

*Actualidad en*  
**Farmacología**  
**y Terapéutica**

AFT VOL.11 Nº1

MARZO 2013

REVISTA  
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA  
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

*Actualidad en torno al medicamento*

*Farmacovigilancia*

*Casos farmacoterápicos*

*Ensayos clínicos comentados*

*Consultas terapéuticas*

*Comisión de Farmacoterapéutica de la SEF*

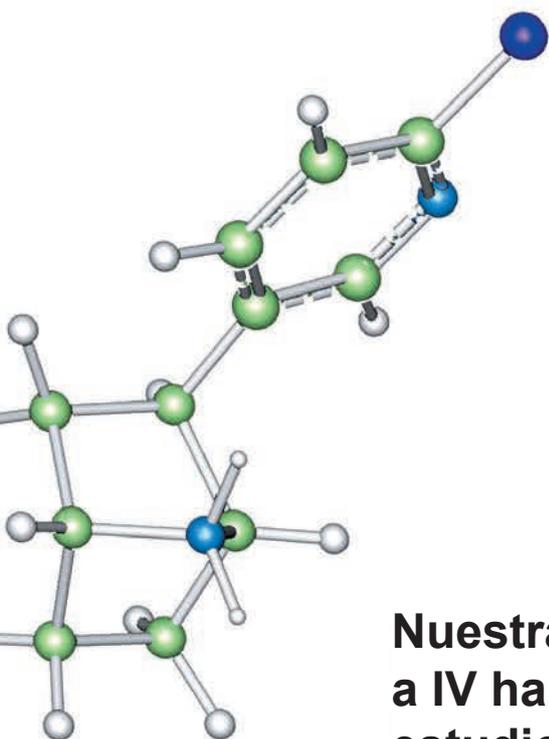
*Fronteras en terapéutica*

*La SEF informa*

*Uso terapéutico de ácidos grasos omega-3 de prescripción  
en pacientes con hipertrigliceridemia grave*



# 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 medicamentos**

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

**Instituto Teófilo Hernando**

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



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



## Actualidad en Farmacología y Terapéutica

### DIRECTOR

Antonio García García

### REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan

### SUBDIRECTORES

Francisco Abad Santos

Manuela García López

### CONSEJO DE REDACCIÓN

Jesús Miguel Hernández Guijo

Cristóbal de los Ríos Salgado

Mercedes Villarroya Sánchez

Pilar D'Ocón Navaza

Clara Faura Giner

Manuel Vázquez Carreras

José Antonio González Correa

### CONSEJO ASESOR

José Aznar López

Rosario Calvo Dúo

Alfonso Carvajal García-Pando

Julio Cortijo Gimeno

José Pedro de la Cruz Cortés

Jesús Frías Iniesta

Amadeu Gavaldà Monedero

Jesús Honorato Pérez

Francesc Jané Carrencá

### EDICIÓN Y PRODUCCIÓN

Infarmex, S.L.

### DISEÑO Y MAQUETACIÓN

Infarmex, S.L.

### DISTRIBUCIÓN

Estrella García de Diego

Teléfono: 914 973 121

Correo-e: estrella.garcia@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](http://www.socesfar.com)  
[www.iqb.es/farmacologia/revista/](http://www.iqb.es/farmacologia/revista/)  
[www.ifth.es](http://www.ifth.es)

### Junta Directiva de la SEF

#### Presidenta:

Mª Teresa Tejerina Sánchez

#### Vicepresidente:

José Pedro de la Cruz Cortés

#### Secretario:

Manuel Vázquez Carrera

#### Tesorero:

José Antonio González Correa

#### Vocales:

Pilar D'Ocón Navaza

María José García Barrado

Jesús Reviriego Fernández

María Álvarez de Sotomayor Paz

### FTH

(Fundación Teófilo Hernando)

Consejo de Patronato

#### Presidente:

Pedro Sánchez García

#### Vicepresidente:

Antonio García García

#### Secretario:

Manuela García López

#### Patronos:

Francisco Abad Santos

José María Arnaiz Poza

Luis Gandía Juan

Luis Hernando Avendaño

María Hernando Avendaño

Paloma Hernando Helguero

### FEF

(Fundación Española de Farmacología)

Consejo de Patronato

#### Presidenta:

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

Clara Faura Giner

Juan López Belmonte

Regina Múzquiz Vicente-Arche

Eric Patrouillard

Regina Revilla Pedreira

Mercedes Salaices Sánchez

Manuel Vázquez Carrera

Josep Vergés 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 Balsera (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 Salaices 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).



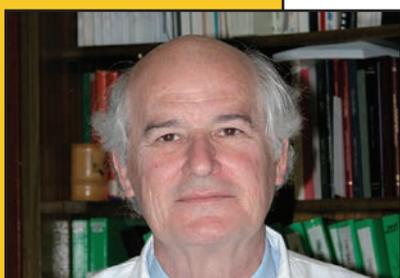
# VOL 11 N°1

## ÍNDICE



7

**7** *Editorial de la Presidenta*  
*Proyectos de la SEF*

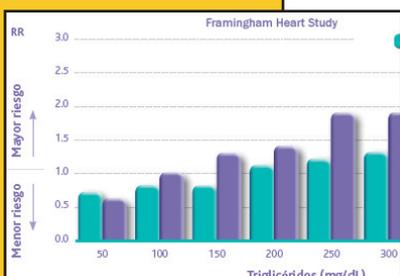


**9** *Editorial del Director*  
*El impacto socio sanitario de la artrosis*

**11** *Actualidad en torno al medicamento*  
*Uso terapéutico de ácidos grasos omega-3 de prescripción en pacientes con hipertrigliceridemia grave*

9

**19** *Farmacovigilancia*  
*Notas de la AEMPS*



**25** *Casos farmacoterápicos*  
*Insomnio relacionado con inhibidor de bomba de protones*

11

**27** *Ensayos clínicos comentados*  
*El papel de la observación clínica en el carcinoma de próstata localizado*

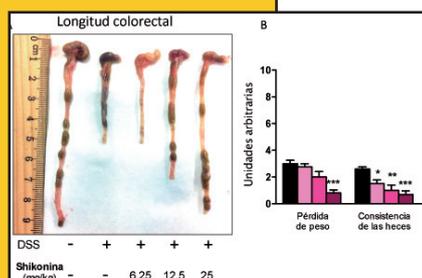
Sociedad Española  
de Farmacología

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA  
C/ Grana 42, 2º. 28015 Madrid  
Tel: 91 437 41 15  
www.sefarma.com

## 49



## 51



## 56

## 30

### Consultas terapéuticas

- ¿Es útil la aspirina para prevenir el cáncer de colon?
- Medicamentos genéricos versus medicamentos de marca: ¿pueden los pacientes verse afectados?

## 33

### Comisión de farmacoterapéutica

Orientaciones terapéuticas actuales en la diabetes mellitus tipo 2

## 40

### Fronteras en terapéutica

## 49

### La SEF informa

- 51 Premio Almirall
- 52 La Comisión de Jóvenes Investigadores informa...
- 56 Mejor trabajo de investigación en las áreas del dolor y la inflamación

## 60

### Normas para los autores

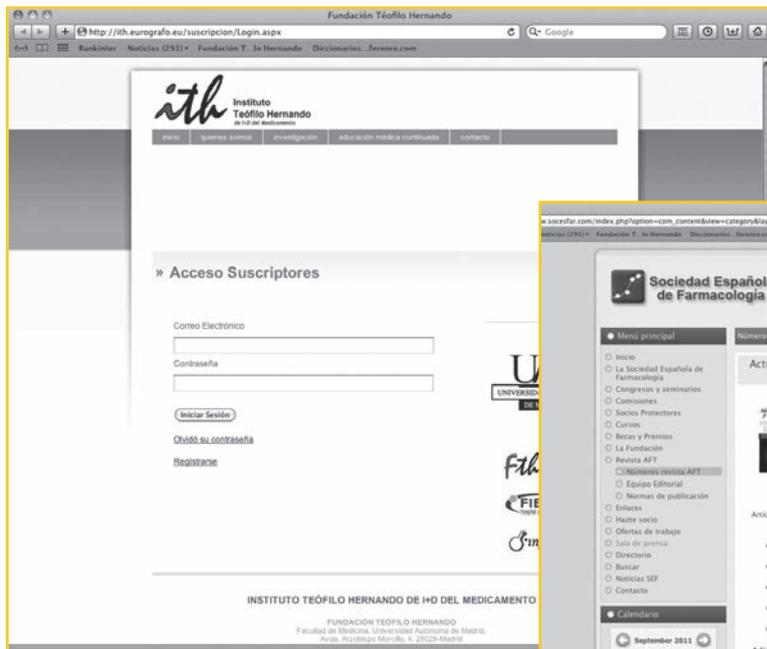
Suscríbase por internet y descárguese en formato electrónico la

Revista

# Actualidad en Farmacología y Terapéutica



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



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: [ifth@uam.es](mailto:ifth@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.

## *Proyectos de la Sociedad Española de Farmacología*

*La Sociedad Española de Farmacología y de la Sociedad Española de Farmacología Clínica hemos enviado una propuesta al Comité Ejecutivo de la IUPHAR para acoger y organizar el “19th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology in Madrid in 2022 (IUPHAR 2022).*

Quiero aprovechar esta líneas para informar de las actividades y proyectos de la Sociedad y animaros para que participéis.

El primer proyecto, es el más grande y a más largo plazo, en nombre la Sociedad Española de Farmacología y de la Sociedad Española de Farmacología Clínica hemos enviado una propuesta al Comité Ejecutivo de la IUPHAR para acoger y organizar el “19th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology in Madrid in 2022 (IUPHAR 2022). Queda un largo camino por recorrer, pero hemos dado el primer paso, será un gran reto, caso de que los consigamos, pero estamos ilusionados y convencidos de que será una excelente oportunidad para ambas Sociedades y para todos los Farmacólogos Españoles.

Este año se realizará como actividad de la SEF el XXII CURSO AVANZADO PARA POSTGRADUADOS SOBRE RECEPTORES PARA NEUROTRANSMISORES: RECEPTORES DE CANNABINOIDES. Se celebrará en la Facultad de Medicina de la Universidad

de Cantabria del 6-9 de mayo de 2013. Este año se centra en RECEPTORES DE CANNABINOIDES y estará dirigido, como en ediciones anteriores por los Profesores García Sevilla y Pazos y en él participarán casi 20 profesores, todos ellos de un alto nivel y especialistas en los temas que impartirán. El objetivo de éste es analizar los conocimientos actuales sobre la estructura molecular, funcionamiento, características farmacológicas y alteraciones patológicas de los receptores que median la transducción de las señales de neurotransmisores y hormonas en el sistema nervioso. La Sociedad Española de Farmacología (SEF) concederá un número limitado de becas (aportación 300 Euros) a los socios jóvenes que lo soliciten (menores de 30 años) y que estén realizando una Tesis Doctoral, siempre y cuando no sean residentes en la Comunidad Autónoma de Cantabria. El Curso figura dentro del Postgrado y Máster en Estudios del Dolor de la Universidad de Cantabria y de la Universidad Rey Juan Carlos.

La Sociedad Española de Far-

macología, bajo los auspicios de la Fundación Española de Farmacología abrió la 2ª convocatoria para el patrocinio de cursos y reuniones en el ámbito de la Farmacología. Se han recibido muchas solicitudes, lo que refleja el gran número de actividades realizadas por los socios, próximamente se hará pública la resolución

Por último unas líneas de la actividad estrella de la Sociedad, que es la realización de nuestro Congreso anual, este año llegamos a la edición XXXIV. La organización ha sido encomendada a las Profesoras M<sup>a</sup> Victoria Milanes y M<sup>a</sup> Luisa Laorden, y se celebrará en San Pedro de del Pinatar (Murcia) del 16 al 19 de septiembre. Los organizadoras están trabajando duro y con ilusión para que tengamos un congreso con un gran nivel científico y lúdico, se puede ver el programa en su página web del congreso o a través de la página web de la Sociedad ([www.socesfar.com](http://www.socesfar.com))

En la próxima Junta Directiva, se aprobará la apertura de la convocatoria para la concesión de bolsas de viaje, destinadas a facilitar la participación de nuestros socios más jóvenes, así como los diferentes premios que concederá la SEF.

También recordaros que próximamente se convocarán el Premio Farmacología 2013, patrocinado por laboratorios Almirall para un proyecto de investigación en Farmacología, el premio joven investigador, los premios Bioibérica, etc.

Un cariñoso saludo,

Teresa Tejerina



*“¿Por qué esta magnífica tecnología científica, que ahorra trabajo y nos hace la vida mas fácil, nos aporta tan poca felicidad? La respuesta es está, simplemente: porque aún no hemos aprendido a usarla con tino.”*

*Albert Einstein (1879-1955)*



**Antonio García García**

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

**La artrosis afecta a más de 7 millones de españoles y cuesta a la Administración 4.700 millones de euros anuales**

# El impacto sociosanitario de la artrosis

*La artrosis afecta a más de 7 millones de españoles, es responsable del 30% de las incapacidades laborales y del 35% de las consultas de atención primaria. Cada año, esta enfermedad degenerativa articular cuesta a la Administración la friolera de 4.700 millones de euros. A ello hay que añadir los costes por el absentismo laboral que ocasiona y la mermada calidad de vida asociada al dolor y al deterioro de la función articular. Todos estos factores hacen de la artrosis una enfermedad crónica con un gran impacto sociosanitario y económico.*

Clásicamente la artrosis se ha percibido por médicos y gestores sanitarios como un mal inevitable asociado al envejecimiento y al desgaste físico de las articulaciones, particularmente de aquellas que soportan más peso, caso de la rodilla y la cadera. Tampoco los pacientes, que confiesan en la consulta el empobrecimiento progresivo de su calidad de vida, reciben la información y el apoyo terapéutico adecuados, a la vista de los avances que se han producido en la última década.

Creo que el problema reside en la falta de percepción, por los distintos estamentos sociales, del impacto de la artrosis, cuya ya alta prevalencia aumentará progresivamente con el envejecimiento de la población. Esa enorme laguna solo puede

llenarse con la adquisición por esos estamentos de una información completa sobre los aspectos epidemiológicos, sociosanitarios, diagnósticos, pronósticos y terapéuticos de la artrosis. Las sociedades científicas deberían liderar la elaboración de protocolos de consenso que unificaran criterios para que los médicos de las distintas especialidades atiendan a los pacientes con pautas y estrategias terapéuticas claras y similares. Por otra parte, la Administración Sanitaria debería hacer campañas de información dirigidas a los pacientes. Estos, por su parte, a través de sus asociaciones, deben hacer llegar a la Administración su inquietud por la falta de atención que presta a la artrosis. Puesto que son los Centros de Atención Primaria los que vertebran la asistencia a los

**La creación de un registro nacional de pacientes de artrosis se podría avanzar de forma decisiva en la mejora de la atención sanitaria que se presta actualmente a estos pacientes**

pacientes con artrosis, estos centros podrían crear unidades de artrosis para definir y unificar los criterios de atención al paciente. Si se creara un registro de pacientes de artrosis a nivel nacional, que se facilitará en la medida que se extienda el uso de la historia clínica electrónica, se podría avanzar de forma decisiva en la mejora de la atención sanitaria que se presta actualmente al paciente de artrosis.

Los objetivos del tratamiento de la artrosis, que se recogen en varias guías nacionales e internacionales, contemplan la aplicación de medidas no farmacológicas y farmacológicas. El armamentario farmacológico hoy disponible para tratar la artrosis persigue mitigar el dolor, preservar la función articular, disminuir la inflamación (en el 50% de los casos la artrosis se acompaña de sinovitis) y proteger el cartílago y el hueso subcondral. Los analgésicos (fundamentalmente el paracetamol) y los AINE (antiinflamatorios no esteroideos) selectivos y no selectivos para la COX2, son medicamentos de acción rápida. Por su parte, los llamados medicamentos SYSADOA (acrónimo del inglés "Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis") tipo ácido hialurónico, diacereína, sulfato de glucosamina y condroitín sulfato, son de acción lenta.

El SYSADOA más estudiado, en más de 3000 pacientes y una veintena de ensayos clínicos, ha sido el condroitín sulfato. Los resultados de esos estudios pueden resumirse así: (1) reduce significativamente el

dolor y mejora la función articular, en comparación con el placebo; (2) el inicio de su acción es lento, ya que comienza a las 2-3 semanas de tratamiento; (3) el tamaño de su efecto es similar o superior al del paracetamol o los AINE; (4) disminuye el consumo de AINE; (5) frena la progresiva reducción del espacio articular, con respecto al placebo; (6) reduce en un 60% la necesidad de prótesis, con respecto al placebo; (7) su perfil de seguridad es similar al placebo; y (8) el estudio farmacoeconómico VECTRA concluye que por cada 10.000 pacientes tratados con condroitín sulfato en lugar de AINE se evitarían 2.666 efectos adversos gastrointestinales, de los que 90 serían graves; además, el uso de AINE aumenta el consumo de gastroprotectores y 2,2 visitas médicas con respecto al condroitín sulfato. A ello habría que añadir el aumento del riesgo cardiovascular asociado al uso crónico de AINE y el hecho de que muchos pacientes mayores que sufren de artrosis, también padecen enfermedades que necesitan tratamiento farmacológico. En este contexto cabe resaltar que el condroitín sulfato no produce interacciones medicamentosas.

El favorable perfil de eficacia-riesgo del condroitín sulfato se ha reflejado en las guías terapéuticas de sociedades científicas nacionales (SER, Sociedad Española de Reumatología; SEMERGEN, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria) e internacionales (EULAR, Sociedad Europea de Reumatología; OARSI, Sociedad Internacional de

Investigación en Artrosis). Estas guías avalan la utilización del condroitín sulfato en el tratamiento de la artrosis con el máximo nivel de eficacia y seguridad, es decir, evidencia 1A y grado de recomendación A.

Ya que el cociente beneficio/riesgo de los SYSADOA es claramente favorable en el tratamiento de las artrosis, cabe preguntarse por qué la Administración Sanitaria prima las cuestiones relativas al gasto, y no el tratamiento eficaz y seguro que mejora la calidad de vida de los pacientes. Ya he comentado antes que desde el punto de vista farmacoeconómico, el condroitín sulfato resulta coste-efectivo, ya que no produce los efectos adversos gastrointestinales y cardiovasculares de los AINE; de ahí que su uso se asocie a una disminución del número de consultas, al tiempo que aumenta la calidad de vida de los pacientes. Además, disminuye también la necesidad de prótesis. Por ello sería muy interesante que se evaluara la calidad de vida de los pacientes como resultado del tratamiento con AINE, paracetamol, otros analgésicos y los SYSADOA, en un estudio prospectivo realizado en centros de salud de toda España. Obviamente, este estudio debería coordinarse por el Ministerio de Sanidad. Por otra parte, como he comentado anteriormente, también el Ministerio de Sanidad debería elaborar un cuaderno de información para el paciente, con contenidos y dibujos didácticos, para que conociera bien el alcance de la artrosis y su abordaje terapéutico, que debería ser similar en todos los centros de

salud y hospitales de España. En la elaboración de este cuaderno deberían colaborar las sociedades científicas de atención primaria, las sociedades de reumatología y traumatología y las de farmacología y farmacología clínica. Con la implementación de estas medidas, la Administración podrá percibir con claridad el impacto económico y sociosanitario de la artrosis, y tomar las medidas adecuadas, a nivel nacional, para mejorar la calidad de vida de los más de 7 millones de españoles que sufren esta enfermedad.

Para el diagnóstico precoz de la artrosis se están identificando biomarcadores asociados al colágeno II y a otras estructuras articulares relacionadas con el cartílago y el hueso subcondral. También hay gran interés por la farmacogenómica y los aspectos genéticos de la artrosis; así, el test Arthrochip puede identificar a pacientes con alto riesgo de padecer artrosis. También se investiga la transformación de las células mesenquimales en condrocitos, que podrían implantarse en la articulación con fines reparadores del cartílago lesionado. La prevención y la detección precoz de la artrosis permitirá un tratamiento adecuado, antes de que el cartílago sufra un proceso degenerativo irreversible. El efecto condroprotector de los SYSADOA, y particularmente del condroitín sulfato, que ha demostrado frenar el estrechamiento progresivo de la articulación artrósica, debe esperarse que sea más eficaz en los estadios más precoces de la enfermedad.

***El cociente beneficio/riesgo de los SYSADOA en el tratamiento de la artrosis es claramente favorable para el numerador***

## Uso terapéutico de ácidos grasos omega-3 de prescripción en pacientes con hipertrigliceridemia grave

*Durante los últimos años han sido publicados varios estudios que han puesto de relieve la utilidad terapéutica de los ácidos grasos omega-3 en patologías diversas. Los efectos en patologías cardiometabólicas son los que han contado con las mayores evidencias científicas de su utilidad terapéutica, debido sobre todo a su efecto reductor de triglicéridos<sup>1,2,3</sup>.*

T. Tejerina y F. Civeira

Existen una gran variedad de compuestos en el mercado entre los llamados “suplementos alimenticios” basados en ácidos grasos omega-3. En este artículo solo revisaremos y nos basaremos en los ensayos clínicos que se han realizado con unas concentraciones y pureza de omega-3 bien definidas, es decir de los ácidos grasos omega-3 como fármaco, en forma de ésteres etílicos de los ácidos eicosapentaenoico (EPA etil ester, 460mg) y docosahexaenoico (DHA etil ester, 380mg) disponibles como medicamento de prescripción en muchos países, entre ellos el nuestro.

Sus efectos a nivel de reducción de triglicéridos, ya sea en monoterapia o en terapia combinada con estatinas, están perfectamente definidos mediante ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y comparados frente a placebo. El mecanismo de acción por el cual los ácidos omega-3 reducen los triglicéridos está relacionado con sus acciones a nivel de varios receptores nucleares, implicados en la síntesis/catabolismo de los triglicéridos. Se ha demostrado un efecto reductor de los ácidos omega-3 de la síntesis/activación del factor de transcripción hepático Sterol Regulatory Element Binding protein (SREBP)-1c, que estimula la síntesis de enzimas lipogénicas. Por otro lado, los ácidos omega-3 son ligandos naturales del factor nuclear PPAR $\alpha$ , involucrado en el catabolismo de triglicéridos<sup>4</sup>. La interferencia con ambas vías redundaría en una reducción de la secreción de VLDL hepáticas (vía SREBP) y en un aumento de su catabolismo (vía PPAR $\alpha$ )<sup>4</sup>.

Teniendo en cuenta estas premisas, se pretende poner de manifiesto con este artículo cual es el perfil de pacientes que más se puede beneficiar del tratamiento con este tipo de fármacos y en qué situaciones clínicas concretas puede ser más recomendado su uso.

Adicionalmente, presentan otra serie de acciones que pueden contribuir a sus efectos beneficiosos a nivel cardiovascular, como son sus acciones antiinflamatoria, antioxidante, reductores de la presión arterial y antiagregante<sup>5,6</sup>.

Su eficacia en la reducción de triglicéridos, sus características farmacocinéticas favorables (de absorción, unión a proteínas, metabolismo y eliminación) y su seguridad en monoterapia o en combinación con estatinas, hacen de estos fármacos una buena opción terapéutica.

### La hipertrigliceridemia grave como factor de riesgo cardiovascular

A pesar de que el papel del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) como factor de riesgo cardiovascular de primer orden es ampliamente reconocido<sup>7</sup> y que su descenso por medio de estrategias terapéuticas ha reducido significativamente la mortalidad cardiovascular<sup>5</sup>, las enfermedades cardiovasculares continúan siendo un reto importante para la salud pública en los países desarrollados. En Europa, la mortalidad cardiovascular es responsable del 50% de todas las muertes que se producen al año<sup>8</sup>. Aunque existen evidencias de que el tratamiento

#### T. Tejerina<sup>1</sup> y F. Civeira<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Catedrática de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.  
<sup>2</sup>Catedrático de Medicina, Universidad de Zaragoza. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. Complutense de Madrid.

#### Correspondencia:

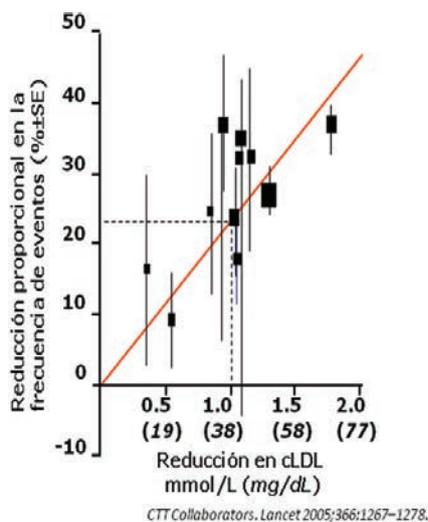
T. Tejerina. Catedrática de Farmacología. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Av. Complutense, s/n. E-mail: teje@med.ucm.es

#### Coordinado por Teresa Tejerina

Catedrática de Farmacología. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid,

con estatinas reduce el riesgo relativo de presentar un episodio coronario alrededor de un 30% (aproximadamente un 23% por cada mmol/l [39 mg/dL] de reducción del c-LDL)<sup>9</sup> (Figura 1), un porcentaje importante de los pacientes participantes en los grandes ensayos con estatinas, presenta un cuadro coronario en los 5 años de duración del seguimiento, es decir, sigue habiendo un porcentaje importante de eventos (60-70%) que no se evitan<sup>7</sup>. Este porcentaje de episodios no evitados a pesar de recibir un tratamiento adecuado, es el denominado “riesgo residual”<sup>10</sup>.

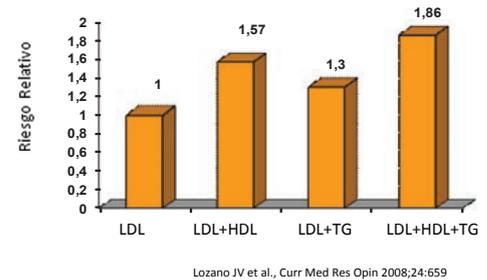
Los efectos de los ácidos grasos omega-3 a nivel de reducción de triglicéridos, ya sea en monoterapia o en terapia combinada con estatinas, están perfectamente definidos mediante ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, comparados frente a placebo



**Figura 1.** Reducción de eventos cardiovasculares vs reducción de cLDL<sup>11</sup>.

Para reducir el “riesgo residual” parece necesario intervenir, o sobre los factores de riesgo sobre los cuales no se ha intervenido con anterioridad (dislipidemia aterogénica, diabetes, hipertensión, tabaco, trastornos de la coagulación, dieta, sedentarismo, etc) (Figura 2) o potenciando la actuación previamente establecida, bien sobre la reducción de c-LDL, o reduciendo otras lipoproteínas aterogénicas ricas en triglicéridos, o aumentando el efecto antiaterogénico de las lipoproteínas de alta densidad(HDL).

Por tanto existen otros factores lipídicos, además del c-LDL, que parecen contribuir de forma importante a la elevada prevalencia de enfermedades cardiovasculares. Concretamente la hipertrigliceridemia (acompañada en la mayoría de los casos con niveles bajos de c-HDL) es un factor de



Lozano JV et al., Curr Med Res Opin 2008;24:659

**Figura 2.** Contribución al riesgo vascular de los cambios en los niveles de parámetros lipídicos, tomando como referencia (RR = 1) el aumento de LDL<sup>12</sup>.

riesgo que contribuye a esta mortalidad residual que queda tras el control de las cifras de c-LDL. Las hipertrigliceridemias graves son un importante problema clínico por su frecuencia, y el riesgo cardiovascular y de pancreatitis que asocian, por lo que su tratamiento es imprescindible. Son pacientes con hipertrigliceridemia grave:

1. Aquellos sujetos con concentraciones muy altas de triglicéridos en ayunas, pacientes con 500 mg/dL en al menos dos ocasiones diferentes.
2. Sujetos con cifras de triglicéridos elevadas e historia de pancreatitis aguda no aclarada. Se consideran concentraciones altas de triglicéridos cuando se encuentran por encima de 200 mg/dL.
3. Sujetos afectados de hiperlipemias mixtas genéticas con grave riesgo cardiovascular asociado. Entre ellas destacan la Hiperlipemia Familiar Combinada y la Disbetalipoproteinemia Familiar cuando las concentraciones de colesterol no-HDL sean superiores a 220 mg/dL y los triglicéridos se encuentren altos (>200 mg/dL).
4. Sujetos con riesgo cardiovascular muy elevado por presentar enfermedad cardiovascular sintomática, diabetes mellitus tipo 2 o enfermedad renal crónica, y que presentan la triada lipídica: aumento de colesterol no-HDL superior a 100 mg/dL; triglicéridos superiores a 200 mg/dL, y colesterol HDL inferior a 35 mg/dL

Los niveles elevados de triglicéridos (TG) son un marcador de una elevación de partículas lipoprotéicas ricas en TG (íntimamente relacionado con la combinación de altos niveles de colesterol no-HDL y bajos niveles de c-HDL) y constituye un factor de riesgo cardiovascular, que ha sido puesto de manifiesto en diferentes estudios. En el Copenhagen City Heart Study, se encontró un aumento en el riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio a medida que aumentaba el nivel de TG y sobre todo con valores de TG por encima de 450 mg/dL<sup>13</sup>. En otros estudios, como el PROCAM<sup>14</sup> o el Framingham se observan resultados que apuntan en la misma dirección: a medida que aumentan los niveles de TG, aumenta el riesgo cardiovascular, sobre todo si el paciente presenta además otros factores de riesgo, como por ejemplo un aumento de c-LDL (Figura 3).

Por otro lado, los niveles elevados de TG (por encima de 500 mg/dL), además de conferir un riesgo cardiovascular al paciente, también suponen, un riesgo evidente de sufrir episodios de pancreatitis aguda<sup>16</sup>.

Tanto en casos de hipertrigliceridemia moderada (valores de TG entre 200-500 mg/dL) como en casos de hipertrigliceridemia grave (valores de TG por encima de 500 mg/dL) es necesario un tratamiento que corrija estos niveles hasta valores óptimos (por debajo de 150 mg/dL). Este

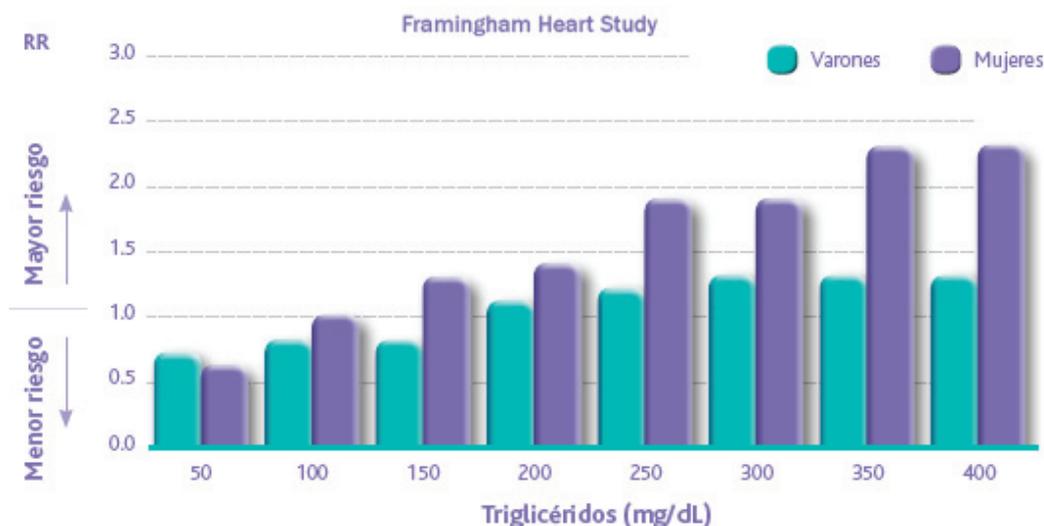
tratamiento pasa ineludiblemente por un primer paso; en que las medidas higiénico dietéticas que incluyen la corrección de sobrepeso u obesidad si existen, el aumento de la actividad física, y la reducción de la ingesta de alcohol, grasa saturada e hidratos de carbono simples son el tratamiento de elección en todas las formas de hipertrigliceridemia, y en muchas ocasiones llegan a normalizar el perfil lipídico, y por tanto, los fármacos hipolipemiantes deberán utilizarse cuando estas medidas hayan fracasado.

Ahora bien, en muchos casos, los cambios en el estilo de vida no son suficientes para conseguir unos niveles de TG satisfactorios y es necesario un tratamiento farmacológico.

### Eficacia de ácidos grasos omega-3 de prescripción en pacientes con hipertrigliceridemia

Como ya se ha comentado, los ácidos grasos omega-3 reducen los triglicéridos actuando a nivel de varios receptores nucleares, implicados en su síntesis/degradación. Producen un efecto reductor de la síntesis/activación del factor de transcripción hepático Sterol Regulatory Element Binding protein (SREBP)-1c, que estimula la síntesis de enzimas lipogénicas. Por otro lado, los ácidos omega-3 son ligandos naturales del factor nuclear PPAR $\alpha$ , involucrado en el catabolismo de triglicéridos.

**En muchos casos, los cambios en el estilo de vida no son suficientes para conseguir unos niveles de triglicéridos satisfactorios y es necesario un tratamiento farmacológico**



**Figura 3.** Riesgo de complicaciones cardiovasculares en función de la concentración de triglicéridos en el estudio Framingham<sup>15</sup>.

**Los estudios clínicos demuestran que el tratamiento conjunto de ácidos grasos omega-3 de prescripción y estatinas, no incrementa el nivel de efectos secundarios producidos por las estatinas (miopatías, miositis o rabdomiolisis)**

La interferencia con ambas vías redonda en una reducción de la secreción de VLDL hepáticas (vía SREBP) y en un aumento de su catabolismo (vía PPAR $\alpha$ ).

*Existen suficientes evidencias científicas<sup>1,2,3</sup> que demuestran que los ácidos omega-3 de prescripción a dosis altas (4 g/día) son un tratamiento eficaz y seguro, tanto en monoterapia (para el tratamiento de la hipertrigliceridemia familiar y valores de TG generalmente >500 mg/dL), como en terapia combinada con estatinas, en la dislipemia mixta, con valores moderadamente altos de triglicéridos, pero con un elevado riesgo cardiovascular por la asociación con otros factores de riesgo.*

El estudio de Harris et al., 1997<sup>17</sup> prospectivo, doble ciego, controlado con placebo y paralelo tenía como objetivo analizar los efectos de los ácidos omega-3 de prescripción en 42 pacientes con niveles de TG entre 500-2002 mg/dl. Los resultados mostraron que el tratamiento con ácidos omega-3 de prescripción (4 g/día, durante 16 semanas) redujo eficazmente las concentraciones séricas de TG en un 45% ( $\pm 23\%$ ;  $p < 0,0001$  vs basal), mientras que en el grupo placebo hubo un aumento del 16% ( $\pm 35\%$ ;  $p < 0,0001$ ). También hubo una reducción del c-VLDL de un 32% ( $\pm 20\%$ ;  $p = 0,001$ ), así como un incremento de 0,64 mg/dl del c-LDL ( $\pm 0,98$  mg;  $p = 0,0014$ ). Es importante destacar también que el tratamiento con ácidos omega-3 de prescripción no tuvo ningún impacto en ninguno de los paneles de seguridad medidos incluyendo la glucosa, hemoglobina A1c, enzimas hepáticas, función del riñón y recuento de plaquetas.

A su vez, el estudio de Stalenhoef et al., 2000<sup>18</sup> demuestra que en pacientes con hipertrigliceridemia grave (triglicéridos entre 354-2480 mg/dL), tratados durante 12 semanas con gemfibrozilo 1200 mg o ácidos omega-3 de prescripción 4 g/día, el descenso de triglicéridos en ambos grupos fue similar (40,4% vs 37,1% respectivamente,  $p > 0,05$ ).

Por otro lado, en el estudio de Davidson et al., 2006<sup>19</sup>, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico se evaluaron la reducción del colesterol no-HDL, TG, y otros parámetros lipídicos con las dosis terapéuticas de ácidos omega-3 de prescripción adicional al efecto de es-

tatinas. Se incluyeron 254 pacientes que tomaron, de forma abierta, simvastatina 40mg durante 8 semanas. Al final de estas 8 semanas, aquellos pacientes con niveles de c-LDL controlados o con un máximo de 10% por encima de los valores óptimos y que presentaban TG elevados (en ayunas entre 200 mg/dl y 500 mg/dl) fueron aleatorizado en dos grupos, grupo 1: recibieron simvastatina (40 mg/día) más ácidos omega-3 de prescripción (4 g/día), grupo 2: recibieron simvastatina más placebo, el estudio duró 8 semanas. El grupo tratado con ácidos omega-3 de prescripción, de forma adicional a lo que ya se había conseguido con el tratamiento en monoterapia con simvastatina, redujo los niveles de TG en un 29,5% ( $\pm 18,7\%$ ;  $p < 0,001$ ), vs -3,5% ( $\pm 22\%$ ) en el grupo placebo, y de colesterol no-HDL en un 9% ( $\pm 14\%$   $p < 0,001$ ) vs -1,5% ( $\pm 11\%$ ) en el grupo placebo. El c-HDL se incrementó en un 3,4% ( $\pm 9\%$ ,  $p < 0,001$ ) vs -1,1% ( $\pm 9\%$ ) en el grupo placebo.

Datos provenientes de diversos estudios<sup>1,2,3</sup> sitúan la cifra de descenso de triglicéridos con el tratamiento con ácidos omega-3 de prescripción entre 20 y 45%. *Es de destacar que en todos los ensayos clínicos en los que se combina ácidos omega-3 de prescripción con estatinas han mostrado que la combinación es segura y bien tolerada en la práctica clínica habitual.* Este hecho es de vital importancia si tenemos en cuenta que se han descrito efectos secundarios musculares: mialgias, miositis, rabdomiolisis, en algunos casos graves, con el tratamiento en combinación de estatinas y fibratos, lo que obliga a no poder utilizar en ocasiones la combinación estatinas-fibratos<sup>20,21,22</sup> y utilizar otros fármacos como opciones terapéuticas para disminuir los triglicéridos. Entre estas opciones se encuentran los ácidos omega-3 de prescripción y ácido nicotínico-laropiprant. El estudio HPS2-THRIVE (ácido nicotínico-laropiprant) ha comunicado una frecuencia alta de efectos secundarios no esperados lo que ha llevado a su retirada del mercado.

A partir de los resultados obtenidos en ensayos clínicos con ácidos omega-3 de prescripción en pacientes con hipertrigliceridemia, las diferentes guías de tratamiento europeas y americanas de la dislipemia reconocen estos fármacos, los ácidos grasos omega-3 como una opción terapéutica en el tratamiento de esta patología<sup>5</sup>.

- La hipertrigliceridemia grave, asociada a otros factores de riesgo, es un factor de riesgo cardiovascular de primer orden.
- La hipertrigliceridemia grave pueden ser responsables de pancreatitis aguda.
- Los efectos cardiovasculares de los ácidos grasos omega-3 de prescripción (EPA/DHA; 460/380mg) han sido ampliamente documentados.
- La eficacia de ácidos grasos omega-3 de prescripción (2-4g) en pacientes con hipertrigliceridemia está avalada por los resultados en los ensayos clínicos.

### Uso de ácidos grasos omega-3 de prescripción en diversos grupos de pacientes

Los ácidos grasos omega-3 son fármacos eficaces en la reducción de los niveles de triglicéridos en todos los pacientes con hipertrigliceridemia y seguros como han demostrado en los numerosos ensayos publicados, y además cobran especial relevancia en determinados situaciones concretas, cuando el empleo de fibratos como opción terapéutica no se considera posible, o bien no es suficiente para el control óptimo del paciente.

#### *Pacientes con enfermedad renal grave*

Los pacientes con enfermedad renal crónica, y en particular los que requieren diálisis, presentan un incremento notable de enfermedad cardiovascular en relación con la población general, estando catalogados como pacientes de muy alto riesgo por las recientes guías del manejo del paciente dislipémico<sup>5</sup>, y es importante evitar la prescripción de fármacos que afecten la función renal. El perfil lipídico en pacientes con insuficiencia renal muestra cambios cualitativos y cuantitativos, y la dislipemia se acentúa a medida que progresa la insuficiencia renal. La dislipemia urémica se asemeja a la dislipemia diabética, con niveles elevados de TG (por aumento de la producción y descenso del catabolismo) y niveles bajos de c-HDL. El c-LDL no experimenta cambios en estadios iniciales de la insuficiencia renal, y

aumenta en estadios más avanzados de la enfermedad.

Las guías europeas del manejo de la dislipemia recomiendan el uso de estatinas (a bajas dosis y con poca eliminación renal y de ácidos grasos omega-3 de prescripción (2-4 g)<sup>5</sup> en pacientes en enfermedad renal, dado que existen evidencias de que el fenofibrato puede incrementar la creatinina sérica, lo que plantea problemas en el enfermo renal<sup>5</sup>.

Los ácidos grasos omega-3 tienen efectos positivos sobre la inflamación, pueden corregir la dislipemia y reducir la incidencia de accidentes cardiovasculares. En el estudio de Svensson<sup>23</sup> en pacientes hemodializados en prevención secundaria tras sufrir un primer infarto de miocardio (IAM), el tratamiento con ácidos grasos omega-3, dos gramos al día logró importantes reducciones en el número de infartos posteriores.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática grave*

El tratamiento de pacientes con hipertrigliceridemia grave con ácidos grasos omega-3 de prescripción no está contraindicado aun cuando el paciente presente una enfermedad hepática<sup>24</sup>, independientemente de su gravedad. Los posibles efectos secundarios a nivel hepático son raros, aunque se recomienda (como en la mayoría de los fármacos hipolipemiantes) la monitorización de las enzimas hepáticas en tratamientos cuando se utilizan las dosis más altas.

En contraposición a otros hipolipemiantes, como algunas estatinas o los fibratos que se metabolizan a nivel hepático, mayoritariamente por la vía del citocromo P450, los ácidos omega-3 no se metabolizan por la vía de P450. Su metabolismo, se basa en la  $\beta$ -oxidación y, a pesar de que en el hígado se incorpora a las VLDL en forma de triglicéridos, no es metabolizado hepáticamente por la vía del citocromo P450, evitando así interacciones farmacológicas con otros fármacos.

De forma adicional, se ha descrito el beneficio del tratamiento con ácidos grasos omega-3 en pacientes que presentan esteatosis hepática no alcohólica, mejorando las características bioquímicas, hemodinámicas y ultrasonográficas en estos pacientes<sup>25</sup>.

**Las diferentes guías de tratamiento europeas y americanas de la dislipemia reconocen estos fármacos, los ácidos grasos omega-3, como una opción terapéutica en el tratamiento de esta patología**

### *Interacciones medicamentosas y efectos adversos*

Como se ha mencionado anteriormente, los ácidos grasos omega-3 no se metabolizan por el citocromo P450, vía de metabolización de numerosos fármacos, por lo que las interacciones a este nivel no se producen<sup>19</sup>. Tampoco utilizan los transportadores comúnmente utilizados en la absorción de fármacos a nivel intestinal, puesto que siguen las rutas de absorción típicas de los ácidos grasos. En el plasma no se vehiculizan por la albúmina, sino en forma de lipoproteínas (quilomicrones y VLDL); por tanto las interacciones farmacológicas a nivel farmacocinético son escasas y con ello también es baja la probabilidad de producirse efectos adversos debido a interacciones con otros fármacos. El único punto de interacciones descrito, hasta el momento, ha sido pacientes que tomen las dosis más altas de ácidos grasos omega-3 (4 g) y fármacos anticoagulantes orales en los que se ha observado un efecto antiagregante potenciado.

Está ampliamente admitido que el tratamiento con ácidos grasos omega-3 (2-4 g al día) es seguro en relación a la frecuencia de efectos adversos. Cuando estos se producen, suelen ser debidos a efectos a nivel gastrointestinal (dispepsia, fundamentalmente)<sup>19</sup>. Además, los estudios clínicos demuestran que el tratamiento conjunto con estatinas, no incrementa el nivel de efectos secundarios producidos por las estatinas (miopatías, miositis o rabdomiolisis)<sup>3</sup>.

### Resumen

Existen suficientes evidencias científicas<sup>1,2,3</sup> que demuestran que los ácidos grasos omega-3 de prescripción a dosis altas (4g/día) son un tratamiento eficaz y seguro de la hipertrigliceridemia, tanto en monoterapia, como en terapia combinada con estatinas. Destacando la seguridad demostrada en todos los ensayos clínicos en los que se combina ácidos grasos omega-3 (2-4 g) con estatinas, no incrementándose los efectos secundarios producidos por las estatinas (miopatías, miositis o rabdomiolisis). Las diferentes guías de tratamiento europeas y americanas de la dislipemia reconocen estos fármacos, los ácidos grasos omega-3, como una opción terapéutica en el tratamiento de las hipertriglicediemia. Las guías europeas del manejo de la disli-

pemia recomiendan el uso de estatinas (a bajas dosis y no eliminadas a nivel renal) y de ácidos grasos omega-3 de prescripción (2-4 g)<sup>5</sup> en pacientes en enfermedad renal crónica.

El uso de ácidos grasos omega-3 (2-4 g) en el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave debería ser la 1ª opción terapéutica en casos de:

- Pacientes con enfermedad renal grave.
- Pacientes con enfermedad hepática grave o cirrosis biliar.
- Pacientes con efectos secundarios a fibratos o que presenten interacciones a fibratos que aumenten los efectos secundarios de éstos.
- Pacientes con efectos secundarios a fibratos debidos a sus interacciones con otros fármacos.
- Pacientes que desarrollen toxicidad muscular por el uso de fibratos, especialmente en aquellos con predisposición (hipotiroidismo, mayores de 70 años, hipoalbuminemia, alcoholismo, en tratamiento con estatinas o antecedentes de miopatías).

**Las guías europeas del manejo de la dislipemia recomiendan el uso de estatinas (a bajas dosis y no eliminadas a nivel renal) y de ácidos grasos omega-3 de prescripción (2-4 g) en pacientes en enfermedad renal**

## BIBLIOGRAFÍA

- Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, Shachter NS, Windsor SL, Adams M et al. Safety and efficacy of Ácidos omega-3 de prescripción in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4(5-6):385-91.
- Stalenhoef AF, de Graaf J, Wittekoek ME, Bredie SJ, Demacker PN, Kastelein JJ. The effect of concentrated n-3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 2000; 153:129-38.
- Davidson MH., et al., Efficacy and tolerability of adding prescription Omega-3 fatty acids 4g/d to simvastatina 40mg in hypertriglyceridemic patients: an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2007;29:1354-1367.
- Davidson MH. Mechanisms for the Hypotriglyceridemic Effect of Marine Omega-3 Fatty Acids. *Am J Cardiol.* 2006;98:27i-33i.
- Burillo E, Mateo-Gallego R, Cenarro A, Fiddymont S, Bea AM, Jorge I, Vázquez J, Civeira F. Beneficial effects of omega-3 fatty acids in the high-density lipoprotein proteome. *Lipids Health Dis.* 2012;11:116.
- Burillo E, Martín-Fuentes P, Mateo-Gallego R, Baila-Rueda L, Cenarro A, Ros E, Civeira F. Omega-3 fatty acids and HDL. How do they work in the prevention of cardiovascular disease? *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10:432-41.
- Reiner Z et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2011;32:1769-1818.
- Chapman MJ., et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European Heart Journal* 2012, doi:10.1093/eurheartj/ehr112.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomized trials. *Lancet.* 2010;376:1670-1681.
- Fruchart JC., et al., The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients. *Diab Vasc Dis Res.* 2008;5:319-335.
- Baigent C, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. CTT Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
- Lozano JV et al., Serum lipid profiles and their relationship to cardiovascular disease in the elderly: the PREVICTUS study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:659.
- Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299-308.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. Non-LDL-related dyslipidemia and Coronary risk: a case-control study. *Diab Vasc Dis Res* 2010;7:204-212.
- Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease—the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol.* 1988;4 Supp A:5A-10A.
- Maki K. et al., Treatment options for the management of hypertriglyceridemia: Strategies based on the best-available evidence. *J Clin Lipidol.* 2012;6:413-426.
- Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, Shachter NS, Windsor SL, Adams M et al. Safety and efficacy of Prescription Omega-3 fatty acids in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4(5-6):385-91.
- Stalenhoef AF, de Graaf J, Wittekoek ME, Bredie SJ, Demacker PN, Kastelein JJ. The effect of concentrated n-3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 2000; 153:129-38.
- Davidson MH, Bays H, Stein E, Maki KC, Doyle R, Shalwitz RA. COMBOS: The combination of prescription omega-3s with simvastatina: A randomized, double-blind, placebo controlled study to assess the efficacy and safety of prescription omega-3 added to stable statin therapy in hypertriglyceridemic patients. National Lipid Association meeting, Kansas City October 2006.
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Lopid. Disponible en: [<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>] (acceso: 06/07/2012).
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de fenofibrato. Disponible en: [<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>].
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Eulitop. Disponible en: [<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>].
- Svensson M., et al., N-3 Fatty Acids as Secondary Prevention against Cardiovascular Events in Patients Who Undergo Chronic Hemodialysis: A Randomized, Placebo-Controlled Intervention Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006,1: 780-786.
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Omacor. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>].
- Capanni M., et al., Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006 23, 1143-1151.

## *Notificación electrónica de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos por parte de los profesionales sanitarios y los ciudadanos*

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 15 de enero de 2013. Ref: MUH (FV), 02/2013 y 03/2013*

Una de las labores de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios es la vigilancia de la seguridad de los medicamentos una vez que éstos se encuentran comercializados. Una de las fuentes de información para cumplir este cometido son las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM). Hasta ahora estas notificaciones llegaban al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano enviadas por los profesionales sanitarios y la industria farmacéutica.

La AEMPS ha puesto a disposición de los profesionales sanitarios y de los ciudadanos la página web <https://www.notificaRAM.es> con objeto de que puedan notificar directamente y de forma electrónica las sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Esta dirección web se incluirá de forma paulatina en las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos autorizados en España.

En ningún caso esta notificación debe ser considerada un mecanismo de denuncia ni sustituye a la consulta con el médico sobre las posibles reacciones adversas que pudieran aparecer durante el tratamiento.

### **¿Cuáles son las características de este nuevo formulario electrónico para la notificación de sospechas de reacciones adversas?**

- Presenta **dos tipos de formularios**: uno para **ciudadanos** y otro para **profesionales sanitarios**. Si el notificador pertenece a una Comunidad Autónoma que dispone de un formulario electrónico propio, la web le redirecciona automáticamente a dicho formulario. De este modo, a través de un único punto, se puede notificar en todo el Estado español.
  - Está **accesible en las diferentes lenguas cooficiales**.
  - El formulario permite notificar daños que han sido consecuencia de **errores de medicación** garantizando la anonimidad del notificador.
  - Una vez completado el formulario, se envía automáticamente al centro de farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del notificador, para su evaluación e incorporación a la base de datos FEDRA sin datos que permitan la identificación personal.
  - El envío de las notificaciones se realiza con las debidas condiciones de seguridad.
- Contiene enlaces a **textos explicativos** (Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Web]. Enero de 2013. Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) de uso Humano. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentos-UsosHumanos/SEFV-H/NRA-SEFV-H/home.htm>) para facilitar la comprensión y la interpretación de esta forma de notificación de sospechas de RAM.

## *Fingolimod (Gilenya®): se amplían las recomendaciones de monitorización*

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 14 de enero de 2013. Ref: MUH (FV), 01/2013

Se recomienda aplicar el mismo esquema de monitorización establecido para los pacientes a los que se les administra la primera dosis de fingolimod en:

- Determinados pacientes a los que se les ha interrumpido el tratamiento.
- Aquellos casos en los que tras administrar la primera dosis, los pacientes presenten bradiarritmia que precise de tratamiento farmacológico.

Gilenya® (fingolimod) es un medicamento autorizado en la Unión Europea desde enero de 2011, indicado en monoterapia, para el tratamiento de aquellos pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa en los que la enfermedad es grave y de rápida evolución, o bien no han respondido al tratamiento con interferón beta.

En enero de 2012 se recomendó, que para prevenir el posible riesgo cardiovascular, debían tenerse en cuenta nuevas advertencias de uso y debía llevarse a cabo una estrecha monitorización de los pacientes tras la administración de la primera dosis del medicamento.

Posteriormente, en diciembre de 2012, se ha llevado a cabo una revisión de los datos procedentes de siete estudios realizados con fingolimod. Dicha revisión puso de manifiesto la necesidad de monitorizar estrechamente a determinados pacientes después de llevar a cabo la interrupción del tratamiento, y a aquellos otros en los que, tras administrar la primera dosis de fingolimod, presenten bradiarritmia que precise de tratamiento farmacológico.

Por este motivo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda repetir el mismo esquema de monitorización establecido para los pacientes a los que se les administra la primera dosis de fingolimod cuando:

- Aparezca bradiarritmia que precise tratamiento farmacológico tras la administración de la primera dosis de fingolimod.

Se recuerda que estos pacientes deberán ser monitorizados en un centro médico al menos durante toda la noche.

- Se interrumpa la administración del medicamento durante al menos un día durante las primeras 2 semanas de tratamiento.
- Se interrumpa la administración del medicamento durante más de 7 días durante las semanas 3ª y 4ª de tratamiento.
- Se interrumpa la administración del medicamento durante más de dos semanas después de transcurrido el primer mes de tratamiento.

Si el tratamiento se interrumpe durante periodos de tiempo inferiores a los anteriormente mencionados, la administración de la siguiente dosis de fingolimod podrá realizarse según el calendario inicialmente establecido.

Adicionalmente a estas nuevas recomendaciones, se recuerda que el esquema de monitorización establecido tras la administración de la primera dosis de fingolimod es el siguiente:

- Realizar un electrocardiograma antes de administrar la primera dosis y a las 6 horas de administrada ésta.
- Medir la tensión arterial y la frecuencia cardíaca cada hora durante las 6 primeras horas, siendo recomendable una monitorización electrocardiográfica continua durante este periodo.
- Se recomienda prolongar el tiempo de monitorización más allá de las 6 horas posteriores a la administración de la primera dosis de fingolimod si:
  - o Al final del periodo de las 6 horas el paciente presenta la frecuencia cardíaca más baja de las observadas desde que se le administró la dosis del medicamento.

En este caso la monitorización deberá prolongarse hasta que la frecuencia se normalice y en cualquier caso al menos, durante un periodo de 2 horas.

- o Si durante las 6 horas posteriores a la administración de la primera dosis de fingolimod se presenta alguna de las siguientes condiciones clínicas, se recomienda prolongar la monitorización al menos durante toda la noche:

- Frecuencia cardiaca  $\leq 45$  lpm
- Intervalo QTc  $\geq 500$  msec
- Bloqueo AV (no preexistente) de 2º grado o superior.

## *Inicio de la revisión de la seguridad de los medicamentos que contienen tetrazepam*

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 17 de enero de 2013. Ref: MUH (FV), 04/2013*

**La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informa del inicio de la revisión de los medicamentos que contienen tetrazepam en el contexto del Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC). Este procedimiento finalizará en abril y no es necesario por el momento ningún tipo de acción adicional en los pacientes tratados con este medicamento.**

La AEMPS ha informado sobre el inicio de la revisión de los medicamentos que contienen tetrazepam por parte del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas.

Esta revisión se lleva a cabo a iniciativa de las autoridades francesas como consecuencia de algunos datos nuevos sobre una mayor frecuencia de reacciones adversas cutáneas graves con este medicamento en comparación con otras benzodiazepinas. Estas reacciones adversas ya están descritas en la ficha técnica. El procedimiento que sigue es el de un arbitraje por el artículo 107i de la Directiva 2001/83/EC y finalizará en abril.

Este tipo de procedimiento se pone en marcha cuando alguno de los Estados miembros o la propia Comisión Europea considera que puede ser necesaria una acción conjunta en toda la Unión Europea por un problema de seguridad. Sin embargo, el inicio del procedimiento no prejuzga el resultado final del mismo ya que los datos aportados por las autoridades francesas deben ser estudiados por el PRAC en el contexto de otros datos y consideraciones que se puedan aportar durante el procedimiento de arbitraje.

En España hay un único medicamento que contiene tetrazepam como principio activo, Myolastan® de Sanofi Aventis, S.A., ampliamente utilizado como relajante muscular en el contexto de diferentes patologías musculoesqueléticas. La AEMPS no considera que sea necesaria ninguna acción o medida adicional en este momento y hasta que concluya el arbitraje. Una vez finalizado el mismo, la AEMPS informará a los pacientes y a los profesionales de su resultado y, en su caso, de las acciones llevadas a cabo.

## *Inicio de la revisión de la seguridad de los anticonceptivos orales combinados de tercera y cuarta generación*

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 29 de enero de 2013. Ref: MUH (FV), 06/2013*

La AEMPS ha informado del inicio de la revisión de los anticonceptivos orales de tercera y cuarta generación por parte del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia.

Los anticonceptivos orales combinados de tercera y cuarta generación son aquellos que contienen como progestágeno los siguientes principios activos: desogestrel, gestodeno, norgestimato, drospirenona o nomegestrol.

Esta revisión se lleva a cabo a iniciativa de las autoridades francesas y tiene como objetivo evaluar si la información actualmente proporcionada en las fichas técnicas y los prospectos es suficiente para que los profesionales sanitarios y las usuarias puedan tomar la mejor decisión sobre su tratamiento.

La seguridad de los anticonceptivos orales ha sido revisada de forma continua por las Agencias de medicamentos de los países de la Unión Europea.

Es un hecho ampliamente conocido que el uso de los anticonceptivos orales conlleva **un riesgo muy poco frecuente de tromboembolismo venoso**. En términos absolutos este riesgo oscila entre 20 y 40 casos por cada 100.000 mujeres usuarias y año y varía con los diferentes anticonceptivos orales, estando los anticonceptivos orales de tercera y cuarta generación en el rango superior de riesgo. Esta información está incluida en la ficha técnica y los prospectos de los diferentes anticonceptivos, que se han ido actualizando a lo largo de los años conforme se ha ido disponiendo de nuevos datos procedentes de estudios epidemiológicos.

La revisión actual no está motivada por nuevos datos ni existe actualmente ningún motivo para modificar los tratamientos en curso, aunque se recuerda a profesionales y usuarias la necesidad de seguir las instrucciones de la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos para garantizar su uso seguro.

## *Inicio de la revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol*

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 30 de enero de 2013. Ref: MUH (FV), 07/2013*

La AEMPS ha informado del inicio de la revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol.

Esta revisión es consecuencia del comunicado emitido por la Agencia Francesa de Medicamentos en el que anuncia su decisión de suspender próximamente la comercialización de estos medicamentos. El argumento principal de dicha Agencia para adoptar esta decisión es el **riesgo de tromboembolismo** y su posible uso al margen de la in-

dicación de uso autorizada en Francia (tratamiento del acné).

En nuestro país, los medicamentos compuestos por acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol fueron autorizados por primera vez en 1981. En el año 2002 se restringió su indicación al tratamiento de enfermedades andrógeno-dependientes en mujeres, tales como acné, especialmente las formas pronunciadas y aquellas que van acompañadas de seborrea, o de inflamación o formación de nódulos (acné papulopustuloso, acné

noduloquístico), alopecia androgénica y formas leves de hirsutismo.

Las fichas técnicas de estos productos indican que si bien son medicamentos que actúan como anticonceptivo oral, **no deberán utilizarse en mujeres solamente con fines anticonceptivos**. Su empleo debe reservarse para aquellas mujeres que requieran tratamiento de las enfermedades andrógeno-dependientes indicadas. Adicionalmente se recomienda la suspensión del tratamiento 3 ó 4 ciclos después de la resolución completa de las enfermedades indicadas, no debiéndose continuar la administración solamente con fines anticonceptivos.

Estas restricciones se realizaron en base al resultado de diversos estudios epidemiológicos que mostraban un riesgo de tromboembolismo venoso mayor que el obtenido en usuarias de anticonceptivos orales combinados.

El tromboembolismo es un riesgo identificado y

ampliamente conocido que aparece recogido en las fichas técnicas de estos medicamentos; en ellas se especifica que su uso se encuentra contraindicado en pacientes con antecedentes de tromboembolismo arterial o venoso, o en aquellos que presenten factores de riesgo que puedan predisponer a sufrir eventos de este tipo.

En base a los datos de consumo del Sistema Nacional de Salud se estima que en nuestro país el número de usuarias de estos medicamentos durante el año 2011 oscilaría entre 100.000 y 150.000.

Medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol actualmente comercializados en España: Diane 35, acetato de ciproterona/etinilestradiol Sandoz, Dialider, etinilestradiol/ciproterona Gineservice y Gynepren.

*Bivalirudina (Angiox®): se recuerda el esquema de dosificación autorizado de bivalirudina para el tratamiento de pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea*

Se han recibido notificaciones de uso inapropiado de Angiox® (bivalirudina) para el tratamiento de pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea. Por este motivo el titular de la autorización de este medicamento ha distribuido en enero una carta entre los profesionales sanitarios recordando a los profesionales sanitarios las siguientes premisas sobre el esquema autorizado de dosificación:

- Los profesionales sanitarios deben garantizar que se cumple la pauta de administración aprobada de Angiox para el tratamiento de pacientes que se someten a intervención coronaria percutánea; la dosis recomendada de bivalirudina en pacientes que se someten a este procedimiento es un bolo intravenoso de 0,75 mg/kg de peso corporal que debe ir seguido inmediatamente de una perfusión intravenosa a una velocidad de 1,75 mg/kg/hora durante el tiempo que dure el procedimiento como mínimo.
- Si tras administrar el bolo IV no se inicia inmediatamente la perfusión IV, se obtendrán concentraciones plasmáticas de bivalirudina subterapéuticas en cuestión de minutos.
- Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal moderada que vayan a someterse a una ICP la dosis de perfusión intravenosa de bivalirudina debe reducirse a 1,4 mg/kg/hora y se debe controlar el tiempo de coagulación activada (TCA).
- Bivalirudina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (VFG <30 ml/min) y en pacientes que se someten a diálisis.

## *Tredaptive® (ácido nicotínico+laropiprant): suspensión de comercialización*

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 18 de enero de 2013. Ref: MUH (FV), 05/2013*

- **Tras la finalización de la revisión de los resultados disponibles del estudio HPS2-THRIVE, se ha concluido que actualmente el balance beneficio-riesgo de Tredaptive® es desfavorable. En consecuencia se ha decidido suspender la autorización de comercialización de este medicamento.**
- **A partir del próximo 26 de enero, Tredaptive® dejará de estar disponible.**
- En este estudio se ha observado una frecuencia mayor de reacciones adversas graves (hemorragias, debilidad muscular, infecciones, diabetes mellitus) en el grupo tratado con Tredaptive® respecto al tratado solo con estatina.
- Con estos resultados, se considera que actualmente el balance beneficio-riesgo de Tredaptive® es desfavorable.

La AEMPS informó el pasado 21 de diciembre sobre el inicio de la revisión del balance beneficio-riesgo de Tredaptive® después de conocerse los resultados preliminares del ensayo clínico HPS2-THRIVE (ver Nota Informativa MUH (FV) 18/2012).

Posteriormente, en el mes de enero, la información disponible sobre los resultados de este estudio ha sido revisada por el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia y el Comité de Medicamentos de Uso Humano, comités científicos de la Agencia Europea de Medicamentos. Las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

- Los resultados preliminares del estudio HPS2-THRIVE indican que el uso de Tredaptive® junto con una estatina, no aporta beneficio adicional en la prevención de acontecimientos cardiovasculares mayores respecto al uso de una estatina sola.
- No se han identificado subgrupos de pacientes en los que el uso de esta terapia combinada pudiese aportar algún beneficio adicional.

Tomando como base estas conclusiones, estos comités han recomendado la suspensión de comercialización de Tredaptive®.

**En consecuencia, la AEMPS ha informado a los profesionales sanitarios de lo siguiente:**

- **La suspensión de comercialización de Tredaptive® a partir del 26 de enero, fecha a partir de la cual ya no se puede prescribir ni dispensar.**
- **En los pacientes que utilizaban Tredaptive® se debía suspender el tratamiento con el mismo, valorándose en su caso otras opciones terapéuticas. Para ello, los pacientes deben concertar una consulta con su médico.**
- **La devolución, a partir del 26 de enero, de las existencias disponibles de Tredaptive® en oficinas de farmacia y almacenes de distribución por los canales habituales.**

## *Insomnio relacionado con inhibidor de bomba de protones*

***Esther Martín Auriolés<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Eugenia Valdés Planes<sup>1</sup>, José Pedro de la Cruz Cortés<sup>2</sup>, José Antonio González Correa<sup>2</sup>.***

### CASO CLÍNICO

Paciente de 63 años. Ingeniero de profesión. Diagnosticado de hernia de hiato por desplazamiento. Trastorno bipolar diagnosticado en la juventud (se encuentra estable en la actualidad, en tratamiento con fluvoxamina 150 mg al día y control por psiquiatra) Pancreatitis de causa biliar. Colectomía en 2009.

En 2001 comienza a padecer dolor de características osteoarticulares, localizado principalmente en cintura escapular, junto a sensación de fatiga ante pequeños esfuerzos que incluso le incapacitan para su actividad profesional, motivo por el cual precisa algunos periodos de baja laboral. En los episodios de dolor recibe tratamiento con analgésicos (paracetamol) y AINE (ibuprofeno o diclofenaco) de forma episódica. Junto a esto se le instaura un tratamiento gastroprotector con omeprazol (antecedentes de hernia de hiato sin sintomatología de reflujo). Se inicia estudio por la sintomatología anteriormente descrita de dolor y fatiga, diagnosticándosele de fibromialgia. Se instaura un tratamiento con amitriptilina 50 mg por la noche (en otros momentos de la enfermedad con clomipramina 50 mg por la noche) junto a diferentes AINE/analgesicos según dolor, y lansoprazol como gastroprotector, aunque meses después se sustituye por omeprazol.

A raíz de este diagnóstico el paciente empeora de su trastorno psiquiátrico, se

encuentra más depresivo, se ve incapaz de desarrollar su actividad profesional llegando a ser incapacitado y pasando a situación de pensionista. Además de los síntomas depresivos, el paciente refiere insomnio fundamentalmente de conciliación. Se le añade en un primer momento diazepam 5 mg por la noche, y meses después se aumenta hasta 10 mg por no mejorar la sintomatología. El paciente refiere que consigue dormir a veces unas horas pero no consigue un sueño reparador. Se decide aumentar la dosis de anti-depresivo, de 100 a 150 mg de fluvoxamina. El paciente añade por su cuenta remedios naturales (tila, valeriana) y reconoce estar muy ansioso debido a su situación de inactividad, cansancio y dificultad para dormir.

En posteriores visitas se utilizan otros fármacos hipnóticos, zolpidem 5 y 10 mg, lormetazepam de 1 a 2 mg con escasa mejoría.

El paciente por temporadas decide no tomar esta medicación porque dice que casi duerme igual, suspendiendo las benzodiazepinas hace tres meses

Revisando las fichas técnicas de los medicamentos que toma, encuentra que el omeprazol puede producir insomnio y decide suspenderlo (con la tranquilidad que está mejor del dolor y está iniciando una actividad física que le está beneficiando, natación). Consulta a su médico refiriendo franca mejoría del insomnio.

***Esther Martín Auriolés<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Eugenia Valdés Planes<sup>1</sup>, José Pedro de la Cruz Cortés<sup>2</sup>, José Antonio González Correa<sup>2</sup>.***

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica "Rosaleda-La Roca, Distrito Sanitario Málaga, SAS. <sup>2</sup>Grupo LIAT, Dpto. Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.

## Discusión:

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se asocia con alteraciones del sueño. En la literatura podemos encontrar estudios cuyo objetivo es buscar soluciones a este problema. Entre estas soluciones se ha investigado el uso de melatonina, sustancia relacionada con la regulación de la vigilia/sueño y que además presenta un efecto gastroprotector.

Por otro lado, en la ficha técnica de omeprazol se recoge el insomnio como trastorno psiquiátrico poco frecuente (frecuencia de aparición de la reacción adversa  $\geq 1000$  a  $< 100$ ). En el caso que se presenta, esta circunstancia fue determinante para la retirada del IBP, manifestando el paciente una mejoría del insomnio.

Nos encontramos en una verdadera encrucijada en la toma de una decisión:

- tratar con un IBP la ERGE y de paso evitar la aparición de alteraciones del sueño (supuestamente no existentes ya que no hay sintomatología, solo el diagnóstico de la hernia de hiato).
- suspender la administración de omeprazol por considerar que es responsable del insomnio ya que el paciente no precisa AINE y no presenta sintomatología de ERGE.
- administrar melatonina como gastroprotector y medicación para evitar el insomnio (podemos comprobar que tal indicación, la gastroprotección durante el tratamiento con AINE no se recoge como indicación en su ficha técnica).

La acción de la melatonina sobre la ERGE se basa en su efecto sobre la liberación de óxido nítrico (responsable de la pérdida de tono esfinteriano) y efecto positivo sobre la producción de bicarbonato.

No podemos dejar de valorar cuánto puede influir la patología psiquiátrica que presenta el paciente. Por cierto, deberíamos recomendar un uso más racional de las benzodiazepinas, eligiendo aquellas con mayor efecto hipnótico y una menor semivida de eliminación, con el fin de evitar efecto residual en los pacientes.

Como conclusión, valorando la situación clínica del paciente respecto a la fibromialgia, mejoría sintomática que no precisa la administración de analgésicos o AINE, la ausencia de sintomatología relacionada con la ERGE y la constatación de que la retirada del IBP mejora el insomnio, parece oportuno mantener esta situación terapéutica, aunque, como en tantas ocasiones, haya sido debida a un incumplimiento "inteligente".

## BIBLIOGRAFÍA

- Shaheen NJ, Madanick RD, Alattar M, Morgan DR, Davis PH, Galanko JA, Spacek MB, Vaughn BV. Gastroesophageal reflux disease as an etiology of sleep disturbance in subjects with insomnia and minimal reflux symptoms: a pilot study of prevalence and response to therapy. *Dig Dis Sci*. 2008; 53(6): 1493-9.
- Oliveira-Torres JDF, Pereira RS. Which is the best choice for gastroesophageal disorders: Melatonin or proton pump inhibitors? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2010; 1(5): 102-106.

## *El papel de la observación clínica en el carcinoma de próstata localizado*

**Wilt T.J, Brawer M.K, Jones K.M. et al.**

**Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer**

**N Engl J Med 2012; 367: 203-213**

*El tratamiento del cáncer de próstata en estadios iniciales es controvertido. Los estudios previos a la generalización del diagnóstico precoz del carcinoma prostático con el análisis de antígeno prostático específico (PSA) mostraban resultados contradictorios sobre la mayor eficacia de un manejo conservador frente a cirugía o radioterapia local. En la era PSA se realizó un estudio observacional que mostraba buena supervivencia a 10 años con manejo conservador. A pesar de esto, debido a la falta de evidencia científica los especialistas suelen optar por un manejo agresivo en este tipo de tumores.*

El objetivo de este estudio, conocido con el acrónimo PIVOT, era comparar el uso de la prostatectomía radical con la observación clínica en hombres diagnosticados de cáncer de próstata localizado. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado en el que se incluyeron 731 pacientes reclutados de 44 Hospitales de Veteranos y 8 Institutos Nacionales del Cáncer estadounidenses desde 1994 hasta 2002 y se realizó seguimiento hasta enero de 2010. Los criterios de inclusión consistían en pacientes varones menores de 75 años, con cáncer histológicamente confirmado T1-T2N×M0 hace menos de 12 meses, cifras de PSA <50ng/ml, gammagrafía ósea negativa para metástasis, sin contraindicación para cirugía prostática y esperanza de vida mayor de 10 años.

A pesar de que el tamaño muestral calculado se estableció en 2000 pacientes, por dificultades en el reclutamiento sólo se consiguieron incluir 731 pacientes en el estudio, manteniéndose según los autores una potencia estadística del 91% para demostrar una reducción de la mortalidad de un 25%. Se realizó una aleatorización estratificada por centro de procedencia asignando a los pacientes en dos grupos: prostatectomía radical u

observación clínica. Las características basales de los dos grupos del estudio fueron homogéneas, siendo la media de edad 67 años y la mediana del valor de PSA 7,8 ng/dl. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían un estadio T1c (detectado únicamente por PSA, no palpable).

13.022 pacientes fueron evaluados para entrar en el estudio, pero únicamente 5.023 cumplían los criterios de inclusión y 731 aceptaron participar. 364 se asignaron al grupo de prostatectomía radical operándose sólo 281. Por otra parte, 367 se asignaron al grupo de observación, de los cuales 75 tuvieron que someterse a tratamiento de rescate con cirugía o radioterapia. No se especifican los motivos por los que algunos pacientes no siguieron la intervención asignada por la aleatorización. Sin embargo, el análisis estadístico final se realizó según la intención de tratar.

Dentro cada grupo se establecieron 7 subgrupos de factores de riesgo: edad (menor o mayor de 65 años), raza, comorbilidad, autopercepción del estado basal, niveles de PSA (menor o mayor de 10), grado histológico

**Tabla 1:** Análisis por subgrupos de la mortalidad por cualquier causa entre el grupo de pacientes sometidos a prostatectomía radical y a observación clínica en el estudio PIVOT, adaptada de Wilt et al, 2012.

Subgrupo	Observación Clínica	Prostatectomía Radical	Hazard Ratio (95% IC)
	Nº de eventos/Nº total		
Total	183/367	171/364	0.88 (0.71-1.08)
PSA			
≤ 10	101/241	110/238	1.03 (0.79-1.35)
> 10	77/125	61/126	0.67 (0.48-0.94)*
Riesgo Tumoral			
Bajo	59/148	62/148	1.15 (0.80-1.66)
Intermedio	70/120	59/129	0.69 (0.49-0.98)*
Alto	49/80	42/77	0.74 (0.49-1.13)

\* Estadísticamente significativo

de Gleason (menor o mayor de 7; en una escala de 2 a 10, siendo 10 el tumor menos diferenciado) clasificación de Riesgo Tumoral de D'Amico (bajo, intermedio, alto; considera estadio tumoral, grado histológico y PSA).

Los autores consideran que las características basales de los pacientes que participaron en el estudio PIVOT son similares a los pacientes que declinaron participar en el proceso de aleatorización y también similares a aquellos que recibieron diagnóstico de cáncer de próstata sin cumplir criterios de inclusión.

La variable principal era la mortalidad por cualquier causa y fue similar en el grupo de prostatectomía (47%) y en el de observación clínica (49,9%) sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (Tabla 1). Esto podría suponer un beneficio absoluto de 2,9 muertes por cualquier causa evitadas por cada 100 pacientes tratados y un NNT (número de pacientes que necesitaríamos someter a prostatectomía para evitar una muerte por cualquier causa) de 35.

En el análisis de subgrupos (Tabla 1) no se observaron diferencias en la mortalidad en el grupo de prostatectomía en relación a la edad, raza, estado basal o comorbilidad. En pacientes prostatectomizados, con niveles de PSA>10 o tumor de riesgo intermedio se observó una disminución de la mortalidad general. Por otro lado, se observó una ligera

y no significativa reducción de la mortalidad tanto por múltiples causas como asociada a cáncer de próstata en el grupo sometido a observación en los subgrupos con niveles de PSA<10 y en el de tumores de bajo riesgo. Al ser un análisis de subgrupos, estos hallazgos plantean nuevas hipótesis pero no las confirman, ya que los resultados obtenidos podrían deberse al azar.

El estudio decidió utilizar como variable principal la mortalidad por cualquier causa debido al sesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento que existe en la actualidad en relación al cáncer de próstata con el aumento de los métodos de cribaje y diagnóstico y a las limitaciones del uso de la mortalidad asociada a cáncer de próstata como variable ya planteadas en otros trabajos previos, incluso con el uso de comités independientes y estandarizados. A pesar de ello se analizó como variable secundaria la mortalidad asociada al cáncer de próstata o a su tratamiento, obteniéndose resultados similares a los de mortalidad global o por cualquier causa.

Se analizaron además como variables secundarias la aparición de metástasis óseas y morbilidad perioperatoria. En el grupo de prostatectomizados aparecieron metástasis óseas en 17 pacientes (4.7%) mientras que en el grupo sometido a observación en 39 (10.6%) con hazard ratio de 0.40 (0.22-0.70; p<0.001), siendo este resultado estadísticamente significativo. Se produjeron mínimos cambios

**Tabla 2:** Análisis de aparición de incontinencia urinaria y disfunción eréctil, adaptada de Wilt et al, 2012.

Disfunción	Observación Clínica	Prostatectomía Radical	Valor de p
	Nº de eventos/Nº total (%)		
Incontinencia urinaria	18/284 (6.3)	49/287 (17.1)	<0,001
Disfunción eréctil	124/281 (44.1)	231/285 (81.1)	<0,001

en la incidencia acumulativa tras 8 años de seguimiento.

Durante los primeros 30 días tras la cirugía ocurrieron complicaciones perioperatorias en el 21.4% de los prostatectomizados siendo la más prevalente la infección de la herida quirúrgica. A los dos años, se observa una mayor notificación por los pacientes de incontinencia urinaria siendo el riesgo atribuible de 11 casos de incontinencia urinaria por cada 100 pacientes prostatectomizados. El NNH (número de pacientes operados para que aparezca un caso de incontinencia urinaria) sería de 10. Apareció además mayor frecuencia de disfunción eréctil en los pacientes asignados al grupo de prostatectomía, siendo el riesgo atribuible de 37 casos de disfunción eréctil por cada 100 pacientes prostatectomizados. El NNH (número de pacientes operados para que aparezca un caso de disfunción eréctil) sería 3. (Tabla 2).

El estudio concluye que no hay diferencias en mortalidad entre prostatectomía u observación en pacientes que cumplan los criterios de inclusión, por lo que en éstos no estaría indicado realizar la prostatectomía radical debido a la agresividad de esta operación y a la alta frecuencia de efectos adversos. Se debería tener en cuenta que menos de un 10% de los pacientes eran menores de 60 años, debido a su poca representación se debe prestar especial precaución en este colectivo a la hora de tomar decisiones clínicas en base a este ensayo.

Consideramos relevante que pacientes con tumores no palpables detectados mediante PSA constituyeran más de la mitad de la muestra y que las conclusiones de los subgrupos orienten hacia beneficios de la observación más marcados en pacientes con cifras bajas de PSA y riesgo bajo. Estos

datos plantean la hipótesis de disminución de la mortalidad en estos subgrupos con el manejo conservador, que debe ser analizada en ensayos clínicos futuros.

En cambio, en pacientes con PSA>10 parece estar más indicada la realización de prostatectomía según el análisis de subgrupos, pero de nuevo serían necesarios estudios adicionales para poder confirmar esta hipótesis.

Alberto SAN FRANCISCO RAMOS

Marta VIÑARÁS MOLINERO

## ¿Es útil la aspirina para prevenir el cáncer de colon?

Sergio Daniel SANCHEZ ROJAS

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Varios estudios apoyan el uso diario de aspirina para ayudar a prevenir la muerte por cáncer. Se han postulado diversos mecanismos, que forman parte de la cascada de señalización derivada de la acción de las prostaglandinas, inhibición del Inositol Kinasa 3 (PI3K), entre otros. Estos factores podrían intervenir tanto en el desarrollo del cáncer como en su propagación a distancia. Sin embargo, aún quedan dudas sobre la magnitud del beneficio potencial.

Un análisis publicado en *Lancet* en marzo de 2012, que combinó los resultados de 51 ensayos clínicos, con un total de 77.549 pacientes en los que se utilizaba aspirina diariamente para la prevención de eventos vasculares, con dosis de aspirina variables mayores o menores de 300 mg al día, encontró una reducción estimada del 37% en la mortalidad por cáncer entre los pacientes que usaron aspirina durante 5 años o más, (riesgo relativo de 0.63, IC95% = 0.49-0.82), y una reducción significativa en la incidencia de cáncer (324 vs 421 casos; OR 0.76, IC95% = 0.66-0.88,  $p=0.0003$ ). El tamaño de este análisis combinado era limitado, y dos ensayos aleatorizados de gran tamaño de aspirina cada tercer día no encontraron ningún efecto sobre la mortalidad por cáncer en general. El efecto de la aspirina en la prevención del cáncer y la mortalidad producida por éste parecía ser reducido en mujeres y no ser significativo en los tratamientos menores de 3 años.

Para aclarar qué dosis diaria de aspirina y durante cuánto tiempo podría reducir el riesgo de cáncer mortal, Jacobs et al, de la Sociedad Americana del Cáncer, analizaron datos de 100.139 participantes que no tenían cáncer al inicio del estudio, predominantemente de edad avanzada en el Cancer Prevention Study

II Nutrition Cohort que informaron el uso de aspirina en sus cuestionarios. Los participantes fueron seguidos hasta por 11 años. Los investigadores encontraron que el uso diario de aspirina se asoció con una mortalidad por cáncer ligeramente menor, a pesar de su uso diario, con un riesgo relativo de 0.92 (IC95% = 0.85-1.01), cuando se usó durante un período menor a 5 años, y un riesgo relativo de 0.92, (IC95% = 0.83-1.02) cuando se utilizó durante un período mayor a 5 años. Estas asociaciones fueron ligeramente mayores cuando se utilizó la información actualizada de los cuestionarios de seguimiento, con un RR de 0.84 (IC95% = 0.76-0.94) para un uso menor de 5 años, y un RR de 0.84 (IC95% = 0.75-0.95) para un uso mayor de 5 años. Estos resultados apoyan los encontrados en el estudio realizado anteriormente, aunque en una proporción menor. Los autores esperan que con estos y otros resultados se realicen estudios que observen muy cuidadosamente el uso diario de aspirina durante largos períodos de tiempo para entender con mayor claridad sus efectos sobre diversos tipos específicos de cáncer.

La reducción en la mortalidad por cáncer en general fue determinada por una disminución de aproximadamente el 40% de los cánceres del tracto gastrointestinal (esófago, estómago, y colorrectal) y una disminución de aproximadamente el 12% de los cánceres fuera del tracto gastrointestinal.

A pesar de que esta asociación entre el uso de la aspirina y la disminución de cáncer es alentadora, todavía es prematuro recomendar que la gente comience a tomar aspirina específicamente para prevenir el cáncer. Se deben tener en cuenta los riesgos que conlleva un uso diario de aspirina, aún a bajas dosis,

como sangrado gastrointestinal grave. Se debe hacer un balance entre los riesgos y los beneficios en cada paciente de manera individual, sobre todo cuando los beneficios son a largo plazo mientras que los riesgos no.

### Referencias:

1. Rothwell PM, Wilson M, Price JF, Belch JF, Meade TW, Mehta Z. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379:1591-601.
  2. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N Engl J Med* 2012; 317:1596-606.
  3. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379: 1602-12.
  4. Jacobs EC, Newton CC, Gapstur SM, Thun MJ. Daily aspirin use and cancer mortality in a large US cohort. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1208-17.
- *Adaptado de Medscape Medical News, 10 de agosto de 2012*

## Medicamentos genéricos versus medicamentos de marca: ¿pueden los pacientes verse afectados?

**ISABEL MORENO ARZA**

*Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.*

Clínicos y pacientes a menudo cuestionan la relativa seguridad y eficacia de los medicamentos genéricos frente a los productos farmacéuticos de marca. En los EE.UU. La Food and Drug Administration (FDA) y en Europa, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprueban un sustituto genérico si ha demostrado ser "idéntico o bioequivalente a un medicamento de marca en cuanto a presentación farmacéutica, seguridad, dosis, vía de administración, calidad, características de funcionamiento, e intención de uso" [1, 2]. Un fármaco es considerado bioequivalente si exhibe propiedades de biodisponibilidad (velocidad y grado de absorción) similares a las del producto con el que se compara [2, 3]. Las agencias reguladoras requieren que estas propiedades, en el fármaco genérico y en el de marca, estén comprendidas entre el 80% y 125% para un intervalo de confianza del 90% [2, 3, 4].

La FDA proporciona un sistema de codificación, llamado el Libro Naranja (Orange Book), para ayudar a los médicos a identificar (a efectos de sustitución) la equivalencia terapéutica de un producto, la cual es considerada como tal cuando

ésta es farmacéuticamente equivalente y cumple con la misma seguridad y mismos parámetros de eficacia [2,3]. Los productos farmacéuticos que la FDA considera terapéuticamente equivalentes reciben una calificación A (seguido de una letra que indica la forma de presentación); por el contrario, la clasificación B (seguido de una letra que indica la forma de presentación), determina que el fármaco no ha demostrado su equivalencia terapéutica. Sin embargo, también es importante tener en cuenta que los productos genéricos sólo se comparan con los productos de marca y no con genéricos de otros fabricantes.

Los medicamentos que presentan un estrecho índice terapéutico, tal como la levotiroxina y la warfarina, son de mayor preocupación, a pesar de que la FDA apruebe la equivalencia terapéutica entre la marca y los productos genéricos. En el caso de la tiroxina, existen varias formulaciones de tiroxina sintética (T4) y su bioequivalencia ha sido cuestionada. Así un estudio demostró que varias fórmulas genéricas eran equivalentes cuando se compararon con el producto de marca [5]. Sin embargo, cuando en 2004 la FDA aprobó la sustitución por genéricos de la levotiroxina,

varias organizaciones publicaron una declaración conjunta en la que recomendaban que los pacientes continuaran tomando la marca prescrita inicialmente, ya que los métodos utilizados para determinar la bioequivalencia no tuvieron en cuenta los niveles de T4 endógena [6]. Además, recomendaron que para los casos en los que los cambios de formulación estuvieran justificados, debería medirse a las 6 semanas de tratamiento la hormona estimulante tiroidea (TSH) en suero, teniendo en cuenta que incluso los más pequeños cambios en los niveles de TSH pueden causar efectos adversos [6].

Otro medicamento genérico de estrecho índice terapéutico cuya bioequivalencia se ha analizado es la warfarina. Un meta-análisis de 47 publicaciones revisadas por pares encontró que, de los estudios que compararon la warfarina genérica con su producto de marca, los resultados clínicos como el índice internacional normalizado (INR), los ajustes de dosis y los efectos adversos fueron similares [7]. Sin embargo, un análisis retrospectivo descubrió que el intercambio entre distintas formulaciones parecía estar asociado con un mayor riesgo de eventos trombóticos o de sangrado, en pacientes que usan la warfarina como tratamiento de la fibrilación auricular. Las limitaciones inherentes del análisis retrospectivo, incluyendo la exclusión del uso concomitante de medicamentos, ausencia de medidas de adherencia, y la frecuencia estandarizada de monitorización, pueden limitar la interpretación de los resultados positivos de este estudio [8]. Sin embargo, al considerar el cambio de un producto de marca a un genérico bioequivalente, o de un genérico a otro, se recomienda monitorizar cuidadosamente el INR de pacientes de alto riesgo.

Las agencias reguladoras determinan la equivalencia terapéutica de los genéricos, y muchos se consideran sustituibles por las versiones de marca. Sin embargo, es razonable tomar con precaución el cambio de productos farmacéuticos de estrecho índice terapéutico, particularmente cuando en la literatura se sugiere la modificación de los resultados clínicos, como en el caso de la levotiroxina y la warfarina. En el caso de la EMA se ha intentado tomar conciencia de este problema y se han endurecido las condiciones para las que estos fármacos demuestran ser bioequivalentes (se requiere una disminución del rango de aceptación de bioequivalencia del 80-125% al 90-111,11% para el intervalo de confianza del 90%) [2].

*Esta consulta ha sido adaptada de Medscape Pharmacists, publicada el 30 de abril de 2012. Respuesta de Jenny A. Van Amburgh PharmD. Decana Auxiliar de Asuntos Académicos y Profesor Clínico Asociado de la Facultad de Farmacia de la Universidad del Noreste, Director del Equipo de Farmacia Clínica y Director del Programa de Residencia, Harbor Health Services, Inc., Boston, Massachusetts.*

## Referencias

1. US Food and Drug Administration. Drugs. Generic drugs: questions and answers. <http://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/questionsanswers/ucm100100.htm> Accessed March 29, 2012.
2. EMA (European Medicines Agency). CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use). Guideline on the investigation of bioequivalence. London, 20 January 2010. Doc. Ref.: CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1
3. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Office of Pharmaceutical Science. Office of Generic Drugs. Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations. 32nd ed. 2012. <http://www.fda.gov/cder/orange/obannual.pdf> Accessed March 29, 2012.
4. Williams RL. Therapeutic equivalence of generic drugs -- response to National Association of Boards of Pharmacy. April 16, 2007. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm073224.htm> Accessed March 29, 2012.
5. Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG, et al. Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. *JAMA*. 1997; 277: 1205-13.
6. American Thyroid Association, Endocrine Society, American Association of Clinical Endocrinologists. Joint statement on the US Food and Drug Administration's decision regarding bioequivalence of levothyroxine sodium. *Thyroid*. 2004; 14: 486.
7. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2514-26.
8. Ghate SR, Biskupiak JE, Ye X, et al. Hemorrhagic and thrombotic events associated with generic substitution of warfarin in patients with atrial fibrillation: a retrospective analysis. *Ann Pharmacother*. 2011; 45: 701-12.
9. Henderson JD, Esham RH. Generic substitution: issues for problematic drugs. *South Med J* 2001; 8: 94:16-21.

## Orientaciones terapéuticas actuales en la diabetes mellitus tipo 2

M.C. Iglesias-Osma\*, J. Carretero y M.J. García-Barrado

*El tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2 puede resultar complejo, considerando que en su fisiopatología concurren diversos factores. El consenso internacional, alcanzado recientemente, promueve la aproximación terapéutica centrada en cada paciente diabético y destaca la importancia de las situaciones particulares. En esta revisión analizaremos los conceptos fundamentales de estas nuevas guías para el control glucémico, orientadas al diabético tipo 2. Haremos énfasis en aquellos aspectos farmacológicos que la medicina basada en la evidencia sugiere como más eficaces, con el fin de garantizar un uso racional del medicamento y mejorar la calidad de vida de estos enfermos.*

**M<sup>a</sup> Carmen Iglesias-Osma\***  
Especialista en Medicina Interna. Profesora Titular del Dpto. de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca.  
Campus Miguel de Unamuno. Av. Alfonso X El Sabio, s/n. Email: mcio@usal.es

**José Carretero González**  
Catedrático del Dpto. de Anatomía e Histología Humanas, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca.

**M<sup>a</sup> José García-Barrado**  
Profesora Titular del Dpto. de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca.

Todos los autores pertenecen al Laboratorio de Neuroendocrinología del Instituto de Neurociencias de Castilla y León (INCyL) y al Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca.

(\* Autor para correspondencia.

**Miembros de la CFT-SEF:**  
Dra. Ángela Alsasua, Dra. Encarnación Blanco, Dr. Jordi Camarasa, Dra. Esperanza del Pozo, Dra. Pilar D'Ocon, Dra. Clara C. Faura, Dr. José Antonio González Correa, Dra. M<sup>a</sup> Carmen Iglesias, Osma.  
**Coordinado por:** Dra. Clara C. Faura.

### Introducción

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia en la sociedad, y el 90% de los casos corresponden a la de tipo 2. Como consecuencia de la hiperglucemia crónica se produce disfunción endotelial y, dado que en estos pacientes se observan afecciones con alto riesgo cardiovascular (obesidad, dislipidemias, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, etc.), su morbi-mortalidad es elevada [1].

Los algoritmos de actuación terapéutica en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) formulados con anterioridad [2,3], han tenido una aplicación efímera y han sido abandonados, dados sus resultados decepcionantes ya que obviaban las diferencias particulares inherentes al tratamiento de cualquier enfermo [4].

A la vista de lo anterior, y según

se desprende del posicionamiento internacional alcanzado en 2012 conjuntamente por las sociedades americana y europea de diabetes [5,6], las nuevas directrices para tratar a los diabéticos tipo 2 están centradas en cada paciente de forma individualizada, y prescinden de protocolos estándar. Dada la importancia de este documento destacaremos sus premisas fundamentales, insistiendo en el tratamiento farmacológico y confiando que estas pautas de orientación terapéutica permitan optimizar los resultados en el paciente con DM2.

### Aproximación enfocada en cada paciente

El principio novedoso, que subyace en estas recomendaciones actualizadas, es que el diabético tipo 2 participe activamente en la toma de decisiones sobre su tratamiento. El objetivo es

**Las nuevas directrices para tratar a los diabéticos tipo 2 están centradas en cada paciente de forma individualizada, y prescinden de protocolos estándar**

**Se subrayan varias modificaciones en el estilo de vida (dieta saludable, reducción ponderal, incrementar el ejercicio físico)**

situarse en el contexto real de la vida diaria de cada enfermo, para lograr el éxito terapéutico mediante la adherencia e implicación del paciente, lo que a su vez se fundamenta en la medicina basada en la evidencia [7].

Las propuestas vigentes para el manejo de los pacientes con DM2 son menos taxativas que las previas, y amplían el margen de actuación, destacando las siguientes cuestiones sobre el tratamiento:

- Considerará las necesidades individuales del paciente, asumiendo sus preferencias y su conformidad con la terapia, a fin de garantizar la adhesión;
- Se valorarán las diferencias según la edad y progresión de la enfermedad;
- Tendrá en cuenta el papel fundamental de la educación en diabetes, que se desarrollará de forma personalizada o en grupo, y orientada al aprendizaje de: técnicas elementales de glucometría, intervenciones dietéticas y control del peso, programación de la actividad física, autocuidado y vigilancia de complicaciones metadiabéticas (micro y macrovasculares);
- Planificación individualizada del abordaje terapéutico, según los signos y síntomas específicos del paciente, comorbilidades asociadas, duración de la enfermedad, diferencias derivadas de la raza-etnia-género, así como de los estilos de vida propios.

## **Bases para el tratamiento antihiper glucemiante**

En la DM2 existe principalmente un defecto en el receptor periférico de la insulina que afecta a la señalización intracelular mediada por ella. La secreción de esta hormona se verá reducida por la disfunción progresiva de las células  $\beta$ -pancreáticas, debida a la glucotoxicidad y lipotoxicidad, facilitando así el deterioro del metabolismo intermediario [8-10]. De ahí que su tratamiento represente un reto, tanto para el paciente como para el personal sanitario, pues la adecuada compensación de la homeostasis glucídica exige diversas medidas capaces de evitar el desarrollo de afecciones cardiovasculares y de mejorar la calidad de vida de estos enfermos. Así, en las nuevas recomendaciones, se hace referencia a los siguientes aspectos:

## **Objetivos del control glucémico**

En cualquier paciente diabético conviene mantener cifras de hemoglobina glucosilada (HbA1c) que le alejen del riesgo cardiovascular y, paralelamente, le eviten hipoglucemias que deterioren su calidad de vida. Los resultados controvertidos de diversos estudios multicéntricos, que perseguían valores de HbA1c inferiores al 7% mediante algoritmos complejos, han propiciado que las nuevas orientaciones terapéuticas omitan deliberadamente el puntualizar cualquier cifra concreta para dicho parámetro metabólico, apoyándose en la necesidad de individualizar el tratamiento [11,12].

## **Opciones terapéuticas**

Se subrayan varias modificaciones en el estilo de vida (dieta saludable, reducción ponderal, incrementar el ejercicio físico)

**Tabla 1.- Fármacos para el Control Glucémico en Diabéticos tipo 2**

Grupo	Compuestos	Ventajas	Inconvenientes
<b>a) Agentes administrados por vía oral</b>			
Biguanidas	Metformina	Amplia experiencia, no hipoglucemias, reduce peso corporal, mejoría del perfil lipídico, disminuye morbimortalidad cardiovascular	Intolerancia gastrointestinal, riesgo de acidosis láctica, contraindicación si insuficiencia renal avanzada
Sulfonilureas	Glibenclamida, glicacida, gliclazida, glipizida, gliquidona	Amplia experiencia, bajo coste, reducción de complicaciones vasculares	Mayor riesgo de hipoglucemias, incremento ponderal, corta duración de la acción, varias interacciones medicamentosas
Meglitinidas	Nateglinida, repaglinida	Reducen hiperglucemia post-prandial, útiles si insuficiencia renal	Mayor frecuencia posológica (que eleva el coste), riesgo de hipoglucemias
Glitazonas	Pioglitazona	No hipoglucemias, mejoría del perfil lipídico ( $\uparrow$ HDLc, $\downarrow$ triglicéridos), efecto prolongado	Aumento de peso (por retención hidrosalina), riesgo de fracturas y cáncer de vejiga, coste elevado
Inhibidores de DPP-4	Alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina	No hipoglucemia	Precio elevado, riesgo de pancreatitis aguda, reacciones por hipersensibilidad
Inhibidores de alfa-Glucosidasas	Acarbosa, miglitol, voglibosa	Hipoglucemia infrecuente, reducen glucemia post-prandial, disminuyen el riesgo cardiovascular	Efectos adversos digestivos (diarrea, flatulencia), posología frecuente (que eleva el coste)
Secuestradores de Ácidos Biliares	Colesevelam	No hipoglucemia, $\downarrow$ LDLc	$\uparrow$ triglicéridos, estreñimiento, bloquea la absorción de vitaminas liposolubles, interacciones medicamentosas
Agonistas del Receptor D2 de Dopamina	Bromocriptina (Cicloset®, efecto rápido)	No hipoglucemia	Mareo, cuadros sincopales, dispepsia
<b>b) Agentes administrados por vía parenteral</b>			
Insulinas	Análogos basales de efecto prolongado (detemir, glargina), o análogos de efecto ultrarrápido (lispro, aspart, glulisina), insulina regular (rápida), NPH, mezclas de algunas de las anteriores	Eficacia comprobada, reduce el riesgo de complicaciones metadiabéticas (retinopatía, nefropatía, neuropatía)	Hipoglucemia, ganancia ponderal, entrenamiento necesario, obligatoriedad de las inyecciones
Agonistas del Receptor de GLP-1	Exenatida, lixisenatida, liraglutida	No hipoglucemia, reducción ponderal, disminución de la apoptosis de células $\beta$ -pancreáticas (que incrementa su masa y su función), protección neuro y cardiovascular	Dispepsia, riesgo de pancreatitis aguda o de neoplasias tiroideas
Agonistas del Receptor de amilina	Pramlintida	Disminuye la glucemia postprandial, reducción ponderal	Dispepsia, inyecciones frecuentes, posibilidad de hipoglucemias

DPP-4: dipeptidilpeptidasa-4; GLP-1: *glucagon like-peptide 1* (péptido de tipo 1 similar al glucagón); HDLc: *High-density lipoprotein cholesterol* (colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad); LDLc: *Low-density lipoprotein cholesterol* (colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad).

**Metformina se considera el fármaco óptimo, de primera línea, a menos que existan contraindicaciones para su empleo**

que, adaptadas a cada situación particular, deberán acompañarse de fármacos cuya eficacia antihiper glucemiante haya sido claramente constatada.

Las orientaciones actuales hacen mención expresa a diferentes grupos de medicamentos, enfatizando aquellas propiedades relacionadas con el mecanismo de acción, efectos fisiofarmacológicos, los beneficios y riesgos derivados de su administración (Tabla 1), así como el precio [5,6].

Al igual que en directrices anteriores, **metformina** se considera el fármaco óptimo, de primera línea, a menos que existan contraindicaciones para su empleo. Esta biguanida disminuye la producción hepática de glucosa y se ha mostrado eficaz en los diabéticos tipo 2 obesos, al tiempo que reduce HbA1c en torno al 1-2%.

Respecto a las **sulfonilureas**, al bloquear canales  $K_{ATP}$  en la célula  $\beta$  del islote pancreático, estimulan la secreción de insulina y logran reducir HbA1c en proporción similar a metformina. Son fármacos de administración habitual, gracias a la amplia experiencia con su uso, el bajo coste de los preparados disponibles, y la reducción en las complicaciones macro y microvasculares demostrada por el ensayo clínico *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). Sin embargo, los resultados del estudio multicéntrico *A Diabetes Outcome Progression Trial* (ADOPT), evidenciaron mayor incidencia de hipoglucemias y deterioro precoz de la función del islote pancreático con glibenclamida, por lo cual la utilidad de este preparado está cuestionada [13].

Las **meglitinidas** son fármacos insulín-secretagogos pues, al igual que las sulfonilureas, también cierran canales  $K_{ATP}$

y facilitan la secreción de insulina. Tienen un efecto postprandial inmediato, aunque reducen HbA1c de forma moderada. Al ser eliminadas por vía hepatobiliar, se pueden emplear en pacientes con insuficiencia renal, pero están contraindicadas en caso de disfunción hepática.

Las **tiazolidíndionas** (glitazonas), al activar al receptor nuclear  $PPAR\gamma$  aumentan la captación de glucosa en músculo y adipocito, y así reducen la resistencia periférica a la insulina. Estos efectos justifican que, a largo plazo, las glitazonas podrían preservar la función de la célula  $\beta$ -pancreática [14]. Hay que destacar que, en el mercado europeo, solamente persiste pioglitazona (dados los problemas observados con el resto de compuestos del grupo).

En estas nuevas guías se destaca el empleo de **medicamentos orientados al sistema de las incretinas**. Incluyen, básicamente, los fármacos incretín-miméticos, como los agonistas de receptores del péptido de tipo 1 similar al glucagón (*glucagon-like peptide 1*, GLP-1), y los potenciadores de incretinas endógenas, como los inhibidores de dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). Ambos grupos farmacológicos mejoran la homeostasis de la glucosa, pues aumentan la secreción de insulina y disminuyen los niveles de glucagón, sin producir hipoglucemia. Aunque reducen de forma discreta HbA1c (cifras inferiores a 0,5-0,9%), los agonistas del receptor de GLP-1 inhiben directamente la apoptosis de las células  $\beta$  del islote pancreático, lo que deriva en el mantenimiento de esta población celular y favorece la actividad secretora. Esto también podrían lograrlo, indirectamente, los inhibidores de DPP-4, al facilitar y prolongar los efectos del GLP-

*En estas nuevas guías se destaca el empleo de medicamentos orientados al sistema de las incretinas, dadas sus acciones pleiotrópicas*

1 endógeno.

Las acciones pleiotrópicas de los fármacos con efecto incretina se ejercen a nivel sistémico (en el sistema nervioso central y periférico, tracto gastrointestinal, sistema cardiovascular, hueso, sistema inmunológico, etc.), lo que podría explicar algunos de sus efectos beneficiosos (modulación del apetito, reducción de peso, neuropreservación, protección cardiovascular). No obstante, los efectos pleiotrópicos también podrían justificar algunos de sus inconvenientes (trastornos gastrointestinales, pancreatitis, hiperplasia de células C del tiroides).

En las nuevas directrices para el tratamiento de los diabéticos tipo 2 se hace referencia marginal a otros grupos farmacológicos, de uso infrecuente. Entre ellos, los **inhibidores de alfa-glucosidasas intestinales**, que inhiben al enzima en la mucosa intestinal y retrasan la absorción de hidratos de carbono, por lo que reducen la glucemia postprandial. Algunos países emplean los **agonistas del receptor de amilina**, como pramlintida, que actúa de forma similar a los incretín-miméticos. Solamente en Estados Unidos se ha autorizado para DM2 determinados fármacos que están indicados en otros procesos patológicos, si bien se desconoce el mecanismo exacto por el cual estos compuestos consiguen el control glucémico; tal es el caso de los **secuestradores de ácidos biliares**, como el colesevelam, y de los **agonistas de receptores dopaminérgicos**, concretamente bromocriptina en una formulación de efecto inmediato.

La administración de **insulina** exógena reduce de forma significativa los valores de HbA1c (en proporción del 1-2,5%), bien sea

con los análogos de acción ultrarrápida, la insulina rápida convencional, las de efecto prolongado (como los análogos basales o la de tipo NPH), o con las mezclas de cualquiera de las anteriores. Los diversos tipos de insulina disponibles realizan las acciones propias de la hormona endógena, por lo que aumentan la captación periférica de glucosa y reducen su producción hepática. Entre otras ventajas debemos destacar que su eficacia es ilimitada (al menos, teóricamente), y ha demostrado que disminuye el riesgo de afecciones microvasculares en el diabético tipo 2, según se recoge en destacados estudios multicéntricos como el UKPDS o el reciente *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) [15,16]. A pesar de sus reconocidos beneficios, el uso de insulina también se ha asociado a determinados inconvenientes, como se indica en la *tabla 1*.

### Estrategias para su aplicación

Estas nuevas guías parten de la implicación del paciente para modificar sus hábitos y su estilo de vida. En los diabéticos tipo 2 obesos es primordial mantener una dieta hipocalórica, con restricción de los hidratos de carbono, así como un programa de ejercicio físico aeróbico adaptado a la situación y estado cardiovascular particular. Aun así, la cirugía bariátrica puede ser una opción razonable en algunos casos concretos.

Si la monoterapia farmacológica (preferiblemente con metformina) resulta ineficaz para el control de la glucemia, también se propone la terapia de combinación, añadiendo 1 ó 2 preparados orales o inyectables, con el fin de minimizar los efectos adversos en la medida de lo posible. En última instancia, algunos

**La administración de insulina exógena ha demostrado que reduce las complicaciones microvasculares en la DM2**

diabéticos tipo 2 requerirán terapia con insulina, de ahí que se indiquen los distintos regímenes con la hormona, sola o en combinación con otros fármacos, para lograr los objetivos metabólicos pactados con el paciente [17].

La propuesta concluye con una exhortación a profundizar en la investigación de otros preparados hipoglucemiantes que aúnen una calidad y eficacia superior a los actuales, y que eviten complicaciones, garanticen el control glucémico y mejoren la calidad de vida. Aunque en estas directrices no aparecen medicamentos ya comercializados en Europa, como los inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa (dapagliflocina y otros inhibidores SGLT2), u otros compuestos prometedores que se encuentran en fases iniciales del ensayo clínico (activadores de la glucocinasa, antagonistas del receptor de glucagón, sirtuinas, etc.) [18], en el futuro es probable que se contemple el uso de dichos fármacos para el tratamiento de los pacientes con DM2. En este sentido, las guías apuntan al empleo de datos clínicos sobre farmacogenómica que, a través del

fenotipo y las características específicas del paciente y su enfermedad, permitirán orientar hacia opciones medicamentosas innovadoras.

### Resumen

En las nuevas orientaciones se insiste en varios aspectos (*tabla 2*), destacando la necesidad de individualizar el tratamiento del diabético tipo 2. Evidentemente, la participación del paciente en la toma de decisiones permitirá su adhesión y el cumplimiento de la terapia pautaada. Los objetivos de control glucémico se fijarán para cada caso particular, y su consecución será posible mediante estilos de vida saludables y una prescripción racional de los medicamentos a emplear, todo ello con el fin de alcanzar los mejores resultados para los pacientes con diabetes tipo 2.

Tabla 2.- Puntos Clave en las Nuevas Directrices para el Tratamiento de DM2

- Individualizar los objetivos de control glucémico y la terapia antihiper glucemiante.
- La dieta, el ejercicio físico y la educación diabetológica deben ser el fundamento del programa de tratamiento.
- Emplear metformina como fármaco óptimo (de primera línea en los pacientes que asocian obesidad), a menos que esté contraindicado.
- Tras la biguanida, añadir 1 ó 2 agentes orales o inyectables (doble o triple terapia), para minimizar los efectos adversos.
- Finalmente, administrar insulina (sola o asociada a otros medicamentos), para mantener el control de la glucemia.
- Conseguir, de forma prioritaria, la reducción del riesgo cardiovascular en el enfermo.
- En los diabéticos obesos, se pautará una dieta hipocalórica y se promoverán otras medidas terapéuticas eficaces para reducir el sobrepeso (ejercicio físico, incretín-miméticos, cirugía bariátrica).
- A ser posible, todas las decisiones terapéuticas deberán involucrar al paciente y estarán enfocadas según sus preferencias, necesidades y costumbres.

## REFERENCIAS

- Orozco-Beltran, D.; Gil-Guillen, V. F.; Quirce, F.; Navarro-Perez, J.; Pineda, M.; Gomez-de-la-Camara, A.; Pita, S.; Diez-Espino, J.; Mateos, J.; Merino, J.; Serrano-Rios, M.: Control of diabetes and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care. The gap between guidelines and reality in Spain. *International Journal of Clinical Practice*, 2007; 61: 909-915.
- Nathan, D. M.; Buse, J. B.; Davidson, M. B.; Heine, R. J.; Holman, R. R.; Sherwin, R.; Zinman, B.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2006; 29: 1963-1972.
- Nathan, D. M.; Buse, J. B.; Davidson, M. B.; Ferrannini, E.; Holman, R. R.; Sherwin, R.; Zinman, B.: Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 2009; 52: 17-30.
- Schernthaner, G.; Barnett, A. H.; Betteridge, D. J.; Carmena, R.; Ceriello, A.; Charbonnel, B.; Hanefeld, M.; Lehmann, R.; Malecki, M. T.; Nesto, R.; Pirags, V.; Scheen, A.; Seufert, J.; Sjoholm, A.; Tsatsoulis, A.; DeFronzo, R.: Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia*, 2010; 53: 1258-1269.
- 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.
- 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 hyperglycemia 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). *Diabetes Care*, 2012; 35: 1364-1379.
- Bailey, C. J.; Kodack, M.: Patient adherence to medication requirements for therapy of type 2 diabetes. *International Journal of Clinical Practice*, 2011; 65: 314-322.
- DeFronzo, R. A.: Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*, 2010; 53: 1270-1287.
- Poitout, V.; Robertson, R. P.: Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocrine Reviews*, 2008; 29: 351-366.
- Wajchenberg, B. L.: Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocrine Reviews*, 2007; 28: 187-218.
- Cefalu, W. T.: American Diabetes Association-European Association for the Study of Diabetes Position Statement: Due diligence was conducted. *Diabetes Care*, 2012; 35: 1201-1203.
- Ismail-Beigi, F.; Moghissi, E.; Tiktin, M.; Hirsch, I. B.; Inzucchi, S. E.; Genuth, S.: Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Annals of Internal Medicine*, 2011; 154: 554-559.
- Kahn, S. E.; Haffner, S. M.; Heise, M. A.; Herman, W. H.; Holman, R. R.; Jones, N. P.; Kravitz, B. G.; Lachin, J. M.; O'Neill, M. C.; Zinman, B.; Viberti, G.: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England Journal of Medicine*, 2006; 355: 2427-2443.
- Kahn, S. E.; Lachin, J. M.; Zinman, B.; Haffner, S. M.; Aftring, R. P.; Paul, G.; Kravitz, B. G.; Herman, W. H.; Viberti, G.; Holman, R. R.: Effects of rosiglitazone, glyburide, and metformin on beta-cell function and insulin sensitivity in ADOPT. *Diabetes*, 2011; 60: 1552-1560.
- Bennett, W. L.; Maruthur, N. M.; Singh, S.; Segal, J. B.; Wilson, L. M.; Chatterjee, R.; Marinopoulos, S. S.; Puhon, M. A.; Ranasinghe, P.; Block, L.; Nicholson, W. K.; Hutfless, S.; Bass, E. B.; Bolen, S.: Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Annals of Internal Medicine*, 2011; 154: 602-613.
- Bolen, S.; Feldman, L.; Vassy, J.; Wilson, L.; Yeh, H. C.; Marinopoulos, S.; Wiley, C.; Selvin, E.; Wilson, R.; Bass, E. B.; Brancati, F. L.: Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*, 2007; 147: 386-399.
- Day, C.: ADA-EASD diabetes guidance: individualised treatment of hyperglycaemia. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 2012; 12: 146-151.
- Piya, M. K.; Tahrani, A. A.; Barnett, A. H.: Emerging Treatment Options for Type 2 Diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2010.

## RECEPTOR DE EFRINA 4 (EPHA4), UN NUEVO GEN QUE INFLUYE EN LA SUPERVIVENCIA EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

Un equipo de investigadores del VIB de Lovaina (Bélgica) ha descubierto recientemente un gen que regula la progresión de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), una enfermedad neurodegenerativa mortal y de rápido desarrollo. Han observado que cuando el receptor de efrina 4 (EphA4) está mutado o ausente, se produce un retraso en la aparición de la enfermedad y una ralentización de su progreso en modelos animales. Los científicos, dirigidos por el Dr. Wim Robberecht, encontraron también a dos enfermos de ELA con una mutación en el gen EphA4 que tras siete años de la aparición de los síntomas aún vivían, mucho tiempo para lo normal en esta enfermedad. Los hallazgos fueron publicados el 26 de agosto en *Nature Medicine* en su edición electrónica.

Éste es un estudio pionero que demuestra que la expresión del EphA4 en las neuronas motoras es un factor importante en modelos animales de ELA y, fundamentalmente, que la expresión disminuida del EphA4 se correlaciona con una enfermedad menos grave en los humanos.

Como receptor tirosina cinasa que es, el EphA4 media señales que repelen los axones durante el desarrollo cerebral. También se expresa en el cerebro adulto, en el que parece que regula la arquitectura sináptica y la plasticidad. Se conoce que a su vez el EphA4 modula el citoesqueleto de actina que controla los conos de crecimiento neuronal.

El EphA4 se presentó como el principal hallazgo que los autores habían hecho durante un cribado de modificadores genéticos implicados en la degeneración de neuronas motoras. Ellos se propusieron investigar la variabilidad en la edad de inicio y en la velocidad de progresión de la ELA. Algunas personas sucumben a esta enfermedad en su treintena, mientras que otras permanecen sanas después de los ochenta antes de mostrar los síntomas; la esperanza de vida oscila desde unos pocos meses a más de 20 años tras la aparición de la enfermedad. Incluso en familias con la misma mutación, existe una gran variabilidad.

En primer lugar, los investigadores utilizaron un pez cebra modelo de ELA basado

en la expresión de la superóxido dismutasa 1 humana mutante (SOD1m). Ésta acorta y promueve el exceso de ramificación de los axones de las neuronas motoras en estos animales. Los investigadores cribaron 303 oligonucleótidos antisentido diferentes que bloquean la traducción de sus genes diana, y seleccionaron cinco candidatos. El gen Rtk2 del pescado, que corresponde al EphA4 humano, fue el más interesante y observaron que apagando el Rtk2, o el relacionado Rtk1, a través de los nucleótidos antisentido o mediante compuestos químicos que bloquean los receptores de efrinas, rescataban a los peces SOD1m de la patología axonal.

Para estudiar si el mismo enfoque funcionaría en los mamíferos, cruzaron ratones SOD1m con animales que habían perdido una copia del gen del receptor de efrina. En los animales SOD1m/EphA4 heterocigotos, la reducción del 50 % en la expresión del EphA4 prolongaba la supervivencia aproximadamente dos semanas en comparación con los ratones control SOD1m, aunque la edad de inicio de los síntomas fue la misma. Los transgénicos SOD1m/EphA4 heterocigotos también poseían más neuronas motoras y uniones neuromusculares más sanas respecto a las que presentaban sus homólogos SOD1m.

La conclusión que extrajeron los autores de los resultados obtenidos en los experimentos realizados en los modelos animales fue que cuanto menos EphA4 se expresó, mejor. Los estudios en humanos revelaron lo mismo. Los científicos analizaron los niveles de ARNm del EphA4 en muestras de sangre de 158 personas con ELA, y observaron que cuanto menos EphA4 tenían los enfermos, más tarde desarrollaban la enfermedad y más tiempo sobrevivían con ella.

¿Cómo se explica la variabilidad en los niveles del EphA4 en la población humana? Los estudios de asociación genómica no revelaron ninguna variante cercana al EphA4 que se relacionara con la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, un colaborador de estos autores secuenció el EphA4 en personas con ELA y se encontró con dos nuevas variantes: un codón de parada en el lugar de la arginina 514 y una sustitución de glutamina por una arginina en la posición 571. Así, un hombre con el truncamiento vivió hasta siete años tras el comienzo de los síntomas y otro con una mutación sin sentido ha sobrevivido 12 años después del diagnóstico, y aún vive. Sin embargo, normal-

mente la ELA sigue su curso en dos o tres años. Así, estos datos sugieren que el receptor es una diana atractiva para la intervención farmacológica.

En un futuro cercano, Robberecht y sus colaboradores investigarán el mecanismo por el cual el EphA4 intensifica la ELA. El estudio actual sugiere que las neuronas con una mayor expresión de estos receptores son propensas a una mayor degeneración. Los autores utilizaron microdissección por captura láser para aislar neuronas motoras espinales individuales de ratones y medir el ARNm del EphA4. Descubrieron que las neuronas de mayor tamaño, que son más vulnerables a la ELA, producen más EphA4 que las de menor tamaño, que son neuronas resistentes. La relación entre el EphA4 y la susceptibilidad a la enfermedad también puede ser cierta en otras enfermedades neurodegenerativas, como sugieren los autores. Ellos encontraron que el bloqueo del EphA4 en peces que expresan la TDP-43 mutante, otro gen relacionado con la ELA, o el gen de la atrofia muscular espinal SMN1, también les rescató de la patología axonal.

Juan Alberto Arranz Tagarro  
Instituto Teófilo Hernando (ITH)  
Departamento de Farmacología y Terapéutica  
Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

#### LA FDA APRUEBA EL PRIMER CONJUGADO ANTICUERPO-FÁRMACO PARA EL CÁNCER DE MAMA HER2+

El cáncer de mama es el más común entre las mujeres. En el Mundo, se diagnostican cada año 1,4 millones de nuevos casos de cáncer de mama y cerca de 450000 mujeres mueren anualmente debido a esta patología. Entre los cánceres de mama, se distingue el HER2+, debido a su agresividad, el cual se caracteriza porque las células cancerosas sobreexpresan en la superficie de su membrana el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2+ es su acrónimo inglés).

La FDA acaba de aprobar Kadcycla (también conocido como trastuzumab emtasina o T-DM1) para el tratamiento del cáncer de mama HER2+ o para el cáncer de mama metastásico en personas que ya han recibido Herceptina (trastuzumab) y un taxano como quimioterapia. Este fármaco ha sido desarrollado por Roche, en colaboración con Genentech y es el tercer fármaco que Roche ha descubierto para este tipo de cánceres. Roche, además, está estudiando ocho conjugados anticuerpo-fármaco (están ensayándose en fases I o II).

Como se aprecia en la figura 1, Kadcycla es un conjugado anticuerpo-fármaco, pues en la misma molé-

cula se combina un anticuerpo monoclonal dirigido a HER2+ (el trastuzumab, ya efectivo) y un agente citostático (el DM1). De esta manera, el agente citostático es liberado de manera muy selectiva a las células cancerosas que sobreexpresan HER2+.

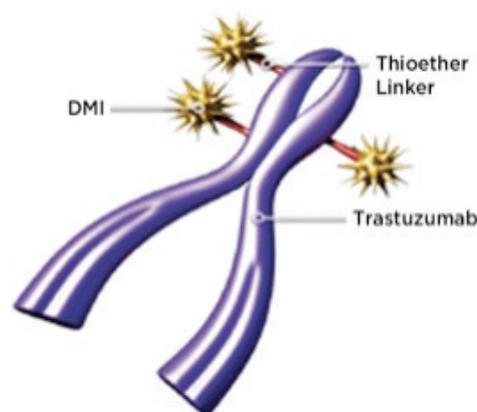


Figura 1.- Esquema representativo de Kadcycla

La aprobación de Kadcycla se basa en los resultados obtenidos en un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, abierto y aleatorizado, al compararlo con lapatinib (un inhibidor de las proteínas tirosín-kinasas) en combinación con Xeloda (capecitabina, un citostático). Kadcycla se mostró igual de seguro (no aparecieron nuevos efectos adversos), pero más eficaz: aumentó 5,8 meses la supervivencia, sin empeorar la enfermedad y redujo un 32 % el riesgo de muerte.

La aprobación de Kadcycla no solo es positiva por ser una nueva y mejor terapia para el cáncer de mama, sino que también lo es porque se trata del primer conjugado anticuerpo-fármaco que se ha llevado a la clínica, siendo, pues, una nueva puerta terapéutica abierta.

Ana José Moreno  
Instituto Teófilo Hernando (ITH)  
Departamento de Farmacología y Terapéutica  
Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

#### FLUCELVAX®: PRIMERA VACUNA PRODUCIDA EN CULTIVO CELULAR FRENTE A LA GRIPE ESTACIONAL

Novartis anunció el 20 de noviembre de 2012 que la Agencia de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA) aprobó el uso del Flucelvax®, una vacuna inactiva trivalente contra el virus de la gripe que presenta como novedad ser la primera obtenida en cultivo celular. Su uso será destinado a personas mayores de 18 años.

La gripe es una enfermedad altamente contagiosa y potencialmente mortal de las vías respiratorias que se propaga fácilmente desde los individuos infectados a través de gotas en aerosol cargadas de virus procedentes de las secreciones nasal y bronquial o saliva, que son emitidas con la tos, los estornudos o simplemente al hablar. De hecho, en España, la gripe causó 50 muertes de un total de 609 personas hospitalizadas en la temporada 2011-2012. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan que todas las personas de 6 meses de edad en adelante se vacunen cada año contra la gripe estacional.

Flucelvax® utiliza la tecnología de producción en cultivo celular a gran escala, un método de obtención alternativo a los tradicionales a base de producción en huevos. Para ello se utiliza una línea bien caracterizada de células de mamífero, en este caso una línea celular del epitelio de riñón canino Madin-Darby (MDCK), en lugar de huevos de gallina para crecer las cepas de los virus. Además, la producción tiene lugar en un entorno cerrado, estéril y controlado, lo que reduce significativamente el riesgo de posibles impurezas. Esta vacuna no contiene conservantes, como el timerosal, ni antibióticos.

La tecnología de los cultivos celulares permite una respuesta rápida a las necesidades urgentes de salud pública, como por ejemplo una pandemia, en cuestión de semanas. La producción tradicional de la vacuna depende de una gran cantidad de huevos de gallina fertilizados para crecer las cepas de los virus y requiere de muchos meses de organización de los suministros de huevos, la incubación del virus y la producción real antes de que la vacuna se distribuya a los médicos y las farmacias. La tecnología del cultivo celular se utiliza con éxito para la fabricación de otras vacunas, incluyendo las que se distribuyeron durante la pandemia de gripe H1N1, así como las vacunas para la poliomielitis, la rubeola y la hepatitis A.

La base para la aprobación de la vacuna incluyó los datos obtenidos en los ensayos clínicos en los que se observó que el Flucelvax® se tolera bien, presentando una eficacia del 83.8 % frente a cepas antigénicamente ajustadas en comparación con el placebo. Se realizó un ensayo clínico multinacional, aleatorizado y doble ciego controlado con placebo para evaluar la eficacia clínica y la seguridad de la vacuna durante la temporada de gripe 2007-2008 en adultos de 18 a 49 años en los EE.UU., Finlandia y Polonia. Así, un total de 11.404 sujetos recibieron el Flucelvax® (N = 3828), la vacuna para la gripe estacional Agriflu® (N = 3676) o el placebo (N = 3900) en una proporción 1:1:1. En otro estudio aparte realizado con adultos mayores de 65 años, el Flucelvax® demostró después de la vacunación una inmunogenicidad comparable al Agriflu® para las tres cepas. Los ensayos clínicos también revelan que el Flucelvax® es seguro y eficaz para el uso en personas mayores de 18 años. Las reacciones generales a la vacuna fueron las

típicas que se observan con las actuales, siendo las más comunes enrojecimiento y dolor en la zona del pinchazo, dolores de cabeza y cansancio.

“La aprobación del Flucelvax® es un hito importante para nuestra empresa y trae una vacuna innovadora”, dijo Andrin Oswald, director de la División de Vacunas y Diagnósticos de Novartis, quien también comentó que “la moderna tecnología del cultivo celular se convertirá probablemente en el nuevo estándar para la producción de vacunas contra la gripe y estamos orgullosos de liderar el camino”.

William Schaffner, Profesor de Medicina y Director del Departamento de Medicina Preventiva de la Universidad de Vanderbilt (EE.UU), dijo que “la disponibilidad de una vacuna en cultivo celular es un paso importante para asegurar nuestra preparación para la gripe estacional, así como frente a una posible pandemia”. También apostilló que “la vacunación antigripal anual es una importante medida de salud pública que ayuda a proteger cada año a miles de personas de la enfermedad y la muerte.”

Juan Alberto Arranz Tagarro  
Instituto Teófilo Hernando (ITH)  
Departamento de Farmacología y Terapéutica  
Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

## PRUEBAN CON ÉXITO UNA NUEVA TERAPIA PARA INFARTO DE MIOCARDIO BASADA EN COMPONENTES DE LA MATRIZ EXTRACELULAR

Las enfermedades cardiovasculares son un problema sin resolver en el mundo occidental, siendo responsables de 1 de cada 3 muertes al año en EE.UU. Debido a su limitada capacidad autorregenerativa, el tejido cardíaco no se repara tras un infarto y el remodelado cicatricial que sufre (fase inflamatoria inicial seguida de una deposición de colágeno y activación de metaloproteinasas) no es capaz de recuperar las funciones y capacidades del tejido previas al daño sufrido. El único tratamiento capaz de restituir las funciones de un corazón infartado es el trasplante de corazón. Lógicamente condicionado por la disponibilidad de donantes compatibles y con el inconveniente de ser un tratamiento muy invasivo y con muchos riesgos asociados, esta terapia es potencialmente mejorable.

La cardiomioplastia celular es una alternativa al trasplante en la que se utilizan células madres obtenidas del mismo paciente con el objetivo de una diferenciación exitosa de estos progenitores en cardiomiocitos diferenciados. Este abordaje presenta serias limitaciones debido a la poca supervivencia y retención de las células allí implantadas quizás debido al ambiente hostil que se encuentran las células cuando se depositan en el sitio de la lesión.

El objetivo del grupo de trabajo de la doctora Karen Christman (Departamento de Bioingeniería de la Universidad de California, San Diego) era evaluar el uso de un hidrogel inyectable para el tratamiento del infarto de miocardio. Este biomaterial construido a base de ventrículos de cerdo descelularizados se solubiliza y es inyectado en el corazón infartado percutáneamente vía catéter (procedimiento sin anestesia y mínimamente invasivo) y allí depositado gelifica. Es un andamiaje que recrea el medio extracelular fisiológico cardíaco y recrea un microambiente permisivo para la invasión de progenitores celulares endógenos acelerando el remodelado y regeneración del tejido.

Esta novedosa terapia fue probada en ratas y el material mostró buena biocompatibilidad y no produjo arritmias. Este resultado alienta a los autores a elevar el estudio a fases clínicas e intentar poner este descubrimiento al alcance de cientos de miles de personas que sufren un infarto cada año (casi 800.000 en EE.UU./año).

Marcos Maroto Pérez  
Instituto Teófilo Hernando (ITH)  
Departamento de Farmacología y Terapéutica  
Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

## NUEVAS PERSPECTIVAS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

El cáncer colorrectal es el tumor maligno que procede de las células de la mucosa del intestino grueso y de sus glándulas. La mayoría de los casos se registran entre los 65 y los 75 años, aunque también aparecen a edades tempranas debido a una predisposición genética. Su incidencia va en aumento, sobre todo en los países occidentales y desarrollados. En el mundo, es la tercera causa más frecuente de neoplasia con una incidencia de 1.230.000 nuevos casos/año. La tasa de mortalidad alcanza a casi la mitad de la incidencia global. El porcentaje de supervivencia a 5 años depende mucho del estadio de la enfermedad (desde un 74% en pacientes en estadio I hasta un 6% en estadio IV o metastásico).

Hasta hace unos pocos meses, disponíamos de 7 fármacos activos y aprobados para pacientes con cáncer colorrectal metastásico que se usan solos o en combinación con otros medicamentos: 5-fluorouracilo, capecitabina, irinotecán, oxaliplatino, bevacizumab, cetuximab y panitumumab. Los mecanismos de acción de estos fármacos incluyen actividad antimetabolito (5-FU y capecitabina), inhibición específica de ADN topoisomerasa I (irinotecán), agentes alquilantes (oxaliplatino) y anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento endotelial vascular (bevacizumab) y contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (cetuximab y panitumumab). Recientemente, se han incorporado al arsenal terapéutico dos nuevos fármacos dirigidos a diferentes dianas terapéuticas: ziv-aflibercept

(Zaltrap®) y regorafenib (Stivarga®).

Zaltrap® (desarrollado por Sanofi-Aventis y Regeneron Pharmaceuticals) fue aprobado el pasado mes de febrero por la Comisión Europea como tratamiento de segunda línea para casos de cáncer colorrectal metastásico resistente a regímenes que incluyesen oxaliplatino. En base a los resultados del ensayo clínico fase III (VELOUR), el ziv-aflibercept administrado por infusión intravenosa en combinación con el régimen FOLFIRI (irinotecan/5-fluorouracilo/ácido fólico), en comparación con FOLFIRI más placebo, mejoraría las medianas de supervivencia global de los pacientes de 12,06 a 13,50 meses. También mejoró significativamente la supervivencia sin enfermedad, con una mediana de 4,67 frente a 6,90 meses. Los efectos secundarios de mayor gravedad fueron hemorragias, perforación intestinal y cicatrización de heridas comprometida.

El ziv-aflibercept es una proteína de fusión recombinante que actúa como un receptor soluble que se une al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), VEGF-B y factor de crecimiento placentario (PlGF), todos ellos relacionados con la angiogénesis.

Stivarga® (desarrollado por Bayer HealthCare y Onyx Pharmaceuticals) fue aprobado por la FDA en septiembre de 2012 para aquellos pacientes refractarios a otros tratamientos previos (quimioterapia de tercera línea), y su inclusión en la Unión Europea está siendo tramitada en la actualidad. Su inocuidad y eficacia se evaluó en el ensayo clínico fase III CORRECT que, al igual que VELAUR para Zaltrap®, fue un estudio multicéntrico, randomizado, controlado por placebo, doble ciego e internacional. 760 pacientes fueron aleatorizados para recibir Stivarga® vía oral o placebo más el mejor cuidado de apoyo.

Los pacientes tratados con el fármaco presentaron una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia global (6,4 vs 5 meses) y de la supervivencia sin progresión de la enfermedad (2 vs 1,7 meses). Cabe resaltar que un 59% de los pacientes presentaban mutaciones en el gen KRAS, que es un importante biomarcador que puede ser predictor de la respuesta a un tratamiento ya que muchas de las terapias hasta ahora disponibles (por ejemplo panitumumab y cetuximab) sólo eran eficaces en pacientes sin mutaciones en KRAS y aproximadamente un 40% de los pacientes poseen dichas mutaciones. Los efectos adversos más graves observados fueron hepatotoxicidad, hemorragia y perforación intestinal.

Regorafenib es una proteína inhibidora de múltiples kinasas involucradas en la angiogénesis, oncogénesis y microambiente del tumor (VEGF, VEGFR 1-3, KIT, RET, PDGFR y FGFR).

Gracias al fruto de numerosos años de investigaciones e inversiones vamos consiguiendo terapias inno-

vadoras y enriqueciendo el abanico de fármacos para combatir esta enfermedad. Stivarga® y Zaltrap® dan un atisbo de esperanza para aquellos pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les agotan las opciones con los tratamientos convencionales.

Rocío Lajarín Cuesta  
Instituto Teófilo Hernando (ITH)  
Departamento de Farmacología y Terapéutica  
Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

### LA FDA APRUEBA SKYLA™, EL NUEVO ANTICONCEPTIVO DE LARGA DURACIÓN DE BAYER

Bayer HealthCare comunicó el 10 de enero de 2013 que Skyla™, su nuevo sistema de liberación intrauterina de bajas dosis de levonorgestrel, fue aprobado por la Agencia Norteamericana para la Regulación de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA). Este nuevo anticonceptivo se sitúa en el útero y asegura una efectividad en la prevención del embarazo hasta de 3 años.

“La aprobación de Skyla en los EE.UU. pone de relieve el continuo compromiso de Bayer para impulsar la innovación y la autonomía de las mujeres con una gran variedad de opciones de control de la natalidad para las diferentes etapas reproductivas de sus vidas”, comentó el médico Kemal Malik, miembro del Comité Ejecutivo de Bayer Healthcare y jefe de Desarrollo Global. Remarca: “Estamos encantados de poder ofrecer a las mujeres que buscan la anticoncepción una opción nueva y eficaz para que puedan considerarla junto con sus ginecólogos.”

Skyla consiste en un dispositivo pequeño y flexible con forma de T que contiene 13.5 mg de una hormona progestina llamada levonorgestrel. El tamaño del cuerpo con forma de T de Skyla es de 28 x 30 mm, siendo el diámetro exterior del tubo de colocación de 3.8 mm. Debido a que la liberación de levonorgestrel se produce de forma lenta en el útero, solo pequeñas cantidades de esta hormona alcanzan el torrente sanguíneo. En los primeros 3 a 6 meses de uso de Skyla, las mujeres pueden experimentar períodos irregulares y un incremento en los días de sangrado, pudiendo sufrir sangrados intensos en estos primeros meses. El uso normal de Skyla disminuye estas irregularidades, aunque hay una pequeña posibilidad de que los períodos desaparezcan completamente. Skyla puede ser colocado por un ginecólogo en una única consulta y, aunque está pensado para un uso de larga duración de hasta 3 años, puede ser retirado en cualquier momento, siendo posible el embarazo inmediatamente después de la retirada del dispositivo.

“Investigaciones demuestran que casi el 50% de los

embarazos en los EE.UU. no son planeados, dato que hace hincapié en la necesidad de una mayor educación y acceso a métodos anticonceptivos eficaces”, dijo Anita L. Nelson, Médico y Profesora de obstetricia y ginecología en el Harbor-UCLA Medical Center de Torrance, California. Añade: “Skyla ofrece más del 99% de efectividad en la prevención del embarazo y puede ser apropiado para las mujeres que desean un método anticonceptivo que no tengan que tomar diariamente. Además, Skyla puede ser tomado por mujeres que hayan o no hayan tenido hijos, por lo que representa una opción nueva e importante para las mujeres que no desean quedar embarazadas por un período máximo de 3 años.”

La aprobación de Skyla está apoyada por los datos de un ensayo clínico de fase 3 multicéntrico, multinacional y aleatorizado realizado en 11 países de Europa, América Latina, EE.UU. y Canadá en 2884 mujeres de edad comprendida entre 18 y 35 años, de las cuales el 39% no habían tenido hijos previamente. Skyla fue bien tolerado en general, no presentándose acontecimientos inesperados adversos. Los resultados de este estudio fueron presentados en la 68ª reunión de la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva en San Diego, California, en octubre de 2012.

En diciembre de 2012, Bayer HealthCare concluyó con éxito el proceso de registro en Europa para este nuevo sistema anticonceptivo de liberación intrauterina de bajas dosis de levonorgestrel, y planea lanzarlo al mercado europeo bajo el nombre de “Jaydess”.

Enrique Calvo Gallardo  
Instituto Teófilo Hernando (ITH)  
Departamento de Farmacología y Terapéutica  
Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

### INVESTIGADORES ESPAÑOLES DISEÑAN UNA VACUNA CONTRA EL ALZHEIMER

La lucha en la búsqueda de un tratamiento que consiga paliar los efectos degenerativos de la enfermedad de Alzheimer (EA) sigue avanzando. Hoy en día ya hay 36 millones de personas afectadas por esta enfermedad, pero serán el doble en apenas 20 años más. Y el coste del tratamiento por paciente y año, en España por ejemplo, ronda ya los 22.000 euros.

Para intentar frenar el gran avance de esta enfermedad degenerativa y, de momento, incurable, un equipo de científicos españoles se dispone a probar en humanos la primera vacuna contra la EA que ya ha demostrado su eficacia y seguridad en ratones transgénicos.

Además, esta vacuna (llamada técnicamente EB-101) ya ha conseguido también la primera patente para ser fabricada en Estados Unidos, pero todo depende

del resultado de los ensayos clínicos, que podrían comenzar en tres meses, como advierte el doctor Ramón Cacabelos, responsable de este proyecto pionero y director del Centro de Investigación Biomédica EuroEspes de A Coruña: “nuestra vacuna ofrece mayor eficacia y seguridad por ser la única con un proceso innovador diferente del resto. Así lo han evidenciado los ensayos en ratones portadores de las principales mutaciones genéticas responsables de la enfermedad en seres humanos”.

La vacuna diseñada por el equipo de doctor Cacabelos podría también duplicar la esperanza de vida de los pacientes y reducir un 30 por ciento el extraordinario gasto sanitario que supone ahora esta dolencia degenerativa.

La vacuna EB-101 ya ha funcionado en ratones, tanto como medida preventiva como terapéutica, porque, por un lado, previene esta enfermedad mental antes de que aparezca, pero, por otro lado, también reduce sus graves síntomas cuando el Alzheimer ya se ha desarrollado.

Se basa en activar el sistema inmune contra la proteína  $\beta$ -Amiloide, en concreto contra la variedad  $\beta$ -Amiloide 42. Estas proteínas se envuelven en liposomas que son los encargados de atenuar la respuesta inmune. Gracias al liposoma se facilita el transporte del antígeno y esto ayuda a que la respuesta sea más localizada. La vacuna, la cual habría que administrar en varias dosis y diferentes periodos, tendrá un triple efecto: En primer lugar que produciría una respuesta inmunológica que eliminaría las placas de  $\beta$ -amiloide en el caso de pacientes ya enfermos o impediría que se formaran en los pacientes sanos. El segundo efecto es que no aparecerían casos de meningoencefalitis y el tercero, que tampoco habría microhemorragias cerebrales. Estos dos últimos puntos fueron efectos adversos en ensayos clínicos realizados a mediados de la década pasada en voluntarios sanos y que no habían mostrado dichos efectos en animales de laboratorio.

Si se confirma su eficacia en seres humanos, los responsables médicos de esta vacuna anuncian que puede estar ya disponible en las farmacias en un plazo de seis a ocho años, aunque habría que invertir 10 millones de euros para su desarrollo. Sin embargo, según el Dr. Cacabelos, esta vacuna sólo podría aplicarse en la mitad de los casos de Alzheimer, y por lo tanto, hay que seguir investigando en este campo. De hecho, aparte de esta vacuna española, investigadores de Estados Unidos, Japón, China e Israel también están desarrollando sus propios proyectos.

Francisco Javier Martínez Sanz  
Instituto Teófilo Hernando (ITH)  
Departamento de Farmacología y Terapéutica  
Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

## HUMIRA (ADALIMUMAB) ES LA PRIMERA TERAPIA BIOLÓGICA APROBADA EN EUROPA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN ACTIVA Y SEVERA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

La enfermedad de Crohn (EC) pediátrica es una patología crónica de tipo inflamatorio que afecta al tracto gastrointestinal, especialmente a nivel de íleon y primer tramo de intestino grueso. Cursa con síntomas tales como dolor abdominal, pérdida de peso y diarrea, y afecta en el mundo a 200.000 niños.

El pasado mes de noviembre, los laboratorios Abbott anunciaron en un comunicado de prensa la aprobación en Europa de HUMIRA (Adalimumab), primer fármaco biológico para el tratamiento de la EC pediátrica. Este tratamiento está dirigido a pacientes comprendidos entre los 6 y los 17 años con EC severa y activa que no respondan, sean intolerantes o presenten contraindicaciones frente al tratamiento convencional. HUMIRA, que ya presentaba hasta 8 indicaciones clínicas para el tratamiento de diferentes enfermedades inflamatorias, se convierte en el primer fármaco de terapia biológica aprobado para este tipo de pacientes en más de cinco años.

Se trata de un anticuerpo monoclonal humano dirigido frente a  $\text{TNF}\alpha$  neutralizando de este modo la respuesta biológica de esta citoquina pro-inflamatoria. La administración del fármaco a pacientes con EC produce una rápida disminución de los componentes de la fase aguda de la inflamación, como es el caso de la proteína C reactiva.

Este fármaco ha superado la Fase III del ensayo clínico (IMAgINE 1) en el cual se han evaluado dos dosis alternativas del tratamiento con el fin de inducir y mantener la remisión clínica de los pacientes de EC severa y activa pediátricos.

En declaraciones del doctor Jeffrey S. Adams (Jefe del departamento de Enfermedades Digestivas, Hepatología y Nutrición del Centro Médico Infantil de Connecticut) aseguró que la EC es particularmente difícil en la población pediátrica debido a que se trata de una enfermedad muy perturbadora, especialmente para estos pacientes que se encuentran en un estado clave tanto para su desarrollo físico como social. Es por ello que considera esta nueva terapia como una opción importante a tener en cuenta para el tratamiento de esta enfermedad crónica y debilitante.

Sin embargo, el tratamiento con HUMIRA también acarrea ciertos efectos adversos que es importante tener en consideración. Derivado de su mecanismo de acción, los pacientes que reciban este tipo de tratamiento presentan una mayor probabilidad de sufrir infecciones serias. Entre las infecciones graves se encuentra el riesgo de sufrir tuberculosis e infecciones por virus,

hongos y bacterias. Puesto que existen casos de fallecimiento por infecciones en pacientes tratados con HUMIRA es importante la monitorización así como el seguimiento sintomático de los pacientes durante la terapia para evitar/tratar las infecciones.

También es importante recordar que este medicamento, así como otros bloqueantes de  $TNF\alpha$ , incrementan el riesgo de desarrollar linfoma u otros tipos de cáncer. De hecho, algunos pacientes han desarrollado un tipo raro de cáncer denominado linfoma hepatosplénico de células T.

Otros posibles efectos secundarios graves derivados del tratamiento con HUMIRA incluyen la infección por hepatitis B en pacientes portadores del virus, reacciones alérgicas, problemas asociados al sistema nervioso, alteraciones sanguíneas, reacciones inmunes, alteraciones hepáticas, insuficiencia cardíaca o psoriasis.

En cualquier caso, la aprobación de esta terapia es esperanzadora al aportar nuevas posibilidades de tratamiento para los pacientes con esta patología. En declaraciones realizadas por John Medich (vicepresidente de la División de Desarrollo Clínico del Departamento de Inmunología de Abbott) afirmó que con la aprobación de este nuevo fármaco tanto pacientes como cuidadores tendrán acceso a una nueva terapia que les ayudará a manejar su enfermedad y que presenta la ventaja de poder ser administrada en sus domicilios. Así mismo, refuerza la larga trayectoria de compromiso que ha demostrado Abbott con los pacientes con enfermedades intestinales inflamatorias.

Elisa Navarro  
Instituto Teófilo Hernando (ITH)  
Departamento de Farmacología y Terapéutica  
Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

#### AMYVID (FLORBETAPIR F18) EN SOLUCIÓN INYECTABLE CONSIGUE LA APROBACIÓN EN LA UNIÓN EUROPEA PARA SU USO EN EL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO POR ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS CAUSAS

La enfermedad de Alzheimer (EA) constituye actualmente la demencia primaria neurodegenerativa más frecuente, y es una de las posibles causas del deterioro cognitivo. Al compartir muchos de los síntomas, el diagnóstico de la EA y otras causas de deterioro cognitivo puede resultar complicado.

Se ha estimado que 1 de cada 5 pacientes diagnosticados con EA durante la vida no presentan la patología de la enfermedad después de la autopsia. El correcto diagnóstico de la causa del deterioro cognitivo es importante porque se podrían evitar tratamientos innecesarios o potencialmente dañinos.

En la fisiopatología del Alzheimer se han implicado diversas alteraciones histopatológicas, entre las que cabe destacar una marcada atrofia de la corteza cerebral, con pérdida de neuronas corticales y subcorticales, la formación de las denominadas placas seniles, consistentes en acumulaciones de proteína beta-amiloide con degeneraciones neuríticas y ovillos neurofibrilares, compuestos de pares helicoidales de proteína tau hiperfosforilada.

Eli Lilly and Company y Avid Radiopharmaceuticals, subsidiaria propiedad de Lilly, han anunciado que la Comisión Europea ha aprobado Amyvid (Florbetapir F18), un radiofármaco que se une a las placas neuríticas de beta-amiloide. Este fármaco está indicado para pruebas PET (tomografía por emisión de positrones) y permitirá identificar la densidad de la placa beta-amiloide neurítica en el cerebro de pacientes adultos con deterioro cognitivo, en los que se está evaluando un posible diagnóstico de EA y otras causas de deterioro cognitivo.

El mayor beneficio que aportará este nuevo fármaco será la capacidad de evidenciar la ausencia de placas de beta-amiloide, lo que permitirá excluir la EA del diagnóstico. No siendo así al contrario, ya que actualmente no está establecida si la presencia de placas beta-amiloide en pacientes con deterioro cognitivo leve es predictivo de un posterior desarrollo de la EA, puesto que se han encontrado este tipo de placas en pacientes con otro tipo de enfermedades neurológicas, así como en personas de avanzada edad con una cognición normal.

Debido a que un escáner positivo por sí solo no es suficiente para diagnosticar a un paciente con problemas de memoria, Amyvid debe utilizarse en conjunción con la evaluación clínica, y hay que tener en cuenta que se pueden producir errores en la estimación de la densidad de placas neuríticas durante la interpretación de la imagen. Por tanto, las imágenes de Amyvid sólo deberían ser interpretadas por especialistas entrenados en la interpretación de imágenes PET con florbetapir (F18). Esta interpretación también debería realizarse sin conocer la historia clínica del paciente, ya que esto puede dar lugar a errores.

Al ser un radiofármaco, Amyvid contribuye a la exposición radiactiva del paciente, lo cual está asociado a un mayor riesgo en la aparición de cáncer. Por este motivo hay que procurar un manejo seguro del fármaco, para proteger a los pacientes y trabajadores de la salud de la exposición a la radiación no intencionada.

Carmen Pérez de Nanclares  
Instituto Teófilo Hernando (ITH)  
Departamento de Farmacología y Terapéutica  
Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

## HUMIRA® (ADALIMUMAB) DE ABBOTT RECIBE LA APROBACIÓN DE LA FDA DE EE.UU. PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON COLITIS ULCEROSA (CU) MODERADA A SEVERA

HUMIRA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a los inmunosupresores.

La aprobación de HUMIRA supone el primer tratamiento aprobado para estos pacientes en más de siete años y el primer y único agente biológico autoadministrable para su uso en la CU. Humira ha conseguido su séptima indicación (CU) aprobada en los EEUU.

Abbott anunció en septiembre pasado que la FDA (Food and Drug Administration) de EE.UU ha aprobado HUMIRA® (adalimumab) para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) de moderada a severamente activa cuando otros medicamentos no han funcionado lo suficiente. Así y junto su aprobación para el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada-severa, se convierte en un tratamiento aprobado para las dos enfermedades principales que componen la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

El mecanismo de acción de HUMIRA se basa en la inhibición del factor inhibidor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ). La aprobación para la CU representa la séptima indicación para este tratamiento en los EE.UU. y convierte a HUMIRA en el primer y único tratamiento biológico de auto-administración aprobado para su uso en esta enfermedad. Se desconoce si HUMIRA resulta efectivo en personas con CU moderada a severa que hayan perdido la respuesta o no podrían tolerar medicamentos anti-TNF. HUMIRA puede ser autoadministrado tras una adecuada formación para inyección y con un seguimiento médico adecuado.

“Es importante la necesidad médica no cubierta en esta población de pacientes, ya que no han visto un nuevo tratamiento en más de siete años”, dijo William J. Sandborn, MD, jefe de la división de Gastroenterología de la Universidad de California, San Diego. “Esta aprobación de la FDA es una buena noticia para los pacientes y profesionales de la salud que buscan alternativas para controlar la enfermedad.”

La CU es una enfermedad crónica que se caracteriza por la inflamación y ulceración de la mucosa del intestino grueso o colon. Se estima que alrededor de 700.000 personas en los EE.UU. tienen CU. De media, las personas son diagnosticadas en la Universidad de California a sus 30 años de edad, aunque la enfermedad puede surgir a cualquier edad. Los síntomas incluyen dolor abdominal, sangrado rectal, diarrea y una evacuación intestinal imprevisible y frecuente. Los síntomas de la

CU tienden a ir y venir, con períodos de remisión entre brotes. El tratamiento incluye medicamentos y cirugía.

También es importante que los pacientes con CU controlen adecuadamente su nutrición debido a que fluidos, nutrientes y electrolitos pueden perderse debido al sangrado rectal y diarrea. Además, el 25 por ciento de los pacientes con CU requieren cirugía durante el curso de la enfermedad.

“Desde la primera aprobación de la FDA de HUMIRA a finales de 2002, Abbott ha seguido investigando el tratamiento en distintas condiciones con el objetivo de poder administrar este tratamiento a más pacientes que pueden beneficiarse de él”, dijo John M. Leonard, MD, vicepresidente de Investigación y Desarrollo Farmacéutico Global de Abbott. “Esta aprobación subraya el compromiso de Abbott para la inversión y el avance de nuestros proyectos en beneficio de los pacientes con EII.”

La presentación de HUMIRA por Abbott fue apoyada por los resultados de dos estudios de fase 3: ULTRA 1, un estudio de 8 semanas, y ULTRA 2, un estudio de 52 semanas, los cuales incluyeron a pacientes adultos con CU activa moderada a severa a pesar del tratamiento simultáneo o con inmunosupresores (por ejemplo, corticosteroides, azatioprina o 6-mercaptopurina).

El criterio de valoración principal de ambos estudios fue la proporción de pacientes que lograron la remisión clínica en puntos específicos de tiempo (la semana 8 en el estudio ULTRA 1 y semanas 8 y 52 en el estudio ULTRA 2). La remisión se definió como una puntuación Mayo  $\leq 2$  y no subpuntuación individual  $> 1$ . La puntuación Mayo se calcula basándose en subpuntuaciones de frecuencia de deposiciones, hemorragia rectal, evaluación global del médico y la endoscopia. En la dosis aprobada por la FDA, ambos estudios lograron sus objetivos primarios. Los resultados de seguridad de ambos estudios fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de HUMIRA y no se hallaron nuevas señales de seguridad.

Izaskun Buendía  
Instituto Teófilo Hernando (ITH)  
Departamento de Farmacología y Terapéutica  
Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

# CONMEMORATIVA

# XVII LECCIÓN

**AULA MAGNA**  
Facultad de Medicina, UAM



# TEÓFILO HERNANANDO

## La célula como medicamento: células para curar

**Prof. Pedro Guillén García**

Director de la Clínica CEMTRO, Madrid

16 de abril de 2013  
12.00 horas

**Fth** Fundación  
Teófilo Hernando

**ith** Instituto  
Teófilo Hernando

**UAM**  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE MADRID  
Departamento  
Farmacología y terapéutica

# la SEF informa

**LA SEF INFORMA**

---



## Sociedad Española de Farmacología

**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA**

C/ Girona nº 52, pral. 2ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

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

<http://www.socesfar.com>

### Socios Corporativos

FARMAINDUSTRIA · LABORATORIOS ALMIRALL · AMGEN ·  
BIOIBERICA · 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

LICENCIATURA/GRADO:

AÑO DOCTORADO:

POBLACIÓN

CÓDIGO POSTAL

TELÉFONO

CORREO-E

FIRMA

FECHA

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

#### BANCO O CAJA DE AHORROS

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

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

NOMBRE

FIRMADO

FECHA

#### CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

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

Cuotas anuales:

Socio:.....40 Euros

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

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

## PREMIO ALMIRALL 2012 Premio Almirall 2012

Almirall y la Sociedad Española de Farmacología entregaron en Granada el Premio en Farmacología 2012

El premio, entregado en el marco del sexto Congreso Europeo de Farmacología, se concedió a la Dra. María José Alcaraz, de la Universidad de Valencia por el proyecto titulado "Estrategias para la regulación de las células madre mesenquimales de tejido adiposo. Potencial aplicación en enfermedades articulares".

La dotación es de 9.000 euros con el objetivo de promover la investigación en el ámbito de la Farmacología.

En el marco del sexto Congreso Europeo de Farmacología celebrado en Granada del 17 al 20 de julio, se ha concedido el Premio en Farmacología 2012. Un galardón que cumplió su enésima edición y que está promovido de forma conjunta por Almirall y por la Sociedad Española de Farmacología (SEF). Este galardón es el único que reconoce la calidad de un proyecto de investigación a desarrollar en el campo de la Farmacología en España y no un trabajo ya finalizado.

El premio, dotado con 9.000 euros, se ha concedido a la Dra. María José Alcaraz, de la Universidad de Valencia por el proyecto titulado "Estrategias para la regulación de las células madre mesenquimales de tejido adiposo. Potencial aplicación en enfermedades articulares", por un proyecto que tendrá su aplicación en el tratamiento de las enfermedades articulares. La artrosis tiene una elevada incidencia en la sociedad y afecta a cerca del 70% de la población de más de 55 años, siendo una importante causa de incapacidad funcional que no tiene un tratamiento efectivo. Los cambios patológicos en la artrosis afectan no solamente al cartílago articular, sino también al hueso subcondral, existiendo una disfunción de los osteoblastos y un proceso de remodelado.





## La Comisión de Jóvenes Investigadores informa...

### Queridos socios,

Desde la Comisión seguimos trabajando duro para confeccionar el programa del primer seminario "**Orientación hacia la carrera académica y otras alternativas del joven doctor**". El seminario tendrá lugar dentro del XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Farmacología, que se celebrará en San Pedro del Pinatar (Murcia) entre los días 16 - 19 de Septiembre de 2013. Basado en la experiencia de miembros de la CJI-SEF en cursos similares en Londres y Nueva York, el seminario consistirá en cinco charlas, de cinco ponentes con diferentes perfiles laborales, cuyo punto en común será el de haber obtenido un Doctorado en ciencias Biomédicas. Cada uno de los ponentes nos relatará su trayectoria profesional respondiendo a preguntas sobre ¿Cómo llegó a la posición actual? o ¿Qué aspectos le gustan más o menos de la función que desempeña actualmente? Tras el turno de presentaciones, se abrirá un tiempo de discusión y preguntas donde los asistentes podremos interesarnos por cada uno de los pasos necesarios para conseguir un futuro laboral diferente, una alternativa al joven doctor.

Cada ponente se enmarcará dentro de un perfil diferente, que hemos clasificado en cinco categorías distintas:

- 1) **Investigador Principal**, dentro del sistema público de Investigación en territorio nacional. Este conferenciante será un joven investigador que haya conseguido con éxito consolidarse en España como investigador principal tras una formación postdoctoral de excelencia en el extranjero, que dará su visión de los obstáculos de la carrera hasta alcanzar dicha posición.
- 2) **Organismos gubernamentales**. Este perfil representa una de las alternativas a la carrera académica que, sin pertenecer al sector privado, también pueden

desarrollarse en España. Idealmente contaremos con la participación de un miembro de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), u otro organismo regional o europeo enfocado a la actividad gubernamental orientada hacia el medicamento.

- 3) **Periodismo y Divulgación científica**. Dentro de este perfil se enmarcan las personas que trabajan en revistas científicas, divulgadores de ciencia, redacción de documentos científico-médicos. Idealmente contaremos con la participación de jóvenes doctores con amplia experiencia como editores de una prestigiosa revista científica internacional.
- 4) **Investigación en el sector privado**: la industria biotecnológica (farmacéutica, cosmética, etc.) también ofrece puestos de investigación a jóvenes doctores tanto a nivel de investigación básica como en investigación clínica. Además, existen empresas especializadas en la gestión y el soporte de ensayos clínicos o en la coordinación entre varias entidades.
- 5) **Otras funciones en el sector privado**. En este perfil se enmarcan aquellos jóvenes doctores que tras salir del mundo académico encontraron una alternativa diferente a la ciencia. Frecuentemente, las facultades de resolución de problemas, análisis de datos y capacidad crítica que son desarrolladas durante el doctorado y el postdoctorado, son de gran utilidad y muy valoradas en posiciones dentro de empresas como *project manager*, empresas de consultoría estratégica, o son útiles para nuevos emprendedores para formar una *spin-off* o una *start-up*, necesitando para ello desarrollar habilidades nuevas y diferentes a las que desarrollaron durante su formación académica.

No dudéis en contactar con nosotros si tenéis alguna duda relacionada con el programa que presentamos o si quieres participar de algún modo en el seminario. Por ahora seguimos trabajando para conseguir la financiación necesaria para su realización. En el próximo número os desvelaremos algo más sobre la experiencia y currículum de cada uno de los ponentes que participarán.

Hasta entonces, recibe un fuerte abrazo de parte de la comisión,

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

Comisión de Jóvenes Investigadores

*jovenessef@gmail.com*

## ...los Jóvenes Investigadores opinan

### EL CAMINO A LA EXCELENCIA INVESTIGADORA II: El cambio hacia la etapa Postdoctoral

En el número 3 de esta revista (**AFT Vol.10 (No.3): 204-205, 2012**), nuestra compañera Ana Cárdeno, investigadora pre-doctoral en la Universidad de Sevilla, describió muy acertadamente como va cambiando la apreciación que tenemos sobre la ciencia conforme vamos avanzando en nuestra carrera académica. Una cuestión es la idea idílica de la *Ciencia*, la que vemos en los libros, la que queremos imitar cuando leemos sobre cómo Einstein descubrió su teoría de la relatividad, o sobre cómo Watson y Crick presentaron la estructura del ADN. Pero el día a día en el laboratorio se plantea de otra manera. El trabajo burocrático y rutinario se lleva una gran parte de nuestra jornada laboral y nos queda poca energía para reflexionar y centrarnos en lo que es verdaderamente importante, y que una minuciosa atención permitiría hacerlo: diseñar y realizar experimentos, equivocarnos, repetirlos y hallar nuevos descubrimientos.

El largo proceso que supone la redacción y la defensa de la Tesis son, por derecho propio, una dura barrera de selección natural. Solamente se llega al postdoctorado si no se ha abandonado el largo y complejo proceso de realizar la Tesis porque, por diversos motivos, no existe una recompensa directa y palpable para el duro sacrificio que significa

hacerla. Y si digo recompensa no me refiero sólo a la económica, que también, incluyo aquí la satisfacción personal de aportar nuestro granito de arena al conocimiento universal o a la industria farmacéutica, por ejemplo.

Mientras se escribe la Tesis, y si se decide continuar con la carrera académica, uno debería estar ya buscando una posición postdoctoral. En los tiempos que corren lo más común es buscarla fuera de España, donde la política no haya arrasado con la ciencia haciendo que la fuga de científicos sea dramática. De hecho, el año 2012 fue la primera vez que la concesión de la residencia permanente en los EEUU con preferencias 1ª y 2ª, a las que se acogen los científicos, registró más solicitudes de españoles que plazas ofertadas, siendo EEUU el país donde más científicos españoles emigran según la revista *Nature*.

Pero también hay cambios gratificantes que hacen que valga la pena todos los esfuerzos y renuncias que supone hacer un postdoctorado. De un *postdoc* se esperan otras cosas que de un *predoc*, se le exigen más responsabilidades y esto es una espada de doble filo: se tiene más libertad, pero se soportan más exigencias. Como *postdoc* se te exige que diseñes tus experimentos con una visión a más largo plazo y más general. Si un experimento no funciona, un *postdoc* tiene que solucionarlo. Lo que significa no sólo que ha de estar realmente familiarizado con la técnica en cuestión, sino que también

ha de saber ver el problema desde una perspectiva más amplia, revisar la metodología e incluso llegar a cambiar de dirección. Un cambio de dirección puede significar cambiar de técnica, o implicar una revisión de dogmas establecidos por la comunidad científica. Es el jin-jan, un encontrar perdiéndose. Aquí es donde yo, personalmente, encuentro la satisfacción laboral. Si durante el doctorado se enfrenta uno a sus inseguridades, en el postdoctorado se debería disfrutar de los frutos de tanto trabajo personal y de tanta renuncia en unos años cruciales para nuestra formación.

Otra diferencia respecto la fase pre-doctoral, es que la visión de futuro de un *postdoc* se reduce si cabe, todavía más. Durante la realización de la Tesis uno se plantea si buscar un postdoctorado o si salirse de la carrera científica y, más o menos, ahí acaba el dilema. En cambio, un *postdoc* se plantea salirse de la academia o prepararse para ser investigador principal y aunque también finaliza una disyuntiva, esta opción sí que es definitiva. Porque dirigir un grupo de investigación es la instancia superior de esta vía, la diferencia será dirigir un grupo más o menos cualificado.

Al igual que como *predoc* se intuyen las labores del *postdoc*, durante el *postdoc* se intuyen las de investigador principal que a mi parecer, se centran en encontrar un proyecto de financiación para comprar materiales y contratar investigadores, que permitan publicar los resultados obtenidos para encontrar la siguiente financiación, y así indefinidamente. Al final de unos años, uno empieza a pensar que los retos a los que se enfrenta un científico en formación, un postdoctorando o un investigador principal no cambian en el fondo, sino que es siempre el mismo reto pero con diferente forma: en todas las fases de la carrera académica se nada contracorriente: se hace un sacrificio (se ceden los copyrights de años de trabajo, se disfrutan de condiciones laborales menores a las esperadas para el grado de formación y la inestabilidad laboral es desmesurada) a cambio de la realización personal y laboral.

¿Vale la pena? Yo creo que sí.

No obstante, uno puede abandonar la academia sin salirse de la ciencia. En este sentido, en los EEUU y en Inglaterra se divulga mucha información entre las asociaciones de *postdocs* acerca de las diferentes posibilidades laborales que ofrece tener un doctorado, y se realizan seminarios multitudinarios entre los científicos interesados. Esto es lo que nos ha animado desde la CJI-SEF, a ofrecer a los jóvenes investigadores el seminario "**Orientación hacia la**

**carrera académica y otras alternativas del joven doctor"**, del que ya os hemos hablado en este y otros números de la revista.

En el próximo número, nuestra compañera Nuria Rivas os hablará con más detalle de otras vías de formación postdoctoral, un poco más alejadas del mundo académico y de las incertidumbres, de los miedos y las recompensas de esta etapa.

Seguimos en contacto,

### Miguel Pérez-Aso

Investigador postdoctoral en el *New York University Langone Medical Center*. Secretario de la Comisión de Jóvenes Investigadores.

*\*Si quieres participar en ésta sección, escribiendo un artículo de opinión sobre algún tema de interés general para jóvenes investigadores, ponte en contacto directamente con nosotros en la dirección [jovenessef@gmail.com](mailto:jovenessef@gmail.com), o con el representante de tu comunidad:*

#### Barcelona:

Francesc Jiménez-Altayo  
[[francesc.jimenez@uab.cat](mailto:francesc.jimenez@uab.cat)]

#### Granada:

Manuel Gómez-Guzmán  
[[mgguzman@ugr.es](mailto:mgguzman@ugr.es)]

#### Madrid:

Jorge Navarro-Dorado  
[[jorgend@med.ucm.es](mailto:jorgend@med.ucm.es)]

#### Málaga:

José Julio Reyes de la Vega  
[[reyesdelavega@gmail.com](mailto:reyesdelavega@gmail.com)]

#### Murcia:

Javier Navarro-Zaragoza  
[[jnavarrozaragoza@um.es](mailto:jnavarrozaragoza@um.es)]

#### Sevilla:

Sergio Montserrat-de la Paz  
[[delapaz@us.es](mailto:delapaz@us.es)]

#### Valencia:

Fermí Josep Montó  
[[fermi.monto@uv.es](mailto:fermi.monto@uv.es)]



# XXII

## CURSO AVANZADO SOBRE RECEPTORES PARA NEUROTRANSMISORES

Directores:

**Jesús A. García Sevilla**  
Universitat de les Illes Balears

**Ángel Pazos**  
Universidad de Cantabria

**SANTANDER**  
del 6 al 9 de mayo de 2013



*fundación*  
Española de Farmacología

## XXII CURSO AVANZADO PARA POSTGRADUADOS SOBRE

## RECEPTORES PARA NEUROTRANSMISORES

### RECEPTORES DE CANNABINOIDES

(Santander, 6-9 de mayo de 2013)

## FUNDAMENTOS Y OBJETIVOS DEL CURSO

El objetivo de este Curso Avanzado sobre Receptores para Neurotransmisores es analizar los conocimientos actuales sobre la estructura molecular, funcionamiento, características farmacológicas y alteraciones patológicas de los receptores que median la transducción de las señales de neurotransmisores y de hormonas en el sistema nervioso. El Curso, concebido como de carácter teórico avanzado para doctores y doctorandos relacionados con la Farmacología, Biomedicina, Neurociencia y ciencias afines, se ha estructurado en dos partes: 1) Análisis de la biología y mecanismos de transducción y regulación de los neurorreceptores, incluyendo los métodos para su estudio, y 2) Aspectos básicos, fisiopatológicos y terapéuticos de los receptores de cannabinoides.

# VI CONGRESO EPHAR

## MEJOR TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN DOLOR E INFLAMACIÓN

### *Could shikonin, a drug used in traditional Chinese medicine, be effective in ulcerative colitis?*

*I Andújar, A Martí, JL Ríos, MC Recio*

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba un conjunto de enfermedades caracterizadas por un proceso inflamatorio idiopático del tracto gastrointestinal, originando dolor abdominal y diarrea crónica en la mayoría de los pacientes (Triantafillidis y cols., 2011). Sus causas son múltiples, y está aceptado que es la confluencia de varios factores la responsable de la aparición de la misma. La colitis ulcerosa (CU), una de las principales manifestación de EII, es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por el aumento de la permeabilidad del epitelio intestinal, edema y una extensa infiltración de neutrófilos en el intestino grueso. Está generalmente aceptado que los macrófagos intestinales y los linfocitos T CD4+ juegan un papel fundamental en el proceso inflamatorio dirigido por citocinas que da lugar a la EII.

La administración oral de la naftoquinona shikonina, presente mayoritariamente en la raíz de *Lithospermum erythrorhizon* Sieb. et Zucc. (Boraginaceae), en el modelo de CU inducida por dextrano sulfato sódico (DSS) muestra actividad antiinflamatoria, disminuyendo la aparición de síntomas clínicos así como inhibiendo mediadores proinflamatorios (MPO, COX-2, citocinas proinflamatorias) a través de la inhibición de dos factores de transcripción claves en el desarrollo de la colitis, como son el NF- $\kappa$ B y el STAT3.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), cuyos máximos representantes son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (CU), es un ejemplo de respuesta inmune exagerada frente a la flora intestinal. Las terapias convencionales disponibles para el tratamiento de la EII son fundamentalmente sintomáticas y abarcan desde los fármacos antiinflamatorios, tipo 5-aminosalicilato, a los corticosteroides y los fármacos inmunosupresores. Sin embargo, estas terapias muchas veces fracasan y no controlan la enfermedad (Triantafillidis y cols., 2011). En este contexto, la identificación de sustancias que puedan promover la resolución de la inflamación de manera homeostática, moduladora, eficaz y bien tolerada por el organismo es fundamental.

La medicina tradicional, basada en el empleo de plantas medicinales y sus productos, ha proporcionado fármacos de primera línea para millones de personas en todo el mundo (Recio *et al.*, 2012). Muchos de los enfermos de EII no se adhieren al tratamiento convencional y buscan remedios en medicinas alternativas como las plantas medicinales y los suplementos dietéticos (Ahimi y cols., 2009).

Shikonina, el principio activo mayoritario en la raíz de *L. erythrorhizon*, tiene numerosas propiedades farmacológicas, entre ellas la antiinflamatoria (Andújar *et al.*, 2010). En el presente trabajo profundizamos en el mecanismo antiinflamatorio de esta molécula estudiando su actividad frente a un modelo animal de EII que reproduce las características principales de la CU.

---

*I Andújar, A Martí,  
JL Ríos, MC Recio*  
Departamento de  
Farmacología.  
Facultad de Farmacia.  
Universidad de  
Valencia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Inducción de la CU aguda

La CU aguda se indujo en ratones hembra Balb/C (18 – 20 g) por medio de la administración de DSS (36 – 50 kD) al 5% disuelto en el agua de bebida. El tratamiento se prolongó durante 7 días y el octavo día sólo recibieron agua. Los animales de experimentación se distribuyeron a razón de 6 – 10 ratones por grupo en varios grupos: el primer grupo no recibe DSS ni tratamiento alguno (grupo blanco o sano), el segundo grupo recibe DSS (grupo control o ratones enfermos), tres grupos más que reciben DSS junto con dos dosis de shikonina (6,25, 12,5 y 25 mg/kg) disuelta en el agua de bebida y administrada por vía oral con ayuda de una sonda gástrica. El índice de actividad de la enfermedad (IAE) se evaluó determinando el porcentaje de pérdida de peso, la consistencia de las heces y la presencia de sangre fecal visible. Además, se realizó un estudio histológico en el que se evaluó el grado de inflamación, el daño a las criptas y la extensión de la inflamación.

### Aislamiento de proteína citosólica y nuclear

Para la obtención de los extractos proteicos citosólicos y nucleares se homogeneizaron los intestinos en nitrógeno líquido y tampón con inhibidores de proteasas (pH = 7,4). Por Western blot, en la fracción proteica citosólica se determinó el nivel de COX-2 y en la fracción nuclear se determinó la activación de los factores de transcripción NF- $\kappa$ B y STAT3.

### Cultivo de explantes de intestino.

Aquellos intestinos destinados al estudio de la producción de citocinas se cortaron y se cultivaron en placas de 24 pocillos con medio de cultivo DMEM GlutaMAX™ suplementado con 10% de suero fetal bovino y 1% antibiótico (100 U/mL penicilina, 100  $\mu$ g/mL estreptomycin). Se mantuvieron a una temperatura de 37 °C con atmósfera controlada al 5% de CO<sub>2</sub> y 95% de humedad durante 24 h. Tras ese tiempo, se recogió el sobrenadante y se determinó la producción de citocinas proinflamatorias por técnicas de ELISA.

### Determinación de la actividad mieloperoxidasa (MPO)

Las muestras de la parte media y distal de los intestinos se homogenizan en tampón fosfato sódico 0,22 M con 0,5% de bromuro de hexadeciltrimetilamonio. Se toman 30  $\mu$ L de sobrenadante y se añaden 100  $\mu$ L de PBS, 85  $\mu$ L de tampón fosfato sódico (pH 5,4) y 15  $\mu$ L de peróxido de hidrógeno al 0,017%. La reacción comienza al adicionar 20  $\mu$ L de clorhidrato de tetrametilbencidina 18,4 mM en una solución de dimetilformamida al 8%. Se incuba a 37 °C durante 3 min. Se detiene la reacción adicionando 30  $\mu$ L de tampón acetato sódico 1,46 M a pH 3 en un baño de hielo. La actividad enzimática se determina colorimétricamente midiendo la absorbancia a 630 nm.

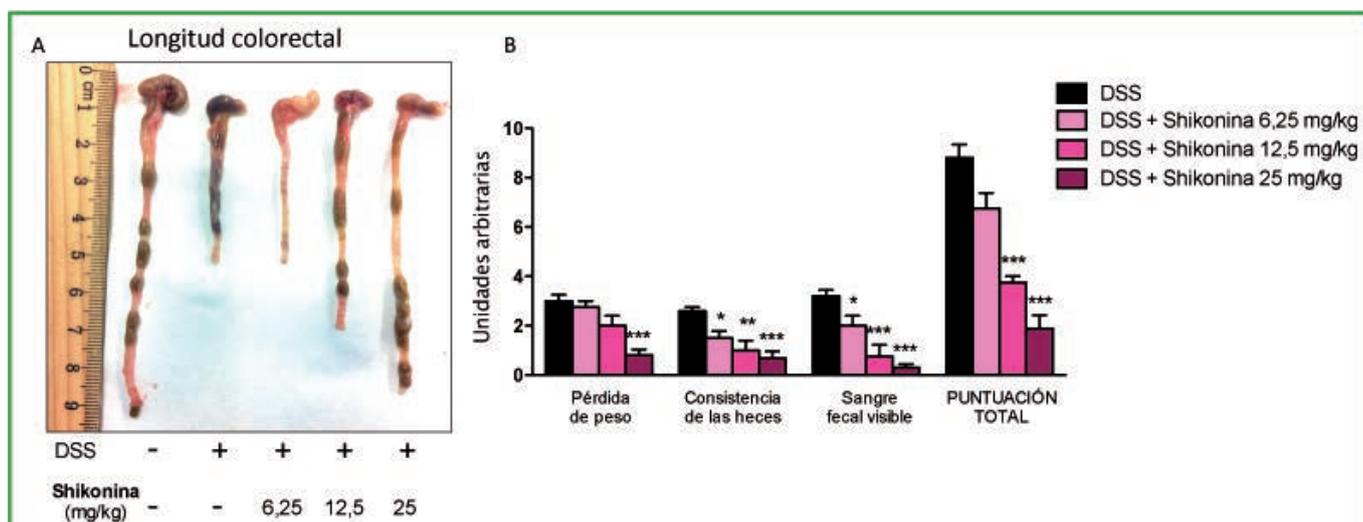
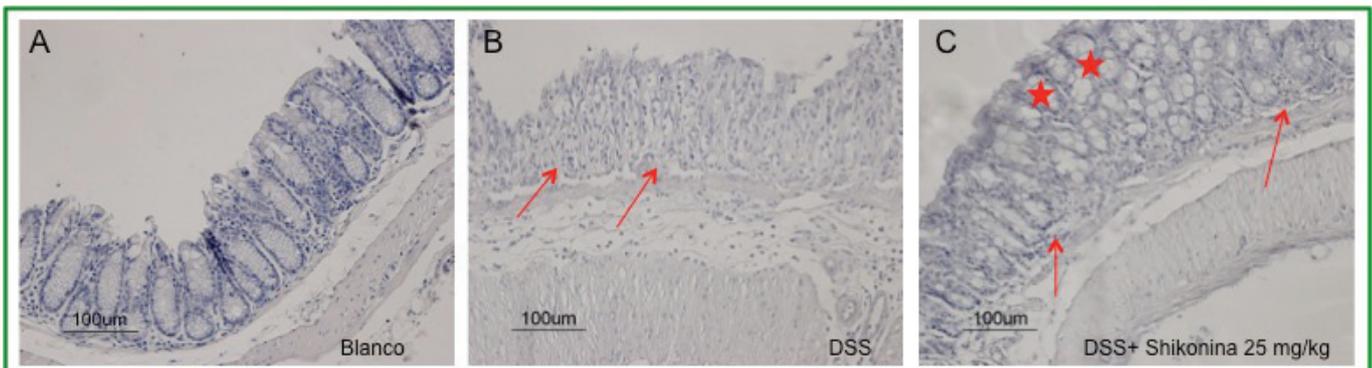


Figura 1. Efecto sobre los síntomas clínicos del tratamiento con shikonina. (A) Efecto sobre la longitud colorectal. (B) Efecto sobre el índice de actividad de la enfermedad. La significación estadística de las diferencias entre el grupo control y el grupo tratado se determinaron por el test de la t de Student (diferencia respecto al control: \*\*\*P < 0,001).



**Figura 2.** Tres imágenes representativas de secciones teñidas con hematoxilina de los grupos blanco (A), control (DSS) y tratados con shikonina (DSS + shikonina 25 mg/kg) (C). El tratamiento con shikonina previene la lesión inflamatoria, observándose un infiltrado inflamatorio (flechas) moderado en la imagen (C). Las estrellas señalan la reestructuración de las criptas con el llenado de las células caliciformes con mucina.

## RESULTADOS

### Efecto de shikonina sobre los síntomas clínicos

La administración oral de dos dosis de shikonina es suficiente para ejercer un efecto antiinflamatorio, como se deduce de los resultados obtenidos. Así, a la dosis más alta de shikonina (25 mg/kg) se previene el acortamiento colorectal (Figura 1A). Además, en los animales tratados con shikonina se previene la pérdida de peso, muestran una mejora en el aspecto de las heces y ausencia de sangre fecal, lo que resultó en un IAE de significativamente inferior al grupo control tanto en los animales tratados con 12,5 mg/kg de shikonina como a la dosis de 25 mg/kg.

### Estudio histológico

En el estudio histopatológico se comprueba que el grupo de ratones que sólo recibe DSS muestra una marcada distorsión de las criptas,

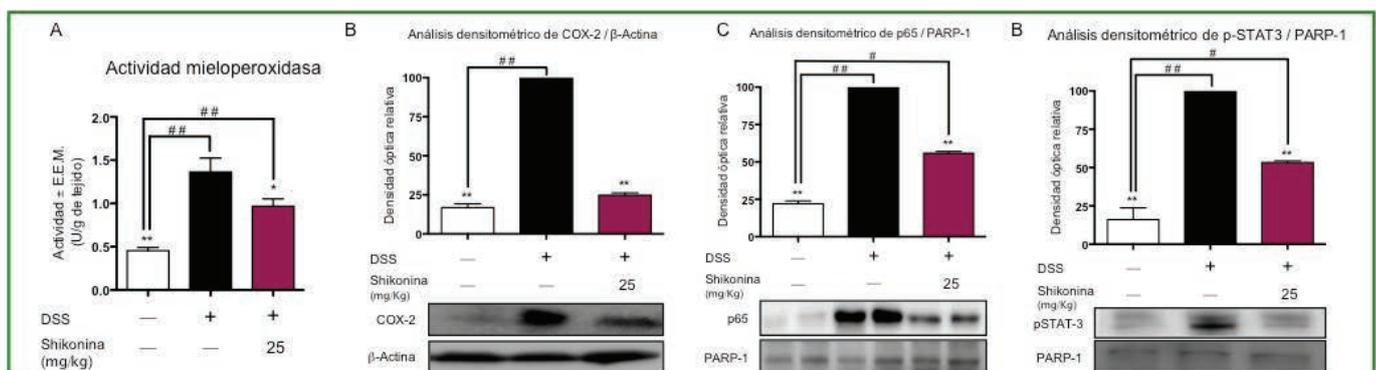
erosión de la lamina propia, infiltración masiva de células inflamatorias y desaparición de las células de la membrana mucosa. El tratamiento con shikonina previene ese daño tisular generado por la administración de DSS.

### Efecto sobre la actividad MPO

En las muestras procedentes de los ratones enfermos se observa un aumento de la actividad MPO, que coincide con lo observado en la histología, donde se ve un aumento de la infiltración de neutrófilos. El tratamiento con shikonina reduce dicha infiltración en un 38% (Figura 3A).

### Niveles de mediadores y factores de transcripción

La administración oral de DSS genera un aumento de la expresión de COX-2, que se ve inhibida significativamente tras el tratamiento con shikonina (Figura 3B). En la EII, se puede observar una activación muy marcada del NF-κB en la mucosa de los pacientes que, en



**Figura 3.** Efecto de shikonina sobre mediadores y factores de transcripción proinflamatorios. Los resultados se muestran como la media ± error estándar de la media (E.E.M.). La significación estadística de las diferencias de cada grupo respecto al blanco y respecto al control se determinaron por medio del análisis de varianza ANOVA seguido del test de la *t* de Dunnett (diferencia respecto al blanco: # *p* < 0,05, ## *p* < 0,01, ### *p* < 0,001; respecto al control: \* *p* < 0,05, \*\* *p* < 0,01, \*\*\* *p* < 0,001; *n* = 6 – 10).

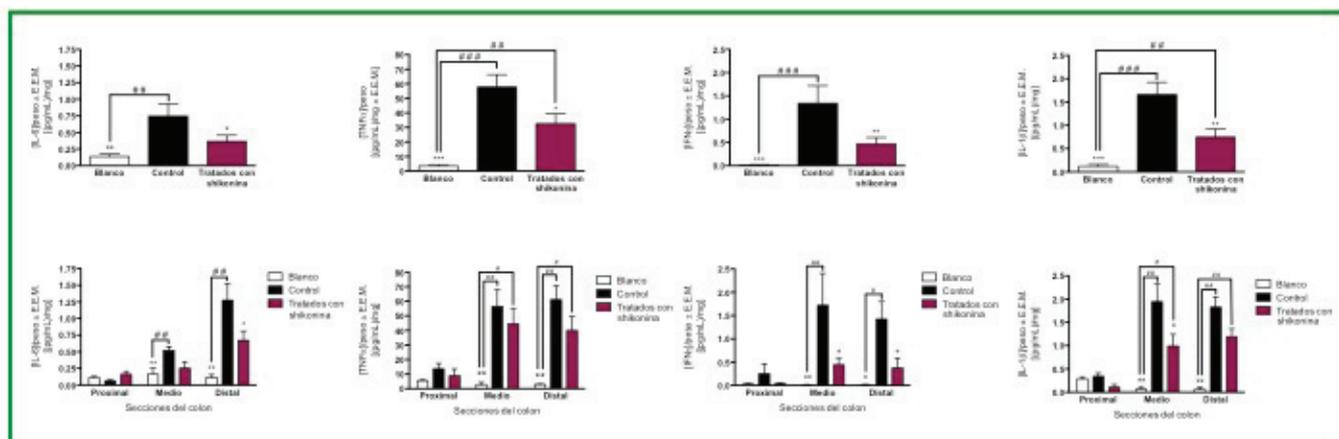


Figura 4. Efecto de shikonina sobre la producción de citocinas en explantes de colon. Los paneles de la izquierda representan la producción en conjunto de las zonas medias y distales del colon; los paneles de la derecha muestran la producción de citocina en cada área del colon. Los resultados se muestran como la media  $\pm$  E.E.M. (n = 6).

consecuencia, induce la expresión de COX-2 (Singh y cols., 2011). En el modelo de CU empleado se verifica el marcado aumento de los niveles nucleares de p65 en el grupo control respecto al grupo blanco. Esa translocación nuclear se redujo en un 44% en los animales tratados con 25 mg/kg de shikonina.

Además, el factor de transcripción STAT3 es una de las dianas cruciales en el tratamiento de la EII. Como muestra la Figura 3D, los animales que reciben tratamiento con shikonina muestran una reducción en la cantidad de p-STAT3 detectable a nivel nuclear.

Con el objetivo de determinar la capacidad de shikonina de limitar la producción de citocinas proinflamatorias a nivel intestinal favoreciendo de esta manera la protección de la mucosa, se miden los niveles de IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  e IL-1 $\beta$  en el sobrenadante de los cultivos de los explantes de colon. Como muestra la Figura 4 (paneles de la izquierda), el tratamiento con shikonina 25 mg/Kg consigue prevenir en aproximadamente un 50% el incremento en la producción de dichas citocinas. El modelo de colitis aguda inducida por DSS genera una

inflamación más severa en el colon medio y distal, como se verifica al determinar las citocinas en cada área (paneles de la derecha), y es en estas zonas donde también se observa el efecto positivo de la administración de shikonina.

## CONCLUSIÓN

Los datos presentados demuestran que shikonina impide el desarrollo de la colitis ulcerosa experimental inducida por administración oral de DSS por un mecanismo que implica la inhibición de los factores de transcripción NF- $\kappa$ B y STAT3, siendo así un potencial agente terapéutico en el tratamiento de la colitis ulcerosa.

**Agradecimientos:** MICIIN (SAF 2009-13059-C03-01). I Andújar ha sido beneficiaria de una beca de la GVA (BFPI/2008/040).

## Bibliografía

1. Ahimi y cols. Dig Dis Sci. 2009;54:471-80.
2. Andújar y cols. Br J Pharmacol. 2010;160: 376-88.
3. Recio y cols. Curr Med Chem. 2012;19:2088-103.
4. Singh y cols. J Pharmacol Exp Ther. 2010;332:829-39.
5. Triantafyllidis y cols. Drug Des Develop Ther. 2011;5:185-210.

# Normas para los autores de colaboraciones

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

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

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

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

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

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

## Artículos originales

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Contacto:

Luis Gandía Juan.

Redactor Jefe.

Instituto Teófilo Hernando

Facultad de Medicina. UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4

28029-Madrid

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

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

# **XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Farmacología**



**San Pedro del Pinatar (Murcia)  
16, 17, 18 y 19 de septiembre de 2013**