzándose la C_{max} antes de 1 hora pero que se retrasaba en presencia de alimentos, un bajo volumen de distribución y una vida media de eliminación de aproximadamente 3 horas, eliminándose prácticamente por metabolismo. Los estudios de incrementos de dosis mostraron una cinética lineal, y tras 10 días de tratamiento no se producía

acumulación del fármaco. Se comprobó así mismo, una buena correlación entre las concentraciones plasmáticas y el efecto farmacológico "in vitro" y que las dosis máximas toleradas en voluntarios eran 25 mg/12h y 100 mg/24h.

La seguridad y eficacia de ruxolitinib en pacientes ha sido estudiada en dos ensayos no controlados [39,40], y en dos ensayos controlados [41,42].

En el estudio de Verstvsek et al. [39], se incluyeron 153 pacientes que recibieron ruxolitinib durante más de 14 meses. El estudio de titulación de dosis concluyó que la dosis inicial más adecuada era 15 mg/12h con individualización posterior dependiendo de la trombocitopenia. Esta dosis de ruxolitinib indujo una reducción superior al 50% del tamaño del bazo en el 52% de pacientes que duró más de 12 meses. También se observó una mejoría mayor del 50% de los síntomas relacionados con la MF. El tratamiento se asoció con efectos adversos de grado 3-4 en menos del 10% de pacientes (principalmente mielosupresión).

Con posterioridad, Tefferi et al. [40] publicaron los resultados a largo plazo de un estudio independiente (no financiado) en 51 pacientes que recibieron ruxolitinib. Las tasas de respuesta fueron: 26% para esplenomegalia, 21% para anemia, 63% para síntomas y 92% para prurito. Los efectos secundarios de grado 2 o mayor fueron trombocitopenia y anemia en el 26% y 33% de pacientes, respectivamente. La necesidad de suspender el tratamiento por progresión de la enfermedad, falta de respuesta o toxicidad, se produjo en el 51% (1er año), en el 72% (2º año) y en el 89%

(3er año) de pacientes. Tras la suspensión, aparecieron efectos adversos graves en el 11% de pacientes que requirieron hospitalización. Los autores compararon las tasas de supervivencia de los pacientes que recibieron ruxolitinib con una cohorte de 410 pacientes que habían sido tratados con terapia estándar en los últimos 10 años, y no se observaron diferencias significativas.

En un ensayo clínico de fase III, controlado frente a placebo [41], ruxolitinib se administró a dosis de 15 o 20 mg/12h (dependiendo de los valores basales de plaquetas). Fueron incluidos 155 pacientes en el grupo de ruxolitinib y 154 en el grupo placebo. La variable primaria de respuesta (reducción del tamaño del bazo superior al 35% a la semana 24) se consiguió en el 41.9% de los pacientes tratados con ruxolitinib y en el 0.7% de los tratados con placebo ($p < 0.001$). También se obtuvo una respuesta significativa en la mejoría (mayor del 50%) de los síntomas asociados a MF (45.9% vs. 5.3%), y una supervivencia mayor a los 4 meses. Sin embargo, la anemia y la trombocitopenia fue significativamente mayor (45% y 13%, respectivamente) que el grupo placebo (19% y 1%, respectivamente).

La eficacia y seguridad de ruxolitinib se ha estudiado en un ensayo clínico controlado frente a la mejor terapia disponible que consistió en: disponible comercialmente, sólo o en combinación, o sin tratamiento (MTD) [42]. Los pacientes fueron aleatorizados en un proporción 2:1, de manera que 147 recibieron ruxolitinib y 73 recibieron la MTD. Las dosis iniciales de ruxolitinib fueron de 15 o 20 mg/12h

(dependiendo de los valores basales de plaquetas) y se fueron titulando a lo largo del estudio en función de los valores de las mismas, siendo la máxima dosis permitida 25 mg/12h. La variable primaria de respuesta fue reducción superior a 35% del tamaño del bazo a la semana 48. Esta respuesta se obtuvo en el 28.5 de los pacientes tratados con ruxolitinib y en el 0% de los tratados con MTD. La anemia y trombocitopenia apareció en el 42% y en el 8% de pacientes tratados con ruxolitinib, y el 31% y 7% de los tratados con MTD. Por el diseño del estudio, no se pueden sacar conclusiones de la supervivencia global.

Conclusiones

La vía de JAK-STAT es una diana farmacológica atractiva para los pacientes con MF ya que con frecuencia estos pacientes son portadores de mutaciones a nivel de JAK2 y presentan niveles elevados de citocinas inflamatorias. El ruxolitinib es un inhibidor de las JAK1 y JAK2 que ha sido estudiado en ensayos clínicos de fase I, II y III, y que parece efectivo en el alivio de los signos y síntomas de muchos pacientes con MF, aunque sus efectos secundarios (mielosupresión) pueden limitar su eficacia.

Como ocurre en la mayoría del desarrollo de nuevos fármacos, y fundamentalmente de innovación terapéutica, el proceso es complicado. Los estudios son complejos y su realización también. Por tanto, hay pocos estudios y no de excesiva calidad, pocos pacientes tratados y durante poco tiempo. Es por ello que quedan muchos aspectos por clarificar: mecanismo de acción real, grado de MF en el que está indicado, dosificación, duración óptima

del tratamiento y eficacia real que deben ser clarificados con investigaciones de calidad adicionales.

TAPENTADOL

Introducción

El tapentadol es un analgésico de acción central que presenta un mecanismo de acción dual, comportándose como agonista de receptores opioides de tipo μ e inhibiendo la recaptación de noradrenalina [43]. Ha sido aprobado por la FDA en 2009 y por la AEMPS en diciembre de 2010 como preparación de liberación inmediata para el alivio del dolor agudo moderado a intenso en adultos, tras demostrar su eficacia analgésica en el tratamiento del dolor por extracción dental y en el dolor postquirúrgico tras bunionectomía [44], así como en el tratamiento del dolor severo por artrosis de cadera o de rodilla [45]. Además, la AEMPS ha aprobado (diciembre 2010) la presentación de comprimidos de liberación retardada para el tratamiento del dolor crónico intenso en adultos [46]. En Europa, sólo se ha comercializado el tapentadol en forma de preparación de liberación retardada de 50, 100, 150, 200 y 250 mg por comprimido.

Características farmacológicas

En relación con las propiedades farmacodinámicas, el tapentadol ejerce actividad agonista sobre receptores opioides de tipo μ , aunque su afinidad por este tipo de receptor es aproximadamente 50 veces menor que la de morfina por el mismo receptor, y también exhibe afinidad por el transportador de noradrenalina e inhibe su recaptación [43]. El tapentadol posee escasa afinidad y mínimos efectos en el transportador de serotonina.

Respecto a las propiedades farmacocinéticas, el tapentadol se absorbe rápidamente tras la administración oral, aunque la biodisponibilidad por esta vía es baja (32%), debido a un intenso metabolismo hepático de primer paso [47]. Las concentraciones séricas máximas de tapentadol se alcanzan entre 3 y 6 horas después de la administración de los comprimidos de liberación retardada [44].

Este fármaco se elimina por metabolización hepática (97%). La principal vía de metabolización consiste en la conjugación con el ácido glucurónico, que produce un metabolito sin actividad farmacológica, el tapentadol-O-glucuronido. En bastante menor medida se metaboliza por el sistema del citocromo P450: los sistemas CYP2C9 y CYP2C19 median procesos de N-desmetilación, y el CYP2D6 produce hidroxilación del producto original. Debido a que este metabolismo no es significativo, no se esperan interacciones farmacológicas a este nivel, ni tampoco la variabilidad analgésica interindividual característica de fármacos que se metabolizan por el citocromo P450. Tanto el tapentadol como sus metabolitos se excretan rápidamente por vía renal [47].

Cabe esperar que este fármaco produzca escasas o nulas interacciones farmacocinéticas, debido a que apenas se metaboliza por el sistema del citocromo P450, no produce inhibición ni inducción de este sistema, y solamente un 20% del producto se fija a las proteínas plasmáticas [47]. Sin embargo, se pueden producir interacciones farmacodinámicas en sujetos que consumen IMAO (eventos cardiovasculares) y en aquéllos que reciben tratamiento con fármacos depresores del

Tapentadol es un nuevo analgésico de acción dual, posee actividad agonista opioide e inhibe la recaptación de noradrenalina

SNC [44].

Diversos ensayos clínicos de fase III demuestran la eficacia de este tapentadol de liberación retardada (LR) en el tratamiento del dolor crónico.

La eficacia de este agente tapentadol ha sido evaluada en 958 pacientes con lumbalgia crónica de intensidad moderada-severa mediante un ensayo clínico aleatorizado, controlado y a doble ciego. A los pacientes se les administró durante 3 semanas dosis progresivas de tapentadol LR de 100-250 mg/12h, oxicodona de liberación controlada (LC) 20-50 mg/12h o placebo, y se mantuvieron las dosis altas durante 12 semanas. Este estudio demuestra que el grupo de tapentadol LR (dosis promedio de 400 mg/día) experimentó un grado de alivio del dolor semejante al producido por la oxicodona LC (dosis promedio de 80 mg/día), y superior a placebo. La tolerabilidad del tapentadol LR en relación con efectos adversos gastrointestinales fue superior a la de oxicodona LC [48].

La eficacia y seguridad del tapentadol también han sido valoradas en 1023 pacientes con dolor crónico por osteoartritis de rodilla, mediante otro ensayo clínico de tres ramas: a los pacientes de un grupo se les administró tapentadol LR (100-250 mg), el grupo de comparador activo recibió oxicodona LC (20-50 mg) y por último un grupo de pacientes recibieron placebo. Ambos fármacos, tapentadol LR y oxicodona LC, fueron eficaces para aliviar la intensidad del dolor en relación con el placebo. La incidencia de efectos adversos gastrointestinales fue menor en el grupo del tapentadol LR que en el de la oxicodona LC, no existiendo diferencias entre ambos tratamientos en la incidencia de otros

efectos como sedación, adormecimiento y cefalea [49].

En otro ensayo clínico aleatorizado, de grupos paralelos y controlado con placebo, se ha comparado de manera abierta la eficacia y tolerabilidad de tapentadol LR (100-250 mg) con oxicodona LC (20-50 mg) en pacientes con dolor crónico (osteoartritis y lumbalgia) de intensidad moderada a severa (media 7.6 en la escala NRS de 11 puntos), durante 1 año. En dicho estudio se constató que ambos agentes proporcionaban un alivio semejante del dolor, y que la tolerabilidad del tapentadol LR en relación con la aparición de eventos gastrointestinales y prurito fue superior a la de oxicodona LC [50].

Por último, tapentadol ER ha sido también evaluado en el tratamiento del dolor por neuropatía diabética mediante un ensayo clínico a doble ciego, controlado con placebo y con retirada aleatorizada. A los pacientes seleccionados (n=588, NRS mínimo de 5 sobre 11, con un mínimo tres meses de evolución del dolor) se les administró tapentadol ER (dosis óptima de 100-250 mg, durante 3 semanas) de manera abierta. Posteriormente, aquéllos que habían experimentado al menos una reducción de un punto en la intensidad del dolor fueron aleatorizados para recibir de manera enmascarada el tratamiento con tapentadol ER a dosis óptima o placebo, durante 12 semanas. Este estudio demostró que tapentadol es superior a placebo en el control del dolor, y que los efectos indeseables más frecuentes fueron los gastrointestinales, que produjeron un 20,1% de retiradas durante la fase abierta [51].

Conclusiones

Tapentadol es un nuevo analgésico de acción dual, posee actividad agonista opioide e inhibe la recaptación de noradrenalina. Como no posee actividad sobre el transportador de serotonina, se postula que el riesgo de síndrome serotoninérgico es menor que con tramadol. Además, presenta algunas ventajas farmacocinéticas sobre el tramadol, puesto que no precisa activación metabólica y apenas se metaboliza por el sistema del citocromo P450. Se ha demostrado su eficacia frente a placebo en el tratamiento del dolor agudo (preparados de liberación inmediata) y crónico (preparado de liberación retardada). En relación con otros analgésicos, sólo se ha comparado con oxicodona, no apreciándose diferencias significativas entre ambos productos en relación a la eficacia, aunque el tapentadol presenta mejor tolerabilidad gastrointestinal que la oxicodona.

RESUMEN

Aún hoy en día, la innovación terapéutica es primordial ya que siempre hay áreas a mejorar. Los medicamentos que se han evaluado en este artículo pueden suponer un importante avance para el tratamiento de ciertas enfermedades como la hepatitis crónica C, la diabetes mellitas tipo 2, las náuseas y vómitos por quimioterapia, la mielofibrosis y el dolor crónico.

Sin embargo, como ocurre en la mayoría del desarrollo de nuevos fármacos, y fundamentalmente los de innovación terapéutica, el proceso es complicado y se dispone de poca información a la hora de autorizar el medicamento. Es por ello que es preciso clarificar muchos aspectos para poder posicionarlos adecuadamente en el arsenal terapéutico.

REFERENCIAS

- European Medicines Agency. European Public Assessment Report.Victrelis. EMA/431387/2011; EMEA/H/C/002332. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/> (último acceso 18/11/2012).
- European Medicines Agency. European Public Assessment Report.Incivivo. EMA/644234/2011; EMEA/H/C/002313. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/> (último acceso 18/11/2012).
- Dore, G.J.; Matthews, G.V.; Rockstroh, J.; Future of hepatitis C therapy: development of direct-acting antivirals. *Curr Opin HIV AIDS*, 2011; 6:508-513.
- Butt, A.A.; Kanwal, F.; Boceprevir and telaprevir in the management of hepatitis C virus.infected patients. *Clin Infect Dis*, 2012; 54: 96-104.
- Vermehren, J.; Sarrazin, C.; New hepatitis C therapies in clinical development. *Eur J Med Res* 2011; 16: 303-314.
- Soriano, V.; Vispo, E.; Poveda, E.; Labarga, P.; Martín-Carbonero, L.; Fernández-Montero, J.V.; Barreiro, P.; Directly acting antivirals against hepatitis C virus. *J AntimicrobChemother*, 2011; 66: 1673-1686.
- Poodad, F.; McCone, J.; Bacon, R.R.; Bruno, S.; Manns, M.P.; Sulkowski, M.S.; Jacobson, I.M.; Reddy, K.R.; Goodman, Z.D.; Boparai, N.; DiNubile, M.J.; Sniukiene, V.; Brass, C.A.; Albrecht, J.K.; Bronowicki, J.P.; Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *New Engl J Med*, 2011; 364: 1195-1206.
- Bacon, B.R.; Gordon, S.C.; Lawitz, E.; Marcellin, P.; Vierlking, J.M.; Zeuzem, S.; Poodad, F.; Goodman, Z.D.; Sings, H.L.; Boparai, N.; Burroughs, M.; Brass, C.A.; Albrecht, J.K.; Esteban, R.; Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *New Engl J Med*, 2011; 364: 1207-1217.
- Jacobson, I.M.; McHutchinson, J.G.; Dusheiko, G.; diBisceglie, A.M.; Reddy, K.R.; Bzowej, N.H.; Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *New Engl J Med*, 2011; 364: 2405-2416.
- Sherman, K.E.; Flamm, S.L.; Afdhal, N.H.; Nelson, D.R.; Sulkowski, M.S.; Everson, G.T.; Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *New Engl J Med*, 2011; 365: 1014-1024.
- Zeuzem, S.; Andreone, P.; Pol, S.; Lawitz, E.; Diago, M.; Roberts, S.; Telaprevir for retreatment of HCV infection. *New Engl J Med*, 2011; 364: 2417-2428.
- EMA Committee for medicinal products for human use (CHMP) summary of positive opinion for Forxiga (Dapagliflozin). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_-Initial_authorisation/human/002322/WC500125684.pdf.
- AEMPS Informe mensual, Abril 2012. <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2012/abril/informe-medicamentos.htm>.
- Burki, T. K.: FDA rejects novel diabetes drug over safety fears. *Lancet*, 2012; 379: 507.
- Inzucchi, S. E.; Bergenstal, R. M.; Buse, J. B.; Diamant, M.; Ferrannini, E.; Nauck, M.; Peters, A. L.; Tsapas, A.; Wender, R.; Matthews, D. R.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 2012; 55: 1577-1596.
- Chao, E. C.: Dapagliflozin: an evidence-based review of its potential in the treatment of type-2 diabetes. *Core Evid*, 2012; 7: 21-28.
- Perez Lopez, G.; Gonzalez Albarran, O.; Cano Megias, M.: [Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2): from familial renal glucosuria to the treatment of type 2 diabetes mellitus]. *Nefrologia*, 2010; 30: 618-625.
- Anderson, S. L.; Marrs, J. C.: Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*, 2012; 46: 590-598.

REFERENCIAS

19. Tahrani, A. A.; Barnett, A. H.: Dapagliflozin: a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor in development for type 2 diabetes. *Diabetes Ther*, 2010; 1: 45-56.
20. Shah, N. K.; Deeb, W. E.; Choksi, R.; Epstein, B. J.: Dapagliflozin: a novel sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*, 2012; 32: 80-94.
21. Kim, Y.; Babu, A. R.: Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2012; 5: 313-327.
22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos sanitarios. Febrero 2012. (consultado 09/10/2012) Disponible en URL: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2012/febrero/informe-medicamentos.htm#p1>.
23. EMA Committee for medical products for human use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) Sancuso EMA/CHMP/56995/2012 (Consultado 09/10/2012) Disponible en URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002296/WC500122912.pdf.
24. EMA. Human Medicines. Sancuso EPAR (European Public Assessment Reports) (consultado 04/11/2012). Disponible en URL http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002296/human_med_001552.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
25. Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las características del producto. Sancuso 3.1 mg/24 horas parche transdérmico. Disponible en URL http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500127147.
26. EMA Committee for medical products for human use (CHMP). Assessment Report Sancuso. Procedure No. EMEA/H/C/00296 (Consultado 09/10/2012) Disponible en URL http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002296/human_med_001552.jsp&mid=WC500127130.pdf.
27. Tuca A.: Use of granisetron transdermal system in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a review. *Cancer Management and Research*, 2009; 2: 1-12.
28. Howell, J.; Smeets, J.; Drenth, H.J.; Gill, D.: Pharmacokinetics of a granisetron transdermal system for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Oncol Pharm Pract*, 2009; 15: 223-31.
29. Duggan, S.T.; Curran M.P.: Transdermal granisetron. *Drugs*, 2009; 69: 2597-2605.
30. Boccia, R.V.; Gordan, L.N.; Clark, G.; Howell, J.D.; Grunberg, S.M.; Sancuso Study Group: Efficacy and tolerability of transdermal granisetron for the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately and highly emetogenic multi-day chemotherapy: a randomized, souyble-blind, phase III study. *Support Care Cancer*, 2011; 19: 1609-1617.
31. Mason, J.W.; Selness, D.S.; Moon, T.E.; O'Mahony, B.; Donachie, P.; Howell, J.: Pharmacokinetics and repolarization effects of intravenous and transdermal granisetron. *Clin Cancer Res*, 2012; 18: 2913-2921.
32. Keating, G.M.; Duggan, S.T.; Curran, M.P.: Transdermal granisetron: a guide to its use in preventing nausea and vomiting induced by chemotherapy. *CNS Drugs*, 2012; 26: 787-790.
33. FDA approves first drug to treat a rare bone disease.: [<http://www.fda.gov/NewsWvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm280102.htm>].
34. Informe Mensual AEMPS, Abril 2012: [<http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2012/abril/informe-medicamentos.htm>]
35. Ghoreschi, K.; Laurence, A.; O'Shea, J.J.: Janus kinases in immune cell signalling. *Immunological Reviews*, 2009; 228: 273-287.
36. Verstovsek, S.: Myeloproliferative disorders: JAK2 and beyond. *American Society of Clinical Oncology 2011 Educational Book*. Alexandria, VA: The American Society of Clinical Oncology, 2011: 256-261.
37. Shilling, A.D.; Nedza, F.M.; Emm, T.; Diamond, S.; McKeever, E.; Punwani, N.; Williams, W.; Arvantis, A.; Galya, L.G.; Li, M.; Shepard, S.; Rodgers, J.; Yue, T-Y.; Yeleswaram, S.: Metabolism, excretion and pharmacokinetics of [14C]INC018424, a selective Janus tyrosine kinase 1/2 inhibitor, in humans. *Drug Metabolism and Disposition*, 2010; 38: 2023-2031.
38. Shi, J.G.; Chen, X.; McGee, R.F.; Landman, R.R.; Emm, T.; Lo, Y.; Scherle, P.A.; Punwani, N.G.; Williams, W.; Yeleswaram, S.: The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of orally dosed INC018424 phosphated in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2011; 51: 1644-1654.
39. Verstovsek, S.; Kantarjian, H.; Mesa, R.A.; Pardanani, A.D.; Cortes-Franco, J.; Thomas, D.A.; Estrov, Z.; Fridman, J.S.; Bradley, E.C.; Erickson-Viitanen, S.; Vaddi, K.; Levy, R.; Tefferi, A.: Safety and Efficacy of INC018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 2010; 363: 1117-1127.
40. Tefferi, A.; Litzow, M.R.; Pardanani, A.: Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 2011; 365: 1455-1457.
41. Verstovsek, S.; Mesa, R.A.; Gotlib, J.; Levy, R.S.; Gupta V.; DiPersio, J. F.; Catalano, J.V.; Deininger, M.; Miller, C.; Silver, R.T.; Talpaz, M.; Winton, E.F.; Harvey, J.H.; Arcasoy, M.O.; Hexner, E.; Lyons, R.M.; Paquette, R.; Raza, A.; Vaddi, K.; Erickson-Viitanen, S.; Koumenis, I.L.; Sun, W.; Sandor, V.; Kantarjian, H.M. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 2012; 366: 799-807.
42. Harrison, C.; Kiladjan, J.J.; Al-Ali, H.K.; Gisslinger, H.; Waltzman, R.; McQuitty, M.; Hunter, D.S.; Levy, R.; Knopps, L.; Cervantes, F.; Vannucchi, A.M.; Barosi, G.: JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 2012; 366: 787-798.
43. Tzschentke, T.M.; Christoph, T.; Kögel, B.; Schiene, K.; Hennies, H.H.; Englberger, W.; Haurand, M.; Jahnel, U.; Cremers, T.I.; Friderichs, E.; De Vry J. (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): A novel mu-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2007; 323: 265-276.
44. Vadivelu, N.; Timchenko, A.; Huang, Y.; Sinatra, R.: Tapentadol extended-release for treatment of chronic pain: a review. *Journal of Pain Research*, 2011; 4: 211-218.
45. Hartrick, C.; Van Hove, I.; Stegmann, J.U.; Oh, C.; Upmalis, D.: Efficacy and tolerability of tapentadol immediate release and oxycodone HCl immediate release in patients awaiting primary joint replacement surgery for end-stage joint disease: a 10-day, phase III, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. *Clinical Therapeutics*, 2009; 31: 260-271.
46. Informe Mensual AEMPS, Diciembre 2011: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/enero/informe-medicamentos.htm>
47. Frampton, J.E.: Tapentadol immediate release: a review of its use in the treatment of moderate to severe acute pain. *Drugs*, 2010; 70:1719-1743.
48. Buynak, R.; Shapiro, D.Y.; Okamoto, A.; Van Hove, I.; Rauschkolb, C.; Steup, A.; Lange, B.; Lange, C.; Etropolski, M.: Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2010; 11: 1787-1804.
49. Afilalo, M.; Etropolski, M.S.; Kuperwasser, B.; Kelly, K.; Okamoto, A.; Van Hove, I.; Steup, A.; Lange, B.; Rauschkolb, C.; Haeussler, J.: Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clinical Drug Investigation*, 2010;30: 489-505.
50. Wild, J.E.; Grond, S.; Kuperwasser, B.; Gilbert, J.; McCann, B.; Lange, B.; Steup, A.; Häufel, T.; Etropolski, M.S.; Rauschkolb, C.; Lange, R.: Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain osteoarthritis pain. *Pain Practice*, 2010; 10:416-427.
51. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, Rauschkolb C. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Current Medical Research & Opinion*, 2011; 27: 151-162.

SIRTUINAS, ¿DIANAS PARA PROLONGAR LA VIDA?

El incremento de la esperanza de vida de nuestras poblaciones ilustra el éxito de la medicina moderna, aunque el riesgo de padecer gran cantidad de enfermedades aumenta exponencialmente con la edad. Es bien sabido que la restricción calórica retarda el envejecimiento y el deterioro funcional, así como la aparición de enfermedades en la mayoría de los organismos. Sin embargo, en la actualidad no existen intervenciones terapéuticas conocidas que hayan demostrado retardar sustancialmente el proceso de envejecimiento en los seres humanos. De hecho, se ha argumentado que tales medicamentos no pueden ser desarrollados puesto que el envejecimiento está causado por una acumulación aleatoria de daños, algunos de las cuales son inevitables e irreversibles. No obstante, en la actualidad continúa la investigación para dibujar una imagen más completa de la restricción calórica a nivel molecular, que en última instancia podría permitir el desarrollo de farmacoterapias que confieran algunos de los beneficios para la salud de este régimen dietético. Además, los compuestos que retarden el proceso de envejecimiento previniendo enfermedades relacionadas con la edad no solo prolongarán la vida, sino que también mejorarán su calidad y la productividad de las personas de edad avanzada.

Existen diversos estudios que han implicado a las sirtuinas (SIRT1-SIRT7) como mediadoras de los principales efectos de la restricción calórica durante el envejecimiento. Y más concretamente la SIRT1, puesto que las evidencias disponibles sugieren que la activación de la SIRT1 podría conducir a resultados beneficiosos para la salud humana, así como también a un incremento de la longevidad. Por ello, se cree que esta enzima sigue siendo un objetivo farmacológico viable y potencialmente muy importante. En particular, será crucial para determinar los mecanismos por los que compuestos como el resveratrol y el plomo SRT1720 promueven un incremento de la actividad de la SIRT1 y para determinar qué parte de los efectos beneficiosos que han sido detallados para estos compuestos está mediada por esta enzima. También será necesaria para entender mejor los efectos específicos de tejido de estos activadores y determinar los verdaderos beneficios preventivos o terapéuticos de estas moléculas, solas o en combinación con otros agentes. En relación con las restantes seis sirtuinas, hasta este

momento solo se ha comenzado a entender su biología y existen fuertes indicios de que al menos la SIRT3 y la SIRT6 también serían relevantes en el proceso de envejecimiento. Por lo tanto, el estudio continuo y la validación de esta familia de enzimas es probable que sea un área importante de investigación de aquí en adelante.

Gracias a que los investigadores continúan trabajando para esclarecer los mecanismos de envejecimiento y sus mecanismos moleculares subyacentes, el rango de objetivos para las intervenciones en el envejecimiento debería seguir aumentando. De hecho, las investigaciones en curso en este campo siguen poniendo de relieve diferentes compuestos prometedores que merecen un mayor estudio. Y una parte importante de esta gran cantidad de datos proviene de un programa iniciado en 2003 por el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA) de los EE.UU. para probar rigurosamente los agentes farmacológicos y dietéticos que pueden extender la longevidad de los ratones en tres laboratorios independientes (véase la web del NIA). Dichos esfuerzos podrían dar como resultado una gran cantidad de moléculas que pueden influir en la salud y la longevidad, al menos en modelos murinos.

Sin embargo, es importante destacar que ninguno de los compuestos actualmente bajo investigación ha demostrado definitivamente retrasar con eficacia el envejecimiento o la aparición de enfermedades relacionadas con la edad en los seres humanos. No obstante, durante las últimas tres décadas, una investigación intensa sobre la biología básica del envejecimiento y los efectos de la restricción calórica ha identificado los genes y las vías que participan en la regulación de la esperanza y la calidad de vida, y que son compartidos por múltiples especies. Estos hallazgos han suscitado la esperanza del descubrimiento de dianas para el desarrollo de nuevas terapias encaminadas a prevenir las enfermedades relacionadas con la edad, los síndromes geriátricos, como, la fragilidad y tal vez incluso influir en el propio envejecimiento en los seres humanos.

Juan Alberto Arranz Tagarro
ITH / UAM (Madrid)
USC (Santiago de Compostela)

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

AVANAFIL PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

La disfunción eréctil es la incapacidad persistente para conseguir o mantener una erección que permita una relación sexual satisfactoria. Se trata de una enfermedad muy frecuente que puede afectar las relaciones de pareja, con la familia, así como con el entorno laboral y social.

Gran parte del proceso fisiológico de la erección del pene involucra al sistema nervioso parasimpático. Tras la liberación de óxido nítrico (NO) la enzima guanilato ciclasa presente en el músculo liso del cuerpo cavernoso es activada, produciéndose la transformación de la guanosina monofosfato (GMP) en guanosina monofosfato cíclica (GMPc). Esta molécula a través de una serie de cascadas produce la relajación del músculo liso con el consecuente aumento del flujo sanguíneo y consecución de la erección. Posteriormente el GMPc es degradado a GMP por acción de las fosfodiesterasas, provocando la contracción del músculo, disminución del flujo sanguíneo en la zona y finalización de la erección.

Tras la dilucidación del mecanismo de acción de la erección surgieron fármacos destinados al tratamiento de la disfunción eréctil, con los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5) en primera línea. La inhibición de la PDE5 da lugar a un aumento en la concentración de GMPc, ayudando así a la relajación del músculo liso y a la erección.

A pesar del éxito de esta familia de fármacos (debido a su facilidad de uso y bajo perfil de efectos adversos) existe una elevada tasa de abandono en su uso, de hasta un 75%. Esto podría estar debido a algunos de sus efectos adversos, el coste o la falta de eficacia. Esto hace que se esté investigando sobre el desarrollo de nuevos medicamentos.

El avanafil es un nuevo inhibidor de la PDE5, sin embargo, lo que le diferencia de otros fármacos pertenecientes a este mismo grupo y que se encuentran comercializados actualmente (como son el sildenafil, el tadalafil y el vardenafil) son sus características farmacocinéticas, farmacodinámicas y su perfil de tolerabilidad.

El avanafil ha sido sometido tanto a estudios preclínicos como a estudios de fase I, II y III, mostrando una rápida absorción, un tiempo de vida media corto, una eficacia similar a la obtenida con otros inhibidores de la PDE5 y una buena tolerabilidad. Entre sus ventajas se encuentra su rápida actuación: aproximadamente a los 30 minutos de su ingesta, aunque en algunos casos este tiempo se reduce a 15 minutos (en comparación con otros inhibidores de la PDE5, cuya actuación se estima en 1 hora). A las anteriores

se le añade la ventaja de poder ser administrado sin tener en cuenta la ingesta concomitante de una comida grasa, lo que reduce la absorción tanto del sildenafil como del vardenafil. Un hallazgo de considerable importancia ha sido la disminución de incidencias hemodinámicas al administrar avanafil junto con nitratos, un problema común con el resto de inhibidores de la PDE5.

En relación a los efectos adversos, el avanafil presenta un perfil similar al resto de fármacos de su familia (cefalea, rubor facial, congestión nasal, dolor de espalda, visión anormal...), sin embargo con una mucha menor frecuencia.

En general, aunque el avanafil resulta muy prometedor, se requieren más investigaciones antes de poder realizar conclusiones definitivas. Estas investigaciones incluirían estudios farmacológicos en la función visual y estudios clínicos en la interacción con nitratos. De gran importancia serían estudios que comparasen la eficacia del avanafil con otros inhibidores de la PDE5 (hasta ahora las comparaciones han sido realizadas con placebos), así como nuevos estudios específicos en varias poblaciones distintas, incluyendo pacientes refractarios a otros inhibidores de la PDE5.

Carmen Pérez de Nanclares
ITH / UAM (Madrid)

¿EL FINAL DE LA SAGA DE LA CITICOLINA?

La citicolina (citidina-5'-difosfolina) es un precursor fundamental del fosfolípido de membrana fosfatidilcolina, que se degrada durante la isquemia cerebral formando ácidos grasos libres y radicales libres.

La citicolina se encuentra comercializada en España como Somazina® y Numatol® (solución inyectable u oral) para el tratamiento de los trastornos neurológicos y cognitivos asociados a los accidentes cerebrovasculares en fase aguda y subaguda y, también, para el tratamiento de los trastornos neurológicos y cognitivos asociados a traumatismos craneales, según la ficha técnica de estos medicamentos (disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios, www.aemps.gob.es).

Hasta la fecha se habían publicado numerosos artículos científicos en los que se mostraban los efectos beneficiosos de esta molécula frente a distintos modelos de ictus hemorrágico e isquémico¹. Este efecto se atribuía a una protección de las membranas celulares y a la reducción de la liberación de radicales libres.

Desde los años 80, se han realizado distintos ensayos clínicos (EECC) con la citicolina frente a ictus hemorrágico e isquémico, en los que este compuesto mostró un excelente perfil en cuanto a seguridad y un potencial efecto terapéutico². En los años 90, se realizaron nuevos ensayos que apoyaron estos datos³⁻⁵. Sin embargo, en el año 2001 se publicó un ensayo clínico en fase III que sembró dudas sobre la eficacia de la citicolina⁶. Además, recientemente se han publicado los resultados de un último ensayo clínico denominado International Citicoline Trial on Acute Stroke (ICTUS) en la revista *The Lancet* en los que no se han observado diferencias entre pacientes tratados con citicolina y pacientes a los que se les administró placebo⁷.

En el ensayo publicado en el año 2001⁶, los investigadores emplearon como medida la proporción de pacientes que presentaron una mejoría en la escala neurológica NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) mayor o igual a siete. Si se hubiera utilizado la evaluación recomendada y utilizada hasta la fecha (NINDS, National Institute of Neurological Disorders and Stroke), se hubieran encontrado diferencias entre los pacientes tratados con citicolina frente a los tratados con placebo. En el último ensayo publicado en la revista *The Lancet*⁷, se evaluaron los resultados mediante tres escalas distintas (NIHSS, la escala Rankin modificada y el índice de Bartel) y se interrumpió el ensayo debido a la falta de eficacia de la citicolina.

Clark et al. (2012)⁸ han comentado que el hecho de que la citicolina haya mostrado distintos resultados según el ensayo clínico podría deberse a tres factores. Los autores mencionan en primer lugar, que en algunos EECC la distribución de pacientes según grupo (citicolina o placebo) no se realizó adecuadamente, presentando infartos menores los pacientes que recibieron citicolina. Sin embargo, en el ensayo ICTUS, los pacientes sí fueron repartidos correctamente. En segundo lugar, los autores mencionan que, debido a su gran polaridad, la citicolina atraviesa la barrera hematoencefálica con dificultad. En este aspecto, se han diseñado nuevos sistemas de transporte de fármacos en liposomas que favorecen el acceso al cerebro de la citicolina, además de mejorar su eficacia⁹. Finalmente, los autores creen que el factor que más ha afectado a los resultados del ensayo ICTUS, es la gravedad de los infartos presentados por los pacientes. En ensayos previos, se habían incluido pacientes con un NIHSS ≤ 8 para evitar un posible efecto 'techo', por el que el daño fuera demasiado profundo como para poder ser revertido. Sin embargo, en el ensayo ICTUS, los pacientes presentaron una media de NIHSS de 15, lo que según los autores representa un cuadro demasiado grave como para poder ser tratado eficazmente.

Los autores concluyen que la citicolina es un compuesto barato y seguro que podría ser útil en un subgrupo de pacientes, a pesar de que la saga de la citicolina no haya tenido un final feliz.

Referencias:

1. Aronowski, J., Strong, R. & Grotta, J.C. Citicoline for treatment of experimental focal ischemia: histologic and behavioral outcome. *Neurol Res* 18, 570-574 (1996).
2. Tazaki, Y., et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 19, 211-216 (1988).
3. Clark, W.M., Warach, S.J., Pettigrew, L.C., Gammans, R.E. & Sabounjian, L.A. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group. *Neurology* 49, 671-678 (1997).
4. Clark, W.M., et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 30, 2592-2597 (1999).
5. Warach, S., et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators. *Ann Neurol* 48, 713-722 (2000).
6. Clark, W.M., Wechsler, L.R., Sabounjian, L.A. & Schwiderski, U.E. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 57, 1595-1602 (2001).
7. Davalos, A., et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet* 380, 349-357 (2012).
8. Clark, W.M. & Clark, T.D. Stroke: Treatment for acute stroke—the end of the citicoline saga. *Nat Rev Neurol* 8, 484-485 (2012).
9. Fresta, M., Puglisi, G., Di Giacomo, C. & Russo, A. Liposomes as in-vivo carriers for citicoline: effects on rat cerebral post-ischaemic reperfusion. *J Pharm Pharmacol* 46, 974-981 (1994).

M. Dolores Martín-de-Saavedra
ITH / UAM (Madrid)

NUEVAS FORMULACIONES DE FENTANILO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO

Paech MJ, Bloor M, Schug SA. New formulations of fentanyl for acute pain management. *Drugs Today (Barc)*. 2012 Feb; 48 (2): 119-32.

El citrato de fentanilo es un opioide inicialmente de-

sarrollado para ser administrado por vía parenteral en el manejo del dolor. Sus especiales propiedades fisicoquímicas han permitido el desarrollo de otras formulaciones alternativas para la liberación del fármaco utilizando rutas menos invasivas, tales como, transmucosa (intranasal, oral, sublingual, bucal y transpulmonar) y transdérmica. Con estas nuevas formulaciones se pretendía una rápida aparición de analgesia utilizando métodos adecuados pero no invasivos. La reciente comercialización de estas formulaciones se debe, en gran medida, a intentar un mejor abordaje del dolor irruptivo. Asimismo, estas formulaciones pueden emplearse también para analgesia aguda en urgencias pre hospitalaria y hospitalaria y para el manejo del dolor agudo pediátrico. Para profundizar sobre las características farmacocinéticas, farmacodinámicas y la experiencia clínica de estas nuevas formulaciones los autores llevaron a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, EMBASE, CINAHL y Cochrane hasta octubre de 2011, utilizando los términos de búsqueda "fentanyl AND nasal; intranasal; transmucosal; buccal; sublingual; oral; inhaled; inhalation; transdermal".

FENTANILO TRANSMUCOSA

Fentanilo intranasal

La superficie de la mucosa nasal está muy vascularizada, es extensa, delgada y altamente permeable, por lo que el citrato de fentanilo por vía intranasal tiene una absorción y un inicio de acción especialmente rápidos. Cinéticamente se caracteriza por un modelo bi-compartimental, con una biodisponibilidad de 50-90% y una variabilidad intersujeto del 30%. El inicio de la analgesia comienza dentro de 2-5 minutos, la t_{max} a los 15 minutos y la duración de la analgesia es dosis-dependiente pero concentraciones plasmáticas superiores a 0,2 ng/mL pueden persistir durante 2-4 horas. Hay otras formulaciones intranasales que han añadido un aditivo (pectina, chitosán, chitosan-poloxamer) al spray nasal con el fin de amortiguar el pH para reducir la irritación nasal y poder mejorar la penetración del fármaco.

Existen estudios farmacodinámicos y ensayos clínicos que demuestran su eficacia, seguridad y tolerabilidad en dolor agudo. En dolor disruptivo existen ensayos clínicos comparativos con fentanilo por vía intravenosa, con morfina de liberación inmediata por vía oral (en diseños paralelos y cruzados) y con algunas formulaciones de fentanilo por vía transmucosa oral. Sin embargo, son escasos todavía los datos comparativos con la nueva generación de formulaciones de fentanilo oral transmucosa. También existen otros ensayos clínicos en otros tipos de dolor (ortopédico, ginecológico, quirúrgico) comparativos con fentanilo intravenoso u otros opioides orales de liberación inmediata, en servicios de urgencia y en población pediátrica.

Fentanilo oral (sublingual o bucal)

Aunque no tan rápida como la nasal, la absorción de fentanilo por vías sublingual o bucal es aceptablemente rápida debido a la buena vascularización y a la evitación del metabolismo de primer paso. El citrato de fentanilo oral transmucosa (OTFC) se absorbe rápidamente a través de la mucosa bucal (25% de la dosis total), y más lentamente por la vía gastrointestinal convencional (75% restante). El efecto analgésico comienza antes de 15 minutos, alcanza la $t_{máx}$ a los 20-40 minutos y la C_{max} es dosis-dependiente. Nuevas formulaciones recientemente aprobadas para dolor irruptivo incluyen: comprimidos sublinguales de disolución rápida (ODT), comprimidos bucales (FBT) y, en forma de película bucal soluble (FBSF), todas ellas con unas características farmacocinéticas similares a las descritas con OTFC. Hay otras formulaciones en investigación como un spray bucal u obleas sublinguales de fentanilo.

OTCF dispone de evidencia científica mediante ensayos clínicos comparativos con otros tratamientos activos en dolor irruptivo que demuestra su eficacia analgésica, alto nivel de satisfacción de los pacientes y reducción de hospitalización a largo plazo. También dispone de estudios comparativos con otros analgésicos en otros tipos de dolor agudo (migraña, enfermedad de células falciformes, quemaduras y dolor post-quirúrgico).

Debe utilizarse con precaución puesto que hay descritos varios casos de reacciones adversas fatales (depresión respiratoria) con este tipo de formulaciones, por las cuales, la FDA ha difundido varias advertencias.

Fentanilo transpulmonar

Otra vía de administración es la transpulmonar por su amplia zona de intercambio y rica vascularización habiéndose estudiado diferentes sistemas de inhalación con solución de fentanilo intravenoso y con fentanilo encapsulado en liposomas. Las características farmacocinéticas varían en función del sistema inhalatorio utilizado pero en general se caracterizan por una biodisponibilidad baja, alta variabilidad interindividual, una t_{max} ligeramente retrasada y una duración de acción y vida medias alargadas respecto a la vía intravenosa.

Los ensayos clínicos realizados con esta formulación son escasos, con un número pequeño de pacientes, realizados hace varios años y no hay ningún producto comercializado.

FENTANILO TRANSDERMICO (SISTEMA IONTOFORÉTICO TRANSDERMICO)

El fentanilo es una molécula ideal para administración transdérmica, debido a su pequeño tamaño molecular y alta lipofilia. Su uso en parches transdérmicos está bien establecido en dolor crónico. Sin embargo,

estos parches transdérmicos tradicionales no se recomiendan en dolor agudo por su farmacocinética desfavorable para este tipo de dolor y la alta incidencia de depresión respiratoria.

Un nuevo método de liberación transdérmica de fentanilo es mediante el denominado sistema iontoforético transdérmico (ITS); dicho sistema integra un ánodo y un cátodo, que, cuando se activa mediante una pequeña corriente repele la molécula de fentanilo cargada positivamente lejos del ánodo para facilitar su paso a través del estrato córneo. La farmacocinética del fentanilo ITS varía en función del lugar de aplicación (mayor el parte superior del brazo y pared torácica) y la duración de uso (41% de la dosis se absorbe a la circulación sistémica en la primera hora en comparación con casi el 100% tras 10 horas).

Fentanilo ITS fue autorizado y comercializado en el año 2006 específicamente para uso intrahospitalario en dolor agudo post-operatorio de grado de moderado a intenso. A pesar de su utilidad clínica en la analgesia controlada por el paciente (PCA) por sus ventajas respecto a la morfina (mínimo tiempo de configuración, riesgo reducido de errores de programación, mayor movilidad de los pacientes, mayor satisfacción del paciente y del personal de enfermería) en septiembre de 2008 el fentanilo ITS fue retirado del mercado tras detectarse un problema de corrosión en un componente del sistema en un solo lote. Teniendo en cuenta que este defecto podría resultar en la auto-activación del sistema, los riesgos potenciales derivados de sobredosis con fentanilo fueron considerados superiores a los beneficios. En noviembre de 2008, la autorización de comercialización fue suspendida por la Agencia Europea de Medicamentos. Este defecto no fue satisfactoriamente solucionado y la autorización de comercialización a 5 años para IONSYS expiró en enero de 2011.

CONCLUSIÓN

En los últimos años se han introducido nuevas tecnologías y formulaciones de administración de fentanilo que han mejorado el inicio de acción y han reducido la variabilidad inter- e intra-paciente. Ejemplos de ello son las formulaciones orales transmucosa (por ejemplo, comprimidos sublinguales de disolución rápida, película bucal soluble y obleas sublinguales), las formulaciones intranasales que contienen aditivos como pectina o chitosán que aumentan la ya rápida penetración mucosa nasal y mejoran el perfil farmacocinético o, el sistema iontoforético transdérmico de liberación de fentanilo, que hace posible esta vía para dolor agudo. Sin

embargo, diversos problemas han surgido, tales como, que la inhalación de fentanilo mediante sistema de inhaladores para absorción transpulmonar no han progresado hasta la comercialización, mientras que otros, como el sistema de fentanilo ITS, han tenido que ser retirados del mercado.

Es factible que continúen desarrollándose nuevos productos de liberación de fentanilo. Sin embargo, hasta la fecha, son muy escasos los ensayos clínicos adecuados comparativos de las nuevas formulaciones frente a opioides orales de acción rápida, (70) debiendo fomentarse la realización de los mismos como medio de optimizar su aplicabilidad clínica y la toma de decisiones farmacoeconómicas.

Ignacio Galicia de Pedro
ITH / UAM (Madrid)

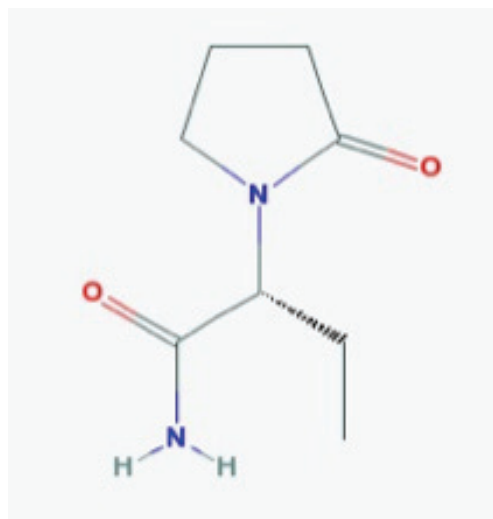
ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: UN FÁRMACO ANTIEPILÉPTICO MUESTRA BENEFICIOS EN MODELOS DE RATÓN DE EA

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), en particular aquellos con EA de inicio precoz, en los cuales se observa exceso de producción de β -amiloide, son más propensos a sufrir ataques epilépticos. Es conocido que existen alteraciones en la actividad de la red neuronal también en dichos pacientes, pero no si estas disfunciones son las causantes de los déficits cognitivos y sinápticos. Mediante el uso de un modelo de ratón de EA, el cual sobre-expresa la proteína precursora de amiloide humana (APP) y péptido β -amiloide en el cerebro (ratones hAPPJ20), Mucke y colaboradores muestran que la actividad aberrante de la red neuronal es un factor causal de los déficits cognitivos y sinápticos que son característicos en pacientes de EA. Estos déficits han sido mejorados o incluso revertidos completamente mediante el uso del fármaco antiepiléptico levetiracetam.

En este modelo de ratón de EA, en el que se ven incrementados los ataques epilépticos no convulsivos, se han probado siete fármacos antiepilépticos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA). Entre los diversos fármacos probados: etosuximida, gabapentina, fenitoína, pregabalina, ácido valproico, levatiracetam y vigabatrina (de los cuales cada uno tiene diferente mecanismo de acción) sólo levetiracetam mostró efectos antiepilépticos. El resto de fármacos no mostraron efectos o exacerbaron (fenitoína y

pregabalina por ejemplo) la actividad anormal del cerebro.

En el caso de levetiracetam, el tratamiento crónico (infusión durante 28 días a través de una bomba osmótica implantada subcutáneamente, 75 mg/kg/día) invirtió en los ratones hAPPJ20 las anomalías observadas mediante test de comportamiento, mejorando tanto la hiperactividad como el aprendizaje y la memoria. Además, se observaron mejorías en los déficits sinápticos en el hipocampo y restauraron niveles de proteínas relacionadas, tales como neuropéptido Y y FOS.



Sin embargo, en dichos ratones el tratamiento con levetiracetam no alteró los niveles de APP o β -amiloide del cerebro. La dosis de levetiracetam es crucial, ya que se conoce que dosis altas provocan tolerancia y pérdida de eficacia antiepiléptica. En este estudio se observó que dosis superiores a 150 mg/kg/día por vía subcutánea y 1'8 mg/ml en el agua potable causaba una pérdida de los beneficios observados en los test de comportamiento, que coincidía con la pérdida de efecto frente a episodios epilépticos.

En conjunto, estos resultados sugieren que la actividad neuronal aberrante que puede degenerar en ataques epilépticos es también un factor causal subyacente en los déficits de memoria y cognitivos relacionados con la EA. Además, el levetiracetam, fármaco antiepiléptico, fue capaz de revertir estos déficits en un modelo de ratón de EA. ¿Por qué fue el único fármaco eficaz en dicho modelo? Sigue sin estar dilucidado el mecanismo de acción subyacente, lo cual sigue siendo inves-

tigado. Sin embargo, estos datos sugieren que la restauración de la actividad neuronal aberrante podría ser útil en el tratamiento o prevención de la EA.

Izaskun Buendia Abaitua
ITH / UAM (Madrid)

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

<http://www.socesfar.com>

Socios Corporativos

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

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)

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.

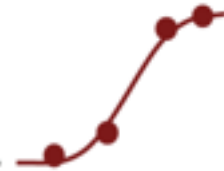
Todo ello accesible desde cualquier lugar, incluso cuando no hay cobertura móvil, y basado en fuentes editoriales de reconocido prestigio, como el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y Elsevier.

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,

En los tiempos que corren, el camino de la carrera académica no está tan claro como hace unos años. Tradicionalmente en España nos han mostrado la vía directa hacia la excelencia científica y los pasos a seguir para convertirnos en investigador principal o en titular universitario: después de conseguir el título de Doctor, era preciso continuar la formación postdoctoral en el extranjero para adquirir experiencia suficiente y poder volver a España bajo los programas Juan de la Cierva o Ramón y Cajal. Como último paso, el investigador se incorporaba bien al cuerpo de profesores universitarios bien a la plantilla del centro de investigación perteneciente, por ejemplo, al CSIC. Hoy en día y debido a la coyuntura económica actual, varios de los eslabones de este proceso han quedado descompensados y la meta final de la carrera científica queda más lejana y difusa para los jóvenes doctores.

Esta sensación lleva a los jóvenes investigadores a plantearse su carrera investigadora fuera de España, o directamente a abandonar la ciencia, quedándose con esa sensación de haber consumido un periodo importante de sus vidas en conseguir un título y una formación necesaria para la investigación, y que desgraciadamente ya no les sirve para este propósito. Lo que no cuenta nadie es que toda esta formación doctoral no cierra, sino que abre otras muchas puertas. Un doctorado proporciona conocimientos y habilidades ideales para el desempeño

de otro tipo de actividades, dentro del mundo de la ciencia. Estas vías alternativas ofrecen una carrera y una proyección diferentes en la que muchos jóvenes doctores se realizan satisfactoriamente. Nuestro objetivo aquí, es proporcionar argumentos contundentes para fomentar la idea de que la formación doctoral no sólo sirve para desarrollar una carrera académica completa, sino también para adquirir una formación de grado superior muy valorada en diversos sectores.

En otros países, reconocidos mundialmente por su excelencia científica como Reino Unido o los Estados Unidos de América, las propias Universidades, la mayoría de ellas con importantes servicios de desarrollo y apoyo del joven investigador, conscientes de que tan sólo uno de cada cuatro post-doctorandos consiguen una plaza de Investigador Principal, ofrecen seminarios trimestrales de orientación y asesoramiento para entrevistas y exposición de currículum orientado a diferentes alternativas: revistas científicas, organismos gubernamentales, empresa farmacéutica, jóvenes emprendedores, etc. Hoy en día, España aún carece de una red que ofrezca este tipo de información tan valiosa para los más jóvenes investigadores. Dos de los miembros de la CJI-SEF, se encuentran actualmente realizando investigaciones post-doctorales en el Reino Unido y en los EEUU, donde han asistido frecuentemente a estos seminarios de orientación. Por ello, hemos considerado una oportunidad de valor incalculable, el poder ofrecer

el seminario "Orientación hacia la carrera académica y otras alternativas del joven doctor" a los jóvenes investigadores de nuestra sociedad, cumpliendo así con el que consideramos es el objetivo más importante de la CJI-SEF, el asesoramiento y la orientación de los jóvenes.

Con este seminario, pretendemos, a través de experiencias personales:

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

En estos momentos estamos trabajando duro para conseguir la financiación suficiente que finalmente nos permita poder ofrecer esta sesión a los asistentes al XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Farmacología. Desde aquí queremos hacer un llamamiento a todos aquellos que puedan y quieran contribuir de una manera u otra a que este proyecto se lleve a cabo.

Seguimos en contacto,

Un fuerte abrazo de parte de la comisión,

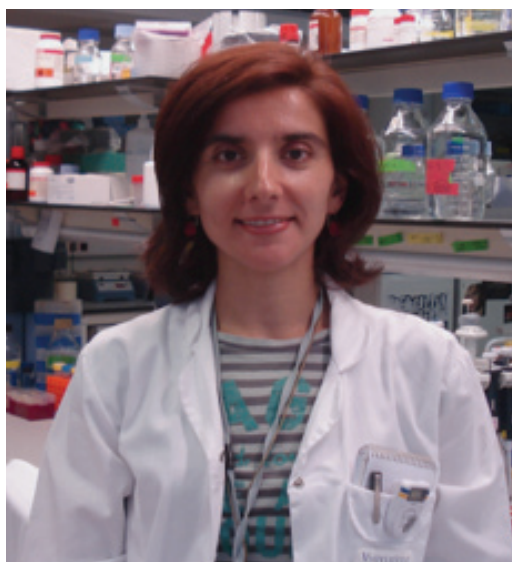
**Miguel Perez-Aso, Mónica Comalada, Ana Cárdeno,
Nuria Rivas y Eduardo Oliver**

Comisión de Jóvenes Investigadores

jovenessef@gmail.com

...los Jóvenes Investigadores opinan

En este número de Diciembre, aparcamos la serie "El Camino a la Excelencia Investigadora" para hablaros de dos jóvenes investigadoras excelentes. Ambas fueron galardonadas con el Premio Joven Investigador EPHAR2012 en el pasado congreso de Granada y nos cuentan su trayectoria profesional, el cómo y por qué de este premio.



Dra. Nadezda Apostolova

Investigadora del programa 'Juan de la Cierva'

Departamento de Farmacología

Facultad de Medicina, Universitat de València

Me gradué en Biología (especialidad Bioquímica y Fisiología) en el 2001 por la Facultad de Matemáticas y Ciencias Naturales en la Universidad "Stos Cirilo y Metodio", Macedonia, obteniendo en Premio Extraordinario de Licenciatura. Realicé los estudios de doctorado en el Departamento de Farmacología, en la Universidad de Valencia, disfrutando de una beca

FPU para formación pre doctoral. Obtuve el título de doctor en 2008, tras lo cual (2008-2011) tuve un contrato como investigadora postdoctoral en el CIBER de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd). Desde el 2011, estoy vinculada al Departamento de Farmacología de la Universitat de València como investigadora, en el presente mediante un contrato "Juan de la Cierva" del Ministerio de Ciencia. He participado en una docena de proyectos de investigación financiados públicamente, soy autora de 27 artículos publicados en revistas de impacto, varios capítulos de libro y el año pasado fui editora invitada en una revista internacional del ámbito de la farmacología. También estoy participando activamente en las tareas de docencia de mi departamento.

¿Qué línea de investigación te ha llevado a conseguir el premio?

El grupo del cual formo parte se dedica a la farmacología experimental del sistema digestivo y hepático. La línea de investigación más específica en la que estoy involucrada está dirigida por el Dr. Juan V. Esplugues y lleva ya unos 5 años. Está enfocada en los mecanismos moleculares y celulares responsables de la aparición y desarrollo de los efectos adversos más frecuentes asociados a la terapia antirretroviral empleada en el tratamiento de la infección por VIH-1. Tenemos un interés especial en los efectos metabólicos y hepatotóxicos de estos fármacos que aunque documentados en numerosos estudios clínicos siguen siendo poco entendidos desde el punto de vista celular o molecular. Me gustaría resaltar que hemos sido entre los grupos pioneros en este campo al nivel mundial.

¿Qué ha supuesto este premio para ti a nivel personal y profesional?

Para mí, ha sido especialmente gratificante saber que el esfuerzo que supone la investigación en todas sus facetas (largas horas de trabajo, mucha paciencia, mucha competitividad, inseguridad laboral) al final llega a tener un tipo de recompensa, como es este prestigioso premio. Aunque el premio se otorga a nivel individual, es imprescindible mencionar que tras el trabajo realizado hay un equipo de investigación. Siendo éste un premio relevante en la Farmacología europea, creo que representa una importante valoración a nuestro grupo investigador y sin duda ofrece reconocimiento también a la Universitat de València, el centro donde se ha realizado el estudio.

¿Qué les recomendarías a los jóvenes que nos leen?

Que no les abandone la ilusión nunca. Que la curiosidad que sentimos el primer día que entramos en un laboratorio o que leamos un artículo científico perdure para siempre. Mucha gente se llega sentir decepcionada y pierde esa ilusión. Aunque las cosas muchas veces se complican demasiado y pueden ir mal, la investigación sobre todo es vocacional y se mueve por ilusión - esto es muy bonito. Tenemos suerte de trabajar de los que nos gusta, siempre seguir aprendiendo, desarrollar nuestra creatividad y mejorar cada día.



Dra. Mónica Tramullas

Investigadora del programa 'Juan de la Cierva'

Departamento de Fisiología & Farmacología

Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria

Comencé mi trayectoria investigadora el año previo a la finalización de la Licenciatura en Farmacia (2000), cuando realicé un trabajo de investigación (Tesina) en el Departamento de Química Orgánica en la Facultad de Farmacia en la Universidad de Santiago de Compostela. Durante la realización de ese trabajo de investigación me convencí de que quería seguir apostando por una carrera investigadora. Regresé a Santander, mi ciudad natal y allí comencé los estudios de Tercer Ciclo realizando la Tesis Doctoral en el Departamento de Farmacología y Fisiología de la Facultad de Medicina, obteniendo el título de Doctor en el año 2006. Posteriormente trabajé como investigadora postdoctoral para la Fundación Universitaria Marqués de Valdecilla (IFIMAV, Santander) durante año y medio, para continuar mi formación postdoctoral en Cork, Irlanda, en el Laboratorio de Neurogastroenterología durante los años 2009-2011. A comienzos del año 2012, regresé de nuevo a Santander, para incorporarme como

Investigadora del Programa Juan de la Cierva en la Universidad de Cantabria, en el mismo departamento en el que había realizado la Tesis Doctoral.

¿Qué línea de investigación te ha llevado a conseguir el premio?

Durante todos estos años he colaborado en diversos proyectos de investigación principalmente en el campo del dolor, dando lugar a la publicación de artículos científicos en revistas internacionales de gran relevancia en el área de neurociencia. Sin lugar a duda, tengo que destacar la publicación científica "BAMBI (bone morphogenetic protein and activin membrane-bound inhibitor) reveals the involvement of the transforming growth factor-beta family in pain modulation" en la revista *Journal of Neuroscience* en el año 2010, que ha supuesto la concesión del Premio Joven Investigador 2012 de la EPHAR. Este trabajo forma parte de una línea de investigación centrada en estudiar la participación de la familia de factores de crecimiento TGF- β en la percepción del dolor, que comenzó en mi etapa predoctoral. En la actualidad sigo investigando los mecanismos implicados en el efecto protector de miembros de la familia TGF- β frente al desarrollo de dolor crónico neuropático.

¿Qué ha supuesto este premio para ti a nivel personal y profesional?

Me sorprendió gratamente saber que había sido una de las tres seleccionadas para recibir el premio joven investigadora de Europa. Sientes una enorme satisfacción tanto a nivel personal como profesional siendo consciente de que tu trabajo es reconocido incluso por gente que no trabaja en tu misma área. Te anima a seguir trabajando, investigando y luchando por lo que realmente te gusta y apasiona. Cualquiera que este inmerso en el campo de la investigación sabe que hay momentos en los que te desanimas y no consigues los resultados que esperas, en fin, es una carrera profesional dura y reconocimientos de

este tipo te alientan a seguir pese a toda la adversidad. No son buenos tiempos para la investigación, ni en España ni en Europa, sujetos todos a recortes que posiblemente sean necesarios pero que en el caso de la investigación en España es recortar sobre lo ya recortado.

¿Qué les recomendarías a los jóvenes que nos leen?

Pese al actual momento de crisis en el que se destina cada vez menos dinero a proyectos de investigación, a nuevos becarios y técnicos, en definitiva, lo que se traduce en menos medios para seguir investigando, sigo convencida de que la educación y la investigación son el futuro de un país; lástima que aquellos que nos representan no sean conscientes de ello. Ciertamente es que no se si le recomendaría a alguien iniciarse en el mundo de la investigación; creo que es una carrera de fondo muy vocacional, pero a aquellos jóvenes investigadores les diría que sigan adelante; si investigar es lo que de verdad te gusta, merece la pena luchar por ello.

**Si quieres participar en esta sección, escribiendo un artículo de opinión sobre un tema de interés general para los jóvenes, ponte en contacto directamente con nosotros en la dirección jovenessef@gmail.com o contacta con tu representante:*

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

Granada: Manuel Gómez-Guzmán [mgguzman@ugr.es]

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

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

Murcia: Javier Navarro-Zaragoza [jnavarrozaragoza@um.es]

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

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

convocatoria premio de investigación



- ▶ **La Fundación Dr. Antonio Esteve convoca la décimotercera edición de su PREMIO DE INVESTIGACIÓN**
- ▶ Este premio, de 18.000 euros, tiene carácter bienal y se otorgará al mejor trabajo de investigación farmacológica, en cualquiera de sus aspectos (diseño, síntesis, desarrollo galénico, evaluación clínica o de laboratorio, uso, etc.), publicado en cualquier revista científica durante los años 2010 y 2011.
- ▶ Sólo podrán concurrir autores españoles. En el caso de que se trate de un trabajo de colaboración con autores de otros países, el primer firmante deberá ser necesariamente español.
- ▶ Las nominaciones, realizadas por cualquiera de los autores, deberán remitirse a la Fundación Dr. Antonio Esteve antes del 31 de enero de 2013 por correo electrónico en formato PDF. En la nota de presentación, y sólo si el firmante lo desea, se puede resumir la aportación del trabajo en diez líneas como máximo y en inglés.
- ▶ Los trabajos remitidos serán evaluados por un tribunal internacional compuesto por:
Sergio Erill, Barcelona (España)
Rachel Tyndale, Toronto (Canadá)
John Wood, Londres (Reino Unido)
- ▶ El fallo se dará a conocer durante la segunda quincena de mayo de 2013 y el acto de entrega tendrá lugar durante el mes de junio de 2013. La entrega se hará al primer firmante del trabajo en nombre de todos los autores.
- ▶ Todas las nominaciones serán tratadas de forma confidencial y deberán ir dirigidas a:

VI CONGRESO EPHAR

PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN ORAL

Retinoid X Receptor (RXR) agonists inhibits mononuclear leukocyte-endothelial cell interactions through peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) activation

María Jesús Sanz^{1,2}, Fernando Albertos^{1,2}, Loreto Crespo¹, Esteban Morcillo^{1,2}, Laura Piqueras¹

La disfunción endotelial constituye una de las primeras etapas del proceso aterogénico. Uno de los parámetros asociados a la misma es el aumento de la adherencia y la migración al espacio subendotelial de monocitos y linfocitos T. Éste aumento está mediado por la interacción, de manera concertada, de moléculas de adhesión (MACs) presentes en el endotelio con sus correspondientes ligandos en la célula leucocitaria (Ley et al., 2007) así como por factores quimiotácticos. Es importante señalar, que la interacción entre los leucocitos y el endotelio arterial es promovida por factores de riesgo asociados a la aterosclerosis y entre los cuales encontramos citocinas, como la interleucina IL-1 β o el factor de necrosis tumoral TNF- α , y la angiotensina-II (Ang-II) (Alvarez et al., 2004; Kunkel et al., 1997).

El Receptor de Retinoide X (RXR) es un miembro de la superfamilia de receptores nucleares que median los efectos biológicos de varias hormonas, vitaminas y fármacos (Plutzky). RXR también puede dimerizar con otros receptores hormonales nucleares como los PPAR (Receptores Activadores de la Proliferación de Peroxisomas) y de ese modo afecta a numerosas vías de transducción de señales asociadas con la regulación del metabolismo de la glucosa y lipídico (Streb and Miano, 2003). El ácido 9-cis-retinoico (9-cis-RA) fue originalmente identificado como un ligando natural de RXR α (Farol and Hymes, 2004). Por otra parte, el bexaroteno (BEX) es un ligando selectivo de RXR que no activa los genes dependientes del Receptor del Ácido Retinoide (RAR) y es menos tóxico que otros agonistas retinoides. El bexaroteno es un fármaco utilizado en el tratamiento del linfoma cutáneo de células T (Farol and Hymes, 2004). Estudios preliminares indican un beneficio terapéutico metabólico con el uso de agonistas RXR. Por ejemplo, se ha observado que la activación de RXR en modelos animales produce una disminución en triglicéridos plasmáticos

junto con un aumento de las HDL, sin modificar significativamente los valores de las LDL (Mukherjee et al., 1998). Así mismo, estudios previos han demostrado que los ligandos de RXR pueden suprimir diferentes eventos del proceso inflamatorio en distintos modelos de inflamación in vivo e in vitro (Dushkin et al., 2007; Na et al., 1999). Teniendo en cuentas estos antecedentes, el objetivo de este estudio ha sido investigar el efecto de la activación de RXR sobre la regulación del reclutamiento leucocitario, uno de los eventos clave del proceso aterogénico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para este estudio se empleó la técnica de la cámara de flujo que permite la visualización de las interacciones leucocito endotelio bajo condiciones dinámicas de flujo y así mimetiza las condiciones fisiológicas. Para ello, se sembraron células endoteliales de arteria de cordón umbilical humano (HUAEC) en placas de 35mm de diámetro. Una vez alcanzada la confluencia y tras el tratamiento correspondiente de

¹Fundación Hospital Clínico Valencia-IN-CLIVA. ²Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia

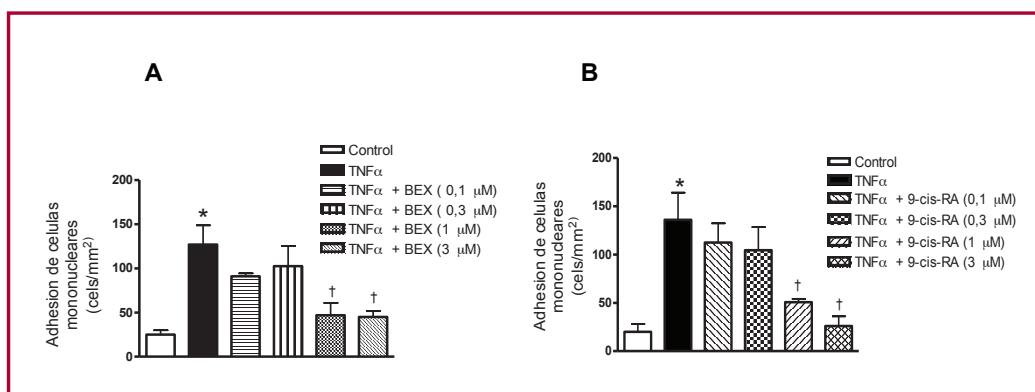


Figura 1. Los agonistas de RXR inhiben la adhesión de leucocitos mononucleares inducidas por TNF α en condiciones de flujo fisiológico. Las HUAEC fueron pretratadas durante 20h con bexaroteno o 9-cis-RA (0,1 - 3 μ M) antes de la estimulación con TNF α (10 ng/ml, 4h). Las células mononucleares aisladas de voluntarios sanos fueron perfundidas sobre las monocapas de células endoteliales durante 5 min a una presión de 0,5 dinas/cm² y la adhesión leucocitaria (A,B) fue cuantificada. Los resultados representan la media \pm ESM de 5 experimentos independientes por cada tratamiento. *p<0,05 respecto al grupo control; †p<0,05 respecto al grupo tratado con TNF α .

las células, las placas se colocaron en una cámara de flujo paralelo (Dynamic flow assay in a parallel plate flow chamber, GlycoTech flow, EEUU) A continuación se perfundió la suspensión de las células mononucleares humanas aisladas de voluntarios sanos en HBSS durante 5 minutos y posteriormente se determinó la adhesión leucocitaria en 5 campos durante 10 segundos. Paralelamente, se llevó a cabo el silenciamiento del receptor RXR α y de los receptores PPAR (α , β , o γ) mediante la técnica del RNA de interferencia (siRNA). La transfección de las células endoteliales se llevó a cabo con siRNA control (Dharmacon, Thermo Fisher Scientific, EEUU) el cual no presenta ninguna diana conocida en el genoma humano y con siRNA específico del receptor RXR α o PPAR (α , β , o γ) (Dharmacon, Lafayette, CO, USA). El reactivo de transfección utilizado fue Lipofectamina RNAiMAX (Invitrogen, Carlsbad; CA, USA).

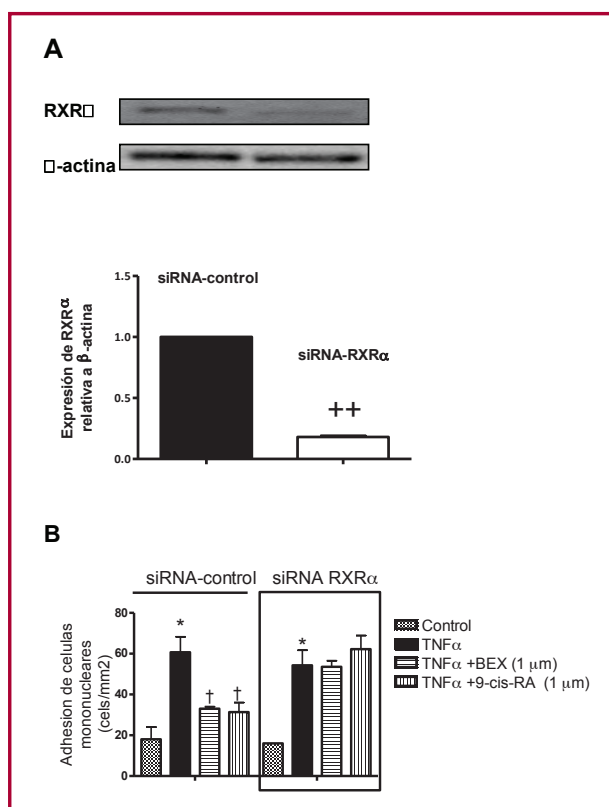
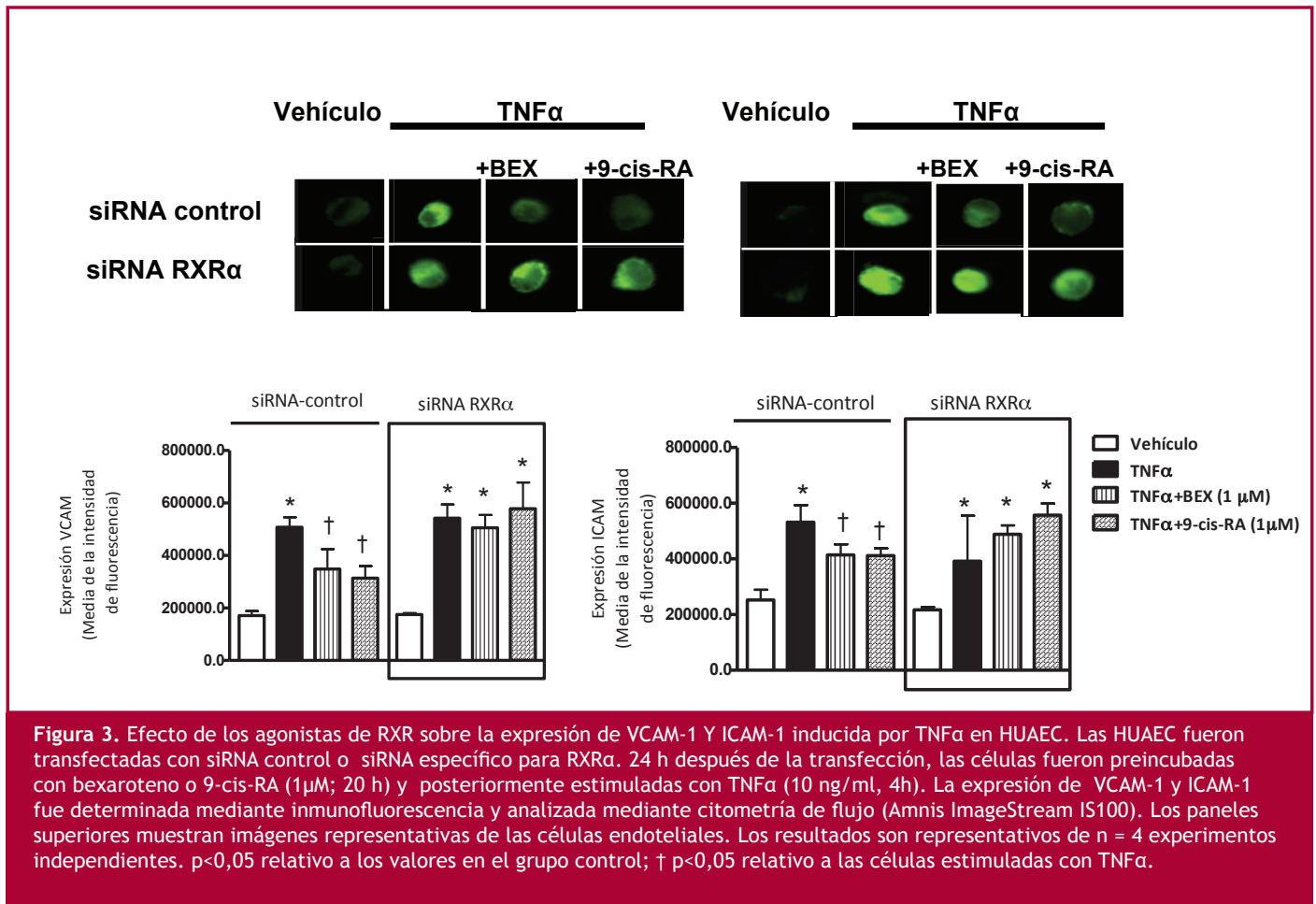


Figura 2. El silenciamiento de RXR α revirtió los efectos inhibitorios de los agonistas de RXR α sobre la adhesión leucocitaria inducida por TNF α en HUAEC. Las HUAEC fueron transfectadas con siRNA control o siRNA RXR α . El silenciamiento de RXR α se determinó por Western Blot (A). 48 h después de la transfección, las células fueron pretratadas con bexaroteno o 9-cis-RA (1 μ M, 20h) y posteriormente estimuladas con TNF α (10 ng/ml, 4h). La adhesión leucocitaria (B) fue cuantificada. Los resultados se muestran como la media \pm ESM de n = 4-5 experimentos independientes. *p<0,05 relativo a los valores en el grupo control; † p<0,05 relativo a las células estimuladas con TNF α .

RESULTADOS

Para la determinación del efecto de los agonistas de RXR α en la activación del endotelio vascular inducida por TNF α , las células HUAECs fueron pretratadas con bexaroteno o 9-cis-RA (0,1 - 3 μ M) durante 20h y posteriormente estimuladas con TNF α (10 ng/ml, 4h). Este pretratamiento con los agonistas de RXR disminuyó de manera concentración dependiente el incremento en la adhesión leucocitaria inducida por TNF α (Figura 1).

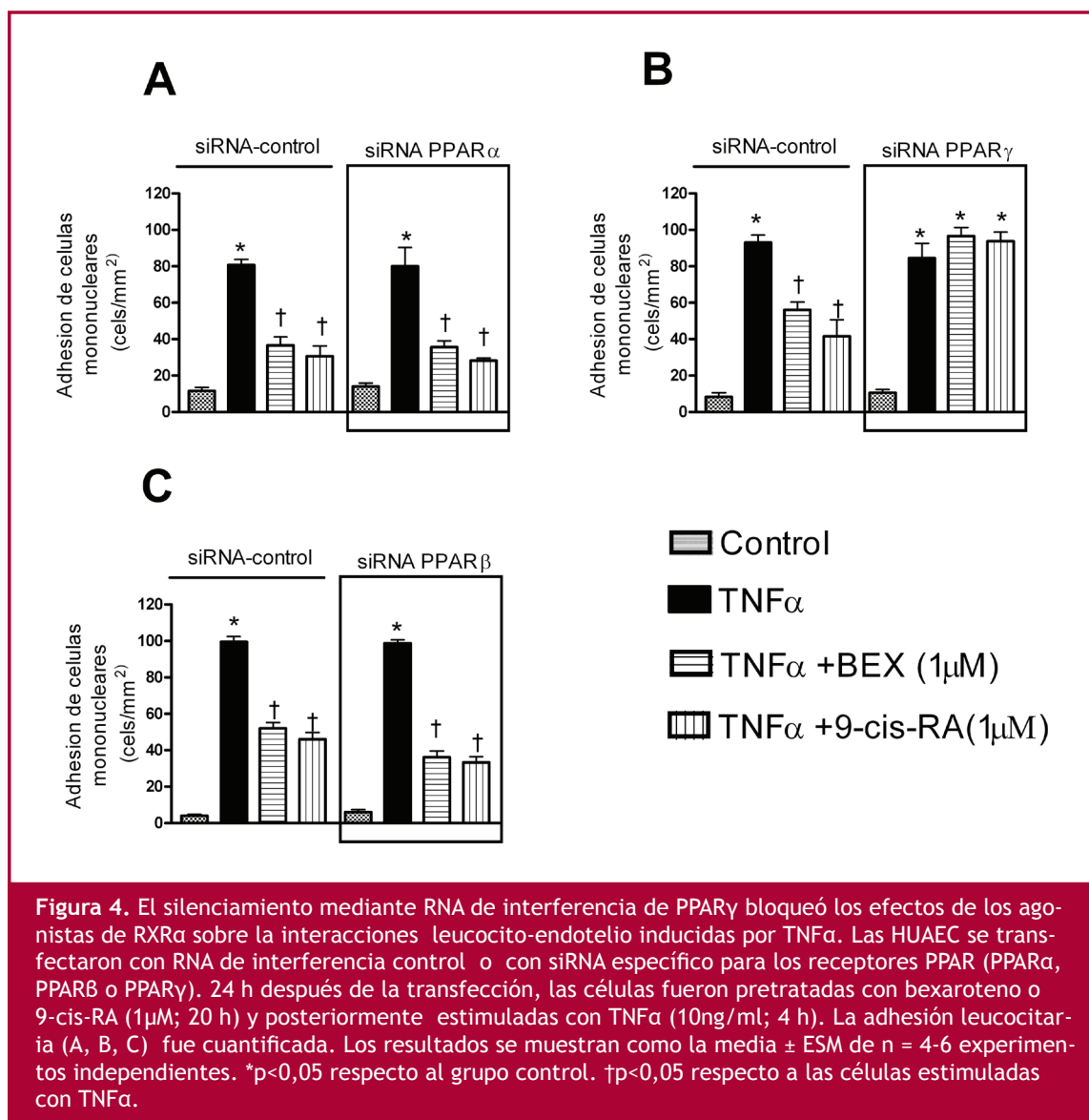
Con el fin de investigar si el receptor RXR α era el subtipo de receptor responsable de los efectos observados, procedimos a silenciar su expresión. Tal y como se observa en la Figura 2A, en los estudios de transfección se demostró un elevado nivel de eficiencia, ya que la células transfectadas con siRNA RXR α mostraron una disminución de más del 85% en el receptor RXR α (Figura 2A). Cabe destacar, que en las



células transfectadas con siRNA específico para RXR α se observó un bloqueo en los efectos inhibitorios de los agonistas de RXR α en la adhesión leucocitaria (Figura 2B) inducida por TNF α . Por otro lado, con el fin de investigar si los efectos inhibitorios ejercidos por los agonistas de RXR α en la adhesión leucocitaria fueron mediados a través de la modulación de la expresión de las MACs, el siguiente objetivo fue investigar los efectos sobre la expresión de "Vascular cell adhesion molecule-1" (VCAM-1) e "Intercellular adhesion molecule-1" (ICAM-1) en células endoteliales arteriales mediante inmunofluorescencia. Tal y como se observa en la Figura 3, la estimulación con TNF α aumentó la expresión de VCAM-1 e ICAM-1 en HUAEC. Sin embargo, el pretratamiento de las células con bexaroteno o 9-cis-RA a la dosis de 1 μ M disminuyó la expresión las mismas inducida por TNF α (Figura 3). Además, estos efectos inhibitorios fueron revertidos en HUAEC deficientes en RXR α (Figura 3).

Estudios previos han demostrado que

los receptores RXR α , en ocasiones, pueden dimerizar con otros receptores nucleares como los PPARs y varios estudios han demostrado que la activación independiente de los receptores PPAR α , PPAR β o PPAR γ puede modular la inflamación vascular (Moraes et al., 2006). Por tanto, el siguiente objetivo fue investigar la posible participación de los receptores PPARs en la respuesta inhibitoria inducida por los agonistas de RXR α en el reclutamiento de leucocitos mononucleares. Para ello, se silenciaron de forma independiente cada uno de los subtipos de receptores PPARs (PPAR α , PPAR β o PPAR γ) y se llevaron a cabo estudios de interacción leucocito-endotelio. Tal y como se observa en la Figura 4, en las células transfectadas con siRNA específico para PPAR α o PPAR β los agonistas de RXR mostraron un efecto inhibitorio en el rodamiento y la adhesión inducida por TNF α (Figura 4). Sin embargo, cabe destacar, que el silenciamiento de PPAR γ bloqueó los efectos inhibitorios de bexaroteno y 9-cis-RA en las interacciones leucocito endotelio inducidas por TNF α ,



(Figura 4), sugiriendo que las respuestas de RXR α parecen estar mediadas a través de la dimerización con el receptor PPAR γ .

DISCUSIÓN

Agonistas selectivos de RXR están siendo desarrollados para su uso terapéutico en cáncer y son agentes prometedores en el tratamiento de enfermedades metabólicas (Szanto et al., 2004). Además, algunos estudios sugieren que la activación de RXR α puede ejercer propiedades antiinflamatorias (Chai et al., 2008; Roszer et al., ; Uchimura et al., 2001) y se ha demostrado su eficacia en modelos murinos de aterosclerosis (Claudel et al., 2001; Lalloyer et al., 2006). A pesar de estos hallazgos, el efecto de retinoides en el reclutamiento leucocitario es desconocido.

TNF α está implicado en la disfunción endotelial y es conocido como uno de los mayores factores de riesgo en el inicio y progresión de la formación de la placa aterosclerótica y el posterior desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Se ha demostrado que TNF α regula la expresión de RXR α , o su localización subcelular, en hígado y riñón (Geier et al., 2005; Kim et al., 2007; Wang et al., 2005). Recientemente, Giaginis et al. (Giaginis et al.) han descrito que bajos niveles en la expresión de RXR α y PPAR γ se correlacionan con una aterosclerosis carotídea avanzada en humanos. Nosotros hemos observado como TNF α provoca un aumento de la adhesión y el rodamiento leucocitario en células endoteliales de arteria y hemos demostrado cómo la activación directa del receptor RXR α inhibe las interacciones leucocito-entotelio. Además,

esta disminución del reclutamiento leucocitario en el endotelio arterial tras el pretratamiento con agonistas de RXR, está directamente relacionada con la modulación de las MACs endoteliales VCAM-1 e ICAM-1.

Los receptores RXR α , en ocasiones, pueden dimerizar con otros receptores nucleares como los PPARs y varios estudios han demostrado que la activación independiente de los receptores PPAR α , PPAR β o PPAR γ puede modular la inflamación vascular (Moraes et al., 2006). Por tanto, el siguiente paso fue investigar la posible participación de los receptores PPARs en la respuesta inhibitoria inducida por los agonistas de RXR α en el reclutamiento de leucocitos mononucleares. El silenciamiento de PPAR γ bloqueó los efectos inhibitorios de los agonistas en las interacciones leucocito-endotelio inducidas por TNF α , sugiriendo que los efectos de RXR α parecen estar mediados a través de la dimerización con el receptor PPAR γ , y no vía

heterodimerización con los receptores PPAR α o PPAR β .

En resumen, en el presente trabajo, hemos demostrado por primera vez, que agonistas de RXR inhiben las interacciones leucocito-endotelio inducidas por TNF α . Estos efectos parecen estar mediados por la activación de RXR α a través de la inhibición de la expresión de MACs en células endoteliales arteriales humanas. Finalmente, se ha observado que los efectos inhibitorios de los agonistas de RXR en el reclutamiento leucocitario inducido por TNF α , son dependientes de la activación de PPAR γ .

(Este trabajo ha sido financiado por los proyectos CP07/00179, PI081875, SAF2009-08913 y SAF2011-23777, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, y cofinanciado por fondos FEDER y ayudas de la Generalitat Valenciana).

Bibliografía

1. Alvarez, A., Cerda-Nicolas, M., Naim Abu Nabah, Y., Mata, M., Issekutz, A. C., Panes, J., Lobb, R. R., and Sanz, M. J. (2004). Direct evidence of leukocyte adhesion in arterioles by angiotensin II. *Blood* 104, 402-408.
2. Claudel, T., Leibowitz, M. D., Fievet, C., Tailleux, A., Wagner, B., Repa, J. J., Torpier, G., Lobaccaro, J. M., Paterniti, J. R., Mangelsdorf, D. J., et al. (2001). Reduction of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice by activation of the retinoid X receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 2610-2615.
3. Chai, D., Wang, B., Shen, L., Pu, J., Zhang, X. K., and He, B. (2008). RXR agonists inhibit high-glucose-induced oxidative stress by repressing PKC activity in human endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 44, 1334-1347.
4. Dushkin, M. I., Khoshchenko, O. M., Posokhova, E. N., and Schwarts, Y. (2007). Agonists of PPAR-alpha, PPAR-gamma, and RXR inhibit the formation of foam cells from macrophages in mice with inflammation. *Bull Exp Biol Med* 144, 713-716.
5. Farol, L. T., and Hymes, K. B. (2004). Bexarotene: a clinical review. *Expert Rev Anticancer Ther* 4, 180-188.
6. Geier, A., Dietrich, C. G., Voigt, S., Ananthanarayanan, M., Lammert, F., Schmitz, A., Trauner, M., Wasmuth, H. E., Boraschi, D., Balasubramanian, N., et al. (2005). Cytokine-dependent regulation of hepatic organic anion transporter gene transactivators in mouse liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 289, G831-841.
7. Giaginis, C., Klonaris, C., Katsargyris, A., Kouraklis, G., Spiliopoulou, C., and Theocharis, S. Correlation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma (PPAR-gamma) and Retinoid X Receptor-alpha (RXR-alpha) expression with clinical risk factors in patients with advanced carotid atherosclerosis. *Med Sci Monit* 17, CR381-391.
8. Kim, M. S., Sweeney, T. R., Shigenaga, J. K., Chui, L. G., Moser, A., Grunfeld, C., and Feingold, K. R. (2007). Tumor necrosis factor and interleukin 1 decrease RXRalpha, PPARalpha, PPARgamma, LXRAalpha, and the coactivators SRC-1, PGC-1alpha, and PGC-1beta in liver cells. *Metabolism* 56, 267-279.
9. Kunkel, E. J., Jung, U., and Ley, K. (1997). TNF-alpha induces selectin-mediated leukocyte rolling in mouse cremaster muscle arterioles. *Am J Physiol* 272, H1391-1400.
10. Lalloyer, F., Fievet, C., Lestavel, S., Torpier, G., van der Veen, J., Touche, V., Bultel, S., Yous, S., Kuipers, F., Paumelle, R., et al. (2006). The RXR agonist bexarotene improves cholesterol homeostasis and inhibits atherosclerosis progression in a mouse model of mixed dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26, 2731-2737.
11. Ley, K., Laudanna, C., Cybulsky, M. I., and Nourshargh, S. (2007). Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol* 7, 678-689.
12. Moraes, L. A., Piqueras, L., and Bishop-Bailey, D. (2006). Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation. *Pharmacol Ther* 110, 371-385.
13. Mukherjee, R., Strasser, J., Jow, L., Hoener, P., Paterniti, J. R., Jr., and Heyman, R. A. (1998). RXR agonists activate PPARalpha-inducible genes, lower triglycerides, and raise HDL levels in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18, 272-276.
14. Na, S. Y., Kang, B. Y., Chung, S. W., Han, S. J., Ma, X., Trinchieri, G., Im, S. Y., Lee, J. W., and Kim, T. S. (1999). Retinoids inhibit interleukin-12 production in macrophages through physical associations of retinoid X receptor and NFkappaB. *J Biol Chem* 274, 7674-7680.
15. Plutzky, J. The PPAR-RXR transcriptional complex in the vasculature: energy in the balance. *Circ Res* 108, 1002-1016.
16. Roszer, T., Menendez-Gutierrez, M. P., Lefterova, M. I., Alameda, D., Nunez, V., Lazar, M. A., Fischer, T., and Ricote, M. Autoimmune kidney disease and impaired engulfment of apoptotic cells in mice with macrophage peroxisome proliferator-activated receptor gamma or retinoid X receptor alpha deficiency. *J Immunol* 186, 621-631.
17. Streb, J. W., and Miano, J. M. (2003). Retinoids: pleiotropic agents of therapy for vascular diseases? *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 3, 31-57.
18. Szanto, A., Narkar, V., Shen, Q., Uray, I. P., Davies, P. J., and Nagy, L. (2004). Retinoid X receptors: X-ploring their (patho)physiological functions. *Cell Death Differ* 11 Suppl 2, S126-143.
19. Uchimura, K., Nakamuta, M., Enjoji, M., Irie, T., Sugimoto, R., Muta, T., Iwamoto, H., and Nawata, H. (2001). Activation of retinoic X receptor and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibits nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha production in rat Kupffer cells. *Hepatology* 33, 91-99.
20. Wang, Y., Moser, A. H., Shigenaga, J. K., Grunfeld, C., and Feingold, K. R. (2005). Downregulation of liver X receptor-alpha in mouse kidney and HK-2 proximal tubular cells by LPS and cytokines. *J Lipid Res* 46, 2377-2387.

XXXIII CONGRESO NACIONAL DE LA SEF

MEJOR TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN LAS ÁREAS DEL DOLOR Y LA INFLAMACIÓN

Prevención por S1RA, un nuevo antagonista sigma-1, de las alteraciones electrofisiológicas inducidas en las fibras A δ por cisplatino.

Rocío Girón¹, Nancy A. Paniagua¹, José M. Vela², Carlos Goicoechea¹ y M^a Isabel Martín¹

Cuando algunos fármacos antitumorales como los compuestos de platino (cisplatino, oxaliplatino), los derivados de la vinca (vincristina) o los taxanos (paclitaxel) se administran de forma crónica pueden inducir neuropatías periféricas que dan lugar al desarrollo de anomalías sensoriales. Estas últimas, pueden cronificarse y han sido descritas por los pacientes como bilaterales y “en forma de guante”, puesto que se localizan principalmente en las extremidades superiores e inferiores. En el caso del cisplatino, dichas anomalías sensoriales originan síntomas clínicos como entumecimiento, hormigueo, alodinia mecánica, debilidad y dolor quemante continuo. El principal mecanismo identificado en el desarrollo de los síntomas de esta neuropatía incluye una disfunción mitocondrial inducida por el agente quimioterápico, que tiene lugar en los axones de neuronas aferentes primarias sensoriales (A y A) que forman parte de nervios periféricos, y que da lugar a una deficiencia crónica de energía [1, 2].

Los receptores sigma-1 (1R) son chaperonas moleculares reguladas por ligandos, situadas en el retículo endoplásmico y en las membranas plasmáticas, cuyos ligandos modulan cascadas intracelulares en condiciones que implican ciertos trastornos (patológicos o debidos al estrés) [3]. Así, por ejemplo, se ha demostrado que estos receptores juegan un papel importante en el procesamiento del dolor y que su bloqueo selectivo en la médula espinal atenúa las respuestas nociceptivas en modelos animales de dolor neuropático que implican la sensibilización de las vías de transmisión del dolor [4].

En experimentos previos realizados en nuestro laboratorio nos encontramos que la administración aguda de S1RA, un nuevo antagonista de los receptores 1 sintetizado por Laboratorios Dr. Esteve S.A., era capaz de revertir signos neuropáticos (hipersensibilidad térmica evaluada en el plantar test, alodinia mecánica en el test de von Frey y aumento de la actividad locomotora espontánea medida con un actímetro) en un modelo de neuropatía periférica inducida por la administración repetida de cisplatino en ratas. Así mismo, la co-administración de S1RA en los mismos días que el cisplatino previno el desarrollo de dichos signos [5].

Con estos antecedentes, el objetivo del presente trabajo ha sido estudiar el efecto de la administración tanto aguda como repetida (crónica) de S1RA sobre la actividad electrofisiológica de aferentes sensoriales primarias A que componen el nervio safeno en ratas tratadas crónicamente con cisplatino. Así, hemos evaluado el efecto del nuevo fármaco sobre la respuesta de estas fibras a estímulos de presión (umbral mecánico y respuesta sobreumbral) y el desarrollo por las mismas de actividad espontánea originada sin estimulación.

Para realizar los experimentos hemos utilizado ratas Wistar (n = 31; 225 – 250 g., Harlan Ibérica®) que han sido distribuidas en distintos grupos experimentales y han seguido distintos tratamientos y protocolos, según se muestra en la figura 1.

En nuestro modelo, los experimentos electrofisiológicos se llevaron a cabo entre los días 29 y 32, puesto que estudios anteriores

¹Departamento de Farmacología y Nutrición. Unidad Asociada de I+D+i al C.S.I.C. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid. ²Laboratorios Dr. Esteve S.A., Barcelona

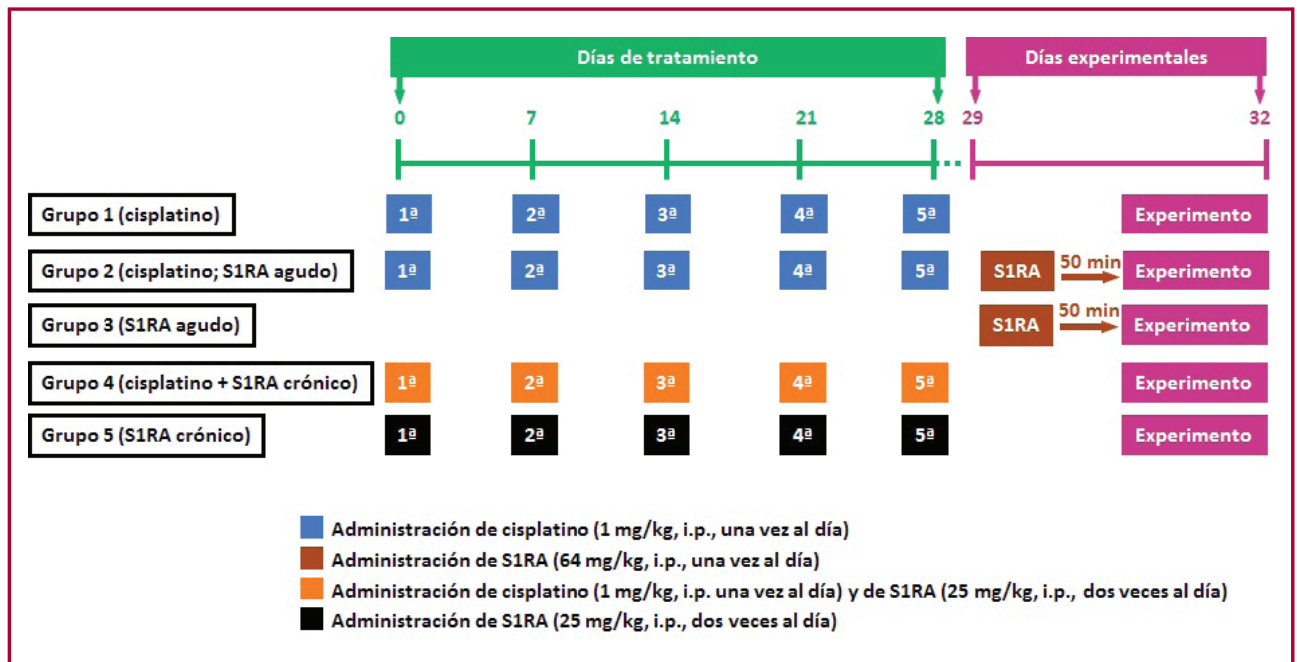


Figura 1. El esquema representa los grupos experimentales, el tratamiento y protocolo experimental que siguió cada grupo de animales

han demostrado que en animales tratados con cisplatino, en estos días, tras finalizar el tratamiento con el antitumoral, se mantienen los signos de neuropatía in vivo [6].

Así mismo, se realizaron grupos controles de vehículo de cisplatino y S1RA (salino 0,9 %, 0,5 ml) en los que los animales siguieron los mismos protocolos experimentales que en los grupos tratados con los fármacos.

Los registros de la actividad electrofisiológica de neuronas A se han realizado utilizando la técnica in vitro "skin-nerve preparation and single-fiber recording" [7]. Brevemente,

en esta técnica se aísla una preparación que consta de una porción del nervio safeno (que contiene axones neuronales) en continuidad con un trozo de piel de la zona dorsal de una de las patas posteriores de la rata, inervada por dicho nervio. Esta preparación se monta en un baño de órganos y se perfunde de forma continuada (16 ml/min) con solución nutritiva [fluido intersticial sintético (en mM: 108 NaCl; 3.5 KCl; 0.7 MgSO₄; 26 NaHCO₃; 1.7 NaH₂PO₄; 1.5 CaCl₂; 9.6 gluconato sódico; 5.5 glucosa; 7.6 sacarosa), saturado con carbógeno (95% O₂-5% CO₂), temperatura: 32 ± 0.5 °C, pH: 7.38]. El baño de órganos está formado por dos cámaras comunicadas entre sí: una cámara de registro donde se coloca el nervio y una cámara de estimulación donde se posiciona la piel. En la cámara de registro, sobre una plataforma de disección, se retira una porción del epiperineuro y separan filamentos finos del nervio, que se posicionan sobre el electrodo de registro con el fin de registrar actividad axónica de neuronas (fibras) A únicas (velocidad de conducción: 2,5 – 13,5 m/s) [8] y posteriormente, en la cámara de estimulación, se busca en la piel los puntos inervados por los terminales nerviosos nociceptivos libres de la fibra que tenemos sobre el electrodo de registro, cuya estimulación por presión genere una respuesta (potenciales de acción). En el punto más sensible en la piel será donde se aplica el protocolo de estimulación (campo receptivo de la fibra) (figura 2).

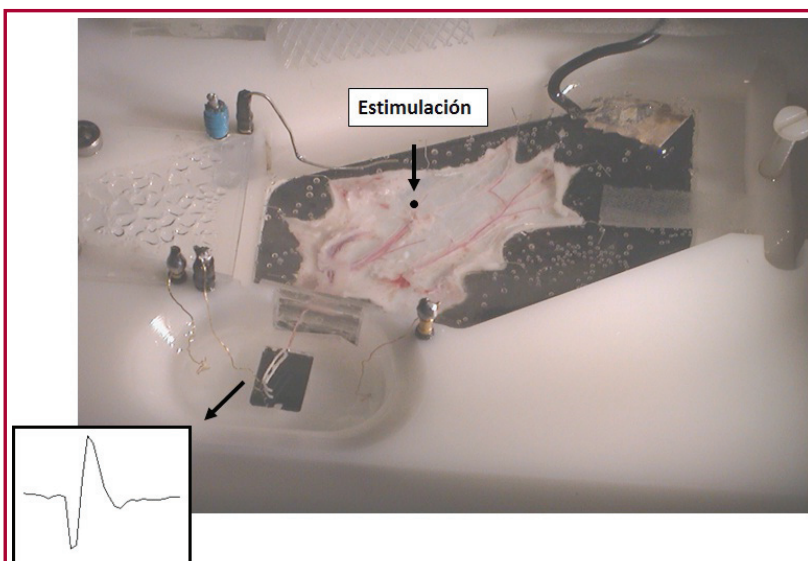


Figura 2. Baño de órganos utilizado para electrofisiología extracelular

Tabla 1. Presencia (%) y frecuencia (espigas/s) de actividad espontánea, y umbrales (mN) y respuesta total a la estimulación mecánica con rampa o con pulsos sobreumbral (espigas) de las fibras de los distintos grupos experimentales. Los valores están expresados como media \pm EEM (n = 6-12 fibras).

	controles	cisplatino	cisplatino+S1RA agudo	cisplatino+S1RA crónico
Presencia	30%	100%	16,7%	12,5%
Frecuencia	0,05 \pm 0,02	0,21 \pm 0,04	0,02 \pm 0,01	0,05 \pm 0,01
Umbrales	10,5 \pm 9,7	23,3 \pm 3,9	56 \pm 13,5	91 \pm 17,6
Rampa	7,2 \pm 2,7	138,1 \pm 27,5	41,2 \pm 12,4	20,1 \pm 5,2
P. sobreumbral	16,1 \pm 2,8	37,8 \pm 4,4	15,9 \pm 3,3	15,6 \pm 2,8

Así pues, este trabajo se ha centrado en el estudio de fibras sensibles a la estimulación por presión (mecánica) y que estén en el rango de fibras mielinizadas A. El protocolo llevado a cabo ha sido el siguiente:

Primero se realizó una estimulación aplicando presión creciente de forma constante (estimulación en rampa de 0 a

200 mN, velocidad: 8 mN/s), que permite conocer el umbral mecánico (presión necesaria para inducir una respuesta en la fibra), así como la respuesta a la presión sobreumbral creciente.

A continuación, para estudiar la evolución a lo largo del tiempo de la respuesta de la fibra, se aplicaban 8 estímulos de presión

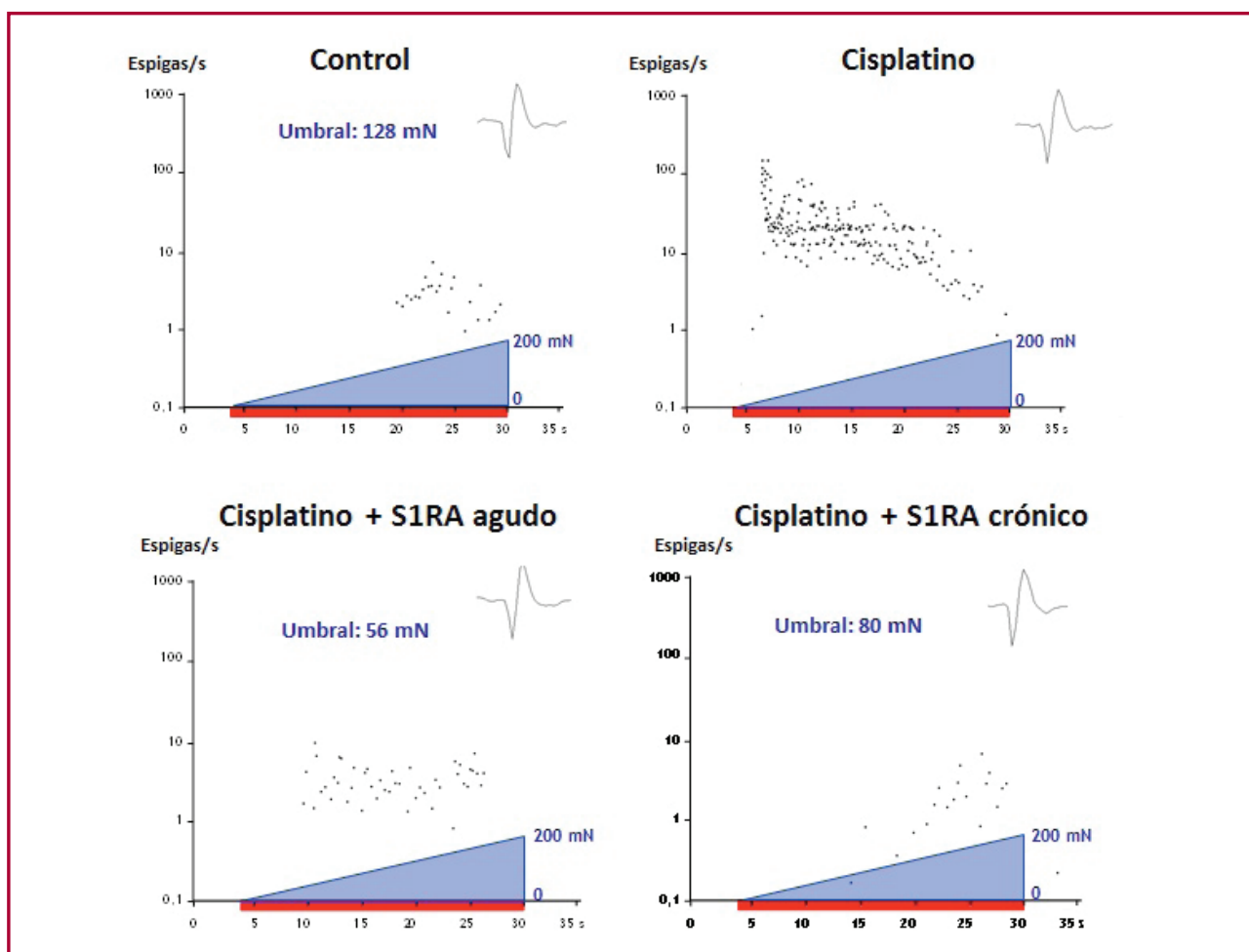
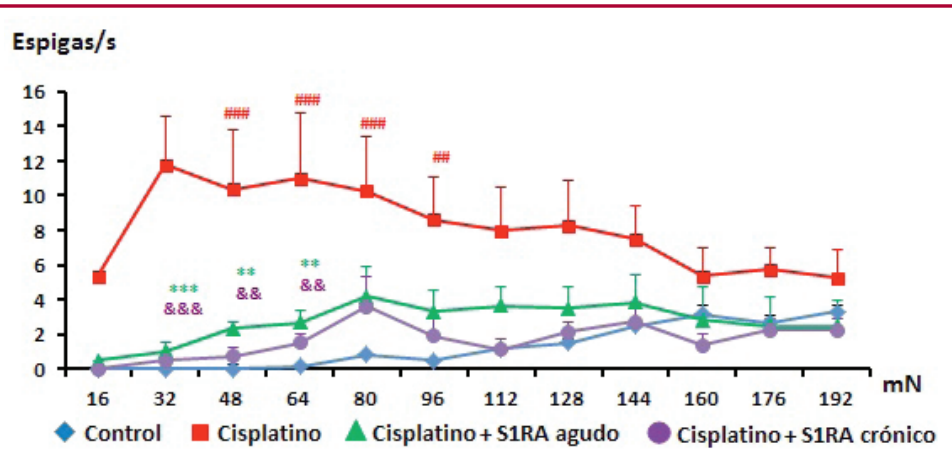


Figura 3. Las gráficas muestran ejemplos representativos de la respuesta a la estimulación en rampa de fibras A δ de los grupos control, cisplatino, cisplatino + S1RA agudo y cisplatino + S1RA crónico. Los puntos representan potenciales de acción (espigas) provocadas por la estimulación en rampa (incremento de presión 0 a 200 mN, a velocidad constante) como está representado por el triángulo en la parte de debajo de cada gráfica.

Figura 4: El histograma representa las respuestas medias totales de las fibras de cada grupo experimental (control, cisplatino, cisplatino + S1RA agudo y cisplatino + S1RA crónico) a la estimulación por rampas de presión. Cada punto de cada línea muestra la media del número total de potenciales de acción (espigas) inducidos por cada presión creciente, en las fibras de cada grupo experimental. Los valores están expresados como media \pm EEM (n = 6-12 fibras). # cisplatino vs control: ###p < 0.001, ##p < 0.01. * cisplatino + S1RA agudo vs cisplatino: ***p < 0.001, **p < 0.01. & cisplatino + S1RA crónico vs cisplatino: &&&p < 0.001, &&p < 0.01 ANOVA de dos vías, Bonferroni.



sobreumbral constante (estimulación en pulso: umbral + 40 mN, duración: 5 s), y finalmente para terminar la caracterización de la fibra, se valoraba su sensibilidad térmica aplicando solución nutritiva a temperatura fría (~ 2 °C) y caliente (~ 55 °C). Para evitar la desensibilización de las fibras, el intervalo entre dos estímulos consecutivos fue de 5 min.

Los resultados de nuestro estudio mostraron que las fibras de las preparaciones procedentes de animales tratados con cisplatino presentaban un estado de hiperreactividad respecto a las fibras controles, este estado alterado se hacía patente tanto por un aumento en la actividad espontánea, como por un incremento en la sensibilidad (umbrales) y en la respuesta a la estimulación mecánica (rampa y pulsos). Por otra parte, la administración aguda del nuevo antagonista S1RA revertía dicha hiperreactividad y el tratamiento repetido y conjunto de S1RA y cisplatino la evitaba,

siendo los resultados de estos animales similares a los valores controles y según se muestran en la tabla 1 y en las figuras 3 y 4.

El nuevo compuesto S1RA administrado de forma aguda o repetida no indujo modificaciones estadísticamente significativas respecto a los valores control.

Por tanto, a partir de nuestros resultados podemos concluir que en nuestro modelo de neuropatía inducida por cisplatino, la inyección aguda del nuevo antagonista de los receptores 1, S1RA, atenuó la exagerada respuesta a los estímulos de presión y el estado de hiperexcitabilidad de las aferentes cutáneas A. Además, su administración repetida fue capaz de prevenir el desarrollo de las disfunciones neuronales. Estos resultados sugieren que S1RA podría considerarse como una opción terapéutica para reducir o prevenir los síntomas neuropáticos que pueden aparecer en pacientes tratados con éste agente antitumoral.

Bibliografía

- Cata JP, Weng HR, Lee BN, Ruben JM, Dougherty PM. Clinical and experimental findings in humans and animals with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Minerva Anestesiol* 2006; 72: 151-169.
- Zheng H, Xiao WH, Bennet GJ. Functional deficits in peripheral nerve mitochondria in rats with paclitaxel- and oxiplatin-evoked painful peripheral neuropathy. *Exp Neurol* 2011; 232: 154-161.
- Su TP, Hayashi T, Maurice T, Buch S, Ruoho AE. The sigma-1 receptor chaperone as an inter-organelle signaling modulator. *Trends Pharmacol Sci* 2010; 31: 557-566.
- Romero L, Zamaniillo D, Nadal X, Sánchez-Arroyos R, Rivera-Arconada I, Dordal A, Montero A, Muro A, Bura A, Segalés C, Laloya M, Hernández E, Portillo-Salido E, Escriche M, Codony X, Encina G, Burgueño J, Merlos M, Baeyens J, Giraldo J, López-García J, Maldonado R, Plata-Salamán C, Vela JM. Pharmacological properties of S1RA, a new sigma-1 receptor antagonist that inhibits neuropathic pain and activity-induced spinal sensitization. *Br J Pharmacol* 2012; 166: 2289-2306.
- Paniagua N, Girón R, Goicoechea C, Vela JM, Martín MI. The role of a sigma-1 (σ_1) antagonist in the sensory peripheral neuropathy induced by cisplatin in rats. 6th European Congress of Pharmacology 2012. P301.
- Vera G, Chiarlone A, Cabezas PA, Pascual D, Martín MI, Abalo R. WIN 55,212-2 prevents mechanical allodynia but not alterations in feeding behaviour induced by chronic cisplatin in the rat. *Life Sci* 2007; 81: 468-479.
- Reeh PW. Sensory receptors in mammalian skin in an in vitro preparation. *Neurosci Lett* 1986; 66: 141-146.
- Wenk HN, Brederson JD, Honda CN. Morphine directly inhibits nociceptors in inflamed skin. *J Neurophysiol* 2006; 95: 2083-2097.

VI CONGRESO EPHAR

PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN ORAL

Fructose induces synthesis and reduces oxidation of liver fatty acids through CHREBP activation

A Rebollo^{a,b}, M Baena^b, N Roglans^{a,b,c}, M Alegret^{a,b,c}, JC Laguna^{a,b,c}

INTRODUCTION AND AIMS

During last few decades, the prevalence of obesity, metabolic syndrome and insulin resistance, among other metabolic disturbances, has raised considerably in many countries worldwide. Environmental factors (diet, physical activity), in tandem with predisposing genetic factors, may be responsible for this trend¹. Along with an increase in total energy consumption during recent decades, there has also been a shift in the type of nutrients, with an increased consumption of fructose, largely attributable to a greater intake of beverages containing high levels of fructose^{2,3}.

It has been accepted the rat as a good model for the study of fructose metabolism in humans⁴. A high-fructose diet in rats induces metabolic alterations similar to those found in the metabolic syndrome⁵. In fact, in previous studies, our research group showed that fructose administration (10% w/v) into drinking water during 14 days causes hypertriglyceridemia and fatty liver as a result of an induced synthesis and a reduced oxidation of liver fatty acids^{6,7,8}. These metabolic disturbances caused by liquid fructose consumption were observed both in male and in female rats. However, only in male rats they were caused by a state of hepatic leptin resistance^{7,8}. Therefore, the aim of this work was to determine the molecular mechanisms involved in the hypertriglyceridemia and hepatic steatosis induced by fructose supplementation in female rats.

METHODS

Female Sprague-Dawley rats had free access to water (n=8) or to a 10 %

(w/v) fructose solution (n=12). After 7 and 14 days, animals were sacrificed by decapitation under isoflurane anesthesia and plasma and liver samples were obtained for determining plasma analytes, liver triglycerides, liver enzyme activities and expression of enzymes and transcription factors related to fatty acid metabolism. To confirm possible molecular mechanisms, FaO rat hepatoma cells, and a primary culture of human hepatocytes were incubated for 24 hours in absence or presence of 25 mM fructose (n=4 for each treatment).

RESULTS AND DISCUSSION

As it can be observed in table 1, fructose-supplemented female rats, had increased plasma and liver triglyceride concentrations after 14 days but not at 7 days of treatment. The hepatic expression of lipogenic genes such as Liver Pyruvate Kinase (L-PK) and Stearoyl-CoA Desaturase 1 (SCD1) was induced by fructose consumption both at 7 and 14 days, but the nuclear content of the transcription factor Carbohydrate Response Element Binding Protein (ChREBP), which induces liver lipogenesis after carbohydrate ingestion⁹, was only increased in the liver of those animals which had consumed fructose for 14 days. In regard to fatty acid -oxidation activity, it was reduced by fructose consumption both at 7 and 14 days, but the expression of Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR) and its target genes Acyl-CoA Oxidase (ACO) and Liver Carnitine Palmitoyl Transferase I (L-CPT-I), enzymes that strictly control fatty acid -oxidation activity, was only decreased after 2 weeks of fructose treatment, showing an important role of PPAR down-regulation in the

^a Unitat de Farmacologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain. ^b Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (IBUB), Barcelona, Spain. ^c CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Spain

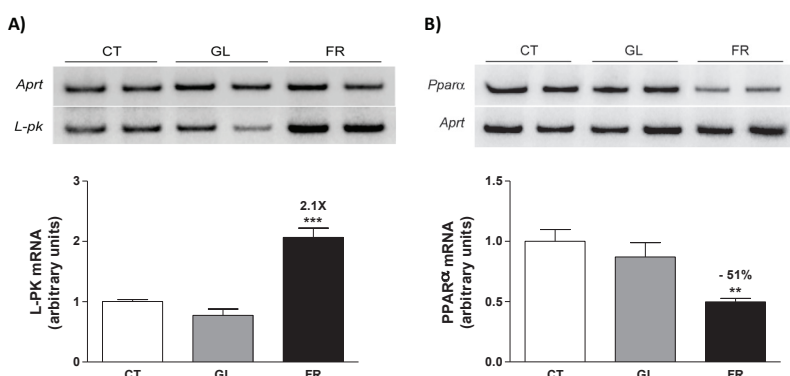


Figure 1. mRNA levels of L-PK (A) and PPAR α (B) from FaO cells treated in absence (control cells, CT) or presence of 25 mM glucose (GL) or fructose (FR) during 24 hours. Results are expressed as mean \pm SD of n=4 samples per each treatment group. Representative images of the corresponding α - 32 P-dATP radiolabeled PCR assays are shown at the top of each figure. **p<0.01; ***p<0.001 vs CT.

onset of hypertriglyceridemia and hepatic steatosis induced by fructose.

On the other hand, incubation of FaO cells, a well-known rat hepatoma cell line, with 25 mM fructose also increased the nuclear content of ChREBP and the expression of its main target gene, L-PK. Moreover, fructose treatment to FaO cells reduced the expression of the nuclear receptor PPAR and its target genes, CYP4A1 and ACO. Furthermore, in a primary culture of human hepatocytes, fructose treatment also increased L-PK gene expression,

indicating the activation of ChREBP transcription factor, and down-regulated PPAR and L-CPT-I expression (Table 2).

Concerning the cause of PPAR down-regulation, Boergesen et al. have recently described that glucose can repress PPAR expression through the activation of ChREBP in β -pancreatic cells¹⁰. Interestingly, when we treated FaO cells in presence of glucose or fructose at 25 mM concentration during 24 h, we observed a down-regulation of PPAR expression only in those cells incubated with fructose and not with glucose (Figure 1A). Similarly, L-PK gene expression was only induced by fructose treatment, indicating that only fructose and not glucose was capable of activating ChREBP in FaO cells (Figure 1B).

Moreover, as Bricambert et al. showed that ChREBP acetylation leads to an increased binding activity of this transcription factor¹¹, we determined the acetylation degree of ChREBP. We observed an increase of the acetylation of this protein only in the livers of 14 days-fructose fed rats (Figure 2), occurring at the same time as down-regulation of PPAR expression.

Table 1. Fructose effects on lipid metabolism of Sprague-Dawley female rats (CT: control; FR: fructose)

	7 days		14 days	
	CT	FR	CT	FR
Plasma triglycerides (mg/dL)	58 \pm 27	57 \pm 13	63 \pm 12	94 \pm 17 [†]
Hepatic triglycerides (mg/g liver)	6.8 \pm 0.6	8.2 \pm 3.0	4.1 \pm 2.3	7.7 \pm 2.4 [†]
L-PK mRNA (a.u.)	1.02 \pm 0.29	1.59 \pm 0.14 [†]	1.00 \pm 0.05	2.12 \pm 0.64 [†]
SCD1 mRNA (a.u.)	1.00 \pm 0.52	11.98 \pm 5.06 ^{**}	1.00 \pm 0.39	4.39 \pm 2.53 ^{**}
ChREBP nuclear protein (a.u.)	1.00 \pm 0.14	1.15 \pm 0.23	1.00 \pm 0.36	2.01 \pm 0.87 [†]
FA β -oxidation activity (nmol 14 C-palmitoyl-CoA/min/mg protein)	0.53 \pm 0.13	0.29 \pm 0.08 [‡]	0.60 \pm 0.07	0.35 \pm 0.10 ^{**}
PPAR α mRNA (a.u.)	1.00 \pm 0.72	2.08 \pm 0.40 [†]	1.00 \pm 0.27	0.36 \pm 0.22 ^{**}
ACO mRNA (a.u.)	0.99 \pm 0.09	1.26 \pm 0.12 ^{**}	1.02 \pm 0.02	0.80 \pm 0.11 [†]
L-CPT-I mRNA (a.u.)	1.00 \pm 0.48	1.68 \pm 0.69	1.0 \pm 0.37	0.56 \pm 0.21 [†]

[†]p=0.07; [‡]p=0.06; *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 vs CT

a.u.: arbitrary units

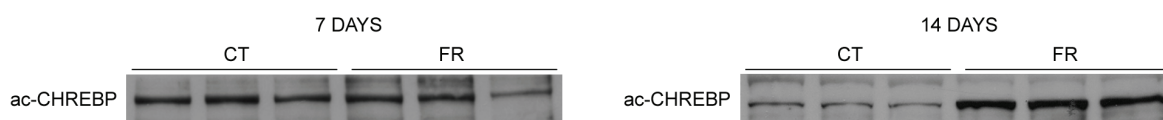


Figure 2. Lys acetylation levels of ChREBP protein from liver total extracts of 7 and 14 days fructose-fed female rats. Representative images of the corresponding immunoprecipitation-Western Blot assays (IP: anti-acetyl-Lys; Blot: anti-ChREBP) are shown.

In summary, our results suggest that fructose can reduce fatty acid catabolism through the increase of the nuclear content and hyperactivation of ChREBP. We are now transfecting FaO cells with a siRNA

against ChREBP in order to confirm the involvement of ChREBP activation by fructose in the reduction of PPAR expression.

Table 2. Fructose effects on the expression of different enzymes and transcription factors related to lipogenesis or fatty acid catabolism on FaO cells and human hepatocytes in absence (control, CT) or presence of 25 mM fructose (FR) during 24 hours.

FaO cells		
	CT	FR
ChREBP nuclear protein (a.u.)	1.00 ± 0.15	1.40 ± 0.18*
L-PK mRNA (a.u.)	1.00 ± 0.05	1.90 ± 0.07***
PPAR α mRNA (a.u.)	1.00 ± 0.10	0.57 ± 0.06**
CYP4A1 mRNA (a.u.)	1.00 ± 0.09	0.48 ± 0.03**
ACO mRNA (a.u.)	1.00 ± 0.09	0.88 ± 0.03*
Human hepatocytes		
	CT	FR
L-PK mRNA (a.u.)	1.00 ± 0.06	1.86 ± 0.38*
PPAR α mRNA (a.u.)	1.00 ± 0.06	0.69 ± 0.15*
L-CPT-I mRNA (a.u.)	1.00 ± 0.05	0.73 ± 0.11**

*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 vs CT

Bibliografía

- Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2007 Oct;86(4):899-906.
- Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002 Nov;76(5):911-22.
- Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, Schwarz JM, Lustig RH. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010 May;7(5):251-64.
- Nagai Y, Nishio Y, Nakamura T, Maegawa H, Kikkawa R, Kashiwagi A. Amelioration of high fructose-induced metabolic derangements by activation of PPAR α . *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002 May;282(5):E1180-E1190.
- Oron-Herman M, Kamari Y, Grossman E, Yeger G, Peleg E, Shabtay Z, et al. Metabolic syndrome: comparison of the two commonly used animal models. *Am J Hypertens* 2008 Sep;21(9):1018-22.
- Roglans N, Vila L, Farre M, Alegret M, Sanchez RM, Vazquez-Carrera M, et al. Impairment of hepatic Stat-3 activation and reduction of PPAR α activity in fructose-fed rats. *Hepatology* 2007 Mar;45(3):778-88.
- Vila L, Roglans N, Alegret M, Sanchez RM, Vazquez-Carrera M, Laguna JC. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3) and a deficit of serine/threonine (Ser/Thr) phosphoproteins involved in leptin transduction mediate the effect of fructose on rat liver lipid metabolism. *Hepatology* 2008 Nov;48(5):1506-16.
- Vila L, Roglans N, Perna V, Sanchez RM, Vazquez-Carrera M, Alegret M, et al. Liver AMP/ATP ratio and fructokinase expression are related to gender differences in AMPK activity and glucose intolerance in rats ingesting liquid fructose. *J Nutr Biochem* 2011 Aug;22(8):741-51.
- Uyeda K, Repa JJ. Carbohydrate response element binding protein, ChREBP, a transcription factor coupling hepatic glucose utilization and lipid synthesis. *Cell Metab* 2006 Aug;4(2):107-10.
- Boergesen M, Poulsen LC, Schmidt SF, Frigerio F, Maechler P, Mandrup S. ChREBP mediates glucose repression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha expression in pancreatic beta-cells. *J Biol Chem* 2011 Apr 15;286(15):13214-25.
- Bricambert J, Miranda J, Benhamed F, Girard J, Postic C, Dentin R. Salt-inducible kinase 2 links transcriptional coactivator p300 phosphorylation to the prevention of ChREBP-dependent hepatic steatosis in mice. *J Clin Invest* 2010 Dec 1;120(12):4316-31.

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

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

XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Farmacología

San Pedro del Pinatar - Murcia

16, 17, 18 y 19 de Septiembre de 2013

