

Actualidad en  
**Farmacología  
y Terapéutica**

AFT VOL.12 Nº3

SEPTIEMBRE 2014

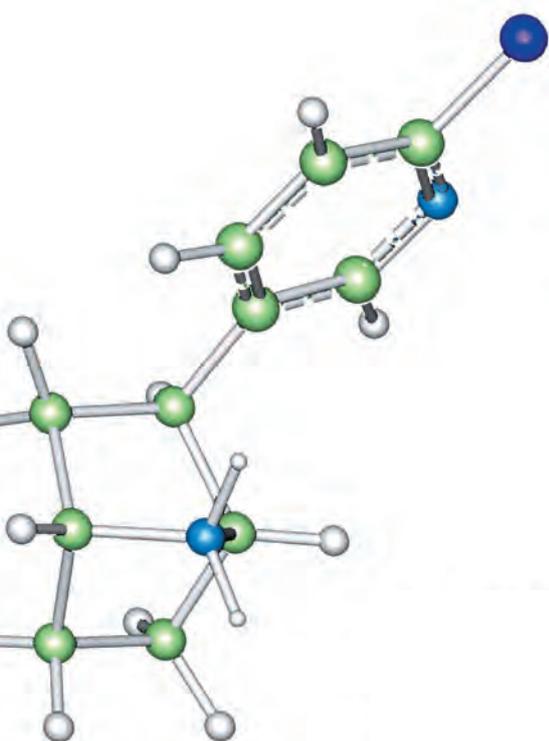
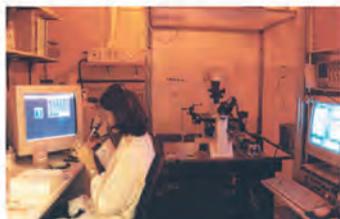
REVISTA  
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA  
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

*El condroitín sulfato y la glucosamina frenan  
la progresión de la artrosis y disminuyen la  
necesidad de prótesis*



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



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

Durante el 2013, hemos realizado 25 estudios de Fase I con 750 voluntarios sanos y cuatro estudios multicéntricos en fase III, con cerca de 2.000 pacientes reclutados.

[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)

**I F** TEÓFILO HERNANDO



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

SEF

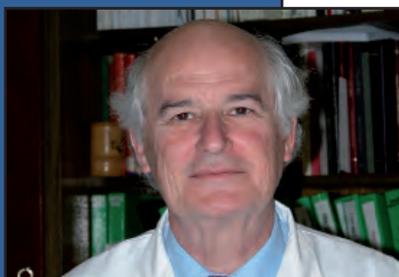
Fundaciones

Comités médicos



137

**137** *Editorial de la Presidenta*  
*Hasta siempre*



138

**138** *Editorial del Director*  
*Farmadrid-23 en la UAM*



140

**140** *In Memoriam*  
*Prof. Perfecto D. García de Jalón y Hueto*

**159** *Farmacovigilancia*  
*Notas de la AEMPS*

**165** *Casos farmacoterápicos*  
*Papel de la inflamación en la farmacocinética*

# VOL 12 N°3

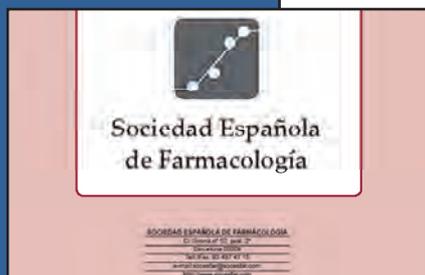
## ÍNDICE

# SEPTIEMBRE 2014

## 168 **Ensayos clínicos comentados**

RG3487, agonista 7 nicotínico en el déficit cognitivo asociado a esquizofrenia

Uso de serelaxina en la insuficiencia cardiaca aguda



## 174 **Consultas Terapéuticas**

¿Cuál es el antibiótico más adecuado para un paciente que recibe estatinas?

# 195

## 176 **Historia de la Farmacología**

Los Glucocorticoides: Historia de una aportación directa de la Fisiología a la Terapéutica.



## 187 **Fronteras en terapéutica**

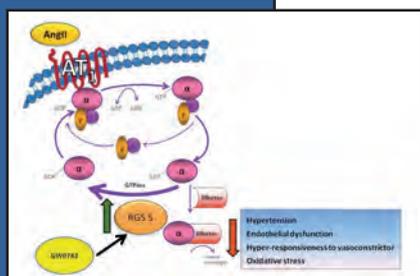
# 197

## 195 **La SEF informa**

197 La Comisión de Jóvenes Investigadores opina...

202 Premio a la mejor Comunicación Oral

209 Póster Premiado



# 202

## 212 **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: [ith@uam.es](mailto:ith@uam.es) o dándose de baja en los portales de internet.



*Mª Teresa Tejerina*  
*Doctora en Medicina.*  
*Catedrática de*  
*Farmacología*  
*Facultad de Medicina*  
*Universidad*  
*Complutense de Madrid*

## *Hasta siempre*

Muchas gracias!

Queridos Socios, Queridos Amigos, esta mi última editorial como Presidenta de la Sociedad Española de Farmacología solo puede ser de agradecimiento.

Agradecimiento a todos vosotros por vuestro apoyo incondicional y por vuestro animo que no me ha faltado en ningún momento.

Agradecimiento a los miembros de la Junta Directiva que han hecho que la presidencia haya sido fácil.

Agradecimiento a todos los Patronos de la Fundación, por sus sabios consejos y su amistad.

Agradecimiento a nuestros socios Colaboradores que nos han apoyado económicamente, permitiendo que se llevaran a cabo las múltiples actividades que se han podido realizar a lo largo de estos 5 años.

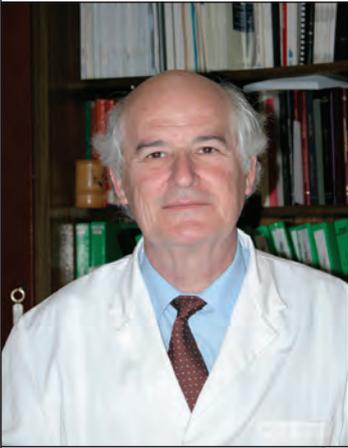
Han sido 5 años de trabajo intenso y fructífero en múltiples campos, actividades de las que habéis sido informados puntualmente y por tanto no voy a enumerar.

Todos los miembros de Junta Directiva esperamos seguir colaborando con la Sociedad con el mismo espíritu de servicio a la SEF, que siempre nos ha guiado.

Por ultimo desearle a los nuevos miembros de la Junta Directiva entrante lo mejor en esta nueva andadura que emprenden

HASTA SIEMPRE

Un cariño saludo  
Teresa Tejerina



**Antonio García García**

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

## *Farmadrid-23 en la UAM*

Cuando escuchaba la redonda presentación de Irene Amorós (Medicina de la Complutense) pensaba que la farmacología era una ciencia maravillosa. La ponente había combinado las técnicas electrofisiológicas de patch-clamp con las computacionales de modelado molecular, en el intento por esclarecer el farmacóforo de flecainida, propafenona y timolol en el canal de potasio IKir2.1 del corazón. Pero lo que me impresionó de este trabajo fue la sabia combinación de estrategias experimentales complementarias para dar respuesta a una pregunta relacionada con la medicación antiarrítmica que, por aumentar la corriente asociada al IKir2.1, puede desencadenar una arritmia. Del corazón a la psoriasis. Rocío Prieto (H.U. La Princesa) hizo una ordenada presentación para documentar que existe una mutación en la tirosina cinasa 2 que parece ser predictiva de la psoriasis; de hecho, se están estudiando los inhibidores de esta cinasa para el tratamiento de esta agresiva enfermedad. Y de la piel al embarazo, una comunicación más clínica, si cabe, que las dos anteriores. David Ramiro Cortijo (H.U. La Paz y Medicina UAM) presentó sus curiosos datos sobre el balance oxidativo del plasma en una población de embarazadas en el primer trimestre de la gestación.

***El pasado julio se celebró, en Medicina de la UAM, nada menos que la edición número 23 de Farmadrid.***

En Farmadrid-23 hubo también excelentes presentaciones básicas, por ejemplo, el elegante trabajo de Ángel Gaudio (Veterinaria de la UCM) sobre la regulación de la liberación de glutamato por los receptores cannabinoides, en sinaptosomas de la corteza cerebral del ratón. O la definición de la fosfatasa 2A como nueva diana para derivados sustituidos del indol, con proyección en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, un trabajo original hecho y presentado por Rocío Lajarín Cuesta (Instituto Teófilo Hernando, UAM). También despertó interés el trabajo que sobre la relación entre adiposidad asociada al envejecimiento, el neuropéptido NPY y el receptor adrenérgico beta-3 en el tejido adiposo marrón, presentó Nuria Lauzurica (U. Rey Juan Carlos).

Como en años anteriores, la

neuropsicofarmacología estuvo muy bien representada en Farmadrid-23, con presentaciones de los grupos de Emilio Ambrosio (Psicología de la UNED), Luis Fernando Alguacil (Farmacia del CEU San Pablo), Manuela García López y Luis Gandía. Las comunicaciones en el área cardiovascular fueron muy significativas, contundentes y de alta calidad; las presentaron jóvenes colaboradores de los ya no tan jóvenes Juan Tamargo, Mercedes Salaces y Carlos Sánchez Ferrer, entre otros.

No deseo que el lector de esta reseña congresual caiga en el tedio y deje de leerla; por ello no he caído en el exhaustivo pecado de resumir cada una de las 60 comunicaciones presentadas en Farmadrid-23, jornada organizada por Fernando Padín en la Facultad de Medicina de la

***A Farmadrid 23  
acudimos 105  
farmacólogos  
para escuchar a  
60 jóvenes  
presentar sus  
trabajos.***

UAM, quien convocó nada menos que a 105 participantes. Las comunicaciones, protagonizadas en su mayoría por jóvenes farmacólogos, se agruparon en siete sesiones que abarcaron diversos campos de la farmacología y la I+D del medicamento por ejemplo, el estrés oxidativo, diabetes, obesidad y riesgo cardiovascular, dopaje y adicción, química médica y farmacología de la neuroprotección, envejecimiento, neurodegeneración y neurotransmisión.

La idea de FARMADRID surgió en 1991; un puñado de farmacólogos proyectamos una reunión anual de los científicos de la Comunidad de Madrid interesados por la farmacología y la I+D del Medicamento. En 1992 celebramos la primera reunión con 6 ponencias de 40 minutos y la asistencia de una veintena de farmacólogos. En años sucesivos hicimos reiterados intentos en distintas universidades, centros del CSIC, hospitales y laboratorios farmacéuticos. Con el tiempo, el número de comunicaciones, ya de 15 minutos, se fue incrementando hasta alcanzar un asombroso pico de 100 comunicaciones, 30 en forma oral y 70 en carteles, que organizara Marisol Fernández en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense. Era la jornada número 19 que sugería que el intento Farmadrid parecía haber tenido éxito y que se había consolidado. Para los farmacólogos de Madrid, la cita de cada primer jueves de julio quedaba grabada automáticamente en nuestras agendas de cada año.

La edición número 20 se celebró en la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED). Emilio Ambrosio imprimiría un nuevo impulso a Farmadrid con la creación de una web que ahora estamos incorporando a la del Instituto/Fundación Teófilo Hernando (IFTH; UAM); ello parece lógico y pragmático ya que el IFTH ha apoyado la celebración de la Jornada Anual de Farmadrid desde sus orígenes. Más recientemente,

Farmadrid ha recibido apoyo también de la Sociedad y Fundación Española de Farmacología (SEF) y de los Laboratorios Bioibérica.

Las jornadas más recientes se han estabilizado en un número de comunicaciones que oscilan entre 50 y 70; los organizadores de las últimas ediciones decidieron eliminar los carteles por lo que tuvieron que programar sesiones orales paralelas. Esta organización es más sencilla pero tiene el inconveniente de que no podemos asistir a todas las comunicaciones. Lo mejor es enemigo de lo bueno; por eso, sea con uno o con otro formato, el intento Farmadrid se ha convertido en una exitosa realidad. Asumiendo una media de medio centenar de comunicaciones por jornada, los aficionados a la farmacología de la Comunidad de Madrid hemos presentado 1.150 trabajos de investigación en las 23 ediciones de FARMADRID. Dado el alto nivel de calidad metodológica, tecnológica y científica de gran parte de esos trabajos es seguro que la mayoría de ellos habrán visto la luz en revistas internacionales de altos vuelos. Que esto es así se entiende mencionando a algunos de los grupos que han contribuido a la ubicación de la farmacología madrileña en un alto nivel: Gago, Salices, Peiró, Sánchez Ferrer, García López, Gandía, Tamargo, Tejerina, Abad, Egea, Padín, Montiel, Albillos, Delpón, Alonso, Ambrosio, Artalejo, Sánchez Prieto, Torres, Alguacil, Briones, Cano-Abad, Ruiz Nuño, de los Rios Salgado, León, de Pascual, Hernández Guijo, Villarroja, Vizcaíno, Lisazoain, Moro, Frías, Carcas, López de Ceballos, de Diego, Lorrio, y un largo etcétera de nombres que es seguro me dejo en el tintero.

De alguna manera, Farmadrid ha valido y vale la pena pues ha servido de foro para el encuentro y la discusión animada de temas farmacológicos básicos y clínicos. Farmadrid ha valido y vale la pena

***Farmadrid ha valido la pena pues ha servido de foso para la discursión de temas farmacológicos básicos y clínicos y para el establecimiento de colaboraciones entre grupos.***

porque ha servido de catalizador de colaboraciones entre laboratorio de distintas universidades y centros de investigación. Farmadrid es uno de esos experimentos que se hacen sin una idea clara pero que al terminarlos nos dan la grata sorpresa del resultado positivo. Farmadrid ha tenido éxito porque no hay otros intereses que los de la práctica de una ciencia farmacológica de calidad con aceptable penetración internacional. Farmadrid ha valido la pena porque sin que hubiera necesidad de edificar una red financiada por el Instituto de Salud Carlos III, por la FECYT, por el MINECO o por la Comunidad de Madrid, con un presupuesto de 2000 euros, subvencionados en parte por la SEF y la IFTH, en su edición

número 23 ha logrado reunir a 105 farmacólogos en torno a la discusión vibrante de 60 trabajos científicos presentados por jóvenes doctorandos y postdoctorandos. Farmadrid, finalmente, es una realidad que con la única fuerza del interés por la farmacología de excelencia y la I+D del medicamento, alejado de las mezquindades y los grupos de presión de las redes y consorcios oficiales, ha logrado sobrevivir con pujanza creciente 23 años. ¡Y los que le quedan!

Antonio G. García  
Director



*“The work on which my paper was based was carried out during the “golden age” of biomedical research, no lab technicians, no statistical analysis, drugs of doubtful purity, smoked paper kymographs, inexpensive animals and a heavy teaching load... The total budget for the project was about \$3500. This included my annual salary.”*

***R.P. Ahlquist***



### *Prof. Perfecto D. García de Jalón y Hueto*

---

*El 3 de abril de este año falleció en Madrid el Prof. Perfecto D. García de Jalón y Hueto, uno de los farmacólogos españoles más importantes del siglo XX y un maestro que formó a varias generaciones de farmacólogos que han ocupado y ocupan puestos importantes en diversas Universidades de nuestro país. Nuestro propósito es recordar y acercar su figura a los farmacólogos más jóvenes porque a buen seguro que su modelo de vivir la vida universitaria sigue siendo vigente.*

---

El Prof. García de Jalón, Don Perfe como le conocíamos, nació en Viana (Navarra) y realizó sus estudios de la licenciatura en la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, donde impartía clases de farmacología el Prof. Benigno Lorenzo Velázquez. Al finalizar la carrera en 1940 se incorpora al grupo de trabajo del Prof. Velázquez y cuando éste ocupa la plaza de catedrático de Farmacología en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Madrid D. Perfe se traslada a Madrid. En esta cátedra coincidió con el Dr. José Ruiz Gijón, quien le introdujo en la farmacometría que tanto prestigio había de darle. Poco después D. Perfe fue pensionado por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas y se tras-

lada a Inglaterra, donde trabajó con ahínco en las Universidades de Londres, Edimburgo y Cambridge junto a eminentes farmacólogos, como Wilhelm Feldberg y Marta Vogt. En Cambridge trabaja con el Prof. E.B. Verney, eminente neurofarmacólogo, quien había descubierto las neuronas osmoreceptoras que llevan su nombre, así como el mecanismo de acción de la vasopresina. D. Perfe recordaba la “sana envidia” que sentía al trabajar en aquellos laboratorios. Y tomaba apuntes en su libreta de todo lo que veía, pensando que quizás algún día podría trasladar parte de lo que veía a su alrededor a la universidad española de la posguerra.

Al volver a España lee su Tesis Doctoral sobre las administraciones de sustancias por vía suboccipital, obtiene la plaza de Profesor adjunto de Farmacología de la Facultad de Medicina de Madrid y en 1949 se convierte en catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de Cádiz, vinculada por aquel entonces a la Universidad de Sevilla. En Cádiz se encontró una cátedra en estado de abandono. Pero ello no le desanimó y en lugar de lamentarse o de procurar posiciones más cómodas, D. Perfe inició un trabajo silencioso para conseguir montar un laboratorio de farmacología. En Cádiz D. Perfe fue el primer catedrático en acogerse el régimen de dedicación exclusiva, lo que le convertía en un excéntrico a los ojos de los restantes profesores de la Facultad de Medicina donde la mayoría de los profesores ejercía la actividad médica privada y algunos incluso trabajaban en Madrid. Ello, a su vez, se traducía en unos reducidos ingresos, lo que le obligó a ocupar la plaza de director del Colegio Mayor Beato Diego José de Cádiz que conllevaba el alojamiento de su familia. Siempre recordaba que por entonces su ilusión era comprar una moto, pero nunca tenía suficiente dinero ahorrado para comprarla. ¡Eso sí que eran tiempos difíciles! En Cádiz D. Perfe tuvo tiempo para explicar también la Historia de la Medicina, cuya docencia asumió por falta del profesor correspondiente. Y esa no fue la única vez que impartió esta asignatura ya que volvió a hacerlo en la Universidad de Valladolid. Era una secreta afición de la que no hablaba.

La dedicación de D. Perfe además de exclusiva podría tildarse de excesiva. Los laboratorios de Farmacología estaban activos mañana y tarde y no se cerraban hasta bien pasada la puesta del sol. Y lógicamente este trabajo dio sus primeros frutos en forma de Tesis Doctorales de tres futuros profesores de la Universidad española: José Serrano Molina, Bernardino Gómez Alonso de la Sierra y Laura Lastra Santos, su fiel y dedicada colaboradora y esposa. Otro paso importante fue constituir en Cádiz una Sección del Consejo Superior de Investigaciones Científicas pues reconocía la importancia científica de mantener una colaboración estable con dicha institución.

Entre 1945 y 1968 D. Perfe realizó importantes aportaciones científicas en las áreas de Farmacometría y Farmacotécnica sus valoraciones biológicas de oxitócicos y de la serotonina en la preparación del fundus gástrico de rata utilizando un quimógrafo de papel ahumado y unos métodos de registro que hoy nos harían llevar las manos a la cabeza. Su técnica para la valoración del curare fue publicada en una prestigiosa revista de la Royal Pharmaceutical Society of Great Britain en 1947, una época en que muy pocos investigadores españoles aparecían en las publicaciones extranjeras. Además, ideó la solución nutricia que lleva su nombre para modular la motilidad espontánea del útero de rata que publicó en 1945 y que le dio fama mundial. Algunas de estas técnicas ideadas por D. Perfe fueron recogidas en manuales clásicos de farmacología, tales como *Biological Standardizations* del Prof. J.H. Burn (Universidad de Oxford, 1950), *Practical Pharmacology* editado por Blackwell y *Pharmacological experiments on isolated preparations* de W.L. Perry (Universidad de Edinburgo, 1967).

Una anécdota nos puede ayudar a valorar el reconocimiento de la figura científica de D. Perfe por la British Pharmacological Society (BPS). Cuando en 1979 Juan Tamarago acabó su presentación oral en una de las reuniones de la BPS el presidente de la sesión le preguntó a micrófono abierto: este García de Jalón que firma su presentación "*is the famous García of Jalon? Yes*", fue la respuesta de un discípulo henchido de orgullo por aquel reconocimiento público hacia su maestro.

Tras 13 años en la Universidad de Cádiz el Prof. García de Jalón decidió trasladarse con su familia a los Estados Unidos, para trabajar en el laboratorio del Prof. Gordon K Moe, uno de los más brillantes electrofisiólogos cardiacos, en la Universidad de Siracusa (Nueva York). Sus resultados fueron publicados en la revista *Circulation Research*. A su vuelta a España, D. Perfe pasó a ocupar la cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, donde rápidamente montó un excelente laboratorio de investigación en el que integró las técnicas aprendidas en los

EEUU, poniendo especial énfasis en los modelos de inducción de arritmias cardíacas y en los estudios sobre el mecanismo de acción de los fármacos cardioactivos. Ello se tradujo en la incorporación de un grupo de jóvenes farmacólogos que veían en D. Perfe un maestro siempre dispuesto a enseñar, ayudar y apoyar en todo momento a sus alumnos, discípulos y colaboradores. Entre ellos mencionaremos a Julio Moratinos, Juan Tarmargo, Fernando de Andrés y Francisco Pelayo.

En 1971 el Prof. García de Jalón es nombrado catedrático de Farmacología en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid para sustituir a su viejo maestro, el Profesor L.B. Velázquez. Y con él llegaron también sus principales colaboradores de Valladolid que se integraron con los restantes profesores. De nuevo D. Perfe inicia su labor investigadora, crea nuevos laboratorios y aparecen nuevos becarios, de los que destacaremos a Juan Beneit, Agustín Hidalgo, Amaya Aleixandre, Isabel Martín, Teresa Tejerina y Isabel Colado. Todos estos nombres, unidos a los de Alfonso Velasco, Pedro Lorenzo, África Mediavilla, Alfonso Moreno y Rafael Martínez-Sierra y a los previamente mencionados, son o han sido los profesores y maestros en las Universidades Complutense, Córdoba, Valladolid, Cádiz, Salamanca, Oviedo, Santander y Rey Juan Carlos de Madrid.

Paro al llegar el final de nuestro escrito deberíamos recordar tres características de D. Perfe. En primer lugar, su persona. D. Perfe era un navarro lleno de empatía, franco, abierto, trabajador incansable y entusiasta de su trabajo, un valiente luchador, que los momentos de mayor penuria de la historia reciente de España, salió adelante. En segundo lugar, predicaba con el ejemplo, realizando una labor exclusiva al laboratorio. Las clases empezaban a las 8 de la mañana para “tener el día libre para investigar” y la comida se realizaba en el laboratorio para “no perder más tiempo”. En tercer lugar, nos inculcaba la importancia de las relaciones internacionales con farmacólogos relevantes de Europa, Hispanoamérica y Estados Unidos. Él siempre mantuvo una estrecha relación con investigadores como Rafael y Car-

los Méndez, Marta Vogt, Helena Raskova, Joshua Burns, Paul Montastruc, Alfonso Matallana, Harold F. Hardman, John Vane y un largo etc., a los que ahora nos gustaría recordar. Además, a todos sus discípulos nos recalca la importancia que para su futuro científico tenía la realización de estancias de larga duración en laboratorios internacionales de prestigio. En cuarto lugar, D. Perfe fue el *alma mater* de las Reuniones conjuntas Hispano-Francesa en las que compartíamos por la mañana y esquí por la tarde, así como de las Reuniones Hispano-Portuguesas. Es una pena que ambos tipos de reuniones hayan desaparecido del panorama español. Por último, no podemos olvidar que gracias a su tesón nació la primera revista española de Farmacología, Archivos de Farmacología y Toxicología en ella publicaron sus primeros trabajos muchos de los profesores de farmacología de nuestras universidades.

El Prof. García de Jalón fue socio fundador de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas, socio de Honor de la Sociedad española de Farmacología y miembro de la British Pharmacological Society. Fue Secretario de la Facultad de Medicina de Cádiz, Director de los que llegaron a ser Departamentos de Farmacología de Cádiz, Valladolid y Madrid y Vicerrector de la Universidad de Valladolid, habiendo recibido por su trayectoria científica y profesional la encomienda con placa de la Orden de Alfonso X el Sabio.

Sentimos un hondo pesar por la pérdida de un excelente científico, una de las figuras señeras de la farmacología española del siglo pasado, que dedicó su vida a la Universidad en la que creía y a la que quería mejorar, que predicaba con su honestidad y su trabajo diario. Uno de los dejan huella.

In memoriam  
Sus discípulos

## *El condroitín sulfato y la glucosamina frenan la progresión de la artrosis y disminuyen la necesidad de prótesis*

*Antonio G. García<sup>1,2,3</sup> y Luis Gandía<sup>2,3</sup>*

### RESUMEN

La artrosis es la enfermedad reumatológica más frecuente; la sufre un 10,2% de la población. Cursa con dolor, pérdida de movilidad y una progresiva merma de la calidad de vida. Es la causante del 50% de las incapacidades totales en España. La artrosis es una enfermedad degenerativa de la articulación, con una progresiva destrucción del cartílago y el hueso subcondral que lleva, irremediablemente, a la prótesis de rodilla o cadera. El coste directo de la artrosis en España es de 4.738 millones de euros por año.

A corto plazo, el tratamiento sintomático de la artrosis persigue mitigar el dolor y mejorar la movilidad articular con medicamentos de acción sintomática rápida (paracetamol, AINE, analgésicos menores, opiáceos) y de acción sintomática lenta (condroitín sulfato, glucosamina). A medio y largo plazo, el tratamiento modificador de la enfermedad busca frenar el deterioro progresivo del cartílago articular y el hueso subcondral, alejando en el tiempo la necesidad de implantar una prótesis o, incluso, evitar su implantación. Esta revisión está enfocada, precisamente, a la actualización de los datos proporcionados por un creciente número de ensayos clínicos y metaanálisis que estudian la eficacia del tratamiento prolongado con condroitín sulfato, glucosamina o la combinación de ambos fármacos para enlentecer el deterioro articular y disminuir la necesidad de prótesis.

De los estudios radiológicos, a 1-3 años emerge el parecer de que estos dos fármacos disminuyen la velocidad con la que se va

estrechando progresivamente el espacio articular, un indicador del deterioro articular. En los estudios recientes con la más resolutive técnica de imagen por resonancia magnética (RM) se concluye que el condroitín sulfato incrementa el volumen del cartílago articular y disminuye el deterioro del hueso subcondral. Finalmente, en los estudios de seguimiento de los pacientes a largo plazo (5-7 años) y de un estudio retrospectivo caso-control, se concluye que el condroitín sulfato y la glucosamina reducen sustancialmente la necesidad de implantar una prótesis, particularmente en aquellos pacientes en los que se inició el tratamiento en fases incipientes de la artrosis. Estos efectos condroprotectores son ciertamente discretos, como no podía ser de otra manera en una enfermedad degenerativa como la artrosis. Sin embargo, consideramos que en subgrupos de pacientes con artrosis sintomática pero radiológicamente incipiente, el tratamiento perdurable con medicamentos tan seguros como lo son el condroitín sulfato y la glucosamina, puede ser beneficioso para estos pacientes.

### INTRODUCCIÓN

La artrosis es una enfermedad degenerativa asociada al envejecimiento de la articulación que cursa con dolor, pérdida de movilidad y una merma gradual de la calidad de vida. Es la enfermedad reumatológica más frecuente y la primera causa de dolor en la población europea. En el estudio EPISER, realizado por la Sociedad Española de Reumatología (SER), se encontró una prevalencia de artrosis sintomática de rodilla en mayores de 60 años de un 10,2%, 3 veces más

<sup>1</sup>Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid.

<sup>2</sup>Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento;

<sup>3</sup>Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

alta en mujeres que en hombres; la prevalencia de artrosis de manos era de un 9,5% en mujeres y 2,3% en hombres (Carmona y col., 2011). En el estudio ARTROCAD, realizado en 2005 por la SER y la Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (Battlle-Gualda y col., 2006), se concluyó que los costes directos de la artrosis en España eran de 4.738 millones de euros en un año, un 0,5% del PIB. Pero con ser esta cifra elevada, el impacto sanitario y social va más allá pues la artrosis es la causa más frecuente de discapacidad funcional del aparato locomotor y ocasiona el 50% de las incapacidades totales en España. Por otra parte, el progresivo deterioro del cartílago articular y, en fases más avanzadas, también del hueso subcondral conducen irremediablemente a la necesidad de implantar una prótesis de rodilla o cadera; con el progresivo envejecimiento de la población el número de artroplastias en pacientes de artrosis continuará creciendo en años venideros.

El tratamiento de la artrosis se centra en tres objetivos a saber, mitigar el dolor, mejorar la movilidad y frenar el proceso de degeneración articular. Para los dos primeros disponemos de medicación sintomática de acción rápida tipo paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides, analgésicos menores u opioides, así como medicación sintomática de acción lenta tipo condroitín sulfato y glucosamina. A estos dos últimos se les conoce con el nombre de SYSADOA, acrónimo del inglés "Symptomatic Slow-Acting Drugs for OsteoArthritis". El efecto sintomático de mejoría lenta del dolor y la función articular requiere, al menos, 3-6 meses de tratamiento continuado.

Un aspecto interesante de esta medicación se relaciona con el tercer objetivo del tratamiento de la artrosis, que pretende frenar el deterioro del cartílago articular y del hueso subcondral; de lograrse este desiderátum, estaríamos alejando en el tiempo, o incluso previniendo la necesidad de implantar una prótesis articular. Un creciente número de ensayos clínicos sugieren que, además de sus efectos sintomáticos lentos tanto en la reducción del dolor como en la mejoría de la capacidad funcional, el condroitín sulfato y la glucosamina frenan el ritmo de estrechamiento del espacio fémoro-tibial cuando se administran durante largos periodos de tiempo a pacientes que sufren de artrosis de rodilla en estadios precoces de la enfermedad. Es más, en estudios recientes se concluye que el tratamiento con esta

medicación reduce considerablemente la necesidad de prótesis. Este efecto artroprotector del condroitín sulfato y la glucosamina se ha dado en llamar efecto DMOAD, acrónimo del inglés "Disease Modifying OsteoArthritis Drugs". Esta revisión se centra en el análisis de los estudios clínicos que substancian la idea de que el tratamiento perdurable con condroitín sulfato (CS), glucosamina y la combinación de ambos fármacos frenan el ritmo de estrechamiento del espacio articular en la gonartrosis, al tiempo que disminuyen la necesidad de implantar una prótesis de rodilla.

### Perfil farmacológico del condroitín sulfato y la glucosamina

El perfil farmacológico de los SYSADOA se ha actualizado recientemente por el profesor Patick du Souich (du Souich, 2014). El CS es un glucosaminoglicano formado por secuencias alternantes de residuos D-ácido glucurónico y N-acetil-D-galactosamina con distinto grado de sulfatación. Se localiza fundamentalmente en la matriz extracelular y desempeña un papel relevante en la interacción entre células y matriz. Por su parte, la glucosamina es un aminosacárido endógeno que se sintetiza utilizando como sustrato la glucosa y participa en la biosíntesis de glicoproteínas y glucosaminoglicanos.

La biodisponibilidad oral del CS es alrededor del 20% y su absorción está mediada por el transporte linfático y mecanismos paracelulares. La biodisponibilidad de la glucosamina es aproximadamente del 45% y está mediada por el transportador de la glucosa. Ambos, CS y glucosamina, sufren un proceso de acumulación en la articulación. La penetración celular del CS y de sus oligosacáridos es muy limitada; por ello, sus efectos inhibidores sobre la translocación nuclear del NF- $\kappa$ B y de las reacciones inflamatorias están mediados por receptores de membrana TLR4, CD44 e ICAM1. También previene el desencadenamiento de la inflamación producida por los fragmentos de la matriz extracelular desprendidos en la articulación. Por otra parte, el CS promueve la síntesis de ácido hialurónico que en la luz articular ejerce una crítica función lubricante. También aumenta la síntesis de colágeno II y contribuye al mantenimiento de la matriz extracelular. Finalmente, cabe destacar que el CS reduce los efectos de la bradicinina

relacionados con la transmisión de la señal alógena.

Por su parte, la glucosamina también inhibe la translocación al núcleo del factor de transcripción NF- $\kappa$ B, mitigando así la transcripción de genes proteolíticos y proinflamatorios. Por otra parte, cabe destacar su efecto activador de la síntesis de ácido hialurónico y de CS. Varios de los efectos finales del CS y la glucosamina son coincidentes; sin embargo, los mecanismos implicados en los mismos son diferentes. De ahí que en algunos ensayos clínicos de artrosis se haya apreciado una mayor eficacia con la combinación de ambos.

Se han publicado decenas de ensayos clínicos y metaanálisis sobre los efectos SYSADOA (acción sintomática sobre dolor y función articular de instauración lenta) del CS y la glucosamina. Más limitados son los estudios sobre los efectos DMOAD (enlentecimiento de la progresión del proceso artrósico), quizás porque deben realizarse con pruebas de imagen y durante largos periodos de tiempo, idealmente durante dos o más años de tratamiento. Sin embargo, un creciente número de estudios que han utilizado el análisis computarizado de la imagen radiológica de la articulación, y alguno más reciente que utiliza las más resolutivas técnicas de imagen por reso-

nancia magnética, están aportando datos sugerentes del efecto protector del cartílago y el hueso subcondral, que ejercen los tratamientos prolongados con CS y glucosamina. Estos son los estudios que analizaremos y comentaremos seguidamente.

### **Efectos del condroitín sulfato y la glucosamina sobre la amplitud del espacio articular: estudios con radiografía convencional**

En el metaanálisis de Hochberg y col. (Hochberg y col., 2008) se describen los resultados de 4 ensayos clínicos encaminados al estudio del potencial efecto DMOAD del CS. Los estudios fueron aleatorizados, doblemente ciegos y controlados con placebo. Las características de los pacientes y del tratamiento se resumen en la tabla 1.

Los pacientes tenían un amplio rango de edades y sufrían artrosis de rodilla radiológicamente contrastada (grados I a III en la escala de Kellgren-Lawrence)(Kellgren y Lawrence, 1957). Los pacientes se trataron con 800 mg diarios vía oral de CS o placebo durante 1-2 años. La variable principal medida fue la anchura del espacio articular de la rodilla, con técnicas radiológicas y de imagen computerizada.

**Tabla 1.** Características de los ensayos clínicos analizados en el metaanálisis de Hochberg y col. (2008) sobre los efectos del tratamiento con CS sobre la anchura del espacio articular de la rodilla en pacientes con artrosis.

Referencia	Dosis de CS	Duración	Nº pacientes	Grado KL
(Uebelhart y col., 1998)	800 mg	52 semanas	46	I 21; II 21; III 4
(Uebelhart y col., 2004)	800 mg	52 semanas	120	I 13; II 65; III 32
(Michel y col., 2005)	800 mg	24 meses	300	NC
(Reginster y col., 2006)	800 mg	24 meses	622	NC

CS, condroitín sulfato; KL, grado de afectación articular radiológica según la escala de Kellgren-Lawrence y número de pacientes diagnosticados; NC, no comunicado.

Las variaciones en la medida de la anchura del espacio articular tras los tratamien-

tos se resumen en la tabla 2.

**Tabla 2.** Metaanálisis de los cambios en la anchura del espacio articular por año, en pacientes tratados con CS en comparación con placebo (adaptada de Hochberg y col., 2008).

Referencia	CS		Placebo		Peso*	Diferencia (mm) (95% IC)	Efecto (95% IC)
	Media	DE	Media	DE			
(Uebelhart y col., 1998)	0,1	1,24	-0,4	1,00	0,2%	0,50 (-0,36; 1,36)	0,43 (-0,36; 1,21)
(Uebelhart y col., 2004)	-0,04	0,83	-0,32	1,12	0,6%	0,28 (-0,16; 0,72)	0,28 (-0,16; 0,73)
(Michel y col., 2005)	0,02	0,24	-0,04	0,28	33,0%	0,06 (0,00; 0,12)	0,23 (0,00; 0,46)
(Reginster y col., 2006)	-0,05	0,26	-0,12	0,27	66,2%	0,07 (0,003; 0,11)	0,26 (0,11; 0,42)
Análisis conjunto					100,0%	0,07 (0,03-0,10)	0,26 (0,14; 0,38)

\*El peso mostrado en la tabla se refiere al meta-análisis de la diferencia en las medias y se determinó utilizando la inversa de la varianza. El peso utilizado para los datos del análisis conjunto de los 4 estudios está basado en la proporción de la contribución de cada estudio al total de la muestra. CS, condroitín sulfato. Los datos son medias con desviación estándar (DE) de las variaciones de aumento o disminución (signo negativo) de la amplitud del espacio articular en milímetros (mm). IC, intervalo de confianza.

Las variaciones en la medida de la anchura del espacio articular tras los tratamientos se resumen en la tabla 2.

El primer estudio (Uebelhart y col., 1998) es un estudio piloto que incluyó 46 pacientes de 35-78 años de edad y 1 año de tratamiento. El espacio articular disminuyó -0,4 mm en el placebo y aumentó 0,1 mm en el tratado con CS (diferencia de 0,5 mm, tamaño del efecto 0,43). El segundo estudio (Uebelhart y col., 2004) incluyó 120 pacientes menores de 40 años, tratados intermitentemente durante 1 año (meses 1-3 y 7-9); el espacio articular se midió a los 12 meses del inicio del primer tratamiento. Los autores analizaron 77 y 76 rodillas de los grupos CS y placebo, respectivamente. Observaron de nuevo que la anchura del espacio articular cayó significativamente en el grupo placebo (-0,32 mm) y permaneció estable en el grupo CS (-0,04 mm), con un tamaño del efecto de 0,28. El tercer estudio (Michel y col., 2005) incluyó 300 pacientes de 40-85 años que se trataron con CS o placebo durante 2 años.

Los autores concluyen que había una diferencia significativa en la anchura del espacio articular en el grupo CS (0,02 mm) con respecto al placebo (-0,04 mm) con un tamaño del efecto de 0,23. Finalmente, el cuarto estudio, publicado primero como resumen de congreso y recogido en el metaanálisis (Reginster y col., 2006) y más tarde como artículo completo (Kahan y col., 2009) incluyó 622 pacientes de 40-80 años que se trataron con CS o placebo durante 2 años. También en este estudio se encontró una diferencia significativa en la variación de la anchura del espacio articular favorable para el grupo CS (-0,05 mm) con respecto al grupo placebo (-0,12 mm), con un tamaño del efecto de 0,26.

En el análisis conjunto de los cuatro estudios, Hochberg y col. (2008) encontraron que en el grupo CS, con respecto al grupo placebo, había una reducción significativa en la velocidad de estrechamiento del espacio articular de 0,07 mm/año, lo que corresponde a un tamaño del efecto de 0,26 unidades (tabla 2).

Los autores discuten algunas limitaciones de su metaanálisis, relacionadas con el escaso número de pacientes de los dos primeros estudios, con la variabilidad temporal de los tratamientos a 1 ó 2 años y con los distintos criterios del análisis de la imagen radiológica utilizados en los 4 estudios. A pesar de esas limitaciones, los estudios poseían un alto grado de homogeneidad lo que permitió a los autores del metaanálisis llegar a la conclusión de que el CS posee un efecto significativo, aunque discreto, consistente en el enlentecimiento de la velocidad de estrechamiento articular en pacientes de artrosis, en periodos de tratamiento de 1 a 2 años. Según el grado de Kellgren-Lawrence, el subgrupo de pacientes con artrosis radiológica leve podrían ser los más susceptibles de obtener un beneficio estructural articular asociado al tratamiento crónico con CS. Por ello (dicen los autores del metaanálisis) parece razonable tratar a este subgrupo de pacientes con CS, dada su probada seguridad.

Dos años más tarde Hochberg publicó un segundo metaanálisis en el que incluyó solo los 3 estudios que habían realizado un tratamiento a 2 años con CS y placebo (Hochberg, 2010). Los estudios de Michel y col. (2005) y de Kahan y col. (2009) ya fueron incluidos en el metaanálisis de 2008 (en este primer metaanálisis el estudio de Kahan y col. no estaba aún publicado y los autores lo citan como resumen de un congreso (Reginster y col., 2006), aunque tuvieron acceso a los datos originales a través del contacto con los autores); los resultados son los que hemos descrito más arriba. Cabe destacar el notable efecto estabilizador de la lesión artrósica en pacientes tratados con CS con respecto a los pacientes placebo, ilustrado en la figura 1 que muestra la variación de la anchura del espacio articular medio, con respecto al tiempo de tratamiento.

El tercer estudio incluido (Sawitzke y col., 2008) deriva del GAIT ("Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial"; (Clegg y col., 2006)

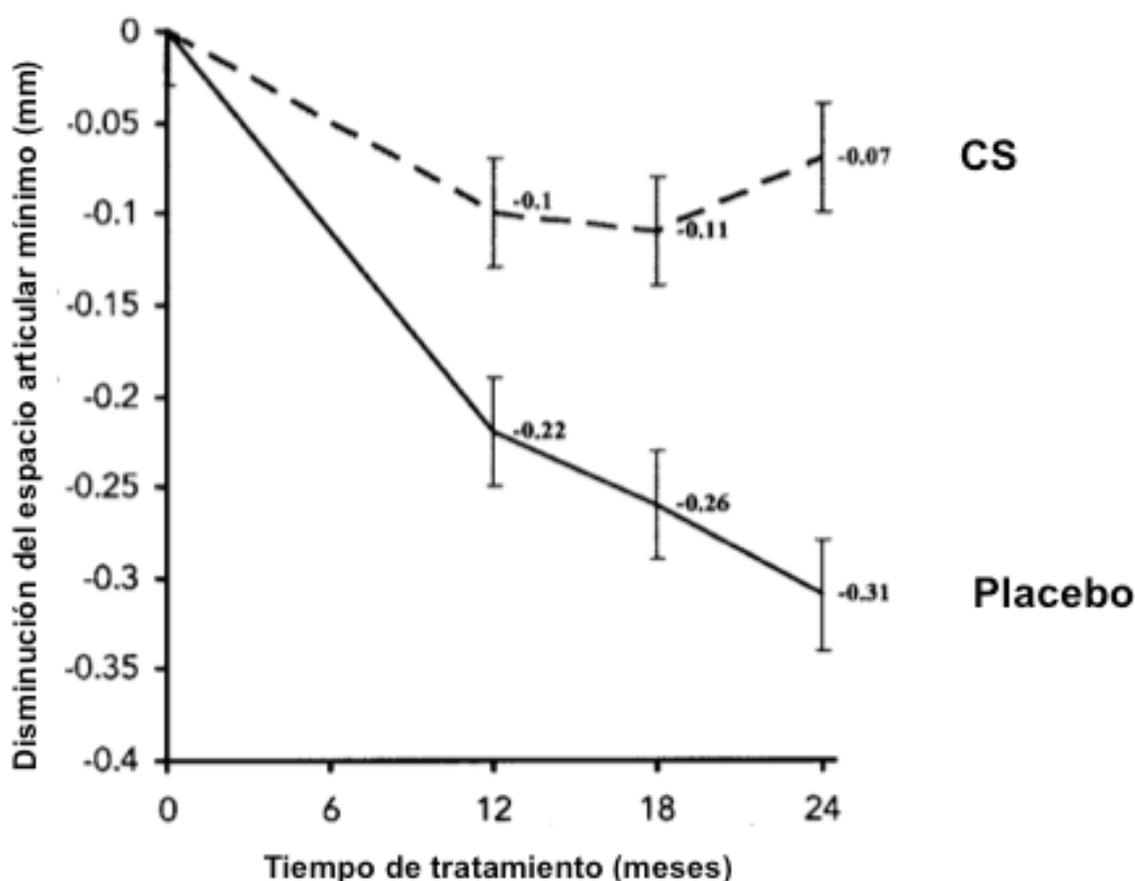


Figura 1: Cambios en la anchura del espacio articular medido en milímetros (mm, ordenada) con respecto al tiempo (abscisa), en pacientes tratados con condroitín sulfato (CS, 800 mg/día vía oral) o placebo (adaptado de (Kahan y col., 2009))

que incluyó 662 pacientes con artrosis de rodilla; en el metaanálisis de Hochberg (2010) incluyó solo los 257 pacientes que se asignaron aleatoriamente al tratamiento con CS (400 mg tres veces al día) o a placebo, durante 2 años. Los autores incluyeron en su análisis radiológico del compartimento medio de las rodillas afectadas, 116 rodillas de 71 pacientes del grupo CS y 113 rodillas de 70 pacientes del grupo placebo. La diferencia entre los grupos CS y placebo (0,059 mm) no alcanzó el nivel de significación estadística. Sin embargo, la ausencia de progresión de la enfermedad en el grupo placebo, en el que no se detectó pérdida de espacio articular significativa al cabo de 2 años de seguimiento (0,166 mm), dificulta la interpretación de los resultados. De hecho, el estudio presenta algunas limitaciones metodológicas, tal y como los autores admiten, como es la falta de precisión de la técnica radiográfica utilizada que tenía un error de precisión de 0,16 mm, valor que corresponde con la pérdida de espacio articular observada en el grupo placebo en 2 años. Aún así, en el metaanálisis conjunto de los tres estudios, Hochberg encontró que había una reducción significativa en la velocidad del estrechamiento del espacio articular de 0,13 mm a los dos años de tratamiento, y un tamaño del efecto de 0,23. El autor llega a las mismas conclusiones de su metaanálisis anterior (Hochberg y col., 2008) ya mencionadas más arriba.

En un tercer metaanálisis (Lee y col., 2010) se estudian tanto los ensayos clínicos con CS como los realizados con glucosamina, enfocados a la definición del posible efecto de mejora de la estructura articular con el tratamiento perdurable con estos fármacos. Los cuatro estudios de CS incluidos (Uebelhart y col., 1998; Uebelhart y col., 2004; Michel y col., 2005; Kahan y col., 2009) son los mismos incluidos en los dos metaanálisis analizados anteriormente (Hochberg y col., 2008; Hochberg, 2010). Por ello, resumiremos solo los dos estudios de glucosamina no incluidos en el metaanálisis de Lee y col. (2010).

En el primer estudio (Reginster y col., 2001) se incluyeron 212 pacientes con artrosis de rodilla con una edad media de 66 años, que

se asignaron aleatoriamente a un grupo placebo y a otro tratado con 1.500 mg de glucosamina oral una vez al día durante 3 años. El parámetro principal fue la medida radiológica de la amplitud del espacio articular. El segundo estudio (Pavelka y col., 2002) incluyó 202 pacientes con una edad media de 62 años con un diseño y pauta de tratamiento similar al anterior. El análisis conjunto de los dos estudios concluyó que al cabo de un año de tratamiento, los cambios en la velocidad de estrechamiento del espacio articular fue similar en los grupos glucosamina y placebo. Sin embargo, tras 3 años de tratamiento hubo una diferencia significativa de 0,432 mm a favor del grupo glucosamina, con respecto al grupo placebo. Los autores (Lee y col., 2010) concluyen que tanto la glucosamina (tras 3 años de tratamiento) como el CS frenan el ritmo de progresión del proceso degenerativo en la gonartrosis.

#### Efectos del condroitín sulfato sobre el volumen del cartílago y el hueso subcondral: estudios de imagen por resonancia magnética

La radiología convencional tiene utilidad clínica porque ha permitido la clasificación de la artrosis en 5 grados (0 a 4) teniendo en cuenta el estrechamiento de la interlínea articular, la presencia de osteofitos, la esclerosis subcondral y la deformidad de los extremos óseos (Kellgren y Lawrence, 1957). Sin embargo, la reciente utilización de las más resolutivas técnicas de imagen por resonancia magnética (IRM) ha permitido ver cambios estructurales más finos en la articulación artrósica y seguir la evolución de los mismos durante una determinada intervención terapéutica en períodos más cortos de tiempo. Por ejemplo, en un estudio con IRM se planteó si el condrotín sulfato (800 mg/día, durante 6 meses) poseería efectos beneficiosos estructurales en pacientes con artrosis de rodilla (34 pacientes en el grupo placebo y 35 en el grupo tratado con CS). Este periodo doble ciego comparado con placebo se siguió de otro periodo abierto de 6 meses de tratamiento con CS 800 mg/día de todos los pacientes del estudio. La tabla 3 resume los resultados obtenidos para el volumen del cartílago.

**Tabla 3.** Cambios en el compartimento lateral del cartílago de la rodilla visualizados con IRM, en pacientes de artrosis tratados 6 meses con condroitín sulfato (CS) o placebo, y durante el seguimiento hasta 1 año con CS

	6 meses	12 meses
Placebo (n=34)	-3,69 ± 4,47	-5,04 ± 5,02
CS (n=35)	-1,5 ± 3,4	-1,51 ± 3,67
p	0,015	0,004

La tabla 3 muestra los datos de pérdida de volumen del cartílago en el comportamiento lateral de la rodilla que fue 2,4 veces menor en el grupo tratado con CS durante 6 meses, con respecto al grupo placebo. Lo interesante de este dato es que durante los 6 meses del periodo abierto en el que todos los pacientes tomaron CS, la reducción de la pérdida de volumen del cartílago fue incluso mayor, 3,3 veces en el grupo inicialmente tratado con CS, con respecto al placebo. En este compartimento lateral, las lesiones del hueso subcondral fueron menores en el grupo CS con respecto al placebo, pero solo a los 12 meses (Wildi y col., 2011). En este estudio se analizaron otros parámetros en compartimentos de la rodilla más afectados por la artrosis, que no fueron estadísticamente significativos; ello sugiere que el CS es más eficaz en situaciones de menor daño articular, caso del compartimento lateral de la rodilla.

El denominado OAI (acrónimo del inglés Osteoarthritis Initiative) es un estudio longitudinal observacional diseñado por el Instituto Nacional de la Salud de los EEUU para identificar biomarcadores que permitan el seguimiento y desarrollo de la artrosis. En el marco de este estudio, se seleccionó una cohorte de 600 pacientes que recibieron los tratamientos siguientes: 2 años con la asociación de condroitín sulfato y glucosamina (CS/Glu), otros con analgésicos y AINE, y otros con ambos tipos de medicación. A todos se les midió el volumen del cartílago de la rodilla con IRM al inicio del estudio y a los 2 años de tratamiento. Los autores de este estudio concluyen que el tratamiento con CS/Glu durante dos años reduce significativamente la pérdida de volumen

del cartílago, tanto en el grupo que tomaba AINE y analgésicos como en el que no los tomaba. Esta reducción fue menor en los pacientes que tomaban AINE y analgésicos además de CS/Glu, lo que indicaba que tenían una mayor afectación articular. Apoyándose en este dato, los autores sugieren que los pacientes con menores cambios estructurales de la articulación se podrían beneficiar más del tratamiento con CS/Glu, que aquellos que padezcan una enfermedad artrósica más avanzada (Martel-Pelletier y col., 2013).

### **Relevancia clínica del efecto DMOAD: menor necesidad de prótesis**

Como el tratamiento con CS o glucosamina enlentecen el deterioro estructural de la articulación artrósica (efecto DMOAD), surge la pregunta del impacto clínico de esta protección a medio y largo plazo. El indicador más adecuado para dar respuesta a esta pregunta, exigido por las agencias reguladoras de medicamentos de Europa (EMA) y EE.UU. (FDA), es la necesidad de implantar una prótesis a medio y largo plazo, en pacientes de artrosis tratados o no con esta medicación. Hay dos estudios sobre CS y otro con glucosamina.

El primer estudio se hizo en los pacientes que participaron en el ensayo clínico con RM, que incluyó 70 pacientes tratados con CS (800 mg/día) durante 1 año (6 meses en ciego y 6 meses en abierto) (Wildi y col., 2011). Cuatro años después se localizaron 57 de los 70 pacientes y se les preguntó si habían recibido una prótesis total de rodilla. Con estos datos y los datos de volumen del cartílago y de la estructura del hueso subcondral, los autores hicieron una predicción de la necesidad de prótesis en un período de 4 años. Los autores concluyen que el dolor, la función, la pérdida de volumen del cartílago y la afectación de la médula ósea subcondral son factores predictivos de la necesidad de una implantación de prótesis en pacientes de artrosis. El grupo tratado con CS requirió un 69% menos de prótesis, mientras que en el grupo placebo esta cifra fue del 31%; el número limitado de prótesis y pacientes, sin embargo, no permitió que esta diferencia

alcanzara el nivel de la significación estadística (Raynauld y col., 2013).

El segundo es un estudio retrospectivo hecho con la base de datos SIDIAP que contiene las historias clínicas de 5 millones de pacientes de Atención Primaria de Cataluña. Se identificaron 122.633 pacientes diagnosticados de artrosis de rodilla entre 2006 y 2011. De ellos, 8.322 pacientes sufrieron una implantación de prótesis de rodilla. De los 14.065 usuarios de CS durante al menos 6 meses, 840 recibieron una prótesis (6%); esta menor frecuencia de prótesis en el grupo tratado con CS durante al menos 6 meses (13%) fue estadísticamente significativa. Más llamativo fue el resultado del grupo de pacientes que estuvieron tratados durante más de 1 año con CS; en estos pacientes la frecuencia de implantación de prótesis se redujo significativamente un 23%. Los autores concluyen que el uso acumulativo de CS se asocia positivamente con una disminución del 23% en el riesgo de sufrir una prótesis en pacientes con artrosis de rodilla (Prieto-Alhambra y col., 2013).

En el tercer estudio (Bruyere y col., 2008) los autores se plantearon conocer la incidencia de prótesis en los pacientes que habían participado en los dos estudios con glucosamina que hemos comentado antes (Reginster y col., 2001; Pavelka y col., 2002). De esos estudios se seleccionaron 131 pacientes tratados con placebo y 144 tratados con glucosamina. Los pacientes tratados durante al menos 1 año con glucosamina se siguieron durante 5 años (ya sin tratamiento) para conocer la incidencia de prótesis de rodilla. La sustitución total de la articulación por una prótesis de practicó en 19 pacientes del grupo placebo (14,5%) y en 9 pacientes del grupo glucosamina (6,3%) es decir, una incidencia significativamente menor, del 57%, en el grupo tratado con glucosamina con respecto al placebo.

## CONCLUSIÓN

La alta prevalencia de la artrosis plantea un problema sanitario, social y económico de gran envergadura. Por tres razones: (1) la artrosis es causa de la mitad de las incapacidades totales permanentes de España; (2) el gasto sanitario que genera es muy elevado; y (3) el dolor y la pérdida progresiva de movilidad y por tanto de autonomía, sume a los pacientes en una paupérrima calidad de vida. En esta revisión hemos analizado el creciente número de ensayos clínicos y metaanálisis que demuestran que el tratamiento a largo plazo con condroitín sulfato, glucosamina o su combinación frenan el progresivo deterioro del cartílago y el hueso subcondral. Una rigurosa y exhaustiva revisión que acaba de aparecer (Gallagher y col., 2014) llega a conclusiones similares: *“Los estudios con CS y glucosamina demuestran su efecto condroprotector en pacientes que sufren de artrosis de rodilla. Los pacientes con riesgo de desarrollar artrosis pueden beneficiarse del uso de una vez al día de 800 mg de CS o de 1.500 mg de glucosamina para prevenir la progresión de la enfermedad”*. Y lo que tiene más impacto desde el punto de vista clínico, al preservar durante más tiempo la estructura articular, disminuyen la incidencia de prótesis. Por mitigar el dolor y mejorar la movilidad articular y por ejercer un efecto protector del cartílago y el hueso subcondral, el condroitín sulfato y la glucosamina, solos o en asociación, pueden proporcionar al paciente artrósico una mejora de su calidad de vida a medio y largo plazo, con un coste en reacciones adversas prácticamente inexistente.

**CONFLICTO DE INTERESES:** A.G. García es Director de la Cátedra de Patrocinio UAM/Bioibérica de Inflamación Crónica y Citoprotección.

## BIBLIOGRAFÍA

- Battle-Gualda, E., Carmona, L., Gavrilu, D., Garcia Criado, E.I., Ruiz Miravalles, R. & Carbonell Abello, J. (2006). [ArtRoCad: health resources utilization and socioeconomic impact of knee and hip osteoarthritis. I. Methods and population characteristics]. *Reumatol Clin*, 2, 224-34.
- Bruyere, O., Pavelka, K., Rovati, L.C., Gatterova, J., Giacovelli, G., Olejarova, M., Deroisy, R. & Reginster, J.Y. (2008). Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*, 16, 254-60.
- Carmona, L., Gabriel, R., Ballina, F.J., Laffon, A. & EPISER, G. (2011). Proyecto EPISER 2.000: Prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población. *Rev. Esp. Reumatol.*, 28, 18-25.
- Clegg, D.O., Reda, D.J., Harris, C.L., Klein, M.A., O'Dell, J.R., Hooper, M.M., Bradley, J.D., Bingham, C.O., 3rd, Weisman, M.H., Jackson, C.G., Lane, N.E., Cush, J.J., Moreland, L.W., Schumacher, H.R., Jr., Oddis, C.V., Wolfe, F., Molitor, J.A., Yocum, D.E., Schnitzer, T.J., Furst, D.E., Sawitzke, A.D., Shi, H., Brandt, K.D., Moskowitz, R.W. & Williams, H.J. (2006). Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*, 354, 795-808.
- du Souich, P. (2014). Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther*, 142, 362-74.
- Gallagher, B., Tjoumakaris, F.P., Harwood, M.I., Good, R.P., Ciccotti, M.G. & Freedman, K.B. (2014). Chondroprotection and the Prevention of Osteoarthritis Progression of the Knee: A Systematic Review of Treatment Agents. *Am J Sports Med*.
- Hochberg, M.C. (2010). Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*, 18 Suppl 1, S28-31.
- Hochberg, M.C., Zhan, M. & Langenberg, P. (2008). The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin*, 24, 3029-35.
- Kahan, A., Uebelhart, D., De Vathaire, F., Delmas, P.D. & Reginster, J.Y. (2009). Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 60, 524-33.
- Kellgren, J.H. & Lawrence, J.S. (1957). Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*, 16, 494-502.
- Lee, Y.H., Woo, J.H., Choi, S.J., Ji, J.D. & Song, G.G. (2010). Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int*, 30, 357-63.
- Martel-Pelletier, J., Roubille, C., Abram, F., Hochberg, M.C., Dorais, M., Delorme, P., Raynaud, J.P. & Pelletier, J.P. (2013). First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*.
- Michel, B.A., Stucki, G., Frey, D., De Vathaire, F., Vignon, E., Bruehlmann, P. & Uebelhart, D. (2005). Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*, 52, 779-86.
- Pavelka, K., Gatterova, J., Olejarova, M., Machacek, S., Giacovelli, G. & Rovati, L.C. (2002). Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*, 162, 2113-23.
- Prieto-Alhambra, D., Morros, R. & Arden, N. (2013). Association between chondroitin sulphate use and the risk of total knee arthroplasty in osteoarthritis patients: a propensity-score matched cohort study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 113 (Suppl. 2), CP51: 34.
- Raynaud, J., Martel-Pelletier, J., Dorais, M., Haraoui, B., Choquette, D., Abram, F., Beaulieu, A., Bessette, L., Morin, F., Wild, L.M. & Pelletier, J.P. (2013). Total Knee Replacement as a Knee Osteoarthritis Outcome: Predictors Derived from a 4-Year Long-Term Observation following a Randomized Clinical Trial Using Chondroitin Sulfate. *Cartilage OnlineFirst*, published on April 10, 2013 as doi:10.1177/1947603513483547.
- Reginster, J.Y., Deroisy, R., Rovati, L.C., Lee, R.L., Lejeune, E., Bruyere, O., Giacovelli, G., Henrotin, Y., Dacre, J.E. & Gossett, C. (2001). Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 357, 251-6.
- Reginster, J.Y., Kahan, A., Uebelhart, D. & al., e. (2006). A two-year prospective, randomized, double-blind, controlled study assessing the effect of chondroitin 4 & 6 sulfate (CS) on the structural progression of knee osteoarthritis: STOPP (Study on Osteoarthritis Progression Prevention). [Presented at 2006 annual scientific meeting of the American College of Rheumatology (abstract L42)] [accessed at: <http://www.abstractsonline.com> on 12/12/07].
- Sawitzke, A.D., Shi, H., Finco, M.F., Dunlop, D.D., Bingham, C.O., 3rd, Harris, C.L., Singer, N.G., Bradley, J.D., Silver, D., Jackson, C.G., Lane, N.E., Oddis, C.V., Wolfe, F., Lisse, J., Furst, D.E., Reda, D.J., Moskowitz, R.W., Williams, H.J. & Clegg, D.O. (2008). The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum*, 58, 3183-91.
- Uebelhart, D., Malaise, M., Marcolongo, R., de Vathaire, F., Piperno, M., Mailleux, E., Fioravanti, A., Matoso, L. & Vignon, E. (2004). Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage*, 12, 269-76.
- Uebelhart, D., Thonar, E.J., Delmas, P.D., Chantraine, A. & Vignon, E. (1998). Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage*, 6 Suppl A, 39-46.

## Bioequivalencia de los genéricos

Francisco Abad

### INTRODUCCIÓN

El término medicamento genérico se utiliza para denominar a un equivalente farmacéutico de un medicamento ya existente cuya patente ha caducado. Así, un medicamento genérico es aquel que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia ha sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. A este respecto, las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo, se consideran un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Igualmente, las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se consideran una misma forma farmacéutica

Para comercializar un medicamento genérico es necesario demostrar una calidad de fabricación similar a cualquier otro medicamento y asegurar que es similar al original en términos de eficacia y seguridad mediante un estudio de bioequivalencia. Habitualmente, los medicamentos genéricos se designan con la denominación oficial española de principio activo o, en su defecto, con la denominación común internacional, seguida del nombre o marca del titular o fabricante, y se identifican con las siglas EFG (Equivalente Farmacéutico Genérico). No obstante, como consecuencia de la nueva regulación europea, también pueden existir en el mercado medicamentos genéricos con nombre de fantasía.

Para demostrar la misma eficacia y seguridad de los medicamentos genéricos

se evalúa la equivalencia farmacocinética, que se basa en el concepto de que el efecto de un fármaco depende de la concentración que se alcanza en el lugar de acción: si con el genérico se consiguen concentraciones iguales a las del fármaco original, se producirá el mismo efecto. En definitiva, si la biodisponibilidad es la misma, producirán la misma eficacia y seguridad.

La biodisponibilidad es la velocidad y magnitud a la cual un principio activo, absorbido a partir de la forma de dosificación que lo contiene, alcanza sin cambios la circulación sistémica, y está por tanto disponible para producir su efecto. La fracción de biodisponibilidad es la proporción de la dosis administrada que llega a la circulación sistémica. Si el valor de su biodisponibilidad oral se acerca a la unidad, el fármaco se absorbe bien y sufre escaso metabolismo (poco efecto de primer paso de la barrera hepática). Por el contrario, si su biodisponibilidad es sólo una fracción pequeña de 1, indica que el fármaco se absorbe peor, o que sufre un metabolismo hepático acusado.

Un ensayo clínico cuyo objetivo sea la comparación de la biodisponibilidad de dos formulaciones farmacéuticas de un mismo principio activo, se denomina «estudio de bioequivalencia». El objetivo es demostrar que dos formulaciones del mismo principio activo son terapéuticamente equivalentes, es decir, poseen características farmacocinéticas similares que permiten garantizar su intercambiabilidad.

Si se concluye que las dos formulaciones son bioequivalentes, asumimos que producirán el mismo efecto terapéutico,

<sup>1</sup>Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid.

<sup>2</sup>Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento;

<sup>3</sup>Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

y serán por lo tanto terapéuticamente equivalentes. Por otra parte, dos medicamentos se consideran «equivalentes farmacéuticos» si contienen cantidades idénticas del mismo principio activo. La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente bioequivalencia, ya que las diferencias en excipientes o en el proceso de fabricación pueden dar lugar a diferencias en la disolución o en la biodisponibilidad de dos formulaciones orales. Por este motivo es necesario realizar un estudio de bioequivalencia.

### **Estudios de bioequivalencia de dos medicamentos**

El término bioequivalencia se refiere a la velocidad y proporción en que el mismo principio activo de dos medicamentos «iguales» alcanza la circulación sistémica. Por ello, la bioequivalencia se cuantifica mediante la determinación de los niveles plasmáticos del fármaco contenido en los dos medicamentos (biodisponibilidad).

La evaluación de la bioequivalencia sirve tanto para comparar un producto genérico con un producto de marca, como para comparar dos formulaciones diferentes de un producto de marca, y está muy regulada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Normalmente es necesario realizar un ensayo clínico cruzado que consiste en la administración de una dosis única en ayunas de cada formulación a un grupo de voluntarios sanos,

No obstante, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas del principio activo y de la formulación que se está evaluando, se pueden requerir además estudios de dosis única administrada junto a un desayuno rico en grasas o estudios de dosis múltiple en estado de equilibrio. Si existe un riesgo inaceptable para los voluntarios sanos, como ocurre con los fármacos antineoplásicos, el estudio de bioequivalencia debe hacerse en pacientes.

Un estudio de bioequivalencia suele incluir entre 24 y 90 voluntarios sanos. El número preciso de voluntarios necesarios en cada estudio depende de la variabilidad intraindividual de los parámetros a analizar para cada fármaco.

Generalmente se seleccionan hombres y mujeres de entre 18 y 55 años de edad, de peso normal, a los que se administra tanto la nueva formulación (formulación test) como la de referencia, en ayunas, separados por un periodo de lavado de más de 5 vidas medias para que se elimine del organismo todo el medicamento antes de administrar la segunda dosis. A continuación se toman muestras seriadas de sangre para construir una curva tiempo-concentración plasmática del principio activo. Normalmente se toman muestras durante al menos 3 vidas medias para definir correctamente el perfil farmacocinético, pero en el caso de fármacos de vida media muy larga, la EMA considera que es suficiente con que se tomen muestras hasta 72 h, porque en este tiempo ya se ha completado totalmente la absorción del medicamento.

Se trata de un estudio aleatorizado, cruzado, de dos secuencias por dos periodos, donde los sujetos se asignan aleatoriamente a recibir la secuencia RT (en el primer periodo la formulación de referencia y en el segundo la formulación test) o la secuencia TR (en el primer periodo la formulación test y en el segundo la formulación de referencia).

El objetivo es conocer hasta qué punto se solapan las curvas del genérico y del medicamento de referencia con el que se compara. Los parámetros principales que debemos analizar son el área bajo la curva (ABC, o AUC del término inglés "area under the curve"), que indica la cantidad total absorbida, y la concentración máxima (C<sub>max</sub>), que refleja la velocidad de absorción (figuras 1 y 2). Para aquellos fármacos para los que puede existir algu-

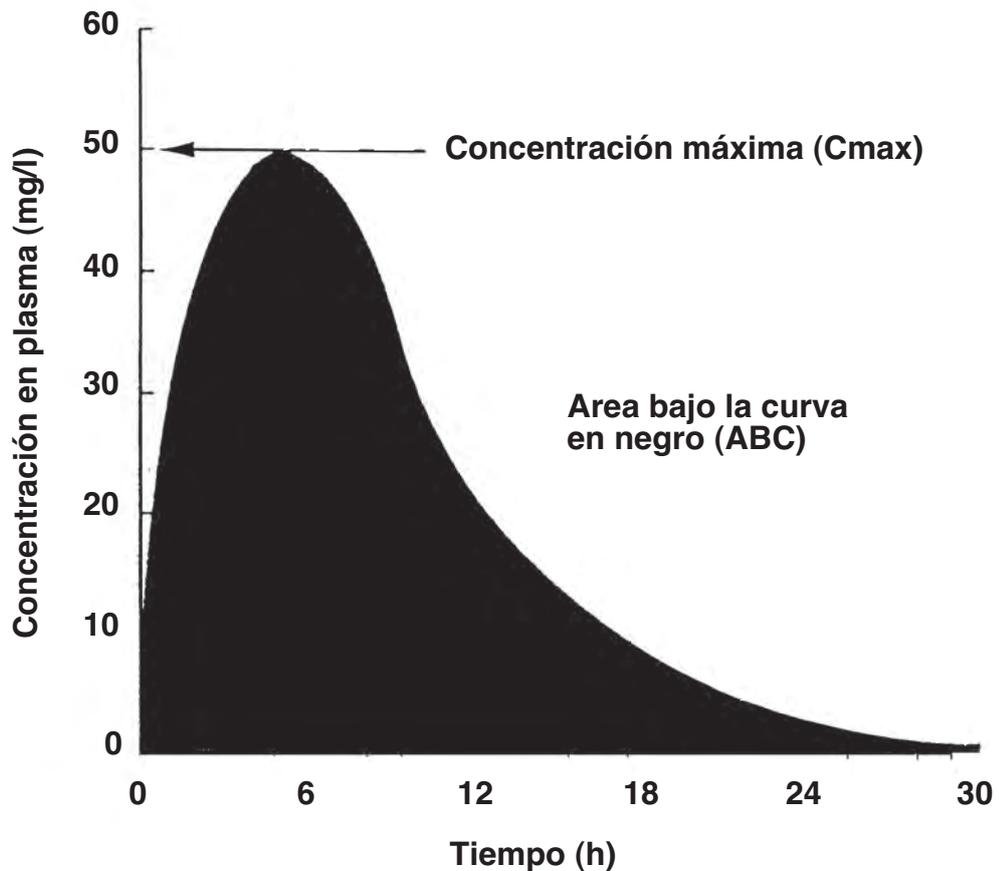


Figura 1: Curva concentración plasmática-tiempo, utilizada para medir la biodisponibilidad de un fármaco. En la ordenada se representan los niveles plasmáticos del fármaco, a los distintos tiempos que, tras su administración oral en una sola dosis, se indican en la abscisa.

na relación de la rapidez en alcanzar concentraciones altas con la eficacia y/o la seguridad, también se analiza el tiempo requerido para alcanzar la  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ).

Se acepta en general que los parámetros de biodisponibilidad del producto test no deben diferir del producto de referencia en más de un 20%. Como cada sujeto recibe las dos formulaciones, se calcula el cociente de la formulación test con respecto a la formulación de referencia para AUC y  $C_{max}$ . Posteriormente, se calcula la media de los cocientes y se estima el intervalo de confianza del 90% que nos indica el valor que obtendríamos en la población. Para que los dos medicamentos se consideren bioequivalentes, el intervalo de confianza debe estar incluido dentro de los límites del 20%. Como estos

parámetros no siguen una distribución normal se transforman logarítmicamente; por este motivo los límites de aceptación de bioequivalencia que considera la EMA son de 80-125% para AUC y para  $C_{max}$ . Por otro lado, para fármacos con un margen terapéutico estrecho, como digoxina, fenitoína o antiarrítmicos, se consideran unos límites de aceptación más estrechos (90-111,11%) para que las diferencias no superen el 10%.

En el caso de principios activos que presenten una alta variabilidad intraindividual, el rango de aceptación para la  $C_{max}$  se puede aumentar siempre que no exista una asociación de la  $C_{max}$  con cambios en la eficacia o seguridad. En estos casos se requiere la realización de un estudio replicado donde los sujetos reci-

ben dos veces cada formulación para demostrar que la variabilidad de la formulación de referencia es superior al 30%.

La figura 2 representa un estudio de bioequivalencia de dos formulaciones de un antihistamínico H<sub>2</sub>, obtenido de

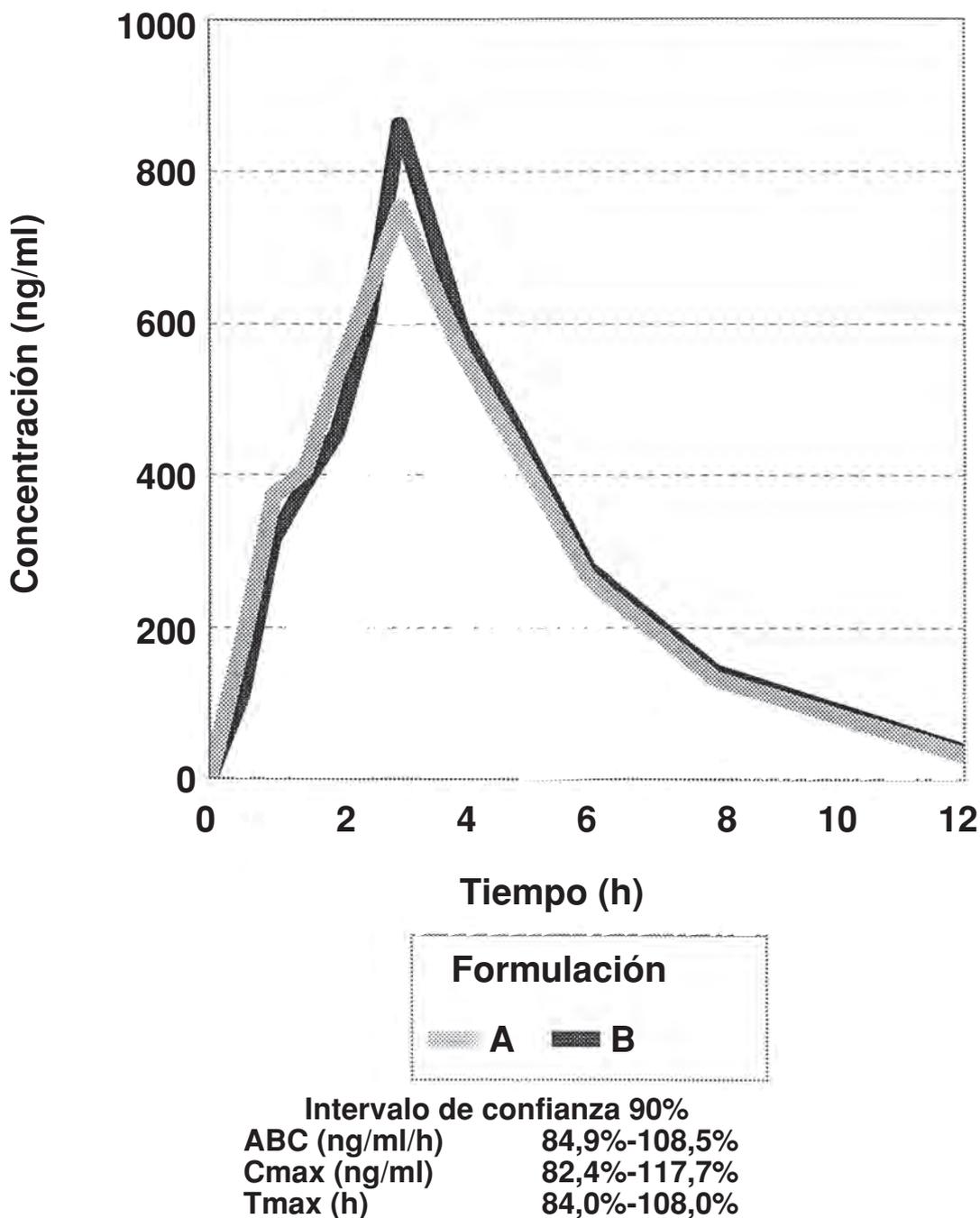


Figura 2: Estudio cruzado realizado en nuestra Unidad de Ensayos Clínicos en 16 voluntarios sanos, en el que se demuestra la buena equivalencia de dos formulaciones farmacéuticas orales de un antihistamínico H<sub>2</sub>. La ordenada indica las concentraciones plasmáticas del anti-H<sub>2</sub>, obtenidas a los tiempos después de la administración oral de una sola dosis, que se indican en la abscisa.

un estudio realizado en nuestra Unidad de Ensayos Clínicos. En esta figura aparecen los intervalos de confianza de los parámetros farmacocinéticos que están totalmente incluidos dentro de los márgenes aceptados internacionalmente para demostrar bioequivalencia (80-125%). No se debe confundir esta variabilidad máxima de un 20% en la biodisponibilidad con una variabilidad en la cantidad de principio activo, porque la cantidad de principio activo que tiene las dos formulaciones es la misma.

Internacionalmente se acepta que la variabilidad de hasta un 20% entre formulaciones carece de relevancia clínico-terapéutica para la mayoría de los medicamentos, cuyos principios activos poseen una amplia ventana terapéutica. De hecho la variabilidad que se puede producir en las concentraciones plasmáticas en la práctica clínica diaria suele de una magnitud superior por un cumplimiento irregular con el tratamiento.

Los medicamentos genéricos pueden contener excipientes diferentes que los productos de referencia, pero los excipientes empleados en los medicamentos genéricos son sobradamente conocidos y de calidad contrastada, y tienen que cumplir normativas europeas.

A veces se ha criticado que los estudios de bioequivalencia no representan la realidad clínica, pero eso no es lo que pretenden. Se trata de un modelo donde se controlan todas las condiciones para que se pueda evaluar si los dos medicamentos presentan diferencias de biodisponibilidad.

### **Qué fármacos requieren estudios de bioequivalencia**

La mayoría de los medicamentos genéricos requieren un estudio de bioequivalencia en ayunas para que se permita su comercialización. No obstante, para algunos medicamentos de liberación inmediata que presentan una alta solubilidad y absorción completa, se pueden eximir de la realización de estudio de bioequi-

valencia y aceptar su comercialización solamente con estudios de disolución *in vitro*. Asimismo, para principios activos con cinética lineal (el aumento de concentraciones es proporcional a la dosis) suele ser suficiente con la realización de un estudio de bioequivalencia a una dosis (normalmente la más alta) para autorizar la comercialización de varios niveles de dosis.

Los fármacos que se administran ya disueltos, o los que se administran por vía parenteral (excepto las formas intramusculares «depot») no requieren, en general, estudios de bioequivalencia.

Por otra parte, todos los fármacos de liberación controlada o retardada requieren estudios de bioequivalencia mucho más complejos. Normalmente, se tienen que realizar estudios de bioequivalencia en dosis única en ayunas, en dosis única con desayuno rico en grasas y estudios de dosis múltiples en estado de equilibrio. Para que se autorice su comercialización es obligatorio demostrar la bioequivalencia en todas estas condiciones.

Cuando existen dificultades para medir las concentraciones en sangre u orina de un fármaco, o cuando la concentración sérica no es un buen indicador de eficacia, como puede ocurrir con algunas formulaciones tópicas, se requieren estudios farmacodinámicos en voluntarios sanos o en pacientes, a fin de establecer la bioequivalencia de dos formulaciones farmacéuticas.

Los biosimilares o “medicamentos biológicos similares” son productos biológicos muy similares a un medicamento biológico de referencia. Su estructura es compleja ya que se fabrican con células vivas, introduciendo de este modo variabilidad intrínseca en el proceso de producción. A diferencia de los medicamentos genéricos, no son una copia perfecta de su producto de referencia en términos de su tamaño molecular, peso y estructura tridimensional. Por esta complejidad, la EMA exige que se realicen tanto estudios farmacocinéticos como ensayos

clínicos en pacientes para demostrar que van a producir la misma eficacia y seguridad que los productos de referencia.

### **Sustitución de genéricos**

Sobre la sustitución de medicamentos por el farmacéutico, la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, en su artículo 86 dice que el farmacéutico dispensará el medicamento prescrito por el médico, pero con carácter excepcional, cuando por causa de desabastecimiento no se disponga en la oficina de farmacia del medicamento prescrito o concurren razones de urgente necesidad en su dispensación, el farmacéutico podrá sustituirlo por el de menor precio. En todo caso, deberá tener igual composición, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación. El farmacéutico informará al paciente sobre la sustitución y se asegurará de que conozca el tratamiento prescrito por el médico.

Además, cuando la prescripción se realice por denominación comercial, si el medicamento prescrito tiene un precio superior al precio menor de su agrupación homogénea, el farmacéutico sustituirá el medicamento prescrito por el de precio más bajo de su agrupación homogénea, y, en caso de igualdad, dispensará el medicamento genérico.

En cada agrupación homogénea de medicamentos se integran las presentaciones de los medicamentos financiadas con el mismo principio activo en cuanto a dosis, contenido, forma farmacéutica o agrupación de forma farmacéutica, y vía de administración, que puedan ser objeto de intercambio en su dispensación. Para aplicar esta normativa, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, publica en su página web la información relativa a las agrupaciones homogéneas de las presentaciones de los medicamentos. La información sobre los precios menores se actualiza el primer día hábil de cada mes y se publican en la página web del Ministerio de Sanidad.

No obstante, existen medicamentos que, por razón de sus características de biodisponibilidad y estrecho rango terapéutico y con el objetivo de la protección de la salud de los pacientes, no pueden sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se encarga de mantener una lista actualizada de estos medicamentos (ver tabla 1).

### **Conclusiones**

Dos formulaciones de un mismo principio activo son bioequivalentes si las diferencias entre ellas en el AUC y la Cmax son inferiores a un 20%. Para muchos medicamentos, las diferencias que se encuentran entre lotes del mismo fármaco, entre distintos individuos tratados con el mismo fármaco o en el mismo individuo en dos situaciones distintas, son de la misma magnitud que la que puede existir entre un fármaco innovador y un genérico que ha demostrado cumplir los criterios de bioequivalencia.

La utilización de medicamentos genéricos comercializados en nuestro país no debe plantear problemas, ya que están respaldados por ensayos clínicos de bioequivalencia y deben cumplir los mismos criterios de calidad que cualquier medicamento.

En los últimos años, se ha observado un aumento creciente del uso de medicamentos genéricos en nuestro país y en otros países de nuestro entorno. En algunos países, como Estados Unidos o Alemania, los genéricos suponen el 50 a 80% de las prescripciones sin que se hayan detectado problemas relacionados con estos medicamentos.

**Tabla 1.** Medicamentos que no deben ser objeto de sustitución por otros medicamentos con el mismo principio activo sin la autorización expresa del médico prescriptor (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 24/4/2009). El listado exhaustivo de medicamentos no sustituibles por otro con igual principio activo se mantiene permanentemente actualizado en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, <http://www.aemps.es/medicamentosUsoHumano/medNoSustituibles/home.htm> (consultado el 29-1-2014)

Categoría	Principios activos
a. Los medicamentos biológicos	Insulinas Hemoderivados Vacunas Medicamentos biotecnológicos
b. Los medicamentos que contengan alguno de los principios activos considerados de estrecho margen terapéutico, excepto cuando se administren por vía intravenosa	Acenocumarol Carbamazepina Ciclosporina Digoxina Fenitoína Levotiroxina Litio Metildigoxina Tacrolimus Teofilina Warfarina
c. Los medicamentos que contengan principios activos sujetos a especial control médico o aquellos que requieran medidas específicas de seguimiento por motivos de seguridad	Derivados de vitamina A (isotretinoína, acitretina) de administración sistémica Ácido acetohidroxámico Talidomida Clozapina Pergolida Cabergolina Vigabatrina Sertindol
d. Los medicamentos para el aparato respiratorio administrados por vía inhalatoria	Corticosteroides inhalados: beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona, mometasona, Anticolinérgicos inhalados: aclidinio, glicopirronio, ipratropio, tiotropio Beta-agonistas inhalados: formoterol, indacaterol, terbutalina, salbutamol, salmeterol Asociaciones de beta-agonistas y corticosteroides inhalados Otros antiastmáticos inhalados: cromoglicato disódico, nedocromilo Antibióticos inhalados: aztreonam, colistina, colistimetato, pentamidina, tobramicina Antivirales inhalados: ribavirina, zanamivir Mucolíticos: bomhexina, dornasa alfa, sobrerol Anestésicos: desflurano Antipiscótico inhalado: loxapina Agentes diagnósticos inhalados: manitol, metacolina Prostaglandinas: iloprost inhalado

## *Parches transdérmicos de fentanilo: riesgo de exposición accidental en personas no usuarias de los parches*

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 16 de junio de 2014 Ref: MUH (FV), 7/2014*

*Aunque no constituye un nuevo problema de seguridad, se siguen notificando casos de exposición accidental a fentanilo en personas que no están en tratamiento con estos parches, especialmente en niños.*

*si se transfiere accidentalmente un parche a otra persona, dicho parche deberá serle retirado inmediatamente.*

El fentanilo transdérmico (parches) se comercializa en España bajo diferentes nombres comerciales para el tratamiento del dolor crónico intenso que necesita ser controlado con opioides.

Las fichas técnicas y los prospectos de estos medicamentos incluyen recomendaciones concretas y precauciones que se deben adoptar respecto a su lugar y forma de aplicación, así como sobre el almacenamiento y eliminación de los parches, tanto los ya utilizados como los que aun no se han usado (ver ficha técnica y el prospecto disponibles en la web de la AEMPS: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)).

No obstante, y aunque no constituye un nuevo problema de seguridad, se siguen notificando casos de exposición accidental a fentanilo en personas que no están en tratamiento con estos parches, especialmente en niños.

La información procedente de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a nivel mundial y en Europa indica que se producen casos de exposición accidental a fentanilo por transferencia del parche de la persona que los utiliza a otra al estar en contacto directo y también por ingestión o aplicación accidental por niños. Se han notificado algunos casos graves, incluyendo alguno con desenlace mortal en niños.

La existencia de estos casos indica la necesidad de reforzar la información a los pacientes sobre la adecuada aplicación y almacenamiento de los parches, así como la correcta eliminación de los ya utilizados.

Por estos motivos, el Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha realizado una revisión de este problema, concluyendo que es necesario reforzar la información en la ficha técnica y en el prospecto sobre la correcta colocación, ma-

nipulación y eliminación de los parches, y recordar a los profesionales sanitarios la importancia de informar adecuadamente a los pacientes, familiares y cuidadores sobre estos aspectos. Adicionalmente, se ha requerido a los laboratorios titulares de la autorización de estos medicamentos que introduzcan modificaciones en el aspecto del parche para mejorar su visibilidad.

En consecuencia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), con objeto de evitar potenciales daños que puedan llegar a suponer una amenaza para la vida por la exposición accidental a fentanilo, ya sea por transferencia del parche de una persona a otra, o por uso accidental del mismo (especialmente en niños), hace las siguientes recomendaciones a los profesionales sanitarios:

- Insistir a los pacientes y cuidadores en la lectura detenida de las instrucciones del prospecto respecto a la aplicación, almacenamiento y eliminación de los parches.
- Advertir de que si se transfiere accidentalmente un parche a otra persona, dicho parche deberá serle retirado inmediatamente.
- Para evitar la ingestión accidental, particularmente por los niños, instar a los pacientes a elegir cuidadosamente el lugar de aplicación del parche y a comprobar la correcta adhesión del mismo, así como el lugar de almacenamiento de los parches (tanto de los ya utilizados hasta su correcta eliminación como de los aun no utilizados).
- Advertir de que los parches, una vez usados, deben ser doblados de manera que el lado adhesivo se adhiera sobre sí mismo y que, posteriormente, deben ser desechados de manera segura.

**Ranelato de estroncio sólo debe utilizarse en la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis GRAVE y alto riesgo de fractura, que no pueden utilizar ninguna otra alternativa terapéutica. La decisión de utilizarlo debe realizarla un médico con experiencia en el tratamiento de esta patología.**

**Bromocriptina únicamente debe utilizarse cuando la supresión de la lactación esté médicamente indicada**

## *Ranelato de estroncio pasa a ser calificado como medicamento de diagnóstico hospitalario*

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 11 de julio de 2014 Ref: MUH (FV), 9/2014

Con objeto de mantener actualizada la información sobre las condiciones de autorización de ranelato de estroncio en España y como continuación a las Notas Informativas MUH (FV) 11/2013, MUH (FV) 1/2014 y MUH (FV) 2/2014, la AEMPS informó que Osseor® y Protelos® han sido calificados medicamentos de Diagnóstico Hospitalario, con fecha efectiva de aplicación el 1 de agosto de 2014.

Asimismo, la AEMPS recordó los cambios fundamentales en las condiciones de uso autorizadas que se han establecido tras llevarse a cabo la revisión del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio y que aparecen reflejadas en la ficha técnica y prospecto de Osseor® y Protelos®:

- Ranelato de estroncio sólo debe utilizarse en la prevención de fracturas en pacientes con

osteoporosis grave y alto riesgo de fractura, que no pueden utilizar ninguna otra alternativa terapéutica. La decisión de utilizarlo debe realizarla un médico con experiencia en el tratamiento de esta patología.

- Ranelato de estroncio no debe administrarse a pacientes que presenten o hayan presentado cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, patología cerebro-vascular o que sufran hipertensión arterial no controlada. En caso de que alguna de estas circunstancias ocurriera durante el tratamiento, este deberá interrumpirse.

- Antes de comenzar el tratamiento, y periódicamente a lo largo del mismo, debe evaluarse el riesgo cardiovascular del paciente y, en base a ello, valorar la pertinencia de iniciar o continuar el tratamiento.

## *Bromocriptina (Parlodel®) en inhibición de la lactancia: condiciones de uso*

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 11 de julio de 2014 Ref: MUH (FV), 10/2014

Parlodel® (bromocriptina) está comercializado en España en comprimidos de 2,5 y 5 mg, autorizado para la inhibición de la lactancia, hiperprolactinemia, prolactinoma, tratamiento complementario de acromegalia y enfermedad de Parkinson. La presentación de 5 mg únicamente está autorizada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (para una información detallada, consultar la ficha técnica en [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)).

Recientemente, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado la evaluación del balance beneficio-riesgo de bromocriptina en su indicación como inhibidor de la lactancia.

Esta revisión se ha llevado a cabo a solicitud

de la autoridades francesas como consecuencia de un incremento de la notificación de sospechas de reacciones adversas graves cardiovasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular), neurológicas (convulsiones) y psiquiátricas (alucinaciones, episodios maníacos) asociadas a su uso como inhibidor de la lactancia. Estas posibles reacciones adversas ya estaban descritas para bromocriptina.

Se han analizado los datos procedentes de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, de ensayos clínicos, de estudios observacionales y de la literatura científica. En esta revisión no se han incluido otras indicaciones diferentes a la supresión de la lactancia.

*no se puede descartar que bromocriptina, pueda incrementar el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y trastornos neuropsiquiátricos asociados al periodo post-parto.*

*En el caso que de que se presente hipertensión arterial, dolor torácico o cefalea grave o mantenida indicativa de origen central, el tratamiento deberá suspenderse.*

Respecto a los datos de seguridad, los casos de sospechas de reacciones adversas cardiovasculares, neurológicas y psiquiátricas notificados no se han considerado elevados en términos absolutos teniendo en cuenta el uso de bromocriptina para esta indicación desde su autorización. De entre los casos graves, un porcentaje elevado tenían otros factores contribuyentes. Además, el post-parto es en sí mismo un periodo de riesgo para este tipo de acontecimientos. Los datos procedentes de estudios observacionales en los que se analizaron los riesgos de hipertensión arterial (1), acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares (2) y convulsiones (3) no apoyan una asociación con el tratamiento.

No obstante, debido a la existencia de casos notificados sin factores contribuyentes y con una reaparición de la reacción adversa tras una nueva exposición a bromocriptina, no se puede descartar que bromocriptina, pueda incrementar el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y trastornos neuropsiquiátricos asociados al periodo post-parto.

Los datos de eficacia procedentes de ensayos clínicos confirman que bromocriptina es eficaz en esta indicación, al igual que otros agonistas dopaminérgicos.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto el PRAC ha concluido que el balance beneficio-riesgo de bromocriptina en la inhibición de la lactancia se mantiene favorable, respetando las siguientes condiciones:

- Bromocriptina únicamente debe utilizarse cuando la supresión de la lactación esté médicamente indicada y no de forma rutinaria para la supresión de la lactancia o el alivio de síntomas post-parto como el dolor y tensión mamaria, para los que existen alternativas no farmacológicas o el uso de analgésicos.
- No se debe utilizar en mujeres con hipertensión arterial no controlada, trastornos hipertensivos del embarazo (eclampsia, pre-eclampsia o hiper-

tensión durante el embarazo), hipertensión post-parto, antecedentes de cardiopatía isquémica u otras patologías cardiovasculares graves, así como en aquellas con síntomas o antecedentes de patología psiquiátrica severa.

- La tensión arterial de las pacientes debe vigilarse durante el tratamiento, en particular durante los primeros días.
- En el caso que de que se presente hipertensión arterial, dolor torácico o cefalea grave o mantenida indicativa de origen central, el tratamiento deberá suspenderse.

Estas recomendaciones del PRAC deberán ser ratificadas por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las Agencias de Medicamentos europeas y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del SEFV-H, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponibles en la web [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### Referencias:

1. Watson DL, Bhatia RK, Norman GS, Brindley BA, Sokol RJ. Bromocriptine mesylate for lactation suppression: a risk for postpartum hypertension? *Obstet Gynecol* 1989;74:573-6.
2. Herings RM, Stricker BH. Bromocriptine and suppression of postpartum lactation. The incidence of adverse cardiovascular effects in women of child-bearing age. *Pharm World Sci.* 1995 Jul 28;17(4):133-7.
3. Rothman KJ1, Funch DP, Dreyer NA. Bromocriptine and puerperal seizures. *Epidemiology.* 1990 May;1(3):232-8.

## Reactivación de la hepatitis B secundaria a tratamiento inmunosupresor

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 25 de julio de 2014 Ref: MUH (FV), 11/2014

**Los datos disponibles actualmente sugieren que la frecuencia observada de la reactivación del VHB asociada a rituximab es superior que con la quimioterapia antineoplásica**

**la AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios que vayan a prescribir tratamiento quimioterápico o inmunosupresor a sus pacientes la necesidad de realizar cribado de VHB (HBsAg y anticuerpos anti-HBc) antes de iniciar el tratamiento.**

Tras la notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) de un caso de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) con desenlace mortal en un paciente que había sido tratado con rituximab, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha revisado el impacto clínico que supone la reactivación de este virus cuando se realiza un tratamiento con medicamentos inmunosupresores, así como las recomendaciones actuales de prevención y su abordaje en la práctica clínica.

La reactivación del VHB asociada a la administración de terapia inmunosupresora, quimioterapia o agentes citotóxicos es un hecho conocido y se debe a un aumento de la replicación del virus en pacientes portadores inactivos o con infecciones pasadas de VHB. Aunque puede ocurrir al inicio y en cualquier momento del tratamiento, es frecuente que suceda al final de este, por el fenómeno de reconstitución inmunológica. Puede cursar desde una forma asintomática hasta una hepatitis fulminante.

Se han descrito reactivaciones de este virus en tres grupos de pacientes: aquellos que son sometidos a quimioterapia para tumores sólidos y hematológicos, aquellos que son tratados con inmunomoduladores o tratamientos biológicos y aquellos que son sometidos a inmunosupresión por trasplante de órganos sólidos (1).

Entre los medicamentos que se han asociado a la reactivación del VHB se encuentran las siguientes:

- Quimioterapia tradicional: ciclofosfamida, metotrexato, mercaptopurina, fluorouracilo, gemcitabina, vinblastina, vincristina, etopósido, docetaxel, bleomicina, mitomicina, doxorubicina, epirubicina.
- Anticuerpos monoclonales: rituximab, ofatumumab, tocilizumab, ustekinumab, alemtuzumab.
- Anti-TNF: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab.
- Corticosteroides: dexametasona, prednisona, prednisolona, metil-prednisolona.

Los datos disponibles actualmente sugieren que la

frecuencia observada de la reactivación del VHB asociada a rituximab es superior que con la quimioterapia antineoplásica (2,3).

A pesar de que el riesgo de la reactivación de hepatitis B en los pacientes tratados con inmunosupresores es conocida desde hace años, los datos procedentes de encuestas recientes indican que el estudio del perfil serológico del paciente con respecto a la infección por el VHB (4) antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor no se realiza de forma rutinaria.

Por esta razón la AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios que vayan a prescribir tratamiento quimioterápico o inmunosupresor a sus pacientes la necesidad de realizar cribado de VHB (HBsAg y anticuerpos anti-HBc) antes de iniciar el tratamiento.

Asimismo, la AEMPS aconseja seguir las siguientes recomendaciones de tratamiento establecidas por la European Association for the Study of the Liver (EASL), y por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), en su guía de práctica clínica sobre el manejo de la infección crónica por el VHB (5,6):

- Pacientes seronegativos para hepatitis B: se recomienda vacunación.
- Pacientes con HBsAg positivo o bien con HBsAg negativo y anticuerpos anti-HBc positivos: se realizará prueba de detección de ADN viral y se instaurará tratamiento con un análogo de nucleótido que se mantendrá hasta 12 meses después de finalizar la terapia inmunosupresora.
  - En los pacientes con HBsAg positivo:
    - Si los niveles de ADN en suero son bajos (<2.000 UI/ml) y se va a realizar tratamiento inmunosupresor durante un corto periodo de tiempo, se recomienda administrar lamivudina.
    - Si los niveles de ADN en suero son elevados y/o se va a realizar tratamiento inmunosupresor durante un largo periodo de tiempo, se recomienda administrar entecavir o tenofovir.

*En términos generales se recomienda realizar mediciones periódicas (entre 1 y 3 meses) de transaminasas y ADN, e iniciar tratamiento con un análogo de nucleótido cuando se inicie la reactivación del virus.*

- En los pacientes con HBsAg negativo y anticuerpos anti-HBc positivos:
  - Si los niveles de ADN en suero son detectables, se recomienda la misma pauta que para los pacientes con HBsAg positivo.
  - Si los niveles de ADN en suero no son detectables:
    - En términos generales se recomienda realizar mediciones periódicas (entre 1 y 3 meses) de transaminasas y ADN, e iniciar tratamiento con un análogo de nucleótido cuando se inicie la reactivación del virus.
    - En pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a tratamiento con rituximab y/o regímenes combinados en los que no se pueda garantizar realizar mediciones periódicas del ADN viral se recomienda iniciar tratamiento con lamivudina.
- En pacientes con trasplante de médula ósea o células madre con anti-HBc positivos se recomienda administrar un análogo de nucleótido, si bien el tiempo de tratamiento no está establecido.
- En pacientes receptores de trasplante de hígado HBsAg negativos de donadores anti-HBc

positivos se recomienda administrar un análogo de nucleótido de modo indefinido.

#### Referencias

1. Alvarez Suarez B, de la Revilla Negro J, Ruiz-Antoran B, Calleja Panero JL. Reactivación de la hepatitis B y su impacto clínico actual. Rev. Esp. Enferm. Dig 2010; 102: 542-52.
2. Evens AM, Jovanovic MD, Su YC et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. Ann Oncol 2011; 22: 1170-80.
3. Dong HJ, Ni LN, Sheng GF et al. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: a meta-analysis. J Clin Virol 2013; 57: 209-14.
4. Gregorio Castellano G, Manzano ML. Tratamiento y profilaxis de la hepatitis B en pacientes inmunosuprimidos. Gastroenterol Hepatol 2012; 35 (Espec Congr 1):1-19.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012; 57: 167-85.
6. AEEH: Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012). Gastroenterol Hepatol 2012; 35: 512-28.

*se puede presentar un incremento de las pruebas de coagulación (INR) y/o hemorragia cuando se utilizan simultáneamente clindamicina y anticoagulantes antagonistas de la vitamina K*

## *Interacción entre clindamicina y antagonistas de la vitamina K: posible incremento del INR*

La clindamicina es un antibiótico del grupo de las lincosamidas utilizada para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias Gram positivas y negativas susceptibles.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha evaluado una señal de seguridad en relación con la posible interacción de clindamicina con warfarina. Para ello ha revisado la información procedente de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, la procedente de la literatura científica y la aportada por el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) del medicamento innovador, a quien se le solicitó que presentara todos los datos disponibles en relación con la posible in-

teracción de clindamicina, no solo con warfarina, sino también con otros antagonistas de la vitamina K como es el caso del acenocumarol, la fludiona, la fenprocumona y otros.

La evaluación de la información disponible ha concluido que se puede presentar un incremento de las pruebas de coagulación (INR) y/o hemorragia cuando se utilizan simultáneamente clindamicina y anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (acenocumarol y warfarina en España).

Por ello, se actualizarán con esta información las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos de administración sistémica que contienen clindamicina. Actualmente en la ficha técnica y prospec-

*Se recomienda a los profesionales sanitarios monitorizar más frecuentemente el INR durante el uso de clindamicina en pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K.*

*A los pacientes naïve además del ECG basal, se les debe realizar otro, aproximadamente a los 10 días de tratamiento, coincidiendo con el día del pico máximo medio de la prolongación del QTcF.*

*Para los pacientes que ya están en tratamiento con saquinavir /ritonavir (1000/100 mg dos veces al día), no se modifican las recomendaciones de seguimiento del ECG..*

to de otros antibióticos y antiinfecciosos, así como en la acenocumarol y warfarina se incluye la posible interacción. Datos limitados procedentes de la literatura científica sugieren que el incremento en el INR puede ser algo mayor con clindamicina respecto a otros antibióticos de amplio espectro.

Parecen existir dos posibles mecanismos capaces de explicar el efecto de la clindamicina sobre este parámetro de coagulación. Con respecto a ellos, la ac-

ción que ejerce la clindamicina sobre la flora intestinal y en consecuencia sobre la síntesis y absorción de la vitamina K parece que podría tener un impacto mucho mayor que cualquier posible interacción farmacocinética entre la clindamicina y el enantiómero R de la warfarina.

Se recomienda a los profesionales sanitarios monitorizar más frecuentemente el INR durante el uso de clindamicina en pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

## *Saquinavir (▼Invirase®): recomendaciones de seguimiento del ECG*

Se informa a los profesionales sanitarios sobre las nuevas recomendaciones de seguimiento del electrocardiograma (ECG) que se han establecido para los pacientes naïve que se encuentren en tratamiento con Invirase® (saquinavir):

Anteriormente, en base al tiempo de prolongación del QT máximo inducido por saquinavir, para los pacientes que iniciaban el tratamiento con la dosis estándar de 1000/100 mg dos veces al día se aconsejaba realizar un ECG a los de 3 ó 4 días de haber iniciado el tratamiento. Sin embargo, un nuevo estudio ha demostrado que con las nuevas recomendaciones de dosificación la prolongación máxima de dicho intervalo ocurre alrededor del día 10. En base a estos datos, se ha cambiado el momento recomendado para realizar el seguimiento del ECG.

Las recomendaciones actuales son las siguientes:

- En pacientes naïve infectados por el VIH-1, el tratamiento debe mantenerse con una dosis inicial reducida de 500 mg de saquinavir dos veces al día durante los primeros 7 días, para luego incrementar a la dosis estándar de 1000 mg dos veces al día (siempre en combinación con ritonavir

100 mg dos veces al día y otros fármacos antiretrovirales que se consideren apropiados).

- A partir de ahora, a los pacientes naïve además del ECG basal, se les debe realizar otro, aproximadamente a los 10 días de tratamiento, coincidiendo con el día del pico máximo medio de la prolongación del QTcF. Los pacientes que manifiesten un posterior aumento del intervalo QT a > 480 mseg o prolongación de > 20 mseg deben interrumpir el tratamiento con Invirase potenciado con ritonavir.
- Para los pacientes que ya están en tratamiento con saquinavir / ritonavir (1000/100 mg dos veces al día), no se modifican las recomendaciones de seguimiento del ECG.

## *Papel de la inflamación en la farmacocinética*

**Esther Martín Auriolés<sup>1</sup>, Juan A. López Villodres<sup>2</sup>, José Julio Reyes de la Vega<sup>2</sup>, M<sup>a</sup> Isabel Ruiz Moreno<sup>2</sup>, José P. De la Cruz Cortés<sup>2</sup>, José A. González Correa<sup>2</sup>**

### CASO CLÍNICO

Paciente de 71 años. No alergias medicamentosas conocidas. Exfumador de 40 paquetes/año hasta hace 6 años. Sobrepeso (IMC=28). Hipertensión arterial controlada. EPOC grave diagnosticado hace 7 años. (FEV1 48%). En situación basal presenta disnea grado 3 y en el último año ha presentado dos reagudizaciones que no han requerido ingreso hospitalario

#### Tratamiento actual:

Enalapril 20 mg 1 cp/día  
Symbicort TH 320/9© (budesonida 320µg/  
formoterol 9µg) 2pulsaciones /12 horas  
Spiriva©( bromuro de tiotropio 18 µg) 1  
pulsación /24 horas  
Theo-dur 200© (teofilina anhidra 200µg)  
1cp/12 horas

El paciente solicita ser atendido en domicilio por presentar desde hace 48 horas, sensación febril y escalofríos con aumento de su disnea respecto a su situación de base. Presenta además expectoración purulenta. Ha añadido a su tratamiento acetilcisteína 600mg 1 cp efervescente/24 horas y 3-4 pulsaciones de Terbasmin TH © (terbutalina) según disnea.

#### Exploración física:

Paciente consciente y orientado, sin síntomas de deshidratación. Buena coloración de piel y mucosas. TA 120/60. Temperatura 38.3° C. Ligera taquipnea (22 respiraciones por minuto). Frecuencia cardíaca: 80. Pulsioximetría: SaO<sub>2</sub>: 93%.

AC: rítmica. No soplos. AR: hipoventilación global. Crepitantes en base derecha.

Ante este cuadro clínico se establece como diagnóstico de sospecha neumonía adquirida en la comunidad, probablemente neumocócica. Se deriva a hospital para realización de radiografía de tórax y valoración de ingreso.

El paciente es valorado en hospital. Se le realiza radiografía de tórax en la que se aprecia condensación en base derecha. Se inicia tratamiento con levofloxacino parenteral y ante la mejoría clínica es dado de alta a las 72 horas con la indicación de mantener el tratamiento con levofloxacino vo 500 mg /24 horas durante una semana.

Dos días tras el alta, acudimos a revisar al paciente en su domicilio. Refiere encontrarse mejor de su disnea y ha disminuido el volumen de expectoración. En cambio se queja de una intensa cefalea y molestias musculares. Su mujer refiere que durante el ingreso y tras el alta, ha seguido dándole a su marido su medicación habitual (enalapril y teofilina). La aparición de este síntoma nos hace sospechar una posible intoxicación por teofilina. En el informe hospitalario no consta que se hayan realizado niveles plasmáticos de teofilina.

#### Discusión:

En un principio la utilización de una quinolona hace pensar que la posible elevación de los niveles plasmáticos de teofilina sea debida a una disminución de su metabolización hepática. Sin embargo, el levofloxacino no modifica el aclaramiento hepático de otros

Esther Martín Auriolés<sup>1</sup>, Juan A. López Villodres<sup>2</sup>, José Julio Reyes de la Vega<sup>2</sup>, M<sup>a</sup> Isabel Ruiz Moreno<sup>2</sup>, José P. De la Cruz Cortés<sup>2</sup>, José A. González Correa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica "La Roca", Distrito Sanitario Málaga, Servicio Andaluz de Salud.  
<sup>2</sup>Grupo LIAIT, Departamento de Farmacología, Facultades de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Málaga.

fármacos. Por ello, planteamos como posible explicación un descenso en el aclaramiento plasmático y un aumento en la disponibilidad de teofilina mediados por el proceso infeccioso-inflamatorio.

La farmacocinética está íntimamente relacionada con enzimas metabolizadoras y transportadores. El metabolismo del fármaco puede conducir a la desintoxicación, la bioinactivación y/o eliminación de medicamentos de nuestro organismo.

La recaptación y salida de las células de diversos fármacos, xenobióticos y compuestos orgánicos en todo nuestro organismo es dependiente de la expresión y actividad de transportadores de membrana de naturaleza proteica. Los transportadores encuadrados dentro de las familias ABC (ATP-binding cassette) y SLC (solute carrier), juegan un importante papel en la absorción y excreción de fármacos, principalmente en el hígado y tracto gastrointestinal, pero no exclusivamente. Otros órganos como riñón, cerebro, placenta, testículos, pulmón y células mononucleares de la periferia sanguínea, expresan estos transportadores.

En términos generales, se clasifican como transportadores en la captación y salida, que facilitan la disposición del fármaco dentro o fuera de las células. Los principales transportadores incluyen: gen multirresistencia a fármacos relacionado con la P-glicoproteína (MDR/P-gp), proteína asociada a la multirresistencia (MRP1-3), la proteína de resistencia en cáncer de mama (BCRP), péptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs) y transportadores de cationes orgánicos (PTU).

En este sentido, las interacciones, multirresistencia y diferencias interindividuales, en ocasiones, se asocian a la expresión de este tipo de transportadores. Por otro lado, se han observado alteraciones en su expresión y en la respuesta farmacológica en enfermedades asociadas a la respuesta inflamatoria, la enfermedad renal, la hipoxia y el cáncer.

El descubrimiento y caracterización de xenobióticos activadores de receptores nucleares de hormonas, han acelerado el esclarecimiento de la regulación génica de los transportadores. Entre ellos, NR1L2, el receptor de X pregnano (PXR), del receptor constitutivo de androstano (CAR) y el receptor

X de farnesoide (FXR), se han señalado como reguladores de enorme importancia en la expresión de transportadores en respuesta a xeno y endobióticos, así como en procesos inflamatorios y el cáncer.

La inflamación es una defensa de nuestro organismo ante una agresión, daño tisular, infección o cualquier otro estímulo que evoca estrés, en un intento de eliminar o aislar la causa del desequilibrio y restaurar la homeostasis interna.

Durante la inflamación, se produce un cambio en el metabolismo relacionado con citosinas que incluyen Factor de Necrosis Tumoral (TNF $\alpha$ ), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e interferón.

Varios estudios han demostrado que el metabolismo de los medicamentos y el transporte se interrumpe durante situaciones fisiopatológicas, principalmente debido a la reducción en la expresión génica de estas enzimas y transportadores. La alteración del metabolismo puede llevar a la aparición de reacciones adversas.

Diferentes componentes de señalización celular regulan la expresión génica de enzimas metabolizadoras y de los transportadores, incluyendo los factores de transcripción tales como el factor nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) o proteína de unión al potenciador CAAT (C/EBP) y receptores nucleares: receptor X pregnano (PXR) y receptor de androstano constitutivo (CAR), en heterodimerización con el receptor nuclear central, receptor X retinoide- $\alpha$  (RXR). Asimismo, el receptor huérfano nuclear y el factor nuclear de hepatocito 4 $\alpha$  (HNF4 $\alpha$ ) regulan la expresión génica de PXR y CAR mediando la inducción de CYP3A4.

Durante la inflamación aguda se produce una regulación a la baja de PXR, posiblemente mediado por IL-6, NF- $\kappa$ B y estrés oxidativo. A su vez, la reducción de HNF4 $\alpha$ , PPAR $\alpha$  y FXR, que acontece durante la inflamación, reduce la actividad de PXR.

Diferentes estudios experimentales han puesto de manifiesto una regulación a la baja de citocromo P-450 (principalmente de subfamilias CYP2C y CYP3A) en modelos de sepsis bacteriana. Igualmente, se observa una baja regulación de P-gp y MRP2, lo cual puede ser importante y clínicamente relevante durante el tratamiento con fármacos como

verapamilo y ciclosporina A. Por otro lado, estudios clínicos han puesto de manifiesto incrementos en la concentración máxima, área bajo la curva, semivida de eliminación, volumen de distribución y una disminución del aclaramiento para fármacos como teofilina, gentamicina, vancomicina y cisplatino, en situaciones de inflamación y sepsis.

Asimismo, los procesos infecciosos virales alteran la expresión y actividad de las enzimas metabolizadoras y reducen la P-gp y la expresión de MRP. Diferentes estudios han demostrado una disminución del aclaramiento de teofilina, levofloxacino, fluconazol y nelfinavir durante procesos virales, como infección por virus influenza tipo B, VIH y coinfección VIH +VHC.

Los mecanismos involucrados en la alteración del metabolismo y el transporte de fármacos durante la infección y la inflamación estarían relacionados con la activación de los receptores Toll-like (TLR) lo que conduce a la inducción de citocinas pro-inflamatorias. Estas citocinas reducen la expresión y actividad de P-gp, MRP2, 3 y 4, y BCRP, y transportadores de recaptación tales como OATP-B, OATP-C y OATP-8.

La liberación de óxido nítrico desde macrófagos y hepatocitos durante la inflamación se relaciona con una disminución de la actividad de CYP. Asimismo, la inflamación mediada por la activación de NF- $\kappa$ B desempeña un papel importante en la regulación a la baja de la metabolización (de forma indirecta, a través de una mutua represión entre NF- $\kappa$ B y receptores nucleares, o directa, a través de la unión del elemento de respuesta a NF- $\kappa$ B en la región promotora de los genes de CYP). Por otro lado, la inflamación induce la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) y la

cinasa c-Jun-terminal (JNK), que también regulan receptores nucleares y, por tanto, la metabolización. En líneas generales, la inflamación se asocia con una reducción en la expresión de los receptores nucleares, lo que implica una disminución en la metabolización y en los transportadores.

El estrés oxidativo mantenido puede conducir a una inflamación crónica, que a su vez podría constituir un factor etiopatogénico en enfermedades crónicas como cáncer, diabetes y enfermedades cardiovasculares, neurológicas y pulmonares. El estrés oxidativo puede activar un gran cantidad de factores de transcripción: NF- $\kappa$ B, AP-1, p53, HIF-1 $\alpha$ , PPAR-g, Nrf2, entre otros. La activación de estos factores de transcripción pueden conducir a la expresión de unos 500 genes diferentes, incluyendo factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas, moléculas reguladoras del ciclo celular y moléculas antiinflamatorias.

En **conclusión**, el estado inflamatorio crónico está asociados con el aumento en la expresión de citocinas. Las citocinas pueden alterar la expresión y actividad de CYP y modificar el metabolismo de fármacos. Asimismo, las citocinas también pueden influir no solo en la expresión intestinal, hepática y cerebral de P-glicoproteína, sino también en otros transportadores como proteínas asociadas a la mutirresistencia y la proteína de resistencia al cáncer de mama, modificando la biodisponibilidad, distribución y disposición de numerosos fármacos. Estos cambios pueden contribuir a la variabilidad de la respuesta al fármaco, así como en la aparición de efectos adversos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gandhi A, Moorthy B, Ghose R. Drug disposition in pathophysiological conditions. *Curr Drug Metab.* 2012;13(9):1327-44
- Morgan ET. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(4):434-8

## *RG3487, agonista $\alpha 7$ nicotínico en el déficit cognitivo asociado a esquizofrenia*

**Umbricht D, Keefe RS, Murray S, Lowe DA, Porter R, Garibaldi G and Santarelli L. A randomized, placebo-controlled study investigating the nicotinic  $\alpha 7$  agonist, RG3487, for cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 39(7): 1568-1577, 2014.**

### INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico, incapacitante que presenta una prevalencia del 0,5-1% en la población general. Entre la variabilidad sintomática incluye síntomas positivos, negativos y cognitivos. Un elevado porcentaje de los pacientes con esquizofrenia presentan déficit a nivel cognitivo. La importancia de presentar síntomas a este nivel, estriba en el impacto que tienen respecto al pronóstico y capacidad funcional de estos pacientes.

Con el objetivo de poder llevar a cabo estudios dirigidos a encontrar tratamientos con eficacia a nivel cognitivo, la iniciativa Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) del National Institute of Mental Health (NIMH) de EE.UU diseñó una batería de pruebas estándar, Matrics Consensus Cognitive Battery (MCCB), que estudia siete áreas a nivel cognitivo: velocidad de procesamiento, atención, memoria de trabajo, aprendizaje verbal, aprendizaje visual, razonamiento, resolución de problemas y cognición social.

Múltiples líneas de investigación en neurotransmisión sugieren que diferentes neurotransmisores están implicados en los síntomas clínicos de la esquizofrenia, especialmente en el deterioro cognitivo. Por lo tanto, la administración de fármacos que actúen modulando la neurotransmisión, poseen el potencial de ser un tratamiento efectivo en el deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia.

Parece que en concreto en la esquizofrenia, la expresión del receptor  $\alpha 7$  nicotínico está dis-

minuida en distintas áreas cerebrales. En este sentido, el ensayo clínico del que se habla a continuación se diseñó con el objetivo de medir la eficacia y la tolerabilidad de un agonista parcial de este receptor, el RG3487 a dosis de 5, 15 y 50 mg asociado a antipsicóticos de segunda generación (risperidona, aripiprazol y paliperidona), como tratamiento procognitivo en pacientes con esquizofrenia durante 8 semanas frente a placebo. Se diseñó un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, frente a placebo.

Se seleccionó a un total de 215 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia desde hacía al menos tres años, de acuerdo a criterios diagnósticos del DSM-IV, que presentaban una estabilidad clínica de al menos 12 semanas y con dosis estable de antipsicóticos en el último mes, sin diagnóstico de demencia ni afectación cognitiva significativa.

Se excluyeron pacientes con riesgo suicida, hospitalización psiquiátrica reciente, abuso de sustancias o enfermedad neurológica con afectación cognitiva asociada u otros diagnósticos psiquiátricos del eje I.

La valoración del rendimiento cognitivo global, se basó en la puntuación total obtenida al aplicar el MCCB a los pacientes en el proceso de cribado, al inicio del estudio y en las semanas de visita 4, 8 y 10.

Entre los resultados obtenidos, destaca que la puntuación total del MCCB presentó mejoría desde el inicio del estudio hasta la semana 8 con todas las dosis; sin embargo, no se encontró diferencia significativa respecto a placebo (tabla 1).

**Coordinado por**  
**Francisco Abad Santos**  
Servicio de Farmacología  
Clínica. Hospital Universitario  
de La Princesa C/ Diego de  
León, 62 9<sup>o</sup>pl 28006- Madrid  
c.e.:fabad.hlpr@salud.madrid.org

**Tabla 1.** Modificación de la puntuación total obtenida en MCCB en la semana 8 respecto al inicio del ensayo. ITT, análisis por intención de tratar; PP, análisis por protocolo.

Cambio en la puntuación	Placebo	RG3487 5mg	RG3487 15MG	RG3487 50MG
PP población	N=36	N=35	N=33	N=36
Puntuación total MCCB	2,09(1,03)	1,74(1,04)	0,91 (1,07)	1,19 (1,03)
		p=0,8	p=0,4	p=0,5
ITT población	n=49	n=47	n=50	n=48
Puntuación total MCCB	1,76 (0,95)	1,88(1,02)	-0,18 (1,01)	0,64 (0,98)
		p=0,9	p=0,2	p=0,4

ITT, análisis por intención de tratar; PP, análisis por protocolo.

En el análisis de las diferentes áreas cognitivas estudiadas individualmente con el MCCB, tampoco se demostró mejoría significativa frente a placebo con el agonista nicotínico a las diferentes dosis.

Se emplearon otras escalas de evaluación, entre ellas la NSA (Negative Symptom Assessment) para estudiar la sintomatología negativa en detalle. Se observó que el agonista nicotínico RG3487 mejoró la sintomatología negativa en pacientes con síntomas negativos moderados, esto es, una puntuación en la escala PANNS >15, antes de comenzar el estudio, con dosis de 15 y 50 mg (tabla 2).

La frecuencia de aparición y severidad de efectos adversos no difirió entre el RG3487 (a cualquiera de las dosis) y placebo. Tampoco se demostró relación dosis dependiente en la aparición de éstos. La mayoría de los efectos adversos fueron leves. El único que se relacionó claramente con el agonista nicotínico fue el estreñimiento. Sólo 13 pacientes abandonaron el estudio por efectos adversos graves.

De los resultados del ensayo, podemos concluir que el agonista nicotínico RG3487 no demostró mejoría significativa a nivel cognitivo en pacientes con esquizofrenia frente a placebo.

**Tabla 2** Efecto del RG3487 sobre síntomas negativos (NSA total score) en pacientes con una puntuación >15 en la subescala de síntomas negativos de la PANNS

Síntomas negativos (puntuación total)	placebo	RG3487 5mg N=18	RG3487 15MG N=24	RG3487 50MG N=24
Inicio del ensayo (media, [error estándar])	48,50 [7,42]	43,89 [9,04]	47,38 [12,14]	29,14 [10,37]
Semana 8 (media, [error estándar])	0,11[6,70]	<b>-2,71 [9,11]</b>	-0,58[5,14]	<b>-3,61 [5,19]</b>
Diferencia frente a placebo en semana 8		-4,45 [2,17]	-0,006 [1,98]	-4,745 [2,00]
Valor de p		<b>0,04</b>	0,998	<b>0,02</b>

Sí se observó, sin embargo, que el agonista nicotínico RG3487 mejoró la sintomatología negativa en pacientes con síntomas negativos moderados.

Diferentes factores han podido contribuir a los resultados negativos obtenidos en este estudio:

- Puede que el agonista RG3487 no actúe a nivel de los mecanismos fisiopatológicos que explican el deterioro cognitivo en la esquizofrenia, o puede que sólo lo haga en un número determinado de personas.
- Quizá el efecto del agonista RG3487 disminuya a mayor tiempo de evolución de la enfermedad.
- El entrenamiento cognitivo puede que sea necesario como suplemento al tratamiento farmacológico.

Futuros ensayos clínicos quizá requieran un diseño que combine el tratamiento farmacológico y el entrenamiento cognitivo.

María BLANCO CAÑAS  
MIR de Psiquiatría.  
Servicio de Psiquiatría.  
Hospital Universitario de la Princesa

## *Uso de serelaxina en la insuficiencia cardiaca aguda*

***Teerling J.R, Cotter G, Davison B.A. et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2013; 381: 29-39***

La insuficiencia cardíaca (IC) es, actualmente, la causa más frecuente de ingreso hospitalario en mayores de 65 años a nivel mundial. Pese a que el tratamiento crónico supone una mejora substancial de los síntomas, la mayoría de los pacientes con enfermedad aguda (ICA) que ingresan en el hospital permanecen sintomáticos a las 24 horas y hasta el 25% desarrollan un empeoramiento sintomático durante la estancia. La tasa de mortalidad a los 6 meses tras el alta por un episodio de fallo agudo se eleva hasta el 10-20% debido a la activación neuro-hormonal e inflamatoria, el compromiso hemodinámico y el daño orgánico producido por las intervenciones que tienen lugar durante el ingreso. Los pacientes hospitalizados por IC son un grupo de pacientes heterogéneo, desde pacientes con disfunción sistólica de ventrículo izquierdo severa con bajo gasto hasta pacientes con disfunción diastólica y síntomas predominantemente congestivos. El RELAX-AHF fue uno de los primeros ensayos en tener en cuenta esas diferencias y realizar este estudio por subgrupos.

Para ponernos en antecedentes, debemos recordar que la serelaxina es una forma

recombinante de la relaxina-2 humana, una hormona natural que media en las adaptaciones renales y cardiovasculares fisiológicas durante el embarazo. Tiene muchos efectos potencialmente relevantes en el tratamiento de la ICA, tales como aumentar la elasticidad arterial, el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo renal. Estos efectos explicarían un mayor alivio de la disnea en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda que toman el fármaco en estudio.

El estudio RELAX-AHF es un ensayo clínico en fase III cuyo objetivo es comparar la serelaxina frente a placebo en pacientes ingresados por fallo cardíaco agudo a través de la perfusión iv de 30 microgr/kg/día de serelaxina o placebo durante 48 horas dentro de las primeras 16 horas del ingreso. Se trata de un diseño prospectivo, aleatorizado, doble ciego e internacional en el que participaron 1161 pacientes procedentes de once países. Una de las limitaciones de este estudio es que los criterios de inclusión difieren de los de los ensayos previos realizados en pacientes con IC, ya que se requería una presión sistólica (PAS) > 125 mmHg sin requerir FEVI deprimida. Estos criterios probablemente aumentaban la probabilidad de eficacia y reducían

los efectos adversos de un fármaco vasodilatador como la serelaxina. Sin embargo, limitan su aplicabilidad a otras poblaciones que no cumplen estos criterios.

Los dos grupos fueron similares en características: 580 personas fueron distribuidas en el grupo control y 581 en el grupo tratamiento (tabla 1). La media de edad fue de unos 72 años, con un 62% de hombres. Casi la mitad de los pacientes de cada grupo procedían de Europa del este y la media de PAS al ingreso así como otros factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, hábito tabáquico, hiperlipidemia) fueron similares en ambos grupos.

Los dos principales objetivos evaluados fueron:

1) Cambios en la disnea referidos por el paciente entre el momento basal y el día 5 cuantificados mediante el área bajo la curva de una escala visual analógica entre 0 y 100; y 2)

La proporción de pacientes con mejoría moderada o marcada de la disnea, según una escala de Likert durante las primeras 24 horas (ambas analizadas por intención de tratar). La escala analógica visual mostró un beneficio significativo hasta el día 5 ( $p = 0,0075$ ), mientras que la escala de Likert no demostró diferencia significativa ( $p = 0,702$ ) (tabla 2).

Los dos objetivos secundarios de eficacia fueron: 1) Días con vida fuera del hospital hasta el día 60; y 2) Muerte cardiovascular o rehospitalización

**Tabla 1.** Características de los pacientes del estudio por intención de tratar.

	PLACEBO (N= 580)	SERELAXIN (N=581)
EDAD (años)	72,5	71,6
HOMBRES	357 (62%)	368 (63%)
REGIÓN:		
Europa Este	282 (49%)	280 (48%)
Europa Oeste	101 (17%)	103 (18%)
EEUU	55 (9%)	59 (10%)
Argentina	37 (6%)	34 (6%)
Israel	105 (18%)	105 (18%)
PAS (mmHg)	142,1	142,2
PAD (mmHg)	81,7	82,2
FC (lpm)	80,4	78,9
FR (rpm)	22	21,8
FEVI <40%	295 (55%)	303 (55%)
Hª MÉDICA:		
HTA	510 (88%)	496 (85%)
ACV	84 (14%)	73 (13%)
Tabaco	81 (14%)	72 (12%)
Enf. Isquémica	307 (53%)	296 (51%)
Marcapasos	58 (10%)	63 (11)
FA o flutter	305 (53%)	297 (51%)
Enf. Pulmonar	88 (15%)	96 (16%)
DM	272 (47%)	279 (48%)
TTO PREVIO IC:		
IECA	320 (55%)	313 (54%)
Anti-angiotensina	97 (17%)	88 (15%)
β Bloqueante	407 (70%)	387 (67%)
Antagonistas aldosterona	173 (30%)	193 (33%)
Digoxina	108 (19%)	120 (21%)
Diurético de asa	580 (100%)	578 (99%)

por IC o insuficiencia renal antes del día 60. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estos parámetros, pero se encontró que los pacientes que habían recibido serelaxina

presentaban una reducción del 37% en el riesgo de mortalidad a los 6 meses después de un episodio de ICA en comparación con pacientes que habían recibido sólo el tratamiento convencional

**Tabla 2.** Resultados de las variables estudiadas

	PLACEBO	SERELAXIN	valor p
<b>Cambios en la disnea mediante la escala visual analógica (VAS) (mm)</b>			
Hora 6	8.9	10.2	0.173
Hora 12	13.2	15.2	0.089
Día 1	17.1	20.3	0.021
Día 2	20.5	24.2	0.016
Día 5	23.6	28.2	0.011
Día 14	21	24.4	0.093
<b>Dísnea VAS AUC (mm x h)</b>			
Momento basal a día 14	7131	8442	0.017
Día 1 a día 5	2033	2436	0.007
Día 1 a día 14	6855	8122	0.017
<b>Pacientes con mejoría de la disnea medida por la Escala Likert</b>			
Hora 6	180	205	0.113
Hora 12	256	288	0.051
Día 1	362	389	0.086
Día 2	412	438	0.064
Día 5	446	469	0.064
Día 14	424	433	0.479
<b>Cambio en el bienestar desde el estado basal con la puntuación VAS (mm)</b>			
Hora 6	8.5	9.8	0.187
Hora 12	12.6	14.6	0.063
Día 1	16.0	20.3	0.001
Día 2	18.8	23.6	0.001
Día 5	22.1	27.5	0.003
Día 14	19.3	23.4	0.042
Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca antes de los 14 días	91	66	0.024
Uso de diuréticos del asa antes del día 5 (mg)	213	161	0.006
<b>Cambio en el peso corporal desde el momento basal (kg)</b>			
Día 1	-1.4	-1.5	0.540
Día 2	-2.1	-2.0	0.567
Día 5	-3.0	-2.7	0.167
Día 14	-3.6	-3.0	0.023
Causa de mortalidad global o readmisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca o renal antes del día 60	77	77	0.959
Días de vida fuera del hospital antes del día 30	20.4	20.9	0.293
Muerte cardiovascular antes del día 180	55	35	0.028
Días en la UCI o unidad cardíaca	3.9	3.5	0.029
Muerte o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o readmisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca antes del día 30	110	90	0.089
Muerte cardiovascular o readmisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca o renal antes del día 30	40	43	0.726
Muerte cardiovascular o readmisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca o renal después del día 30 tras el alta	42	50	0.360

( $p=0,019$ ). También se observó una diferencia significativa en cuanto a la reducción de signos y síntomas de congestión hasta el día 5 (ej, edema, crepitantes, ortopnea, presión venosa yugular y disnea de esfuerzo) (tabla 2).

La serelaxina demostró su eficacia reduciendo significativamente el empeoramiento inicial de la IC hasta el día 14 ( $p = 0,026$ ), disminuyendo así la necesidad de utilizar tratamientos más agresivos. Además, la estancia media en el hospital se redujo en 0,9 días ( $p = 0,039$ ) y en la unidad de cuidados intensivos/cardiacos en 0,4 días ( $p = 0,029$ ). El estudio todavía no ha demostrado la eficacia del fármaco en la muerte cardiovascular o rehospitalización por IC o renal hasta el día 60 ( $p = 0,862$ ) y en el número de días con vida y fuera del hospital hasta el día 60 ( $p = 0,438$ ). El estudio RELAX-AHF mostró que los efectos secundarios de serelaxina eran comparables al tratamiento convencional y, en general, el fármaco se toleró bien.

A modo de discusión, podemos destacar que en el ensayo RELAX-AHF, la administración de serelaxina iv durante 48 h a pacientes con ICA, se asoció con una mejoría en la disnea medida por la escala análoga visual al día 5, pero sorprendentemente no hubo efecto significativo en otro objetivo primario de disnea valorado por la escala de Likert, y no se observaron diferencias en los dos objetivos secundarios relacionados con los resultados a los 60 días. La mortalidad por cualquier causa (global) y cardiovascular a los 180 días se redujo significativamente (un 37% aproximadamente) por la administración de serelaxina, lo cual fue consecuente con la tendencia observada en el ensayo en fase II Pre-RELAX-AHF, pero aún se debe demostrar que este efecto sea reproducible y por tanto real.

La serelaxina es bien tolerada (sin diferencia significativa en el evento adverso global) y con una menor tasa de efectos adversos renales comparados con el placebo. En resumen, el tratamiento con serelaxina en pacientes con ICA se asoció con un mayor alivio de la disnea y mejoría en otros resultados clínicos, si bien no tuvo efecto sobre las rehospitalizaciones. Este beneficio clínico en aliviar la congestión es muy prometedor y podría cambiar los esquemas actuales de tratamiento dado el descenso de mortalidad que acompaña, pero todavía es necesario especificar la relevancia clínica según la magnitud de la mejoría. Además supone un grupo farmacológico nuevo con un mecanismo de acción diferente a los tratamientos actuales.

Entre las principales limitaciones del estudio destaca la inclusión de pacientes con ICA con condiciones concretas (sólo se incluyeron pacientes con radiografía con signos de congestión, BNP y NT-proBNP por encima de determinados umbrales, así como una PAS  $>125$  mmHg; esta PA se cree que es la causa de los mayores beneficios de serelaxina), por lo cual, los resultados tienen aplicación en una población diana restringida. Sin embargo, esto resulta muy interesante ya que, a pesar de la limitación de no generalizar a la población, nos orienta hacia un grupo de pacientes que podrían obtener un mayor beneficio. Además se excluyeron pacientes con otra enfermedad aguda que pudiera afectar al resultado del ensayo.

Estos aspectos son comentados en el editorial acompañante, junto con la recomendación de que sería útil identificar subgrupos de mayor o menor beneficio. Los beneficios en la mortalidad a 180 días son muy interesantes, si bien los números son pequeños y, por tanto, es conveniente considerar este hallazgo como generador de hipótesis que ha de ser confirmada. La observada reducción de la mortalidad con serelaxina vs placebo es acorde con el concepto emergente de que la ICA se asocia con daño a múltiples sistemas de órganos, y que la protección de los efectos nocivos de estos episodios puede tener efectos favorables sobre la supervivencia.

Por lo tanto, los resultados de la RELAX-AHF proporcionan evidencia de apoyo de un efecto beneficioso de serelaxina para mejorar los síntomas y otros resultados clínicos en pacientes seleccionados con ICA, pero se necesitan realizar más estudios con mayores grupos de pacientes, analizando los subgrupos para ver en cuales hay un mayor beneficio y confirmando la mejoría en la congestión, así como la reducción de la mortalidad (analizándola como variable principal).

Iciar EZQUIAGA BRAVO  
Elena GARCÍA ZAMORA  
Juan LY LIU  
Manuel ROBUSTILLO REGO  
Farmacología Clínica  
Facultad de Medicina, UAM

## ¿Cuál es el antibiótico más adecuado para un paciente que recibe estatinas?

### CASO CLÍNICO

Un paciente de 65 años presenta tos, fiebre y diarrea fuerte de dos días de evolución. En la anamnesis, refiere que estuvo en un cruceo con un amigo que fue diagnosticado el día previo de infección por *Legionella*.

Como antecedentes médicos relevantes padece diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia e hipertensión. Su medicación habitual es lisinopril, simvastatina, amlodipino, gemfibrozilo y metformina. Se decide hacer una radiografía de tórax donde se aprecian infiltrados bilaterales parcheados y una analítica de sangre donde se objetivan 17.000 leucocitos y un sodio de 125 mEq/L.

#### El riesgo potencial de las interacciones farmacológicas.

Este paciente es sospechoso de padecer neumonía por *Legionella pneumophila* (legionelosis), debido al contacto con su amigo que fue diagnosticado de infección causada por este microorganismo. Los cruceos en particular, pero cualquier exposición a agua caliente almacenada en general, representan un factor de riesgo para desarrollar la infección.

Los síntomas descritos, el antecedente epidemiológico, y las pruebas complementarias obtenidas (neumonía de patrón radiológico típico asociada a hiponatremia) concuerdan con este diagnóstico. Es importante elegir un antibiótico que cubra *Legionella*. Aunque hay varias opciones de tratamiento antibiótico, los recomendados actualmen-

te son la claritromicina y el levofloxacino. El levofloxacino es la mejor opción porque no tiene el riesgo de interacciones que posee la claritromicina.

La asociación de simvastatina con gemfibrozilo (el paciente tomaba ambos con anterioridad a este episodio) aumenta la probabilidad de rabdomiolisis respecto al uso de la estatina en monoterapia. También la combinación de simvastatina con claritromicina puede ocasionarla. La rabdomiolisis raramente ocurre con la administración en solitario de una estatina; esta complicación casi siempre se ve en pacientes que toman varios fármacos que interactúan con ella, y puede llegar a poner en riesgo la vida.

Estas son algunos fármacos que aumentan el riesgo de toxicidad de las estatinas, incluyendo la rabdomiolisis:

- Fibratos: la interacción con estatinas ocurre más frecuentemente con gemfibrozilo que con fenofibrato. Sin embargo, incluso con gemfibrozilo, menos del 1% de los pacientes tratados en combinación con estatinas padecerán rabdomiolisis.
- Antifúngicos azoles: todos los fármacos de esta familia son conocidos por aumentar el riesgo de toxicidad de las estatinas.
- Amiodarona: interacciona más frecuentemente con simvastatina y lovastatina.
- Macrólidos: este efecto es más acusado con eritromicina y claritromicina. No se conoce si

la azitromicina aumenta el riesgo de toxicidad de las estatinas.

- Inhibidores de la proteasa: especialmente el ritonavir tiene un importante riesgo.
- Antagonistas de los canales de calcio: Los de tipo no dihidropiridínico (verapamilo y diltiazem) tienen interacciones significativas con las estatinas. En cambio, amlodipino y nifedipino, aunque pueden presentar interacciones, tienen un riesgo significativamente menor de producir toxicidad clínicamente relevante en asociación con las estatinas.

con la estatina permite reducir las complicaciones; por ejemplo, administrarlo con 12 horas de separación mínima respecto a la estatina, evita que los picos de concentración plasmática de ambos fármacos ocurran al mismo tiempo. No obstante, puesto que las estatinas no son fármacos de mantenimiento indispensable en las situaciones agudas, es práctica extendida en los Servicios de Urgencias su retirada durante el periodo de ingreso con el objetivo de evitar interacciones en los pacientes poli-medicados.

También se debería remarcar que el amlodipino (otro fármaco que consume este paciente) en combinación con claritromicina provoca un aumento del riesgo de hipotensión y de fracaso renal agudo, proporcionando otra razón para evitar este antibiótico.

#### ¿Cuáles son las estatinas menos propensas a provocar interacciones con otros fármacos?

Principalmente la pravastatina, porque es metabolizada de forma diferente al resto de las estatinas, que utilizan la vía del CYP 3A4. La mayoría de las interacciones se han encontrado con simvastatina y lovastatina.

Si el uso de un fármaco con riesgo conocido de interacción es inevitable (por ejemplo en este caso clínico, si el paciente fuera alérgico al levofloxacino), impedir la administración concurrente

Esperanza GONZALEZ ROJANO  
Servicio de Farmacología Clínica.  
Hospital Universitario de la Princesa

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Borella P, Montagna MT, Romano-Spica V, et al. Legionella infection risk from domestic hot water. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10: 457-64. <http://www.medscape.com/viewarticle/471344>. Accessed May 20, 2014.
2. Mohassel P, Mammen AL. The spectrum of statin myopathy. *Curr Opin Rheumatol.* 2013; 25: 747-52. [http://www.medscape.com/viewarticle/814502\\_1](http://www.medscape.com/viewarticle/814502_1). Accessed May 20, 2014.
3. Amend KL, Landon J, Thyagarajan V, Niemcryk S, McAfee A. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis with statin and fibrates use in an insured US population. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 1230-39. [http://www.medscape.com/viewarticle/751026\\_1](http://www.medscape.com/viewarticle/751026_1). Accessed May 20, 2014.

## Los Glucocorticoides: Historia de una aportación directa de la Fisiología a la Terapéutica.

José N Boada Juárez

### INTRODUCCIÓN

A mediados del siglo XX se produjeron dos aportaciones cruciales a la terapéutica farmacológica: una, los antibióticos, asunto que ya comenté en esta Sección de *AFT*, y, otra, los corticosteroides, a los que dedicaré el presente artículo. He de señalar que el término *corticosteroides* engloba tanto a los glucocorticoides como a los mineralcorticoides. Sin embargo, en este artículo me centraré en los glucocorticoides dada su más extensa utilización clínica. El amplio abanico de sus indicaciones clínicas y su incuestionable eficacia les ha convertido en piedras angulares del tratamiento de muchas y serias enfermedades. De hecho, los glucocorticoides se hallan en la actualidad entre los diez fármacos más frecuentemente prescritos. Por consiguiente, a lo largo del presente trabajo utilizaré el término corticoide, o corticosteroide, como sinónimo de glucocorticoide.

No ha de extrañar, dada su relevancia, que la información sobre el tema, incluso la dedicada a los aspectos históricos, sea singularmente voluminosa, y ello obliga a preguntar qué puede aportar el presente artículo a lo ya conocido.

Tres han sido las razones que me han movido a tratar este tema. En primer lugar, ofrecer una visión global de los confluentes y sinuosos caminos que llevaron a la introducción y al posterior desarrollo de este grupo de compuestos, datos éstos ausentes en la práctica totalidad de los manuales de farmacología e incluso en las monografías sobre el tema. Una segunda razón ha sido mostrar, y tal vez demostrar, los borrosos límites que separan la fisiología de la farmacología, y aún más, al investigador básico del clínico, asunto paradigmático en el caso de los corticoides.

Señala Hillier con razón (19), y tendremos ocasión de comprobarlo, que la incorporación de los corticosteroides al arsenal terapéutico es un ejemplo de lo que hoy podríamos llamar investigación traslacional, como un modo de expresar aquella investigación que borra la frontera entre investigación básica e investigación aplicada.

La tercera razón es de orden personal y la resumo a continuación.

Hacia la primavera de 1968, el Profesor Ciril Rozman, por entonces catedrático de Patología Médica en Salamanca, donde yo era un balbuciente *PNN*, me ofreció traducir del inglés un libro titulado "The Adrenal Cortex", una voluminosa obra de 790 páginas, dirigida por A.B. Eisenstein. La osadía propia de la juventud más que mis conocimientos lingüísticos, me hizo aceptar su oferta. La obra vio la luz de manos de la editorial Toray Masson, en 1970, con el título "La corteza suprarrenal" (7). En su prólogo a la edición española, el Profesor Rozman escribió que la "versión al castellano permite a los lectores de habla hispana, sin detrimento de la exactitud científica, gozar de un estilo acaso más fluido que en la propia versión original", lo cual, viniendo de quién venía, me llenó de sano orgullo. El beneficio que me produjo aquel trabajo fue incuestionable, pues no sólo me permitió comprar aquel prodigio mecánico llamado Seat 600 D, sino que me procuró unos conocimientos profundos y actualizados de aquella complicada materia. Poco después escribí y publiqué una revisión sobre la farmacología de los corticosteroides, también por encargo del Profesor Rozman. Por lo tanto, una parte importante de mi formación teórica quedó vinculada a la farmacología de la corteza suprarrenal, a lo que se añadió, por mi condición de dermatólogo, una aceptable

José N Boada Juárez  
Catedrático de Farmacología  
Profesor Honorario  
Universidad de La Laguna.

Coordinado por  
Dr. Cristóbal de los Ríos  
Instituto Teófilo Hernando  
y Fundación de Investigación  
Biomédica del Hospital  
Universitario de la Princesa.  
C/ Diego de León 62. 28006  
Madrid.

experiencia clínica en el manejo de los corticosteroides. Estas razones me permiten, pienso, contemplar el tema con una adecuada perspectiva.

Antes de llegar al final de esta introducción quiero insertar una precisión lingüística. Para referirme a la glándula humana utilizaré el término “suprarrenal” y en el caso de los animales de experimentación utilizaré el de “adrenal”. Se trata de una precisión que respeta la situación anatómica de la glándula. Para poner punto final a esta introducción debo decir que en la preparación de este manuscrito he utilizado esencialmente fuentes primarias, es decir, he revisado los artículos originales de mayor relevancia publicados en aquellos años decisivos por Hench (14, 15, 17, 40), Kendall (21, 22, 26, 27, 28) y Reichstein (34), incluyendo sus discursos de recepción del Premio Nobel en 1950 (16, 23, 35); también he revisado otros, relativos a la comercialización de estos productos en los años subsiguientes (33). Creo que el trabajo ha merecido la pena y lo brindo como homenaje a Philip Hench, principal artífice de la corticoterapia, cuyo fallecimiento cumple el vigésimo aniversario dentro de unos meses.

### LOS ANTECEDENTES

La introducción de los corticosteroides en terapéutica está vinculada de manera directa a la artritis reumatoide (13), a pesar de que en la actualidad ésta no es una de sus principales indicaciones.

Antes de los años 40, las enfermedades reumáticas constituían un conjunto de entidades cuya patogenia era mal conocida y cuyo tratamiento mostraba una notable carencia de eficacia, el cual se acompañaba, por si fuera poco, de una elevada intolerancia. Esta situación llevaba consigo un lógico desprestigio de los especialistas en la materia, quienes, por lo tanto, intentaban febrilmente avanzar en el conocimiento de la enfermedad. No se piense que en nuestros días el asunto esté resuelto, mas las aportaciones de la biología molecular están trazando caminos que permiten resultados más esperanzadores. En cualquier caso, el tratamiento básico de la enfermedad hasta bien entrada la década de los 40, eran las sales de oro con sus temibles reacciones cutáneas y la aspirina para la fiebre reumática, a dosis elevadas, que tampoco estaba exenta de toxicidad; otros remedios, tales como vacunas, sueros o extractos de plantas, eran de resultados poco consistentes (4).

### LOS PERSONAJES Y LOS ESCENARIOS

Como he mencionado antes, el Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 1950, fue compartido por Hench, Kendall y Reichstein “por sus estudios de las hormonas de la corteza suprarrenal, su estructura y efectos biológicos”. Aunque la justificación para el premio, fue, por consiguiente, de carácter general, y, además, las investigaciones implicadas venían produciéndose desde hacía casi dos décadas, el descubrimiento del sorprendente y brillante papel de estas hormonas, en especial de la cortisona, en el tratamiento de la artritis reumatoide, aceleró la concesión del galardón.

Viene bien, por consiguiente, conocer, siquiera de modo breve, los personajes, los escenarios y los hechos que se combinaron para que los corticosteroides llegasen a ser centro de atención imperecedera para clínicos e investigadores.

Aunque además de los tres galardonados hubo otros muchos investigadores que participaron activamente en los trabajos - ocasión tendremos de mencionar a algunos de ellos - parece lógico que dediquemos mayor atención a los protagonistas.

#### Hench (6, 25, 31)

Philip Showalter Hench, había nacido en Pittsburgh (1896), Pennsylvania, en el seno de una culta familia protestante. Obtuvo el grado de Doctor de Medicina en 1920, en la Universidad del mismo nombre, y en 1917, durante la Primera Guerra Mundial, siendo aún estudiante, se alistó en el cuerpo médico del Ejército de los Estados Unidos, si bien fue transferido a la reserva para permitirle acabar sus estudios. Después de un año de internado en el Saint Francis Hospital, de Pittsburgh, pasó como becario a la Mayo Graduate School of Medicine, de la Universidad de Minnesota; dos años después se incorporó a la plantilla de la Clínica Mayo, donde su carrera fue ascendente, llegando en 1926 a ser nombrado Jefe de la recién creada Sección de Enfermedades Reumáticas. En 1927 se casó con Mary Kahler, hija de John Kahler, de Rochester. Este personaje había desarrollado, a instancias de los hermanos Mayo, la denominada *Kahler Corporation*, un grupo de hospitales, hoteles e instituciones de apoyo, para uso de los sanitarios y de los pacientes de la Clínica Mayo. Este hecho tuvo especial trascendencia en los proyectos de Hench, pues llegó a ser vicepresidente de la Corporación y disponer, con ello, de una

envidiable posición económica y estratégica. En 1928, realizó una estancia de algo más de un año en la Universidad de Friburgo, donde trabajó con Ludwig Ashoff, y con Von Müller, en la Ludwig Maximilians Universität, de Munich. Philip Hench desarrolló toda su labor docente en la Mayo Graduate School of Medicine, de la Universidad de Minnesota, donde desempeñó sucesivamente los cargos de "instructor", "assistant", "associate professor", y, finalmente, "full professor" hasta 1957.

Philip Hench poseía una singular personalidad, con una presencia física imponente. Una hendidura palatina le limitaba la dicción, lo que no le impidió ser un brillante orador que cautivaba la audiencia de la *American Association of Rheumatology*, de la que fue Presidente durante años. Fue un perspicaz clínico cuyas enseñanzas eran conocidas de manera informal como los "axiomas de Hench", en los que insistía en la importancia de los conocimientos clínicos a la hora de evaluar a los pacientes artríticos.

Destacan sus biógrafos su tenacidad y su humildad.

Tal vez resulte un poco exigua esta semblanza de Hench, pero tendremos ocasión enseguida de hablar de él de manera más detallada, pues fue el personaje central en la historia de los corticoides.

#### **Kendall (1,20, 30, 32)**

Edward Calvin Kendall nació en South Norwalk (Conneticut) en 1886. Desde pequeño, Edward mostró afición por las cuestiones técnicas, llegando a montar un pequeño taller en una buhardilla de su casa, donde fabricaba piezas y pequeños aparatos eléctricos. Tras estudiar en la Stamford High School, se inclinó por la Química, al parecer por la influencia un cuñado, graduado en la Universidad de Columbia, que le habló de un amigo que había ideado un procedimiento secreto para fabricar papel de alta calidad. Allí ingresó Edward en 1904 y recibió el "Master of Science Degree" en 1909. Fue después primer becario Goldschmidt y centró su atención en la amilasa, demostrando, con Sherman, que la presencia de cloruro sódico potenciaba la actividad de este enzima. Recibió su PhD en Columbia en junio de 1910 y en septiembre del mismo año fue contratado por Parke Davis. Allí inició su interés en el aislamiento de la hormona de la glándula tiroidea, pero el ambiente industrial no era lo suyo, de

manera que cinco meses después aceptó la oferta de equipar el laboratorio del St Lukes Hospital. Allí continuó trabajando en el tiroides. Tomando como base los trabajos de Bauman (bioquímico de Friburgo), consiguió concentrados purificados de elevada potencia (usaba la excreción de nitrógeno urinario en perros como bioensayo). Pero su estancia en St Lukes duraría poco pues el gerente del Hospital le envió una caja de cereales con una carta ordenándole que los analizara. La carta y los cereales acabaron en el cubo de la basura, pues Edward no permitía que nadie le diera órdenes de ese tipo o simplemente que le distrajeran de su trabajo. Es éste un rasgo definitorio de su carácter. Hacia 1914, a través del Profesor Jackson, anatómico de la Universidad de Minnesota, tuvo conocimiento de los avances que se estaban realizando en los laboratorios de la Clínica Mayo en relación con el tiroides, asunto en el que estaban muy interesados los hermanos Mayo. El encargado de tales trabajos era Henry Plummer, quien aceptó el ofrecimiento de Edward de colaborar con él. Los detalles técnicos de las modificaciones que Edward introdujo al procedimiento de Bauman son ciertamente interesantes, hasta el punto de que a finales de 1914, concretamente el 23 de diciembre, había obtenido un concentrado que contenía un 47% de iodo. Tras agregar etanol como solvente, Edward, cansado, se quedó dormido. Al despertarse, en la mañana del 24, el fondo del matraz mostraba un residuo que tratado con una solución de hidróxido sódico, y a continuación con unas gotas de acético, precipitó formando cristales. Este producto fue bautizado como "thyroxin" (la "e" de "thyroxine" se añadió después, cuando se supo que era un aminoácido). A pesar de sus esfuerzos, la estructura química del producto no fue identificada por Kendall sino por Harington, del London University College, en 1926, momento en el que la investigación sobre el tema quedó finalizada para la Clínica Mayo. A partir de ese momento, la Mayo se sintió interesada en la síntesis de glutatión, proyecto que también contó con la colaboración de Kendall, quien consiguió su cristalización de manera simultánea con otros investigadores. Pero esta línea de trabajo iba a dar un giro importante con motivo de la visita de Albert Szent-Gyorgy en el otoño de 1929. El científico húngaro había descrito la presencia de un ácido "hexurónico" (posteriormente ácido ascórbico) en distintas plantas y también en la corteza suprarrenal. En el laboratorio de Kendall pudo aislar cantidades sustanciales de este compuesto

a partir de glándulas suprarrenales bovinas. Estas investigaciones coincidieron con la publicación de Hartman, de la Universidad de Buffalo, sobre la capacidad de los extractos de adrenales bovinas para alargar la vida de animales adrenalectomizados, observaciones que fueron confirmadas en 1930 por Pfiffner y Swingle en Princeton, y sobre todo, fueron corroboradas en enfermos de Addison por Rowntree en la Clínica Mayo. Fue el propio Rowntree quien solicitó a Kendall que preparara extractos de corteza suprarrenal para proseguir sus estudios. Kendall aceptó el reto y decidió dedicar su atención al estudio de la naturaleza química de las hormonas de la corteza suprarrenal. Afortunadamente, el Instituto de Investigación de la Mayo contaba con un habilidoso cirujano experimental, Frank Mann, que facilitó los animales adrenalectomizados que se requerían en aquellos trabajos.

Es el momento de decir que Kendall era un científico peculiar. Tomaba sus decisiones por intuición más que por deducción y además, daba a conocer sus resultados con excesiva precocidad, lo cual exasperaba a los miembros del equipo. Esta circunstancia estuvo a punto de costarle la paralización de sus estudios en varias ocasiones, sobre todo porque durante la crisis económica de los años 30 algunos de los directivos de la Mayo veían con escepticismo invertir dinero en investigación básica. Es de interés señalar que Kendall fue un científico de laboratorio más que de despacho. Hench decía de él que era capaz de trabajar hasta en Nochebuena, como acabamos de comprobar. Y dejaré aquí la nota biográfica sobre Kendall, pues es preciso introducir al tercer personaje de la presente historia: el polaco Tadeusz Reichstein.

#### **Reichstein (12, 36, 39, 42)**

Tadeusz Reichstein nació en Wloclawek, a las orillas del Vístula, en la provincia polaca de Kujawy el 20 de julio de 1897, la cual pertenecía por entonces a la Rusia Imperial. Su padre, Israel vel Izidor Reichstein, ingeniero industrial, tenía un negocio azucarero en Kiev, pero su condición de judío, hizo que la policía zarista persiguiera atrozmente a la familia, hasta que en 1905, se vieron obligados a emigrar, consiguiendo instalarse en Zürich. Durante su educación preuniversitaria había mostrado gran interés por la química. De hecho en una pequeña habitación del piso de su tía, casada con un farmacéutico, tenía un laboratorio donde intentaba transformar las hojillas de afeitar en láminas de oro. En

1914 consiguió la ciudadanía suiza e inició los estudios de Química en la Universidad Técnica de aquella ciudad, que acabó en 1920. Las dificultades para encontrar empleo le hicieron retornar a la Universidad, donde, bajo la dirección de Staudinger, investigó los compuestos aromáticos contenidos en la achicoria y en el café, lo que le permitió obtener el doctorado en 1922. Estudios posteriores sobre los furanos supusieron su habilitación como profesor en 1929. Por estos trabajos se le considera como uno de los expertos en los aromas del café, cuya síntesis intentó.

Pasó posteriormente al Departamento del Profesor Ruzicka, que consiguió el Nobel de Química en 1939 por sus trabajos sobre polietilenos y terpenos superiores. También había conseguido la síntesis de testosterona y androsterona. Reichstein obtuvo allí la síntesis de vitamina C a partir de glucosa, que continúa siendo uno de los procedimientos comerciales para su producción. Hacia 1934 había publicado 41 trabajos. Desde 1930 había comenzado a estudiar las hormonas de la corteza suprarrenal tras haber mantenido vivos a dos animales adrenalectomizados mediante la administración de un extracto. Para el aislamiento de las hormonas, Reichstein utilizó procedimientos cromatográficos, que eran una auténtica avanzadilla en aquellos años, y publicó un primer trabajo en 1936. A partir de entonces, y tras haber descrito la presencia de una colección de 29 esteroides en la corteza, en 1937 consiguió la síntesis de algunos de ellos partiendo de colesterol o de ácidos biliares, el primero de los cuales fue la desoxicorticosterona, lo cual supuso una importante base para la posterior producción comercial de otros corticosteroides.

En 1937, un conflicto personal con Ruzicka le hizo abandonar su cargo de Profesor Asociado en Zurich y pasó a desempeñar el de Jefe del Departamenteo de Química Farmacéutica de la Universidad de Basilea y Director del Instituto Farmacéutico. Allí, y dada las dificultades para conseguir la síntesis de esteroides a escala comercial, y también por sus conocimientos botánicos, volvió sus ojos hacia las plantas como posibles fuentes de precursores. Tras varios años de estudio encontró en las geninas del estrofantó, material adecuado para tal fin. Sin embargo, el comienzo de la guerra, en 1939, truncó su viaje a Africa para desarrollar su proyecto. Con posterioridad a sus trabajos sobre los glucocorticoides, Reichstein

aisló la aldosterona en 1953. Con todo, sus investigaciones fueron excepcionalmente valiosas para el trabajo de Kendall y Hench. Reichstein fue el segundo premio Nobel polaco, tras Marie Curie. Cabe destacar el patriotismo polaco de este investigador, a quien sus padres bautizaron Tadeusz, posiblemente el nombre onomástico de mayor identidad polaca.

### LOS HECHOS

Tras este imprescindible esbozo biográfico de estos tres personajes es el momento de presentar el ocurrir de los hechos. Hago un breve inciso para hacer notar que los tres poseían un acreditado bagaje científico, obtenido en otros temas, cuando desembarcaron en el campo de los corticosteroides.

En abril de 1929, Philip Hench, ya mencionado Jefe del Servicio de Reumatología de la Clínica Mayo, en Rochester, se enteró, a través de una conversación casual, de que los síntomas reumáticos de un paciente mejoraban al día siguiente de sufrir un brote de ictericia. Aunque ésta desapareció a las cuatro semanas la mejoría de sus síntomas se mantuvo durante siete meses.

A partir de ahí, Hench comprobó que el fenómeno se repetía en otros pacientes afectados de ictericia. En general se trataba de pacientes con una base reumática, incluyendo algunos casos de artritis crónica infecciosa. Estos hechos le hicieron escribir que “sería maravilloso reproducir el milagro de la Naturaleza” y también le hizo pensar, en contra de la corriente al uso, que la artritis reumatoide podía ser una enfermedad reversible, lo cual estimuló su curiosidad en la búsqueda de recursos terapéuticos. A lo largo de los diez años siguientes, Hench consiguió recopilar 31 casos de pacientes, cuyos síntomas mejoraban (incluso algunos casos de alergia) tras padecer ictericia, y observó, además, que la mejoría dependía más de la intensidad que del origen de la ictericia. Y también observó que el embarazo, los estados postquirúrgicos y las infecciones inducían igualmente una mejoría transitoria del reumatismo. Todo ello le hizo llegar a la conclusión de que habría una “sustancia X”, innata, que probablemente corregiría un déficit o una hiperfunción de algún órgano, o que quizás tuviese un efecto antibacteriano. Para avanzar en esta vía, ensayó en sus pacientes la administración de sales biliares, de bilis e incluso de sangre procedente de

sujetos ictéricos (15, 17), pero sin éxito alguno. Permítaseme hacer un paréntesis para resaltar la carencia de datos en relación al consentimiento de los pacientes estudiados. En la actualidad, tales ensayos habrían sido objeto de un procedimiento judicial.

¿Dónde se originaba, pues, la enigmática “sustancia X”? Su perspicacia clínica le hizo tomar en consideración dos hechos: uno, que el fenómeno afectaba por igual a hombres y mujeres, lo que significaba que no estaba ligada al sexo, y el otro, que la astenia de los pacientes afectados de artritis reumatoide era similar a la que caracteriza a la enfermedad de Addison. Además, era conocedor de las hipótesis del canadiense Selye (37), sobre la participación del eje hipófiso-suprarrenal en situaciones de stress, tales como las que se vivía en condiciones post-quirúrgicas. Tales datos le sugirieron la posibilidad de que la glándula suprarrenal fuese la posible fuente de “sustancia X”.

Entra ahora en escena el segundo personaje. El profesor de Química Fisiológica de la Clínica Mayo, Edward Kendall, tras haber aislado, hacía unos años, en forma cristalina, la tiroxina, estaba empeñado, como ya señalé antes, en el análisis de los extractos de la corteza suprarrenal. Es fácil suponer, siquiera por razones geográficas, que Hench estuviera al tanto de lo que se hacía en el laboratorio de investigación de la Mayo, de manera que a partir de 1935, Hench y Kendall iniciaron continuados debates, seguidos de experimentos, sobre la naturaleza de la “sustancia X”. Por otra parte, las publicaciones procedentes del laboratorio de Reichstein (34), en Zürich, les facilitó el camino para el aislamiento, obtención y ensayo biológico de los principios activos de la corteza suprarrenal. De este modo, hacia 1940 Kendall había conseguido aislar 28 compuestos, coincidentes muchos de ellos con los ya descritos por Reichstein. De ellos, al menos cuatro mostraban actividad fisiológica consistente en prolongar la vida de los animales adrenalectomizados, aumentar el trabajo muscular y modificar el metabolismo hidrosalino. En 1941 sus observaciones les permitieron concluir que un denominado *compuesto E*, podría ser la perseguida “sustancia X”. Pero el trabajo de extracción y aislamiento era extremadamente difícil y costoso pues se necesitaban casi 1500 kg de suprarrenales para obtener 1 g de *compuesto A* (después, 11-dehidrocorticosterona), precursor del *compuesto E*.

De manera paralela e independiente, según ya hemos inisitado, en los laboratorios suizos del *Eidgenössische Technische Hochschule Zürich*, Reichstein venía utilizando desde 1930 pioneras técnicas cromatográficas para aislar estos compuestos y había obtenido la síntesis de desoxicorticosterona partiendo de ácidos biliares y colesterol. Ambos grupos, el americano y el suizo, habían llegado a la conclusión de que la sustancia E de Kendall podría corresponder a la *Fa* de Reichstein y además, que tal sustancia, a juzgar por su actividad fisiológica, era una de las principales hormonas de la corteza suprarrenal. Se acordó bautizar a este compuesto con el nombre de *cortisona*, para evitar confusiones con la vitamina E.

Conviene señalar que se eligió el compuesto E para continuar los experimentos porque los ensayos biológicos mostraban que, de siete candidatos, era éste el que mostraba un mejor perfil en cuanto a efectos metabólicos y de supervivencia de animales adrenalectomizados (43). Llegados a este punto, era necesario ensayarla en el humano, para lo cual se requerían cantidades difícilmente obtenibles mediante los procedimientos disponibles. Un primer intento había resultado clínicamente fallido debido a la infradosificación empleada, lo cual era consecuencia de las minúsculas cantidades que se podían obtener a partir del extracto.

Pero como otros tantos proyectos científicos, el estudio de las hormonas de la corteza suprarrenal quedó truncado por la Segunda Guerra Mundial. Hench, que durante su etapa estudiantil había participado ya en la Primera, fue nombrado Director del Centro de Reumatismo del Ejército de los Estados Unidos, cargo al que dedicó toda su atención hasta finalizar la contienda. Por lo tanto, su hipótesis iba a quedar de momento a la espera de tiempos más favorables para ser probada. A pesar de ello, Hench y Kendall acordaron estudiar el efecto del compuesto E en el humano tan pronto como las condiciones se lo permitieran.

No obstante, de manera paradójica, la guerra iba a suponer un potente catalizador en la investigación de los corticosteroides. En efecto, los servicios de inteligencia aliados fueron informados de que los pilotos de la *Luftwaffe* recibían inyecciones de extractos de corteza suprarrenal para aumentar su resistencia a la anoxia cuando volaban a más

de 40000 pies de altitud. Para ello, se decía, los alemanes estaban importando ingentes cantidades de suprarrenales procedentes del ganado argentino pues debían hacer frente a la ingente demanda de sus fuerzas aéreas. Esta información finalmente quedó en etéreo rumor, pero tuvo un fuerte impacto en los planes estratégicos aliados, que priorizaron la obtención de corticosteroides por vía sintética, anteponiéndolos incluso a la producción de penicilina y antipalúdicos de síntesis. Con anterioridad, Reichstein, como ya indiqué, había intentado su síntesis a partir de las geninas del estrofantó, pero un proyectado viaje a Africa quedó cancelado por el comienzo de la conflagración. Con todo, las innovaciones formuladas por Reichstein fueron de gran ayuda para los químicos de la Merck, que habían iniciado una estrecha colaboración con Kendall, y finalmente consiguieron sintetizar unos pocos miligramos de desoxicorticosterona, que a pesar de todo, se mostró inactiva en los ensayos clínicos.

Una vez finalizada la guerra, Lewis Sarett, de Merck, que había venido colaborando con Kendall para conseguir una mayor cantidad de cortisona, lo consiguió por vez primera en 1946. La cuestión es que en abril de 1948, la empresa había invertido 14 millones de dólares en la obtención de la cortisona, un producto, sin embargo, con el que no se había obtenido ningún resultado clínico y sobre el que, dada la falsedad de los rumores bélicos, existían dudas de su utilidad. Así, pues, sin saber qué hacer, la Merck convocó a un grupo de prestigiosos endocrinólogos para repartir los 9 g de la cortisona disponibles. Tres investigadores de Boston, Nueva York y Rochester recibieron dos gramos cada uno para estudios en la enfermedad de Addison y en la diabetes, y los tres restantes se entregaron a los químicos para ulteriores estudios. Hench pidió a los investigadores de Rochester una alícuota del compuesto para su uso en la artritis reumatoide, pero le fue denegado pues el producto estaba ya comprometido. A pesar de ello, Hench insistió, y, gracias a la intermediación de Kendall, en septiembre del mismo año, pudo obtener un suministro adicional de 5 g de manos de Carlisle y Major, directivos de la Merck. Con el producto en la mano, Hench era consciente de que había llegado al final del camino y preveía que el resultado de su ensayo tendría que ser definitivamente a favor o en contra del uso clínico del producto. Para el crucial ensayo piloto que había

previsto realizar eligió a Mrs Gardner, una paciente de 29 años, que padecía una grave artritis erosiva de cinco años de evolución que la mantenía en silla de ruedas. Se hallaba ingresada en la Clínica Mayo desde hacía dos meses y se resistía a dejar el hospital hasta que encontrara mejoría. Finalmente, Charles Slocumb, colaborador de Hench, el día 21 de septiembre de 1948, administró a Mrs. Gardner una suspensión acuosa de 100 mg de cortisona por vía intramuscular. A los cuatro días Mrs Gardner podía caminar y valerse por sí sola. Ante el espectacular resultado, Hench y Slocumb repitieron el ensayo en otros voluntarios con idéntico resultado. Eran conscientes de estar asistiendo a un milagro, pero no querían dar la noticia al público, a pesar de las habituales prisas de Kendall, sin estar completamente seguros, y sobre todo, sin antes darla a conocer a otros colegas. Para alcanzar ambos objetivos, Hench organizó un original evento, al que dedico las siguientes líneas.

Philip gozaba de una magnífica posición económica pues, como ya he indicado, era yerno de John Kahler, fundador de la Kahler Corporation que daba apoyo logístico a la Clínica Mayo, y donde llegó a ser vicepresidente del Hospital Kahler y del Hotel Corporation. Por otro lado, el potencial beneficio económico que la Merck vislumbraba tras el ensayo, respaldaba su proyecto. Desde esta posición, concibió la idea de organizar en su domicilio privado un mini-simposium en el que un reducido grupo de prestigiosos colegas pudieran observar de primera mano los resultados del tratamiento con cortisona. Los resultados del ensayo, si eran favorables, serían presentados en el VII Congreso Internacional de Reumatólogos que tendría lugar en Junio de 1949. Richard Freyberg, uno de los asistentes al ensayo, cuenta lo ocurrido en una deliciosa entrevista con Mary Ellen Warner, de la Clínica Mayo (41).

Los elegidos fueron, en primer lugar, el propio Freyberg, presidente de la Asociación Americana de Reumatólogos; Walter Bauer, de Harvard; Edward Rosenberg, de Chicago; Paul Holbrook, de Tucson; y Edward Boland, de Los Angeles. Se trataba de reunirlos durante una semana en su casa, como huéspedes "todo pagado", asunto complicado dados los múltiples compromisos de tan insignes invitados. Pero Hench no reconocía obstáculos y finalmente consiguió tenerlos en su casa a partir del domingo 27 de febrero de

1949. Había convertido ésta en una clínica, con aparatos de rayos X, microscopios, sala de proyección y paneles con los resultados de sus estudios previos. Algunos de los invitados prefirieron dormir en el Hotel Kahler, pero la mayoría convivió con la familia Hench durante aquella semana. Las sesiones de trabajo eran continuas, alimentadas por los bocadillos que les hacía Mrs Kahler, en las que discutían no sólo los resultados previos del estudio sino los avances médicos que se estaban produciendo en aquellos días.

Tras arribar todos el domingo 27, el lunes lo dedicaron a estudiar los dos pacientes voluntarios, ingresados en la Saint Marys Arthritis Clinic, que Hench había seleccionado para el ensayo del compuesto E, ya bautizado como cortisona. En palabras del propio Freyberg "era todo un espectáculo ver cinco médicos presionando el dorso de los pacientes, explorando sus articulaciones y extremidades, todos al mismo tiempo." El mismo lunes por la tarde, Hench les inyectó 300 mg de cortisona, una dosis manifiestamente elevada, pero justificada por la necesidad de proseguir o abortar el ensayo según el resultado. A las 24 horas, uno de los pacientes manifestó que jamás se había sentido tan bien. Aquel inusitado equipo médico continuó observándoles minuciosamente día a día y pudieron comprobar que a los tres días la inflamación de las articulaciones había mejorado sensiblemente y que podían moverse libremente. Uno de ellos era un viejo capitán de la marina mercante, con una poblada barba dada su incapacidad para afeitarse. Al segundo día pudo afeitarse. Además, a las 72 horas, los datos de laboratorio mostraban una disminución de la velocidad de sedimentación, desde 100 a 20 mm/h. Pero los afortunados testigos del milagro también pudieron apreciar que a partir del 4º día la mejoría empezaba a remitir por lo que se hacía necesaria la administración de nuevas dosis. De cualquier manera, el ensayo fue un éxito rotundo que contó con la unánime opinión de los reunidos.

Tras el ensayo, la Merck proporcionó a cada uno de los médicos participantes muestras de su cortisona para llevar a cabo ensayos con sus propios voluntarios y en diferentes tipos de reumatismos. Invariablemente, todos los resultados coincidieron de manera favorable. A la vista de ello, Hench decidió comunicar el resultado a la plantilla de la Clínica Mayo en una de las sesiones regulares de los miércoles por la tarde, concretamente la del día 13 de

abril. La sala estaba atestada por el personal médico de la Clínica, y Hench presentó una película con “el antes y el después” del tratamiento. Al final, una cerrada ovación testificó el impacto de su presentación. Y un periodista del *New York Times*, que había sido avisado, dio la noticia al gran público al día siguiente señalando que “un moderno milagro” había sido descubierto para tratar distintas enfermedades. Ello a pesar de las advertencias de Hench y Kendall de que solamente se trataba de una hormona bajo investigación. *Lancet* tomando como referencia una noticia aparecida en *Times* el 23 de abril, publicó una breve nota el 30.

Finalmente y de modo independiente, los cinco expertos aportaron sus observaciones en el previsto Congreso Internacional del mes de Junio, las cuales eran claramente coincidentes. En dicho Congreso, Edward Bauer, prestigioso reumatólogo de Harvard sentenció: “Señores, esto no es una farsa”.

Añadamos, no obstante, una anécdota interesante. La relata el ya mencionado Freyberg (41): poco antes de la presentación de los resultados de los ensayos en el aludido VII Congreso Internacional de Reumatólogos, en Junio de 1949, se hallaban los dos sentados en la habitación del hotel; de pronto, Hench recibió una llamada de una paciente, una de las primeras en recibir el tratamiento con cortisona para su artritis; la mujer lloraba y entre sollozos le decía lo triste que se encontraba; además se sentía perseguida, padecía delirios y era incapaz de dormir. Cuando colgó, Hench dijo en voz alta “¿qué le he hecho a esta paciente?”. Este episodio hizo que durante su presentación adoptara un aire cauteloso y advirtiera a la audiencia acerca de la necesidad de vigilar los efectos tóxicos del tratamiento. Este inesperado efecto adverso, junto a la previsible retención hidrosalina, ponían límite al brillante efecto terapéutico del producto, pero de momento los beneficios parecían superar a los riesgos.

Los ensayos en otros pacientes dieron lugar a resultados igualmente impactantes, incluso cuando se hicieron comparativos con placebo y cruzados. Así mismo, se comprobó que el efecto de la ACTH era similar al de la cortisona (3, 38).

Esto ocurría a mitad de 1949, y un año más tarde nuestros tres personajes fueron galardonados con el Nobel de Medicina y Fisiología.

## LAS CONSECUENCIAS

Hechos de tan trascendental importancia clínica y científica plantearon de inmediato problemas teóricos y prácticos, y también económicos, algunos de los cuales están aún por resolver.

Objetivo esencial en aquellos momentos era desvelar el mecanismo de la acción anti-inflamatoria de las nuevas sustancias; y junto a ello era necesario hacer frente a la demanda de tratamiento de miles de pacientes. Además, de manera complementaria parecía lógico explorar las posibilidades de generar nuevos corticoides, tal vez más potentes y mejor tolerados, así como definir el campo de sus aplicaciones clínicas, al margen de la artritis reumatoide.

A partir de los años 50, por consiguiente, se inició una viva actividad investigadora impulsada en buena parte por algunas compañías farmacéuticas pero también por instancias gubernamentales, y no sólo sanitarias. Como resultado, en la década 1946-1956 se registraron más de seis mil publicaciones dedicadas a hormonas de la corteza suprarrenal, casi en su totalidad posteriores a 1950; con anterioridad aparecen registradas en PubMed solamente unas ochenta. Entiendo que todas estas consecuencias también forman parte de la historia de los corticosteroides y, por ello, les dedicaré los párrafos finales.

En cuanto a las hipótesis sobre el mecanismo de acción, es digno de tener presente lo que el propio Hench manifestaba en su alocución en la recepción del Nobel (16): “Hablando en términos llanos, estas hormonas parecen no extinguir el fuego, ni reparar los daños de éste, como harían los carpinteros. Más bien parece que *amortiguan el fuego* o que proporcionan, por así decirlo, un traje de amianto, dentro del cual, el paciente, al igual que los bíblicos Sadrac, Mesac y Abednego, se protegieron del fuego. Si esta protección se retira antes de que el fuego haya terminado de pasar, el paciente y sus tejidos sucumbirán de nuevo a la quema. Pero si la protección se mantiene hasta que la duración natural del fuego haya pasado, el paciente permanecerá en gran parte libre de síntomas y aparentemente bien.”

Es evidente que, cualesquiera que hayan sido los mecanismos posteriormente propuestos, el marco conceptual y su imagen didáctica siguen estando vigentes. De hecho, los hallazgos que implican la participación

de receptores nucleares y la inhibición de mediadores endógenos de la inflamación, encajan cómodamente en este marco.

Un asunto que no ha podido aclararse es la relación de la ictericia, o del embarazo, con la mejoría de la artritis. Es, sin duda, un tema para el fisiopatólogo; traerlo a esta discusión no tiene otra justificación que el hecho de haber servido para que Hench pensara en la suprarrenal como origen de la sustancia X. Una concienzuda revisión publicada no hace mucho (5) confiere cierta responsabilidad a alteraciones lipídicas como mecanismo común en ambos casos.

La obtención de cortisona en cantidades suficientes para satisfacer la demanda de los cientos de miles de pacientes era un objetivo prioritario e inquietante. A este respecto debe tenerse en cuenta la repercusión de estos hallazgos al otro lado del Atlántico. En el Reino Unido, por ejemplo, se estimaba la existencia de 500.000 casos/año de pacientes subsidiarios de tratamiento. Y no sólo era una cuestión de producción masiva sino de costos, pues ante un medicamento tan "milagroso", útil en una gran familia de enfermedades inflamatorias y alérgicas, era previsible que se podría llegar al colapso de las finanzas sanitarias. En tal sentido, los procedimientos empleados por Kendall, aún mejorados por Reichstein, eran tediosos y caros. Partían de desoxicólico o sales biliares y requerían reacciones en 30 pasos (2). Los avances llevados a cabo en Merck por Sarett, partiendo de desoxicólico, fueron de gran utilidad pero quedaban también lejos de resolver el problema. Crucial en este desarrollo era la introducción de un átomo de oxígeno en la posición 11 del esteroide, asunto que entrañaba insalvables dificultades para una producción masiva. Las geninas del estrofantó propuestas por Reichstein como precursoras, resultaban de difícil obtención por los problemas para el cultivo industrial de la planta. La competitividad hizo, no obstante, que prontamente se consiguieran otras fuentes de precursores esteroideos más cercanos de la cortisona, concretamente las geninas obtenidas del ágave y de la batata en Méjico. Allí se instaló enseguida Syntex, y se convirtió en el primer suministrador de la materia prima.

En Europa, el centro de investigación más relevante se situó en el Reino Unido, capitaneado por Glaxo y propiciado por la propia Merck (33). En efecto, esta empresa, en

1950, regaló 1 kg de cortisona a la Nuffield Foundation para la realización de ensayos clínicos. Al decir de uno de sus directivos "podemos hablar todo lo que queramos de la superioridad americana pero un solo artículo serio en *Lancet* o en *Quarterly Journal of Medicine* tiene tanto predicamento como una docena de publicaciones americanas".

Esta iniciativa de Merck contó con el respaldo del Ministro de Salud, cuyo titular, Aneurin Bevan, justificaba en 1950 el incremento del gasto sanitario para hacer frente a las necesidades de cortisona. Incluso el Medical Research Council tomó la iniciativa de estimular a las empresas británicas a investigar en la producción de cortisona. Hay quien ha señalado que, en el contexto británico, la historia de la cortisona forma parte de la propia historia del National Health System e incluso del destino del Imperio Británico de la postguerra. Estas iniciativas hicieron que los británicos buscaran en los cultivos de ágave del Este africano los precursores necesarios para la síntesis, asunto que requirió intervenciones políticas de alto nivel. Entre otras cosas, las revueltas del Mau Mau africano afectaron seriamente su producción.

Tampoco se piense que fue un camino de rosas la introducción de la cortisona en Reino Unido. El primero en utilizarla fue John Glyn (24), joven médico expiloto de la RAF, de 28 años, que trabajaba en el West London Hospital, quien publicó su primera serie de 10 pacientes, en 1952 (8, 9, 11). Pero de manera imprevista, el Medical Research Council exigió a la Nuffield Foundation la realización de un ensayo comparativo frente a aspirina (29). El encargado del diseño fue nada menos que Bradford Hill (prestigioso estadístico que había demostrado el beneficio de la estreptomomicina cinco años antes); el resultado del ensayo indicó que la cortisona no era mejor que la aspirina (18). John Glyn mantuvo una enconada polémica (10) con Bradford Hill por cuanto el diseño del ensayo contenía fallos evidentes, y sobre todo, porque Hench, amigo suyo, tras llamar traidores a todos los que participaron en aquel fatuo ensayo, no quiso volver a pisar el Reino Unido. La fuerza de la realidad se impuso y Bradford Hill se vio forzado a admitir su error. Tras ello, Hench dictó algunas conferencias en suelo británico.

De todos modos, la cortisona seguía siendo un producto caro: 1 g costaba 1000 \$. La solución a este problema venía gestándose desde hacía

unos años, pues Upjohn había patentado en 1958 la biosíntesis de la cortisona a partir de progesterona mediante la intervención de un sistema enzimático presente en el hongo *Rhizopus nigricans* (el hongo del pan). La clave del proceso consistía en que los enzimas fúngicos producían la introducción del crucial radical oxigenado en el carbono 11 del esteroide, proceso que se resistía a la pericia de los químicos. Por consiguiente, con la fermentación el problema de la producción masiva de cortisona quedaba resuelto.

De otro lado, la introducción del “análisis conformacional” por Barton (premio Nobel en 1960), personaje cercano al Instituto de Productos Naturales Orgánicos de La Laguna, donde tuve el gusto de conocerle de manos del Profesor Antonio González, estableció la correlación entre la estructura esteroidea y las propiedades físicas y químicas de las moléculas y permitió no sólo el estudio de la relación estructura:actividad sino también el diseño de nuevas moléculas. En particular consiguió la síntesis de ésteres, lo que iba a ser de gran utilidad tanto para la aplicación tópica como para prolongar los efectos de la administración parenteral (2). Con estos fundamentos, en el año 1958 ya se disponía de cuatro nuevos esteroides: hidrocortisona (auténtica hormona natural de la corteza), fludrocortisona, prednisona y prednisolona. Estos compuestos, de fácil obtención mediante las técnicas biosintéticas, y de elevada potencia, hicieron que la cortisona pasase a un segundo término, hasta el punto de que hoy en día prácticamente ha desaparecido del mercado. Además, la prednisona y la prednisolona mostraban una cierta especificidad sobre el metabolismo hidrocarbonado y una débil actividad mineralcorticoide, lo cual resultaba de mayor utilidad. Por otro lado, la introducción de procedimientos clínicos para la evaluación de la actividad tópica de estos compuestos permitió el rápido desarrollo de los esteroides

tópicos, de tanta utilidad en los procesos dermatológicos. Solo a título de curiosidad, es recomendable, por deliciosa, la lectura del primer ensayo clínico, realizado por el grupo de Hench, con prednisona, en la artritis reumatoide (40).

Llama la atención que sólo dos años después de su introducción en la terapia de la artritis, la cortisona ya había sido probada con éxito en enfermedades tan tórpidas, como el asma bronquial o la psoriasis, amén de otras muchas indicaciones surgidas de la necesidad de encontrar mejoría para otras dolencias. No es intención de quien esto escribe, presentar una relación pormenorizada de los hechos que acompañaron la introducción de estos productos. Por ello, para finalizar, me permito hacer dos reflexiones que considero necesarias.

En primer lugar, los corticoides contribuyeron al desarrollo de algunas especialidades médicas, como la oftalmología, la dermatología, la neumología, la hematología o la reumatología. La posibilidad de utilizar los glucocorticoides como eficaces medicamentos supuso disponer una potente herramienta de investigación fisiopatológica en cada uno de estos campos.

En segundo lugar, toda la investigación que llevó a la introducción de estos compuestos fue netamente fisiológica, bioquímica y clínica. Ni los experimentos en animales fueron llevados a cabo en laboratorios de farmacología ni los ensayos clínicos contaron con la participación de farmacólogos. Podrá arguirse que los farmacólogos clínicos aún no habían nacido, y también que los experimentales estaban inmersos en la experimentación animal, pero ello aumenta, si cabe, el mérito de estos investigadores que saltando del laboratorio de fisiología y bioquímica a la clínica y viceversa consiguieron aportar a la Medicina una de las herramientas terapéuticas de más reconocida eficacia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Benedek TG. History of the development of corticosteroid therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29(5 Suppl 68):S-5-12.
2. Bleuler M, Chart JJ, Deane, HW y otros. The adrenocortical hormones: their origin, chemistry, physiology and pharmacology. Subedit: HW Deane. *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*. Springer Verlag. 1962.
3. Boland E. The effects of cortisone and adrenocorticotrophic hormone. (ACTH) on certain rheumatic diseases. *California Medicine* 1950; 72:405-13.
4. Chast F. History of corticotherapy. *Rev Med Interne*. 2013; 34:258-63.
5. Crocker I, Lawson N, Fletcher J. Effect of pregnancy and obstructive jaundice on inflammatory diseases: the work of P S Hench revisited. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:307-310.
6. Edwards C. Sixty years after Hench. Corticosteroids and chronic disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:1443-51.
7. Eisenstein AB. La corteza suprarrenal. Ed. Toray Masson SA. Barcelona, 1970.
8. Glyn J The discovery of cortisone: a personal memory. *BMJ* 1998 317-19 822-3.
9. Glyn J. The discovery and early use of cortisone *J R Soc Med* 1998;91:513-7.
10. Glyn JH. Cortisone and aspirin in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1954; i:1376.
11. Glyn JH. Cortisone Therapy—Mainly Applied to the Rheumatic Diseases. William Heinemann Medical Books Ltd. London 1957.
12. Grzybowski A, Pietrzak K. Tadeusz Reichstein (1897-1996): a cofounder of modern steroid treatment in dermatology. *Clinics in dermatology* 2012; 30:243-7.
13. Hart F. History of the treatment of rheumatoid arthritis, *BMJ* 1976, 1, 763-765.
14. Hench P, Kendall E, Slocumb C, Polley H. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. Jun 1949; 8(2): 97-104.
15. Hench P. Effect of Jaundice on Rheumatoid Arthritis. *BMJ*. 1938 20;2(4050):394-8.
16. Hench P. The reversibility of certain rheumatic and non-rheumatic conditions by the use of cortisone or of the pituitary adrenocorticotrophic hormone. Nobel Lecture, December 11, 1950.
17. Hench PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious) rheumatoid arthritis fibrositis and intermittent hydrarthrosis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1938 ;13:161-7.
18. Hill B. Cortisone and aspirin in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1954; i:1437
19. Hillier S. Diamond are forever: the cortisone legacy. *J Endocrinol* 2007; 195:1-6.
20. Ingle D. Edward C Kendall 1886—1972. A Biographical Memoir. Copyright 1975. National Academy of Science. Washington DC.
21. Kendall E. Hormones of the adrenal cortex. *Bull NY Acad Med*. 1953 29; 91-100.
22. Kendall E. The adrenal cortex and rheumatoid arthritis Heberden Oration read before the Heberden Society, London, England, on September 19, 1951.
23. Kendall E. The development of cortisone as a therapeutic agent. Nobel Lecture, December 11, 1950.
24. Liyanage S, Seifert M. Obituary. *John Glyn. Rheumatology* 2006;45:1322.
25. Lloyd M. Philip Showalter Hench, 1895-1965. *Rheumatology* 2002; 41:582-4.
26. Mason CS, Myers CS, Kendall EC. The chemistry of crystalline substances isolated from suprarenal gland. *J Biol Chem* 1936;114:613-31
27. Mason HL, Hoehn WM, Kendall EC. Chemical studies of suprarenal cortex. IV. structure of compounds C-D-E-F and G. *J Biol Chem* 1938; 124:459-74
28. Mattox V, Woroch E, Fleisher G and Kendall E. Steroids derived from bile steroids derived from bile acids: XVI. Preparation of 6-dehydrocortisone *J. Biol. Chem*. 1952, 197:261-270.
29. Medical Research Council and the Nuffield Foundation. A comparison of cortisone and aspirin in the treatment of early cases of rheumatoid arthritis. *BMJ* 1954; i:1223.
30. Neeck G. Fifty years of experience with cortisone therapy in the study and treatment of rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 966: 28-38.
31. Obituaries. Dr Philip Showalter Hench. *Canad Med Ass J* 1965; 92:1044-5.
32. Pasero G, Marson P. Reumatismo. A short history of anti-rheumatic therapy. IV. Corticosteroids 2010; 62: 292-9.
33. Quirke V. Making British cortisone: Glaxo and the development of corticosteroids in Britain in the 1950s-1969s. *Stud Hist Phil Biol & Biomed Sci* 2005; 36:645-74.
34. Reichstein T. Über Bestandteile der Nebennieren-Rinde. V. Chemischer Nachweis des Androstan-skelettes. *Helv chim Acta* 1936; 19: 979-84.
35. Reichstein T. Chemistry of the adrenal cortex hormones. Nobel Lecture, December 11, 1950.
36. Rutkowski B, Ostrowski J. Tadeusz Reichstein: from description of coffee aroma to discoveries of cortisone and aldosterone. *J Nephrol*. 2009 ; 22 Suppl 14:80-5.
37. Selye H. The adaptation syndrome. *BMJ* 1950; i:1383
38. Sprague RG. Cortisone and ACTH. A review of certain physiologic effects and their clinical implications. *Am J Med* 1951; 10:567-94
39. Steffen J. Tadeusz Reichstein. *The Alchemist of Vitamin Science. Sight and Life Magazine* 26(3)2012 [http://issuu.com/sight\\_and\\_life/docs](http://issuu.com/sight_and_life/docs).
40. Ward LE, Polley H, Power M, Mason H, Slocumb C, Hench P. Prednisone in rheumatoid arthritis: metabolic and clinical effects. *Ann rheum Dis* 1958; 17:145-59.
41. Warner M. Witness to a miracle: the initial cortisone trial. An interview with Richard Freyberg. *Mayo Clin Proc* 2001; 73:529-32.
42. Winiewicz A, Sulkowska M, Sulkowski S. Tadeus Reichstein, co-winner of the Nobel Prize for Physiology or Medicine: On the occasion of the 110th anniversary of his birth in Poland. *Hormones* 2007; 6:341-34.
43. Young F. Thomas Addison and the background to cortisone. *BMJ* 1951; 4747:1535-40.

## EVITAR LA INTERACCIÓN $A\beta$ -FIBRINÓGENO, ¿UNA NUEVA APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DEL ALZHEIMER?

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología irreversible que afecta a ciertas regiones cerebrales relacionadas con la memoria y que se caracteriza por un progresivo deterioro cognitivo que finalmente acaba inhabilitando a los pacientes para llevar a cabo las tareas más simples. Estas características convierten a esta enfermedad en una patología devastadora no sólo para los enfermos sino también para sus familiares, y además supone unos elevados costes socioeconómicos. Con todo ello, en la actualidad la comunidad científica está invirtiendo grandes esfuerzos para conocer más a fondo el progreso de la enfermedad y poder desarrollar fármacos de utilidad.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la acumulación de la proteína beta-amiloide ( $A\beta$ ), principal componente de las placas seniles. Intentar paliar esta característica patológica con el desarrollo de moléculas dirigidas al péptido  $A\beta$  ha sido perseguido por numerosos investigadores en las últimas décadas, sin embargo hasta la fecha esta estrategia no ha dado como fruto ningún fármaco aprobado. Otra característica patológica de la enfermedad son las alteraciones cerebrovasculares, como son un flujo cerebral alterado y pequeños micro-infartos. Cabe mencionar que estas alteraciones cerebrovasculares se correlacionan directamente con el grado de deterioro cognitivo. El grupo liderado por el Dr. Strickland ha decidido centrarse en este factor con el objetivo final de desarrollar un fármaco que pueda ser de utilidad para el tratamiento del Alzheimer. Este grupo de la Universidad Rockefeller (Nueva York), se ha centrado en el fibrinógeno, proteína soluble del plasma sanguíneo, implicada en la formación de los coágulos. En estudios recientes demostraron que el fibrinógeno actuaría como nexo molecular de unión entre las alteraciones vasculares y el deterioro neurológico observado en enfermos de EA. El grupo del Dr. Strickland demostró con anterioridad que la forma aberrante  $A\beta_{42}$  podía unirse al fibrinógeno formando coágulos anormales de fibrina que serían resistentes a degradación. Para probar si la base de la patología vascular pudiera derivar de esta interacción, cribaron moléculas en busca de inhibidores de la interacción  $A\beta$ -fibrinógeno. Este trabajo les llevó a la identificación de la molécula RU-505 como un poten-

te inhibidor de la formación de estos coágulos únicamente cuando la forma aberrante  $A\beta_{42}$  estaba presente. Dieron un paso más y pusieron en marcha un estudio *in vivo*, empleando el modelo de ratones Tg6799, modificados genéticamente para desarrollar la enfermedad. Administraron a los ratones el fármaco de manera subcutánea cada dos días durante tres meses, comenzando a la edad de 4 meses (antes de que se inicie el deterioro cognitivo, que comienza a los 6-7 meses de edad). Observaron que los ratones tratados con RU-505 desarrollaban una menor oclusión vascular y presentaban reducidos los depósitos de  $A\beta$  a nivel vascular. Así mismo, observaron una mejoría significativa en distintos test de memoria en los ratones tratados con RU-505, una menor microgliosis y una reducida infiltración del fibrinógeno a nivel cortical. Queda por resolver si la reducción en la infiltración de fibrinógeno al sistema nervioso central con el uso del inhibidor se debe a una mayor degradación del mismo o a una mejoría a nivel de barrera hematoencefálica. En cualquier caso, los resultados son prometedores y abren la puerta a emplear en un futuro esta estrategia farmacológica de cara al tratamiento de la enfermedad.

Elisa Navarro  
Instituto Teófilo Hernando  
Universidad Autónoma de Madrid

## APROBADO UN NUEVO FÁRMACO PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA HER-2 POSITIVO

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial. Actualmente, sabemos que el cáncer de mama invasivo no es una única enfermedad, sino un conjunto de neoplasias molecularmente diferentes que se originan en la glándula mamaria. Uno de los parámetros que se utilizan para la clasificación de estos tumores es la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), presente entre el 15-20% de los cánceres de mama invasivos.

El receptor HER2 pertenece a la familia de las glicoproteínas HER, que tras dimerizar controlan numerosos procesos celulares, tales como la angiogénesis, la proliferación, la diferenciación, la supervivencia/apoptosis, la migración, la invasión y las metástasis. Por esto, su expresión anormal está vinculada a procesos cancerosos. El tratamiento principal en pacientes con este tipo de tumor ha sido el anticuerpo monoclonal trastuzumab, en

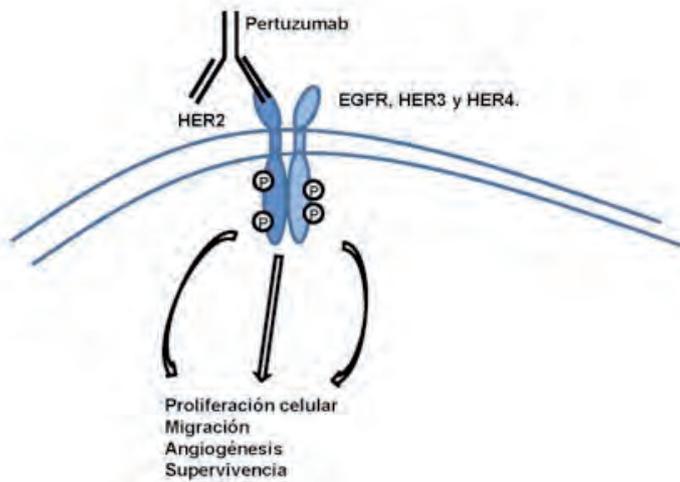


Fig. 1.- Esquema de heterodimerización de HER2 y sus funciones

Trastuzumab se une al dominio extracelular IV de HER2, impidiendo su activación.

En el mes de junio de este año 2014 fue aprobado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad el uso de pertuzumab, un nuevo anticuerpo monoclonal para el cáncer de mama HER2 positivo. Esta aprobación se basó en los resultados del ensayo clínico *CLEOPATRA*, donde se observó una mejora en la mediana de supervivencia global de 6.1 meses.

Pertuzumab se une al dominio extracelular II de HER2, necesario para su dimerización. Aunque pertuzumab administrado en monoterapia, inhibe la proliferación de células tumorales humanas, la combinación de pertuzumab y trastuzumab potencia notablemente la actividad. Esto es debido a que ambos anticuerpos se unen a sitios distintos en el receptor y actúan por mecanismos de acción diferentes, produciéndose un bloqueo más completo de las señales de la proteína HER2. Así pues, pertuzumab está indicado, en combinación con trastuzumab y docetaxel.

Como el sitio de unión de ambos anticuerpos es a nivel extracelular, se producirá también la activación de las funciones efectoras inmunitarias, contribuyendo así con la muerte de estas células que expresen el receptor HER2.

Dado que el cáncer de mama metastásico es una enfermedad incurable hasta el momento, los objetivos del tratamiento se centran en conseguir un control del crecimiento tumoral, mejorar la calidad de vida e incrementar la supervivencia.

Carmen Pérez de Nanclares  
Instituto Teofilo Hernando  
Universidad Autónoma de Madrid

## ¿LONGEVOS SIN DOLOR?

El dolor crónico ha sido vinculado con una disminución en la esperanza de vida; sin embargo, las vías y los mecanismos moleculares que subyacen a esta asociación permanecen sin aclarar. Un nuevo estudio, realizado en ratones y *Caenorhabditis elegans* por la doctora Céline E. Riera y sus colaboradores de la Universidad de California (EE.UU.) publicado en la revista *Cell*, revela una nueva vía neuroendocrina en la que la activación del receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1), que es sensible al dolor, regula el metabolismo con consecuencias negativas para la longevidad.

Los autores descubrieron que los ratones que carecían del TRPV1 (TRPV1<sup>-/-</sup>) vivían 100-130 días más que los del tipo salvaje (TS) homólogo. Por otra parte, mientras que los ratones TS mostraban una disminución de su capacidad metabólica con la edad, los ratones viejos TRPV1<sup>-/-</sup> mantenían un metabolismo más joven, manteniendo una transición circadiana más eficiente entre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos y una tasa de consumo de oxígeno más alta. Las pruebas de tolerancia a la glucosa y a la insulina revelaron que los ratones TRPV1<sup>-/-</sup> no eran hiperinsulinémicos, pero sí que liberaban más insulina después de la estimulación con glucosa que los ratones TS, lo que posiblemente explique una alteración de su metabolismo.

Para dilucidar cómo los ratones TRPV1<sup>-/-</sup> mantenían un perfil metabólico juvenil, los autores utilizaron diversas cepas mutantes de *C. elegans*. Los gusanos con mutaciones nulas en dos genes que codifican miembros de la familia TRPV (mutantes TRPV) vivieron aproximadamente un tercio más que los gusanos TS. Del mismo modo, mediante la inactivación del gen *tax-6*, el gen ortólogo en *C. elegans* de la fosfatasa calcineurina, usando ARN de interferencia (ARNi), también se alargó su esperanza de vida. Sin embargo, la inactivación de *tax-6* en los mutantes TRPV, ya de larga duración, no extendió aún más la longevidad, lo que lleva a los autores a concluir que los TRPV pueden funcionar al contrario que la calcineurina.

La calcineurina es conocida por desfosforilar el coactivador transcripcional regulado por CREB 1 (CRTC1), dando lugar a su paso desde el citosol al núcleo. Los mutantes TRPV que expresaban una forma mutante de la CRTC1 constitutivamente nuclear presentaban una esperanza de vida normal. Por otra parte, en neuronas del ganglio de la raíz dorsal (DRG) de ratones TS, la activación de TRPV1 con capsaicina, un agonista natural del este receptor, produjo el traslado del CRTC1 citosólico al núcleo; sin embargo,

este transporte inducido por capsaicina del CRT1 se abolió en las neuronas TRPV1<sup>-/-</sup>. Tomados juntos, estos datos indican que en las neuronas TS la actividad del TRPV1 promueve la localización del CRT1 al núcleo.

Las neuronas DRG de los ratones TRPV1<sup>-/-</sup> presentaban reducidos los niveles de ARNm para varios genes inducidos por el CRT1, incluyendo el del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). La incubación de células  $\beta$  pancreáticas con CGRP recombinante redujo la liberación de insulina estimulada por glucosa. Sorprendentemente, mientras que en los ratones TS los niveles circulantes de CGRP aumentaron notablemente con la edad, en los ratones TRPV1<sup>-/-</sup> permanecieron bajos incluso en los animales más viejos. Además, a diferencia de los ratones de edad avanzada tratados con vehículo, los ratones TS viejos que fueron tratados con un antagonista de CGRP durante 6 semanas mostraron perfiles metabólicos juveniles que eran similares a los de los ratones TRPV1<sup>-/-</sup> de la misma edad. Estos resultados implican que las neuronas DRG positivas para TRPV1 activadas liberan CGRP en el páncreas e inhiben la liberación de insulina por las células  $\beta$ .

En resumen, este estudio proporciona la evidencia de que las neuronas sensoriales sensibles al dolor en el DRG liberan CGRP, que con el tiempo podría tener consecuencias sobre el metabolismo y la longevidad mediante la reducción de la liberación pancreática de insulina. Estos hallazgos pueden tener implicaciones importantes con respecto a la diabetes tipo 2 asociada con la edad y a trastornos de dolor crónico.

Juan Alberto Arranz  
Instituto Teofilo Hernando  
Universidad Autónoma de Madrid

## ¿SOMOS UNA POTENCIAL FÁBRICA DE FÁRMACOS?

Las bacterias del cuerpo humano tienen genes que pueden codificar para un gran número de moléculas similares a los fármacos, como han publicado recientemente el Dr. Michael A. Fischbach y sus colaboradores de la Universidad de San Francisco (EE. UU.) en un artículo de la revista *Cell*.

Estos científicos purificaron y determinaron la estructura de una de las moléculas que identificaron, la lactocilina, producida por una especie bacteriana común denominada *Lactobacillus gasseri* que forma parte de la microbiota vaginal. Este antibiótico, que mata a varios patógenos bacterianos vaginales pero que respeta las especies conocidas que habitan en la vagina sin causar daño, está estrechamente relacionado con otros que ya se están probando clínicamente por las compañías farmacéuticas. “Este ejemplo sugiere que puede haber un papel importante para muchos medicamentos de origen natural, sintetizados por nuestros propios microbios, en el mantenimiento de la salud humana”, tal y como indica el Dr. Fischbach,

quien también añade que “habitualmente solemos pensar que los medicamentos son desarrollados por las compañías farmacéuticas, aprobados por la FDA y prescritos por los médicos, pero ahora pensamos que hay muchos compuestos de igual potencia y especificidad producidos por la microbiota humana”, explicando que “alrededor de un tercio de todos los medicamentos que se utilizan en la clínica derivan de microbios y plantas”.

Hay cientos de especies de bacterias asociadas a cada uno de nosotros, y miles de cepas distintas entre ellas, de modo que no todos albergamos la misma especie y diferentes especies se encuentran en distintos lugares del cuerpo. Por este motivo, en los últimos años este grupo de científicos ha comenzado a describir el microbioma humano – ecosistemas formados por muchas especies microbianas– presente en el intestino, la piel, las fosas nasales, la boca y la vagina; de este modo, ha empezado a identificar microbiomas en los que la diversidad y la abundancia de especies difieren del rango normal, de manera que se pueda asociar con el riesgo de enfermedades. Sin embargo, “la identificación de moléculas que regulan las interacciones entre los microbios y sus huéspedes humanos ha quedado retrasada y sólo ha sido identificado un pequeño número”, indica el Dr. Fischbach.

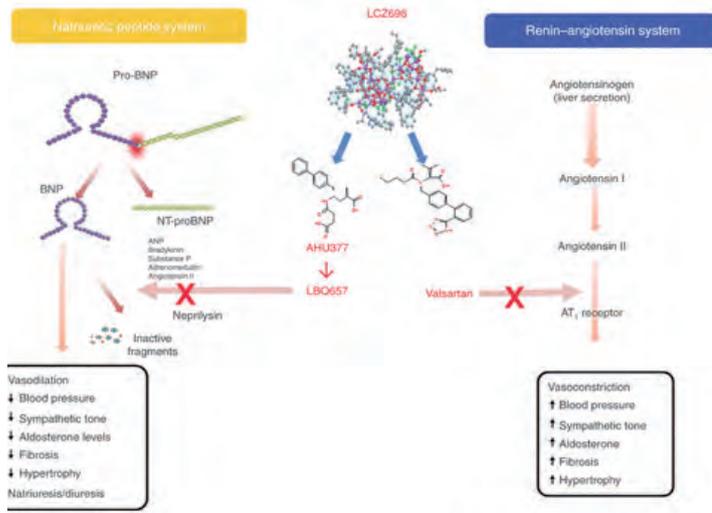
Pero, ¿cómo se ha llevado a cabo esta investigación? El equipo del Dr. Fischbach ha aplicado al microbioma de varios pacientes un programa informático que busca de forma sistemática genes con los que algunas bacterias producen moléculas que podrían ser usadas como fármacos. El sistema les ha permitido identificar más de 1800 grupos en el intestino y otros tantos en la boca, más de 500 en la piel y aproximadamente igual cantidad en la vagina, de los que “probablemente solo una pequeña minoría produzca antibióticos interesantes”, advierte Mohamed S. Donia, primer autor del trabajo, quien también resalta que “con este tipo de investigación lo que podemos hacer es obtener antibióticos altamente especializados, algo que es muy difícil de conseguir con antibióticos sintéticos, es decir, producidos con métodos convencionales”.

Juan Alberto Arranz  
Instituto Teofilo Hernando  
Universidad Autónoma de Madrid

## UN NUEVO FÁRMACO PARA LAS PATOLOGÍAS CARDIOVASCULARES

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en la población española. En la clínica, fármacos como el diltiazem (bloqueante de los canales de Ca<sup>2+</sup>) o el enalapril (inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, ECA) reducen ligeramente (11 %) las tasas de mortalidad. Novartis acaba de sacar a la luz un nuevo compuesto, el LCZ696: se trata de la combinación

de un inhibidor de la ECA (el Valsartan) junto a un inhibidor de la neprilisina (el LBQ657) (véase foto\*<sup>1</sup>). En un ensayo clínico (McMurray y col., 2014\*<sup>2</sup>), en el que se comparaba con el enalapril, el LCZ696 mejoró significativamente la función cardiaca de los pacientes, lo que se tradujo en una mayor tasa de supervivencia y una disminución en los días de hospitalización. Dados los buenos resultados del estudio, Novartis pretende solicitar la autorización comercial ante la FDA a finales de 2014 y ante la EMA a principios de 2015.



La estrategia de tratar tumores hormonales malignos mediante la activación de estos receptores resultó ser eficaz en cánceres como mama o próstata pero no se había demostrado si era fructífera en tumores de tejidos no proliferativos. Con este fin, el grupo del Dr. Pencheva demostró, primero en líneas de melanoma primarios derivados de pacientes, una regulación positiva en este tipo de receptores. Además, mediante el uso de agonistas de estos receptores, tales como LXR GW3965 o T0901317 obtuvieron resultados positivos en el frenado de la invasión del melanoma, así como en el reclutamiento de células endoteliales. Por otro lado, mediante el uso del knock-out para los RXH- $\beta$ , dichos efectos positivos se revertían, mostrando una implicación clara de dichos receptores.

Así mismo obtuvieron resultados positivos *in vivo*, ya que en ratones portadores de xenoinjertos de melanoma subcutáneos, la administración oral de los agonistas de LXR (GW3965) redujo el crecimiento tumoral hasta en un 80%. Específicamente se vio reducida la metástasis a órganos importantes como pulmones y cerebro acompañado de una reducción de número y tamaño de los vasos endoteliales, lo que sugeriría una inhibición de la angiogénesis.

Con el fin de obtener el mecanismo de acción suyacente, los autores realizaron un estudio del perfil transcriptómico de factores secretados en respuesta a la aplicación del fármaco. Así demostraron que la apolipoproteína E (APOE) estaba regulada al alza.

La precipitación de la cromatina después de la administración oral del agonista, demostró la unión directa de LXR $\beta$  con el elemento potenciador de APOE. Además, la neutralización mediada por anticuerpos de APOE abolió los efectos beneficiosos de GW3965 sobre la invasión de células de melanoma y el reclutamiento endotelial. Los estudios genéticos revelaron un papel clave para LXR $\beta$  en células estromales, en lugar de tumorales. Por lo tanto concluyen que la activación de LXR $\beta$  en células estromales conduce a la regulación positiva y la secreción de APOE, que sería la encargada de reducir el crecimiento y la diseminación del tumor.

Es más, la admistración del agonista GW3965 a ratones con tumores derivados de múltiples sublíneas de melanoma que mostraban resistencia al inhibidor de la BRAF quinasa Vemurafenib o al medicamento citotóxico Dacarbacina (ambos utilizados en el tratamiento de melanoma metastásico), mostró resultados positivos en la progresión del crecimiento tumoral y aumentó la supervivencia de dichos ratones. Por lo tanto, esta estrategia podría también considerarse positiva en el caso de resistencia a tratamientos.

Además, la combinación del fármaco con Dacarbacina, Vemurafenib o un anticuerpo en contra del antígeno de linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA4)(utilizado también

\*<sup>1</sup> Vardeny y col., 2013: "First-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor in heart failure". Clin. Pharmacol. Ther., 94(4): 445-448.

\*<sup>2</sup> McMurray y col., 2014: "Angiotensin-Nepilysin inhibition versus enalapril in heart failure". N. Engl. J. Med., 371(11): 993-1004.

Ana José Moreno  
Instituto Teófilo Hernando  
Universidad Autónoma de Madrid

## UNA NUEVA ESTRATEGIA PARA COMBATIR EL MELANOMA METASTÁSICO

Este tipo de melanoma es muy agresivo y supone una tasa de supervivencia de 10 años sólo en un 10% de los casos. Por lo tanto, un nuevo tratamiento es de vital importancia. Este estudio muestra los resultados positivos obtenidos en un trabajo con ratones, mediante el cual demostraron que la activación de los receptores X del hígado (RXH), un receptor nuclear de hormonas, puede suprimir la progresión del melanoma y metástasis. Estos activadores, fueron desarrollados originalmente para el tratamiento crónico de la dislipidemia.

en clínica) mostró resultados positivos, suprimiendo el crecimiento del melanoma con más eficacia que cada tratamiento por separado.

En conclusión, se propone la activación mediante agonistas de los RXH como una terapia útil tanto en solitario como en terapia combinada, para el tratamiento del melanoma maligno.

Izaskun BUENDIA ABAITUA  
Instituto Teofilo Hernando  
Universidad Autónoma de Madrid

## LA ERA DE LA EPIGENÉTICA EN LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER

Dos estudios recientes han identificado marcas epigenéticas a nivel de metilación en el ADN en 4 loci (*ANK1*, *RPL13*, *RHBDF2*, *CDH23*). Estos estudios ponen de manifiesto cómo los cambios epigenéticos pueden contribuir al desarrollo del Alzheimer.

El Alzheimer es una enfermedad crónica neurodegenerativa que afecta a 26 millones de personas a nivel mundial (1). Actualmente, no existe un tratamiento efectivo para la cura o la prevención del Alzheimer. Con la finalidad de aumentar el conocimiento sobre la etiopatogenia de esta enfermedad se han realizado varios estudios de genoma completo (Genome-Wide Association Studies, GWAS). Sin embargo, los resultados obtenidos no son concluyentes. Además, la genética sólo explicaría una parte de los factores desencadenantes del Alzheimer. Por ello, está en auge el estudio de los cambios epigenéticos, que están influenciados por los factores ambientales. La epigenética se define como el estudio de cambios heredables en la función génica que se producen sin un cambio en la secuencia del ADN. La única marca epigenética que se ha detectado hasta la fecha en el ADN es la metilación del carbono 5' de la citosina. Esta marca es estable y a la vez reversible, promueve el silenciamiento génico y ayuda a establecer patrones estables de expresión génica. Los estudios epigenéticos de la metilación del ADN también se pueden llevar a cabo en el genoma completo, son los llamados "Epigenome-Wide Association Studies" (EWAS).

Recientemente se han realizado dos estudios EWAS en Alzheimer, De Jager et al. (2) y Lunnon et al. (3), ambos publicados en *Nature Neuroscience*.

De Jager y colaboradores (2014) estudiaron el ADN cortical de 708 biopsias de cerebro de pacientes con Alzheimer. En este estudio se encontró una asociación entre esta enfermedad y 71 puntos de metilación, que incluyen regiones en los genes *ABCA7* y *BIN1* asociados en GWAS anteriores con susceptibilidad al Alzheimer (2). Los autores realizaron la validación de 11 regiones diferencialmente metiladas en una nueva cohorte con 117 sujetos. También se llevaron a cabo estudios a nivel de expresión de ARN y se identificaron 7 genes cuya expresión estaba alterada: *ANK1*, *CDH23*, *DIP2A*, *RHBDF2*, *RPL13*, *SERPINF1* y *SERPINF2* (2).

Lunnon y colaboradores (2014) realizaron un estudio similar en 122 muestras de ADN obtenidas de cerebro de pacientes con Alzheimer. Estudiaron 4 regiones diferentes: corteza entorrinal, circunvolución temporal superior, corteza prefrontal y cerebelo (3). El hallazgo más destacado fue que el Alzheimer se asoció con la hipermetilación de *ANK1*, gen también asociado en el estudio de De Jager et al. (2014) (2). Este resultado se confirmó más tarde en muestras corticales de dos cohortes independientes (2).

El gen *ANK1* codifica unas proteínas llamadas anquirinas que se unen a las proteínas integrales de la membrana y que desempeñan funciones de movilidad celular, activación, proliferación, contacto y mantenimiento de dominios especializados de la membrana celular (4).

En el estudio de Lunnon et al. (2014) también se encontraron otros puntos de metilación en común con el estudio De Jager et al. (2014): *RHBDF2*, *RPL13* y *CDH23* (2, 3).

*RHBDF2* regula la supervivencia, proliferación y migración celular (1), *RPL13* es una proteína ribosomal de la subunidad 60S, por lo que es esencial en la síntesis proteica (1), y *CDH23* es una glicoproteína dependiente de calcio que participa en la adhesión celular y está involucrada en la diferenciación neuronal (1, 4).

*ANK1*, *RPL13* y *RHBDF2* están biológicamente unidos a otro gen, *PTK2B*, asociado anteriormente con el Alzheimer (1).

Entre las limitaciones podemos destacar que ambos estudios utilizan la misma plataforma de análisis (Illumina HumanMethylation450) que sólo analiza un 2% de los puntos de metilación existentes en el genoma humano. Además, esta plataforma no diferencia entre la metilación del ADN y la hidroximetilación, que tienen efectos opuestos en la regulación génica. Asimismo, no considera otras modificaciones epigenéticas que pueden ayudar a la caracterización fenotípica del Alzheimer. Otra limitación es que no está claro que tipo de corrección múltiple aplicar en este tipo de estudios. De Jager et al. (2014) y Lunnon et al. (2014) utilizan una corrección de Bonferroni, pero puede que esta sea demasiado restrictiva. Tampoco está claro si las diferencias en la metilación detectadas en ambos estudios son la causa de la degeneración o de una temprana consecuencia de los cambios neuropatológicos.

En conclusión, los estudios de De Jager et al. (2014) y Lunnon et al. (2014) muestran la primera asociación replicada entre la metilación del ADN y la enfermedad del Alzheimer. Una de las asociaciones más robustas encontradas fue entre el gen *ANK1* y esta enfermedad. Otros genes en común identificados fueron *RHBDF2*, *RPL13* y *CDH23*. Quizás en un futuro, estos genes podrían ayudar a predecir, diagnosticar o ser posibles dianas terapéuticas en el Alzheimer. Para confirmar estos resultados más estudios son necesarios.

## Referencias

1. Lord J, Cruchaga C. The epigenetic landscape of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci.* 2014; 17(9):1138-40.
2. De Jager PL, Srivastava G, Lunnon K et al. Alzheimer's disease: early alterations in brain DNA methylation at ANK1, BIN1, RHBDF2 and other loci. *Nat Neurosci.* 2014; 17(9):1156-63.
3. Lunnon K, Smith R, Hannon E et al. Methylomic profiling implicated cortical deregulation of ANK1 in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci.* 2014; 17(9):1164-70.
4. Información obtenida de la página web del NCBI: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>.

## APRENDIENDO DE RESPONDEDORES EXCEPCIONALES A FÁRMACOS

Se acaba de publicar en *Nature Review Drug Discovery* una nota sobre un nuevo programa de "respuesta excepcional" que el National Cancer Institute de EE.UU. (NCI) está poniendo en marcha para estudiar si los respondedores atípicos de los ensayos clínicos fallidos pueden abrir nuevas vías al desarrollo de fármacos.

Los análisis de subgrupos en los ensayos clínicos fallidos no son muy fiables porque conllevan un alto riesgo de conducir a un falso descubrimiento. Algunos investigadores oncológicos esperan cambiar este enfoque estudiando individualmente respondedores excepcionales para entender por qué tuvieron una buena respuesta en los ensayos clínicos fallidos de medicamentos contra el cáncer. Se espera que la genética del tumor de estos respondedores atípicos pueda salvar pacientes y revitalizar los programas de desarrollo de medicamentos.

El grupo de investigación del oncólogo David Solit, del Centro del Cáncer Memorial Sloan Kettering, ha demostrado el valor de esta estrategia. Analizaron todo el genoma del tumor de un paciente con cáncer de vejiga metastásico que había entrado en remisión en un ensayo fallido de everolimus, un inhibidor de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR). Encontraron una mutación con pérdida de función en el gen TSC1, que regula la vía mTOR, que explicó la inusual sensibilidad al fármaco y abrió una nueva vía para la investigación del cáncer de vejiga basada en biomarcadores.

Inspirado por esto y algunos éxitos similares, el National Cancer Institute de EE.UU. (NCI) ha puesto en marcha un amplio programa de "respuesta excepcional", en el que se solicitarán candidatos respondedores excepcionales. Los requisitos básicos son una respuesta completa o una respuesta parcial que dure al menos 6 meses con un tratamiento sistémico, y que no se esperaba en más del 10% de los pacientes. Los investigadores cuyas propuestas cumplan ese requisito, enviarán muestras tumorales para investigación genómica. El NCI pretende empezar a estudiar los tejidos a partir de este otoño, mediante secuenciación de todo el exoma, un panel de 409 mutaciones diana y secuenciación de ARNm.

Una revisión interna de los ensayos del NCI de los últimos 10 años ya ha identificado 100 respondedores excepcionales, pero no se tienen muestras de todos y algunas pueden no tener suficiente calidad para el análisis genómico. Por ello, el NCI solicitará muestras a investigadores de diferentes áreas (industria, universidad...) para poder analizar 100 muestras de tejido en total.

Uno de los posibles beneficios es el hallazgo de biomarcadores que pueden ser utilizados para estratificar a los pacientes y limitar el reclutamiento en ensayos clínicos, dando una segunda oportunidad a los programas de desarrollo de fármacos que hayan sido abandonados (por ejemplo, se podrían encontrar más pacientes previamente tratados sensibles a everolimus con mutaciones TSC1). Alternativamente, los investigadores podrían probar sus ideas en modelos preclínicos, creando líneas celulares o modelos de xenoinjertos con el mismo perfil genético para explorar cómo responden al tratamiento. Los hallazgos convincentes podrían explorarse en ensayos clínicos.

Aunque el NCI considerará respondedores excepcionales para todas las clases de medicamentos, se espera que los mejores resultados provengan de estudios de fármacos dirigidos a diana, como los inhibidores de quinasas, ya que en estos casos las mutaciones tumorales tienden a ser más predictivas de quién va a responder. Serán más difíciles de entender los respondedores excepcionales a quimioterápicos estándar, inmunoterapia y tratamientos combinados.

Además, hay que tener en cuenta las limitaciones del estudio. Por un lado, el fármaco podría no haber jugado un papel en la respuesta, y de haberlo hecho, será complicado conocer el mecanismo. Por otro lado, los tumores tienen miles de mutaciones y son heterogéneos, y las muestras de los biobancos son escasas, antiguas y podrían no tener las mutaciones relevantes.

Los resultados de respondedores excepcionales podrían proporcionar una base relativamente firme de evidencias clínicas de potenciales marcadores genéticos para que el tratamiento se adapte a la secuencia del genoma del tumor de un paciente, mejorando la medicina personalizada, dando el medicamento correcto al paciente correcto.

## Referencias

1. Mullard A. Learning from exceptional drug responders. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(6):401-402.

Rocío PRIETO PÉREZ  
Servicio de Farmacología Clínica, HUP  
Instituto Teófilo Hernando, UAM

## UN ANTICUERPO DIRIGIDO CONTRA EL FACTOR XIII PROPORCIONA TROMBOPROTECCIÓN EN LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA, SIN AUMENTAR EL RIESGO DE SANGRADO

Resumo aquí un artículo (Larsson, M y cols. *A Factor XIIIa Inhibitory Antibody Provides Thromboprotection in Extracorporeal Circulation Without INcreasing Bleeding Risk. Sci Transl Med. 2014 Feb 5;6(222):222ra17*) que se relaciona con el potencial clínico de un nuevo ligando para el factor XIIIa (activado). Con el factor XIIIa comienza la vía intrínseca de la cascada de la coagulación (también encargado de la activación del sistema caliceína-quinina), y con el factor tisular (FT) comienza la vía extrínseca. Ambas vías terminan con la formación de fibrina, que no sólo permite una correcta hemostasia de las heridas, sino que también provoca riesgo de trombosis causando enfermedades tromboocclusivas. A pesar de ello, el factor XII no tiene "gran" función en la coagulación en seres vivos (su falta no ha demostrado un aumento del sangrado), lo que demuestra que la mayor parte del coágulo de fibrina es activado mediante el factor tisular (III). La inhibición del factor XIIIa no ha demostrado aumentar el riesgo de sangrado en experimentos animales pero sí es esencial para la formación patológica de trombos. Durante la circulación extracorpórea es necesaria la anticoagulación, que usualmente se realiza con HNF (heparina no fraccionada), la cual es eficaz pero aumenta la morbimortalidad a través de complicaciones como el sangrado persistente en el sitio quirúrgico que complica la operación o la hemorragia intracraneal.

Los autores han desarrollado un nuevo anticuerpo (3F7) que se une al factor XIIIa bloqueando su acción enzimática, de forma que interfiere en la coagulación suprimiendo la formación de trombos. Se demostró que el 3F7 proporciona tromboprotección tan eficientemente como la heparina, y que ambos previenen el depósito de fibrina y la trombosis dentro del circuito de circulación extracorpórea. Pero a diferencia de la heparina, el 3F7 no deteriora la capacidad hemostática, por lo que no se aumenta el riesgo de sangrado. Esto permite concluir que el 3F7 es útil en la tromboprotección para los sistemas de bypass empleados en la circulación extracorpórea.

En los resultados se objetivó que todos los anticuerpos recombinantes producidos por un clon específico de linfocitos T (293T), de tipo IgG<sub>4</sub>, inhibían la actividad catalítica del factor XIIIa, pero sólo el anticuerpo 3F7 la inhibía completamente con una CI<sub>50</sub> del factor XIIIa de 13 nM. De todos los anticuerpos específicos contra el factor XIIIa, el 3F7 es el que tiene el bucle más largo en su cadena pesada (20 aminoácidos), lo cual le permite acceder y bloquear mejor la zona catalítica del factor XIIIa. Esto sucede en conejo, ratón y humano, pero no en rata. Los residuos específicos clave de la cadena ligera del 3F7 (N397 y I437) son necesarios para la unión al XIIIa, y su intercambio la impide.

El 3F7 es efectivo aumentando el aPTT (tiempo de tromboplastina parcial activada) tanto en plasma de conejo como humano, siendo más efectivo en el primero (requería concentraciones de 15 µg/mL en conejo y de 240 µg/mL en humano). Por el contrario, el 3F7 no aumenta el PT (tiempo de protrombina), es decir, no interfiere con la formación de fibrina dependiente de trombina, ya que no inhibe la vía extrínseca, como sí lo hace la heparina. Además, el 3F7 reduce la acumulación de plaquetas y leucocitos provocada por la activación del factor XIIIa.

El 3F7 evita la formación de coágulos oclusivos en la membrana de oxigenación de la circulación extracorpórea (ECMO) sin aumentar el riesgo de sangrado. Se adaptó una ECMO infantil para su uso en conejos, y se midió el gradiente de presiones entre la entrada y la salida al circuito. En animales sin anticoagulación, el gradiente de presión subió por encima de 500 mmHg en menos de 3 minutos y la bomba giratoria claudicó. Con la administración IV de una sola dosis de 3F7 de 7 mg/Kg 5 minutos antes del comienzo de la conexión a la extracorpórea, se observó una tromboprotección similar a la observada con dosis estándar de heparina no fraccionada. El gradiente de presión se mantuvo por debajo de 15 mmHg durante todo el procedimiento (6 horas), y la saturación de oxígeno en el 100%. La trombosis en la membrana de oxigenación fue evaluada posteriormente con microscopio electrónico de barrido y mediante Western Blot con un anticuerpo específico contra la fibrina (59D8), encontrándose que en los conejos no anticoagulados había grandes cantidades de coágulos de fibrina y células en los capilares de la membrana oxigenadora, mientras que en los anticoagulados (tanto con HNF como con 3F7) el número y tamaño de los coágulos fue mucho menor. La presencia de factor XIIIa se relacionó con la activación del complemento y, aunque el tratamiento con 3F7 disminuyó la cantidad de C3a, la diferencia no fue estadísticamente significativa. El sangrado era la más grave y frecuente complicación de la ECMO tratada con heparina (el tiempo de sangría aumentó hasta más de 600 s, requiriendo cauterización para prevenir exanguinación), mientras que en los conejos tratados con 3F7, el tiempo de sangría era similar a los tratados con suero salino.

Se espera que 3F7 tenga una mínima capacidad inmunogénica en humanos ya que es un anticuerpo humanizado expresado originalmente en células de mamíferos. Esto, unido a su alta vida media en plasma lo haría ideal para su uso profiláctico, y se plantea su estudio como anticoagulante en humanos en futuros ensayos clínicos.

Según la bibliografía, en ratones heterocigotos para el tipo salvaje del factor XII es necesaria una concentración de más del 25% del factor XII normal en plasma para permitir la formación de trombos oclusivos en la carótida herida, pero en este estudio se demostró que era necesario inhibir (mediante los anticuerpos monoclonales objeto del estudio) más del 95% del factor XII para abolir la formación

de dichos trombos. A pesar de que la vía intrínseca también se puede inhibir a nivel de los factores XI y IX con respectivos anticuerpos específicos, los inhibidores del factor XIIa poseen una ventaja añadida: tienen efecto antiinflamatorio debido a su inhibición adicional del sistema de las bradicininas. Además, en la bibliografía se han objetivado concentraciones elevadas de bradicininas en los pacientes sometidos a ECMO.

Se analizó la interferencia del 3F7 con la formación de trombos en superficies cubiertas de colágeno pero con flujo presente, y se objetivó que inhibía la formación de trombos tanto en flujo arterial como venoso.

Pese a todo, este estudio presenta ciertas limitaciones, entre las que destacan la ausencia de evaluación de los demás mecanismos que interfieren en la compleja actividad procoagulante y la limitación al estudio de la ECMO sin que haya evidencia de que el 3F7 y el resto de moléculas acompañantes se comporten de igual forma en la enfermedad tromboembólica venosa

o arterial en humanos. También se sabe que los trombos formados en ratones homocigotos negativos para factor XII (una situación similar a la que en teoría se produciría con 3F7) son más friables e inestables, por lo que es más fácil que embolicen a distancia. Además, los conejos tratados con 3F7 presentaron un aumento de los productos de degradación de la fibrina, y específicamente del dímero-D, lo cual podría asociarse a un mayor riesgo de embolismo. En adición a lo anterior, el tiempo de lisis del trombo aumenta en relación directa con la concentración de factor XII, lo cual hace evidente que dicho factor tiene un papel relevante en la fibrinólisis que requiere nuevas investigaciones para su estudio. En el futuro es posible que sea necesario madurar la afinidad del 3F7 por el factor XIIa humano, de cara a aumentar su potencia antes de su uso en clínica.

Esperanza GONZÁLEZ ROJANO  
Médico residente-1 de Farmacología Clínica  
Hospital Universitario de La Princesa



*“Discovery consists of seeing what everybody has seen,  
and thinking what nobody has thought”*

**Albert Szent - Györgyi**

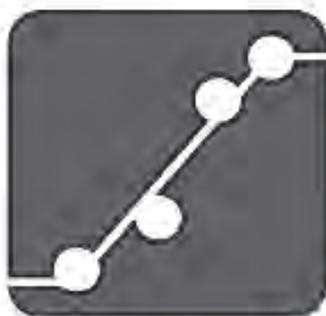
*“Chance favours only the prepared mind”*

**Louis Pasteur**

# 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))



## La Comisión de Jóvenes Investigadores informa...

### ...los Jóvenes Investigadores opinan

#### Queridos socios,

En este número nos hemos permitido la licencia de fusionar ambas secciones: "La Comisión de Jóvenes Investigadores informa...y... los Jóvenes Investigadores opinan", porque queremos informar y opinar.

Acaba Septiembre, comienza el nuevo curso académico y los farmacólogos españoles cerramos una etapa. El 35 congreso nacional de la Sociedad Española de Farmacología que tuvo lugar en Madrid hace unos días, ha supuesto un logro para los Jóvenes Investigadores en Farmacología. No cabe duda que dicho congreso ha sido fruto de una labor titánica, tanto por parte del comité organizador encabezado por la Dra. Isabel Colado y el Dr. Cesar Sanz, como de la directiva de nuestra sociedad. El congreso fue un gran éxito que incluyó un amplio espectro de temas vinculados con los últimos avances de la farmacología y además permitió el intercambio de conocimientos científicos y experiencias. La calidad de las conferencias y ponencias fue avalada por la alta participación de los Jóvenes Farmacólogos durante el congreso.

#### Jóvenes pero sobradamente preparados

Este año ha supuesto la consolidación de la comisión de jóvenes investigadores, desde que la Dra. Tejerina y su grupo directivo tomaran la iniciativa de establecerla hace ya cuatro años. En aquel momento, recibimos la propuesta de iniciar un nuevo reto y con mucha ilusión aceptamos tal honor. Enseguida recibimos solicitudes de jóvenes, voluntarios, con ganas de cambiar nuestro campo. Ésta ha sido, sin duda, la pieza clave del éxito de esta comisión. Nuestra trayectoria ha sido ascendente desde que, en 2010 comenzamos a definir nuestros

objetivos y las vías de actuación: **Asesorar** a los jóvenes investigadores en el proceso de la carrera investigadora; **Fomentar la participación** de los jóvenes en la SEF; **Fomentar el Intercambio de ideas** y su **difusión**. Hoy nos enorgullece observar cómo vamos cumpliendo objetivos.

Nuestro principal objetivo consiste en asesorar y orientar a los jóvenes. Para ello, siguiendo el enfoque del seminario que organizamos el año pasado en el congreso de la SEF, este año y gracias al apoyo de la Fundación Ramón Areces, hemos continuado con esta línea celebrando el "**II seminario de Orientación a la carrera académica y otras alternativas del joven doctor**". A parte de consolidar este seminario en el congreso, gracias a al apoyo de la EPHAR, The Company of Biologist y la propia SEF, este año hemos podido ampliar nuestro programa con un "**Taller de escritura de artículos científicos**" y una sesión científica titulada "**Jóvenes farmacólogos por el mundo**". Nuestras ganas de intercambio de ideas y difusión de la ciencia nos llevaron a ser emprendedores y organizar una sesión de **monólogos científicos** en pleno congreso. Referente a este tema, queremos destacar que la presencia de la SEF en las redes sociales ha demostrado ser una herramienta fundamental para difundir nuestra investigación en farmacología a nivel nacional e internacional, y acercarla al ciudadano. Por ello, la CJI ha sido la responsable de crear una **SEF 2.0** que, a día de hoy, cuenta con más de 700 seguidores en las redes sociales.

Creemos firmemente que la Universidades no deberían ser únicamente fábricas de licenciados y doctores, sino que deberían procurar una orientación esencial para la inserción a

distintos mercados laborales. Las cualidades que aporta un doctorado son muy valoradas para el desempeño de multitud de trabajos relacionados o no con las ciencias de la salud. Un doctor es organizado y metódico; capaz de trabajar en equipo y de forma individual; capaz de presentar resultados y discutirlos con una estructura lógica y organizada; adquiere una habilidad solucionando problemas y explorando alternativas para conseguir el éxito; sabe comunicar, está orientado a resultados y adquiere habilidades para “vender” su trabajo; tiene un punto de vista global, y probablemente hable varios idiomas. En definitiva, jóvenes pero sobradamente preparados para desarrollar trabajos altamente cualificados.

Por este motivo, invitamos para el III seminario a 4 ponentes para que nos dieran su opinión acerca de las distintas opciones laborales que tenemos. Un claro ejemplo lo dio Albert Mundet, Licenciado en Física y en Comunicación Audiovisual, que actualmente está desarrollando desde Nueva York un programa de divulgación científica para TVE y gracias a una beca “*Fulbright Scholar*” realiza el *Master Media Studies and Film* de *The New School University* de Nueva York. Albert nos mostró que no sólo hay que llenar de contenido una gran idea, sino también cómo hay que buscar la subvención necesaria para materializarla y nos enseñó que con ilusión y ganas todo es posible. Otro ejemplo lo tuvimos con Alba García Estella que desde pequeña sabía que lo que más le gustaba era la gestión: “yo de niña decía que quería ser directora de hospital,

y me puse a indagar qué necesitaba hacer para conseguirlo”. Alba es licenciada en Medicina por la Universidad de Barcelona. En la actualidad es Analista Senior de Negocios en McKinsey & Company, la consultora mejor considerada a nivel mundial en el campo de la asesoría de estrategia. Alba destaca de su trabajo el poder estar rodeada siempre de mentes brillantes capaces de dar solución a los problemas más variados que podamos imaginar. Otro de los ponentes, y también componente de esta comisión, fue Nuria Rivas, Doctora en Farmacia con la especialidad de farmacocinética experimental y clínica por la Universidad de Salamanca, quién nos contó cómo pasó del mundo académico a trabajar para una filial del grupo Zeltia, y de ahí a dirigir el departamento de I+D de Bio-inRen, empresa biotecnológica fundada como spin-off de la Universidad de Salamanca. Nuria nos acercó al mundo de la investigación con fines comerciales, y al de las colaboraciones entre industria y academia. Por último fue el turno de la Profesora Marisa Ferrándiz, catedrática de Farmacología de la Universidad de Valencia, quien nos explicó, en una emocionada charla, su trayectoria y vicisitudes, dudas y obstáculos de su camino en el mundo académico. Marisa destacó el hecho de que en la época en la que empezaban sus andadas por la Universidad, también existían trabas similares a las que tienen hoy los jóvenes investigadores. Trabas que se pueden superar con esfuerzo, ilusión y perseverancia. Además, tampoco se olvidó de los problemas que tanto la Universidad como la ciencia están pasando en el periodo actual de crisis que vivimos.



La comisión de Jóvenes investigadores y los ponentes del II seminario de orientación

Ese mismo día por la tarde, organizamos el **Taller de escritura de artículos científicos**, moderado por la Dra. Mónica Comalada. Este taller estuvo enfocado a mejorar las habilidades de los investigadores en la escritura y para ello contamos con Ana Pérez, Doctora en Farmacia y Licenciada en Filología Inglesa, quien nos dio consejos muy valiosos a la hora de construir frases para no destruir el idioma. Es importante saber lo que decimos pero también cómo lo decimos, y gracias a Ana aprendimos un poco más a “vender” nuestros resultados. El Dr. Raúl Delgado, investigador del Instituto de Psiquiatría Max Plank, y embajador del software Papers, nos estuvo hablando y dando unas lecciones prácticas acerca de los gestores bibliográficos para almacenar y ordenar bibliografía o escribir artículos. Por último, la Dra. Ana Cárdeno, investigadora en la Universidad de Gotemburgo, y miembro de la comisión, nos habló sobre lo que se esconde detrás de todo el proceso que transcurre desde que enviamos un manuscrito, que tanto trabajo y tiempo nos ha llevado preparar, hasta que es aceptado por la revista que hemos escogido. Nos enseñó algo más acerca de las revistas, el trato con los editores y el sistema de “Revisión por pares” (*Peer Review*) y nos aportó valiosa información acerca de los diferentes tipos de revistas que existen en la actualidad: clásicas, Open Access, revistas depredadoras y Open review. El taller desembocó en un debate acerca del índice de impacto de las revistas, y otras maneras de evaluar la calidad de las publicaciones y de los mismos autores como tener en cuenta el cuartil en el que se encuadra la revista, el número de citas recibidas por el autor en los últimos 5 años, la media de citas al año o el índice H, todas ellas encaminadas a poder realizar una evaluación más justa de la calidad investigadora, pero que no escaparon a la polémica.



Los ponentes del Taller de escritura de artículos científicos

El segundo día lo dedicamos a la investigación. El Dr. Javier Navarro moderaba la sesión **Jóvenes Farmacólogos por el Mundo**. Con este título pretendimos mostrar ciencia de excelencia y oportunidades en el extranjero para los jóvenes doctores. Para esta sesión científica contamos con una representación de alguno de los investigadores de la SEF que se encuentran en etapa postdoctoral fuera de España. Tuvimos temas tan variados como la respuesta inmune en la enfermedad inflamatoria intestinal, el estudio de nuevos tratamientos contra la enfermedad de Alzheimer, los estudios de cribado para la búsqueda de nueva letalidad sintética en cáncer o el uso de técnicas de genómica de última generación para la búsqueda y validación de nuevas dianas terapéuticas en enfermedades cardiovasculares. El punto en común entre ellos fue la excelencia. La Dra. Natividad Garrido es becaria postdoctoral de la Fundación Ramón Areces en el King's College London, los Drs. Raúl Delgado y Jose Miguel Escandell son investigadores Marie Curie del Instituto de Psiquiatría Max Plank de Munich y el Instituto Gulbenkian de Lisboa, respectivamente, y el Dr. Eduardo Oliver, investigador postdoctoral asociado del Imperial College London. Los cuatro realizaron su tesis doctoral en España, tuvieron las mismas etapas y dudas por las que pasaron o pasarán los presentes en la sala, en su mayoría jóvenes pre-doctorales. Los cuatro consiguieron un puesto en los mejores centros de investigación a nivel mundial. Al finalizar las ponencias, se generó un debate muy productivo acerca del grado de libertad que pueden tener los postdocs dentro de sus proyectos de investigación, el tipo de contrato laboral, la conveniencia entre cambiar o no la línea de investigación y otras dudas. La comisión y los ponentes lo tuvieron claro: hay que salir a formarse en el extranjero, a ser posible en los mejores centros. Es muy importante conocer al grupo y al futuro jefe: hay que asegurarse ir a un grupo que publiquen en buenas revistas y un elevado número de artículos, pero sobretodo asegurarse de qué criterios usan para establecer el orden de autores, ya que muchas veces no es oro todo lo que reluce. Cambiar de línea no es malo, te abre los ojos ante nuevos retos. Sin duda, una sesión que llamó la atención no sólo por el debate, sino por la elevada calidad científica de los ponentes.



Natividad Garrido durante su charla

### **Farmacología para todos los públicos**

Desde la comisión creemos firmemente que la ciencia ha de llegar al ciudadano y por eso organizamos los **Monólogos Científicos**. En los últimos años han surgido varias iniciativas para estimular la divulgación científica. Entre ellas el concurso FameLab que en España promueven desde 2013 la Fundación Española para la Ciencia y Tecnología (Fecyt) en conjunto con el British Council. Tal y como se explica en su web, "FameLab es un concurso internacional de monólogos científicos que nació en 2005 gracias a una idea original del Festival de Cheltenham. Su principal objetivo es fomentar la divulgación de la ciencia identificando, formando y dando a conocer nuevos talentos, nuevos portavoces entre los que trabajan en ciencia a través de un formato innovador, el monólogo científico". Desde la primera edición de este concurso nació el grupo **The Big Van Theory**: "La Teoría del Furgoneton". Un grupo de "científicos investigadores de día, monologuistas científicos de noche", provenientes de diferentes campos de la ciencia. A través del género teatral del monólogo, estos científicos suben al escenario para divulgar, de forma entretenida y divertida, diversos temas y fenómenos de la ciencia. Un espectáculo para aprender y difractarse de risa.

Nosotros quisimos traerlos y mostrar a los asistentes que también se puede divulgar, contar nuestra investigación o un concepto científico, sin perder el rigor y con una buena dosis de humor y risas. Y así fue. Contamos con la presencia de tres monologuistas de lujo. El primero de ellos fue Juan Junoy, Profesor de Biología Marina en la Universidad de Alcalá nos explicó con su monólogo las adaptaciones evolutivas de los invertebrados y cómo los platelmintos son capaces de

convertirse en hembra o macho según les venga en gana durante el momento del apareamiento. Con Javier Santaolalla, ingeniero de Telecomunicaciones y licenciado y doctor en Física, Investigador postdoctoral en la Universidad de Estado de Río de Janeiro y miembro del CERN, pudimos comprender el difícil mecanismo del "colisionador de patatas", un símil muy gráfico empleado para entender cómo funciona el LHC (*Large Hadron Collider*, o colisionador de Hadrones del CERN). Javier consiguió que nos divirtiéramos y comprendiéramos los experimentos que llevaron al descubrimiento del Bosón de Higgs. Por último, Alberto Vivó Porcar, Licenciado en Biotecnología y Nanotecnología, nos explicó cómo ligan los científicos y cómo el alcohol afecta a nuestras capacidades cognitivas, , además de explicarnos cómo dopamina o serotonina pueden poner dosis de felicidad en nuestros cerebros.



Juan Junoy, Javier Santaolalla y Alberto Vivó, los científicos monologuistas de The Big Van Theory.

### **Por y para los jóvenes farmacólogos**

En general, el congreso contó con una elevada participación de jóvenes investigadores que presentaron trabajos de calidad, algunos de ellos merecedores de premios a las mejores comunicaciones en formato de póster o de presentación oral. Por todo esto, queremos dar la enhorabuena a todos y seguir animando a participar año tras año en la reunión más importante de la farmacología española. Felicitamos también a la Dra. Tania Romacho Romero, galardonada con el XXX Premio Joven Investigador de la SEF 2014, y a la cual podréis conocer el próximo número de la revista.

En la reunión informativa que se celebró, tuvimos la oportunidad de contaros en persona qué es lo que hemos logrado en estos cuatro años de vida de la comisión. Os agradecemos la gran aceptación que han tenido las sesiones que hemos organizado. Agradecemos también las palabras que algunos nos habéis transmitido. Intentaremos aplicar algunas de las sugerencias que nos hicisteis: mantener los seminarios de orientación, ampliar a talleres relacionados con la solicitud de becas, y seguiremos dando más visibilidad a los jóvenes farmacólogos. Las puertas de la comisión están abiertas: si quieres colaborar en la organización de talleres y seminarios, en la búsqueda de patrocinadores, participando en las redes sociales, ser la voz de los jóvenes de tu departamento o provincia, o tienes alguna idea que aportar, ponte en contacto con nosotros!

Por último no podemos despedir este artículo sin agradecer enormemente a la Dra. Teresa Tejerina y a la junta directiva, el haber dedicado tanto tiempo y esfuerzo a los jóvenes, creer y confiar en nosotros y darnos el espacio que los jóvenes merecen dentro de la Sociedad Española de Farmacología. Enhorabuena y gracias. Queremos también aprovechar para felicitar a la recién elegida presidenta, la Dra. María Jesús Sanz, Catedrática de Farmacología de la Universidad de Valencia, reconocida investigadora y ferviente seguidora de las actividades de los jóvenes farmacólogos.

Nosotros seguiremos trabajando como hasta ahora, por y para los jóvenes.

Recibe un fuerte abrazo de parte de la comisión,

**Eduardo Oliver, Miguel Pérez-Aso, Javier Navarro-Zaragoza, Ana Cárdeno, Nuria Rivas y Mónica Comalada**

Comisión de Jóvenes Investigadores

[jovenessef@gmail.com](mailto:jovenessef@gmail.com)

*\*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  
[Universidad Autónoma de Barcelona]

**Granada:** José Garrido Mesa  
[Universidad de Granada]

**Madrid:** Úrsula Medina Moreno  
[Universidad Complutense de Madrid]

**Málaga:** José Julio Reyes de la Vega  
[Universidad de Málaga]

**Murcia:** Javier Navarro-Zaragoza  
[Universidad de Murcia]

**Salamanca:** Víctor Blanco Gozalo  
[Bio-inRen, Universidad de Salamanca]

**Sevilla:** Sergio Montserrat-de la Paz  
[CSIC-Universidad de Sevilla]

**Valencia:** Fermí Josep Montó  
[Universidad de Valencia]

## *Papel de RGS5 en los efectos antihipertensivos de la activación del Receptor Activado por Proliferador de Peroxisomas (PPAR) beta en ratones infundidos con angiotensina II*

**Romero M<sup>1</sup>, Gómez-Guzmán M<sup>1</sup>, León-Gómez E<sup>2</sup>, Toral M<sup>1</sup>, Sánchez M<sup>1</sup>, Zarzuelo MJ<sup>1</sup>, Pérez-Vizcaíno F<sup>3</sup>, Dessy C<sup>2</sup>, Jiménez R<sup>1</sup> and Duarte J<sup>1</sup>.**

### INTRODUCCIÓN

La activación de los receptores activados por proliferador de peroxisoma beta (PPAR $\beta$ ) disminuye la presión arterial en dos modelos animales de hipertensión, ratas genéticamente hipertensas (ratas SHR) y ratas con hipertensión inducida por mineralocorticoides y sal (ratas DOCA-salt). Estos efectos parecen estar mediados por un aumento en la expresión a nivel vascular de proteínas reguladoras de la vía de señalización de receptores acoplados a proteínas G, llamadas proteínas RGS. No obstante, se desconoce si la activación de receptores PPAR $\beta$  puede prevenir el desarrollo de hipertensión inducida por la infusión crónica de angiotensina II (AngII) mediante la regulación de la expresión de proteínas RGS a nivel vascular.

### OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue analizar los efectos de la activación de receptores PPAR $\beta$  por el agonista específico GW0742 sobre la presión arterial, el remodelado vascular y la función endotelial en ratones hipertensos por infusión crónica de AngII y si estos efectos son mediados por la modulación de la expresión de proteínas RGS.

### DISEÑO EXPERIMENTAL

Ratones macho C57BL/6J fueron divididos de forma aleatoria en 5 grupos (n= 6 ratones por grupo): grupo control, grupo control tratado con GW0742 (5mg/kg/d, por vía oral), grupo infundido con AngII (400ng/kg/min, mediante minibombas de infusión), grupo infundido con AngII tratados con GW0742, y grupo infundido con AngII tratados con GW0742 y con el antagonista específico para receptores PPAR $\beta$ , GSK0660 (1mg/kg/d, por vía intraperitoneal). El tratamiento fue seguido durante 3 semanas. Los valores de presión arterial fueron determinados cada semana. Al final del tratamiento, se realizaron estudios de morfología y reactividad vascular, determinación del estado oxidativo y análisis cuantitativo de la expresión génica de RGS5. Para determinar el papel de RGS5 en los efectos vasculares de la activación PPAR $\beta$ , arterias mesentéricas de resistencia fueron transfectadas mediante permeabilización reversa para el silenciamiento de RGS5, en una serie de experimentos ex vivo.

### RESULTADOS

El tratamiento crónico con GW0742 evitó el incremento de la presión

Romero M<sup>1</sup>, Gómez-Guzmán M<sup>1</sup>, León-Gómez E<sup>2</sup>, Toral M<sup>1</sup>, Sánchez M<sup>1</sup>, Zarzuelo MJ<sup>1</sup>, Pérez-Vizcaíno F<sup>3</sup>, Dessy C<sup>2</sup>, Jiménez R<sup>1</sup> and Duarte J<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada. España. <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad Católica de Louvain, Bruselas. Bélgica. <sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. España.

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

arterial, redujo el remodelado vascular, mejoro función endotelial y disminuyo la mayor respuesta vasoconstrictora a AngII en ratones infundidos con AngII. Estos efectos estuvieron acompañados de un aumento en la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) mediante una inhibición de la producción vascular de radicales superóxido vía NADPH oxidasa. Además, el tratamiento crónico con GW0742 previno la disminución en la expresión génica de proteínas RGS4 y RGS5 en ratones infundidos con AngII. Todos estos efectos mediados por GW0742 son PPAR $\beta$  dependientes, ya que fueron abolidos por la coadministración del antagonista GSK0660. El silenciamiento de RGS5 en arterias mesentéricas de resistencia incremento la respuesta contráctil a AngII e inhibió los efectos vasculares inducidos por GW0742, lo que sugiere el papel fundamental de RGS5 en los efectos vasculares mediados por la activación de receptores PPAR $\beta$ .

## CONCLUSIONES

La activación de receptores PPAR $\beta$  presenta efectos antihipertensivos en ratones infundidos con AngII, al restaurar la estructura y la función vascular, reducir el estrés oxidativo y disminuir la mayor respuesta vasoconstrictora a AngII. Estos efectos están asociados a una modulación negativa de la vía de señalización de AngII a nivel vascular como resultado de un aumento en la expresión de RGS5. Además, las efectos mediados por GW0742 son PPAR $\beta$ -dependientes puesto que son inhibidos en presencia del antagonista GSK0660.

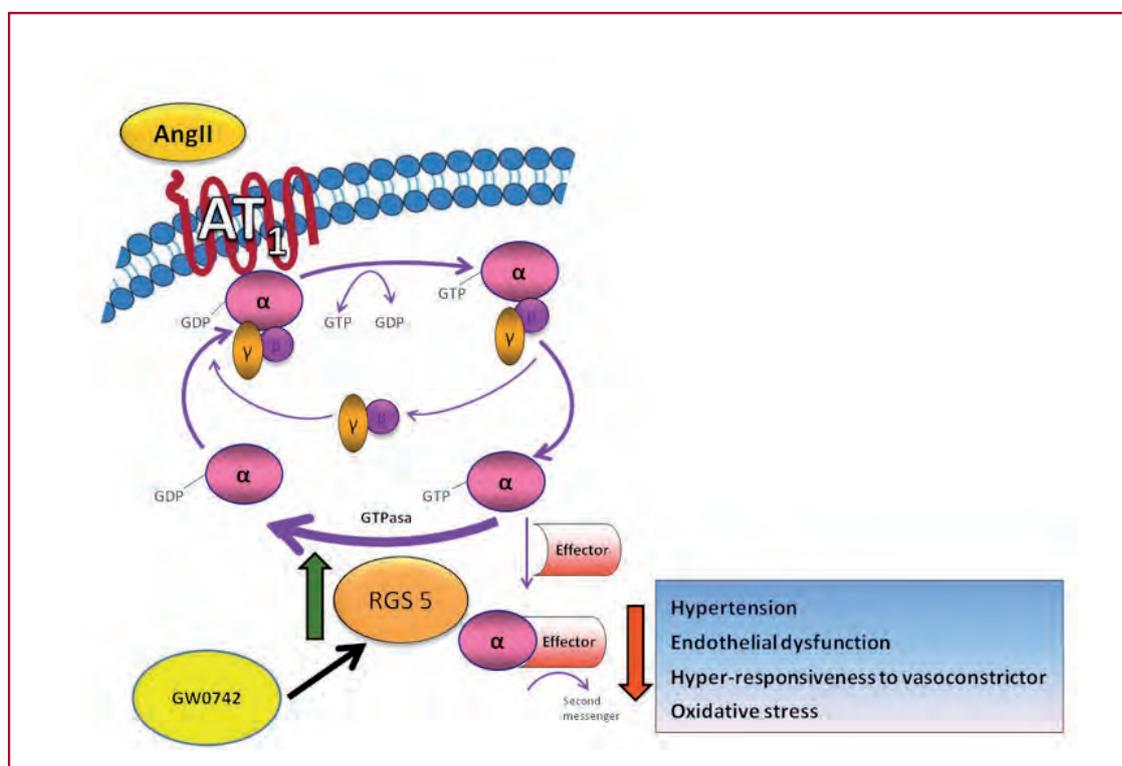


Figura 1: Esquema resumen

*Novel markers to evaluate immunomodulatory effects of antibiotics in DSS-colitis: micro-RNA expression and microbiota populations*

**J. Garrido-Mesa<sup>1</sup>, A. Rodríguez-Nogales<sup>1</sup>, F. Algeri<sup>1</sup>, N. Garrido-Mesa<sup>1</sup>, MP. Utrilla<sup>1</sup>, ME. Rodríguez-Cabezas<sup>1</sup>, F. García<sup>2</sup>, N. Chueca<sup>2</sup>, J. Gálvez<sup>1</sup>.**

**Abstract:**

**Introduction:** Minocycline and doxycycline exert immunomodulatory effects that could be beneficial in IBD. Micro-RNAs have been recently reported to play a key role in intestinal homeostasis that can be influenced by microbiota populations. The aim of the study was to evaluate the effect of these antibiotics in the DSS-colitis model in mice, characterizing the modifications induced in the micro-RNA expression and bacterial diversity. **Methods:** male C57BL/6J mice were assigned into non-colitic and DSS-colitic groups. Colitis was induced by dextran sodium sulfate (DSS) in the drinking water (3%) for 6 days. Once the colitis process was established, colitic mice were divided in three groups: DSS-control (without treatment), MNC (receiving minocycline 50 mg/kg/day) and DXC (receiving doxycycline 10 mg/kg/day). After six days of treatment, all mice were sacrificed. The inflammatory status was evaluated by a disease activity index (DAI) and qPCR of inflammatory markers, including micro-RNAs. Also, changes in microbiota populations were characterized by pyrosequencing. **Results:** According to the DAI values, minocycline and doxycycline treatment improved the recovery of colitic mice, ameliorating some of the inflammatory markers, including IL-1 $\beta$ , IL-17, TGF $\beta$ , MMP-2, MUC-2, MUC-3, ZO-1 and occludin. A micro-RNA expression profile was established for this model of colitis showing an increased expression of miR-155, miR-223 and miR-150 while miR-143 and miR-375 were decreased. Both antibiotics partially restored the expression of some of these markers. Pyrosequence characterization of microbiota showed that minocycline and doxycycline treatments increased the bacterial diversity, reverting the dysbiosis produced by DSS-colitis. **Conclusion:** Minocycline and doxycycline are able to modify the expression of different inflammatory markers and microRNAs, as well as to increase the intestinal bacterial diversity. These observations confirm the combined contribution of antibiotic and immunomodulatory properties ascribed to these compounds that could be of great interest to control the complex pathogenesis of IBD.

J. Garrido-Mesa<sup>1</sup>, A. Rodríguez-Nogales<sup>1</sup>, F. Algeri<sup>1</sup>, N. Garrido-Mesa<sup>1</sup>, MP. Utrilla<sup>1</sup>, ME. Rodríguez-Cabezas<sup>1</sup>, F. García<sup>2</sup>, N. Chueca<sup>2</sup>, J. Gálvez<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>CIBER-EHD, CIBM, University of Granada, Granada, Spain.

<sup>2</sup>University hospital San Cecilio, IBIG, Granada, Spain.

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

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal engloba principalmente dos patologías, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Aunque difieren en la localización y el tipo de daño generado, ambas se caracterizan por la existencia de una inflamación crónica del intestino, generada como consecuencia de una respuesta inmune exagerada. Se trata de uno de los trastornos digestivos más prevalentes en países desarrollados, calculándose que entre el 0.5-1% de la población se ve afectada por alguno de estos trastornos crónicos.

A pesar de los intensos esfuerzos en investigación, en la actualidad no se conoce con exactitud su etiología, lo que condiciona el que sea una enfermedad de difícil tratamiento. Son numerosos los factores que pueden estar implicados, desde alteraciones genéticas y fallos en la regulación de la respuesta inmune, hasta cambios en la composición de la microbiota e influencia de factores ambientales. Recientemente, el estudio de la epigenética como posible conexión entre todos estos factores ha captado un gran interés, destacando entre estos mecanismos la regulación por microRNAs, los cuales se encuentran implicados tanto en el desarrollo y función del sistema inmune como en el control de la integridad de la barrera intestinal.

Estudios previos llevados a cabo por nuestro grupo de investigación han demostrado el potencial efecto beneficioso que distintos antibióticos, como las tetraciclinas de segunda generación, minociclina y doxiciclina, puedan tener en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Estos estudios han puesto de manifiesto que, junto con la acción antibiótica de amplio espectro que los caracteriza, sus propiedades inmunomoduladoras contribuyen en la actividad antiinflamatoria intestinal. Entre éstas se incluyen propiedades antiapoptóticas, antioxidantes, antiproliferativas y la inhibición de la respuesta de células inmunes y numerosas enzi-

mas implicadas en inflamación.

Considerando el papel que los microRNAs y la microbiota tienen sobre la homeostasis intestinal, el objetivo de este estudio fue evaluar si el efecto antiinflamatorio de los antibióticos minociclina y doxiciclina se asocia con modificaciones en estos marcadores.

## MÉTODOS

Para este estudio se utilizó el modelo de inflamación experimental inducida por DSS en ratones C57BL6/J macho. Para ello se procedió a la administración de DSS al 3% en el agua de bebida durante 6 días. Posteriormente, los animales colícticos se dividieron en tres grupos y se realizó el tratamiento por vía oral durante 6 días. Las dosis usadas fueron 50 mg/kg/día en el grupo tratado con minociclina y de 10 mg/kg/día en el grupo tratado con doxiciclina. El grupo no colíctico y el grupo control colíctico recibieron agua. El seguimiento del proceso inflamatorio se realizó mediante el cálculo del índice de actividad de la enfermedad (DAI), que considera la pérdida de peso y la presencia de diarrea y/o sangre en los animales (Cooper, Murthy et al. 1993). Una vez finalizado el tratamiento, los animales fueron sacrificados, tomándose muestras de heces y de tejido colónico. Seguidamente, se realizó la extracción de DNA genómico de las heces, y se analizó la composición de la microbiota mediante pirosecuenciación de la secuencia 16S ribosomal. Las muestras de tejido colónico se utilizaron para el aislamiento de RNA total, que se utilizó para la cuantificación de la expresión de marcadores relacionados con el proceso inflamatorio intestinal (citocinas y proteínas relacionadas con la integridad de la mucosa intestinal), así como de microRNAs por RT-qPCR.

## RESULTADOS

El proceso colíctico se asoció con un deterioro en el estado de salud de los ratones, alcanzando valores de DAI superiores a 2,5 al sexto día. Estos valores se mantuvieron significativamente elevados durante

varios días en el grupo control colítico, mientras que los tratamientos mostraron su efecto beneficioso al acelerar la recuperación de los animales, siendo similar en ambos grupos tratados.

Este efecto antiinflamatorio intestinal se confirmó mediante la reducción de la expresión de la citocina pro-inflamatoria IL-1 $\beta$ , aumentada en los ratones colíticos del grupo control, así como por una restauración de la expresión de los marcadores de la función barrera MUC-2, MUC-3, ZO-1 y Ocludina, y del TGF- $\beta$ , todos ellos disminuidos en el grupo control colítico.

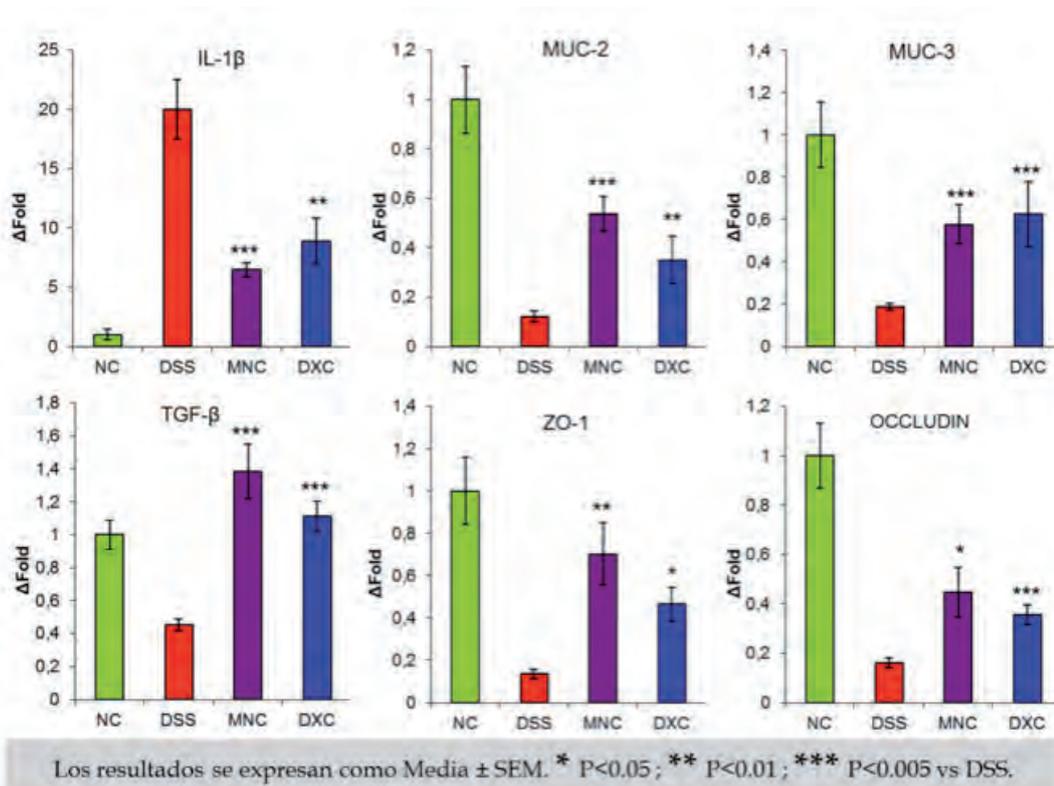
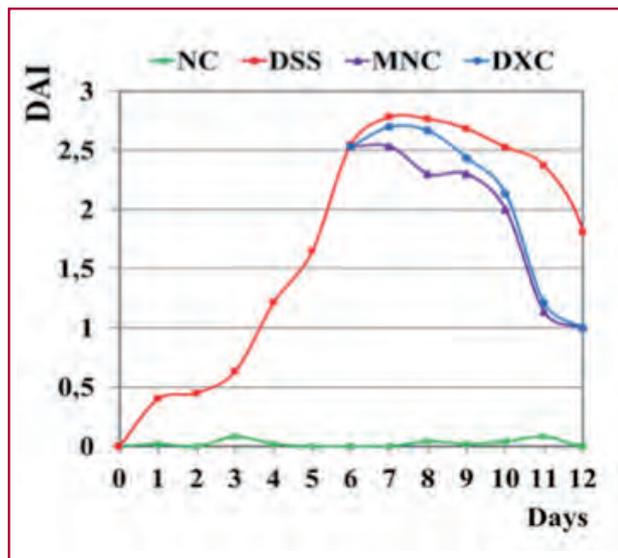


Figura 1:

El proceso inflamatorio intestinal se asoció con una disminución en la biodiversidad intestinal. Esto se comprobó mediante el cálculo del índice de Shannon (#), que se ve incrementado cuanto mayor sea la biodiversidad de las poblaciones microbianas de una muestra. Este parámetro disminuyó desde un valor de 1,44 en el grupo sano, hasta 0,83 en el grupo control colítico. El efecto de los tratamientos consiguió restaurar parcialmente esta reducción, incrementándose la biodiversidad en ambos grupos hasta valores superiores a 1,1. Además, el análisis de la funcionalidad de la microbiota reveló que la disminución en la biodiversidad del grupo control colítico afectaba especial-

mente a grupos con actividad beneficiosa, como ha sido recientemente descrito por varios grupos (Berry, Schwab et al. 2012, Rooks, Veiga et al. 2014, Schwab, Berry et al. 2014). Entre los grupos microbianos afectados, se pueden destacar a los clostridios, implicados en el soporte energético de los enterocitos y la comunicación hospedador-microbiota para mantener la homeostasis intestinal mediante la producción de ácidos grasos de cadena corta, así como los bacteroidetes y actinobacterias, observándose un incremento en su abundancia tras el tratamiento de los animales colíticos con los antibióticos, con respecto a la clase Bacilli, la más representativa del grupo control.

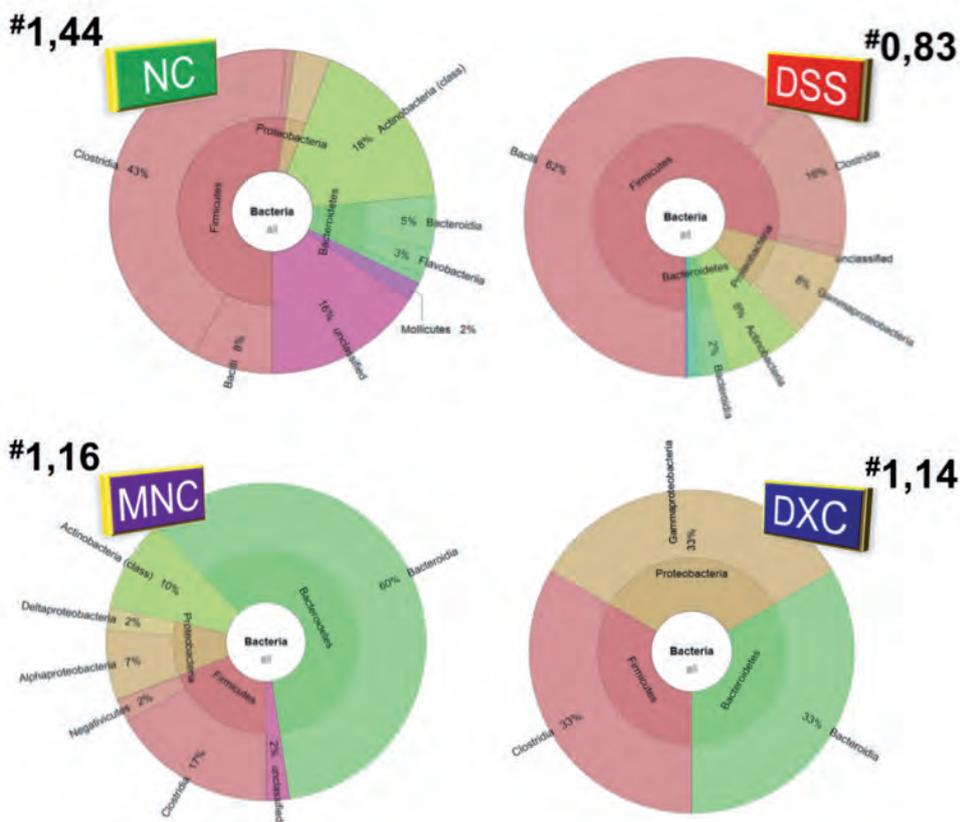
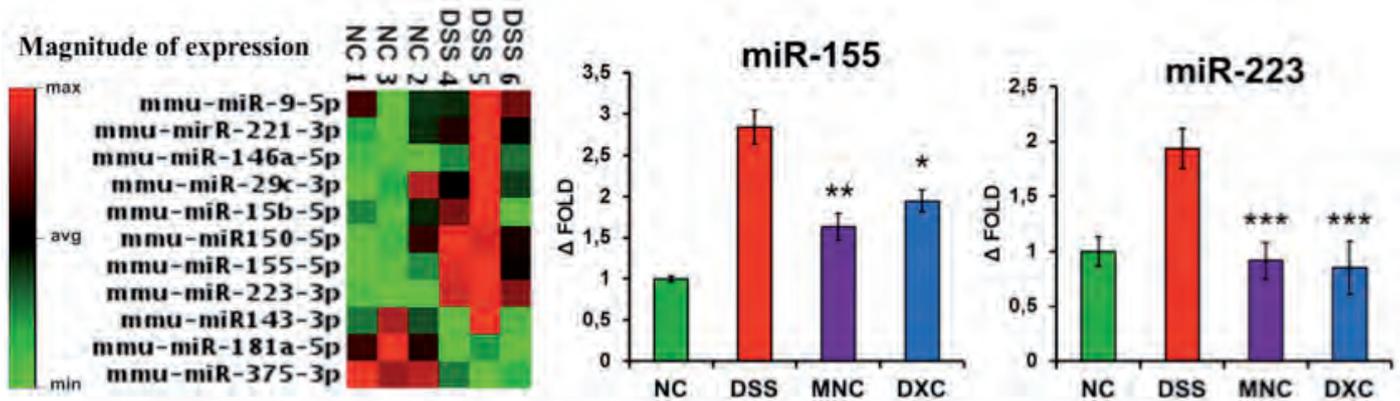


Figura 2:

Por último, se estableció el perfil de la expresión de microRNAs en los animales colícticos, obteniéndose un incremento en los microRNAs 146a-5p, 150-5p, 155-5p y 223-3p, mientras que miR-143-3p y miR-375-3p disminuyeron. Estos datos, obtenidos por PCR-array, se confirmaron

por RT-qPCR junto con la evaluación del efecto de los tratamientos. A diferencia del efecto generalizado en la expresión de otros marcadores, el efecto de minociclina y doxiciclina únicamente se reflejó en una disminución significativa de miR-155 y miR-223.



Los resultados se expresan como Media ± SEM. \* P<0.05 ; \*\* P<0.01 ; \*\*\* P<0.005 vs DSS.

Figura 2:

La función de ambos microRNAs ya ha sido estudiada en el contexto de la enfermedad inflamatoria intestinal, habiéndose detectado un aumento en su expresión tanto en humanos como en modelos experimentales (Fasseu, Treton et al. 2010, Iborra, Bernuzzi et al. 2013). Entre sus acciones se incluye la modulación de la respuesta inmune de macrófagos, regulando rutas de señalización de LPS, IL-1β, TNFα y TLR, el control del desarrollo de células del sistema inmune, especialmente de linfocitos T, y la modulación de

la capacidad de presentación de antígenos de las células dendríticas (O'Connell, Taganov et al. 2007, Tili, Michaille et al. 2007).

### CONCLUSIONES

El efecto antiinflamatorio de minociclina y doxiciclina se asocia con la restauración de la diversidad bacteriana y la modificación selectiva en la expresión de microRNAs, acciones estrechamente relacionadas con su acción inmunomoduladora.

### BIBLIOGRAFÍA

- Berry, D., C. Schwab, G. Milinovich, J. Reichert, K. Ben Mahfoudh, T. Decker, M. Engel, B. Hai, E. Hainzl, S. Heider, L. Kenner, M. Muller, I. Rauch, B. Strobl, M. Wagner, C. Schleper, T. Urich and A. Loy (2012). "Phylotype-level 16S rRNA analysis reveals new bacterial indicators of health state in acute murine colitis." ISME J 6(11): 2091-2106.
- Cooper, H. S., S. N. Murthy, R. S. Shah and D. J. Sedergran (1993). "Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis." Lab Invest 69(2): 238-249.
- Fasseu, M., X. Treton, C. Guichard, E. Pedruzzi, D. Cazals-Hatem, C. Richard, T. Aparicio, F. Daniel, J. C. Soule, R. Moreau, Y. Bouhnik, M. Laburthe, A. Groyer and E. Ogier-Denis (2010). "Identification of restricted subsets of mature microRNA abnormally expressed in inactive colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease." PLoS One 5(10).
- Iborra, M., F. Bernuzzi, C. Correale, S. Vetrano, G. Fiorino, B. Beltran, F. Marabita, M. Locati, A. Spinelli, P. Nos, P. Invernizzi and S. Danese (2013). "Identification of serum and tissue micro-RNA expression profiles in different stages of inflammatory bowel disease." Clin Exp Immunol 173(2): 250-258.
- O'Connell, R. M., K. D. Taganov, M. P. Boldin, G. Cheng and D. Baltimore (2007). "MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response." Proc Natl Acad Sci U S A 104(5): 1604-1609.
- Rooks, M. G., P. Veiga, L. H. Wardwell-Scott, T. Tickle, N. Segata, M. Michaud, C. A. Gallini, C. Beal, J. E. van Hylckama-Vlieg, S. A. Ballal, X. C. Morgan, J. N. Glickman, D. Gevers, C. Huttenhower and W. S. Garrett (2014). "Gut microbiome composition and function in experimental colitis during active disease and treatment-induced remission." ISME J 8(7): 1403-1417.
- Schwab, C., D. Berry, I. Rauch, I. Rennisch, J. Ramesmayer, E. Hainzl, S. Heider, T. Decker, L. Kenner, M. Muller, B. Strobl, M. Wagner, C. Schleper, A. Loy and T. Urich (2014). "Longitudinal study of murine microbiota activity and interactions with the host during acute inflammation and recovery." ISME J 8(5): 1101-1114.
- Tili, E., J. J. Michaille, A. Cimino, S. Costineanu, C. D. Dumitru, B. Adair, M. Fabbri, H. Alder, C. G. Liu, G. A. Calin and C. M. Croce (2007). "Modulation of miR-155 and miR-125b levels following lipopolysaccharide/TNF-alpha stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock." J Immunol 179(8): 5082-5089.

### *La Daidzeína inhibe la respuesta inflamatoria en macrófagos murinos estimulados con LPS a través de la vía transcripcional JAK/STAT-3*

Y. K. Márquez-Flores <sup>1,2</sup>, A. Cárdeno<sup>2</sup>, I. Villegas <sup>2</sup>, M. A. Rosillo<sup>2</sup>, M. Aparicio-Soto<sup>2</sup>, C. Alarcón-de-la-Lastra<sup>2</sup>

#### INTRODUCCIÓN

Las isoflavonas son flavonoides, metabolitos fenólicos heterocíclicos, derivados de la 1,4-benzopirona [1]. Numerosos investigadores han puesto de manifiesto su relevancia como compuestos con gran potencial terapéutico en patologías crónicas, entre ellas, las enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2, además de su papel quimiopreventivo en diferentes tipos de cáncer (próstata y mama), en la mejora de la salud ósea y de los síntomas asociados a la menopausia debido en parte a su similitud estructural con los estrógenos [1,2].

En la naturaleza, una de las fuentes principales de isoflavonas es la soja, que contiene un porcentaje del 0.01 al 0.3 % de los glicósidos genistina y daidzina [2,3]. Ambos glicósidos pueden ser convertidos a través de la acción de glicosidasas bacterianas intestinales en sus respectivas agliconas, genisteína y daidzeína, las cuales posteriormente son absorbidas en el tracto intestinal y conjugadas para formar glucuronidos en el hígado y ser después reabsorbidos a través del ciclo enterohepático o excretados de forma intacta en la orina [3].

Es bien conocido que la daidzeína (4',7-dihidroxi-flavona) presenta propiedades antiinflamatorias y antioxidantes

[4]. De acuerdo a diversos estudios de seguridad y eficacia, un consumo de 30 a 50 mg al día, es suficiente para ejercer sus efectos farmacoterapéuticos [5]. Recientes publicaciones han confirmado que esta isoflavona incrementa la actividad fagocítica de macrófagos peritoneales *in vivo*, reduce la proliferación de esplenocitos estimulados con concavalina A (ConA) y lipopolisacárido (LPS) bacteriano bajo condiciones *in vitro* e inhibe la maduración fenotípica y funcional de células dendríticas, mediante su capacidad para minimizar la expresión de moléculas de la superficie celular y de citocinas pro-inflamatorias [6].

Los macrófagos representan una de las poblaciones más importantes del sistema inmune, actuando tanto en la inmunidad innata como adaptativa, ejerciendo un papel fundamental en el proceso inflamatorio. Ante la presencia de un estímulo, como es el caso del LPS bacteriano, se desencadena una reacción inflamatoria aguda que comienza con la activación de diversas vías de señalización, en concreto, las protein cinasas activadas por mitógenos (MAP cinasas) o la del factor de transcripción nuclear NF- $\kappa$ B, que inducen a su vez la expresión génica de diversas enzimas pro-inflamatorias, entre ellas la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2) [7].

Y. K. Márquez-Flores <sup>1,2</sup>, A. Cárdeno<sup>2</sup>, I. Villegas <sup>2</sup>, M. A. Rosillo<sup>2</sup>, M. Aparicio-Soto<sup>2</sup>, C. Alarcón-de-la-Lastra<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México

<sup>2</sup>Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Sevilla

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

Otra de las vías de señalización mediadora de la respuesta inmune y esencial en la respuesta inflamatoria es la de la JAK/STAT. Esta vía conformada por los factores de transcripción STAT, ha mostrado un rol importante en las cascadas de señalización inflamatorias desencadenadas por LPS, interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y otras citocinas. En el caso específico de la STAT-3, se ha determinado que la activación de ésta es mediada por la familia de la interleucina-6 (IL-6), IL-2, IL-10, del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) [8,9].

Con base en los antecedentes antes descritos, se planteó como objetivo del presente estudio investigar el mecanismo implicado en la actividad antiinflamatoria de la daidzeína en un modelo de macrófagos peritoneales de ratón estimulados con LPS, determinando diversos marcadores pro-inflamatorios (COX-2, iNOS, óxido nítrico (NO), Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e IL-1 $\beta$ ). Asimismo, se estudió la posible participación de la vía de señalización celular JAK/STAT (STAT-3).

## METODOLOGÍA

Para la obtención de macrófagos peritoneales de ratón, se utilizaron ratones hembra Swiss de 12 semanas de edad (Harlan Interfauna Ibérica® Barcelona, España), de 20-30 g de peso corporal (p.c.), mantenidos en condiciones estándar de estabulización (24-25 °C, doce horas de luz al día). Todos los protocolos llevados a cabo siguieron las recomendaciones de la Unión Europea relativas a la experimentación animal (Directiva del Consejo de Europa 2010/63/UE).

Se les administró vía intraperitoneal (i.p.) una solución de tioglicolato sódico al 10% y se mantuvieron durante 72 h con agua y alimento *ad libitum*. Transcurrido este periodo, los animales fueron sacrificados y se realizó la recolecta de los macrófagos

con lavados vía i.p. con PBS estéril. La activación de los macrófagos se materializó con la adición de LPS (5  $\mu$ g/mL) al medio de cultivo celular. La evaluación de la daidzeína (50 y 100  $\mu$ M) sobre la viabilidad celular se realizó mediante el ensayo con sulforodamina B (SRB), mientras que la producción de NO fue evaluada por el método de Griess. Los niveles de las citocinas TNF- $\alpha$  e (IL)-1 $\beta$  se determinaron mediante ELISA. Finalmente los posibles cambios en la expresión proteica de COX-2, iNOS y STAT-3 fueron cuantificados mediante Western Blotting [10].

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados obtenidos fueron expresados como la media  $\pm$  error estándar de la media (S.E.M.) utilizando el programa informático GraphPad Software (Graph Pad Prism 5.01 CA, EEUU). Las posibles diferencias entre grupos fueron evaluadas mediante un ANOVA seguida de la prueba *post hoc* Student-Neuman-Keuls. La diferencia entre los valores obtenidos se consideró estadísticamente significativa a partir de  $P < 0.05$  vs células control LPS-DMSO.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La daidzeína no disminuyó la supervivencia de macrófagos peritoneales a las dos concentraciones utilizadas (50 y 100  $\mu$ M) existiendo siempre una viabilidad celular  $\geq 95\%$  en todos los experimentos. Durante el proceso inflamatorio inducido con LPS, se observó un aumento estadísticamente significativo ( $P < 0.001$ ) de los niveles de las citocinas pro-inflamatorias TNF- $\alpha$  e IL -1 $\beta$ . La incubación con daidzeína (100  $\mu$ M) redujo significativamente ( $P < 0.01$ ) la liberación de TNF- $\alpha$ . Este mismo efecto, ha sido observado en modelos de daño miocárdial en ratas, en donde la daidzeína es capaz de disminuir el TNF- $\alpha$  y la IL-6 [6]. Por el contrario, esta isoflavona no modificó los niveles secretados de IL-1 $\beta$ .

De acuerdo a los mecanismos inducidos tras la estimulación con LPS, se observó un incremento en los niveles de nitritos presentes ( $P < 0.001$ ), así como un aumento en la expresión proteica de la enzima óxido nítrico sintasa (iNOS) ( $P < 0.01$ ), sin embargo esta respuesta inflamatoria fue suprimida ( $P < 0.001$  y  $P < 0.01$ , respectivamente) tras el tratamiento con daidzeína ( $100 \mu\text{M}$ ).

Esta misma tendencia se visualizó tras analizar el efecto de la daidzeína sobre la expresión de COX-2, responsable de la síntesis de prostaglandinas, entre ellas la PGE<sub>2</sub>. Estos resultados se corresponden con los obtenidos por otros autores, quienes reportan la disminución de los niveles de PGE<sub>2</sub> y la prostaglandin E sintasa-1 microsomal inducible (mPGES-1) por diferentes flavonoides, entre ellos, la daidzeína, en macrófagos murinos J774 [11].

En relación con la activación de la vía JAK/STAT, se determinaron los cambios en la fosforilación de la STAT-3, confirmando un aumento significativo ( $P <$

$0.001$ ) tras la estimulación con LPS. No obstante, el tratamiento de daidzeína a las dos concentraciones utilizadas ( $50 \mu\text{M}$   $P < 0.05$  y  $100 \mu\text{M}$   $P < 0.01$ ) fue capaz de revertir dicho efecto.

Con base en los resultados antes descritos, es posible concluir que la daidzeína inhibe la formación de mediadores proinflamatorios como el óxido nítrico y la TNF- $\alpha$ . Así mismo, es capaz de disminuir la expresión proteica de enzimas como la iNOS y la COX-2. Todos estos efectos podrían estar relacionados con la inhibición del factor de transcripción STAT-3 en la vía de señalización JAK/STAT.

## AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) México, por el apoyo económico brindado para la realización de la estancia posdoctoral de la Dra. Yazmín Karina Márquez Flores. La financiación de este trabajo se ha realizado gracias al Ministerio de Economía y Competitividad (Proyecto AGL-2011 26949).

## BIBLIOGRAFÍA

- Dixit, A.K.; Antony, J.I.X.; Sharma, N.K.; Tiwari, R.K.: Soybean constituents and their functional benefits. Opportunity, Challenge and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry, 2011; 367-383.
- Franke, A.A.; Lai, J.F.; Halm, B.M.: Absorption, distribution, metabolism, and excretion of isoflavonoids after soy intake. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2014; 559: 24-28.
- Park, S.Ae.; Choi, M-S.; Cho, S-Y.; Seo, J-S.; Jung, U.J.; Kim, M-J.; Sung, M-K.; Park, Y.B.; Lee, M.K.: Genistein and daidzein modulate hepatic glucose and lipid regulating enzyme activities in C57BL/KsJ-db/db mice. Life Sciences, 2006; 79: 1207-1213.
- Masilamani, M.; Wei, J.; Sampson, H.A.: Regulation of the immune response by soybean isoflavones. Immunologic Research, 2012; 54 (1-3): 95-110.
- Setchell, K.D.; Clerici, C.: Equol: history, chemistry, and formation. Journal of Nutrition, 2010; 140: 1355S-62S.
- Yum, M.K.; Jung, M.Y.; Cho, D.; Kim, T.S.: Suppression of dendritic cells' maturation and functions by daidzein, a phytoestrogen. Toxicology and Applied Pharmacology, 2011; 257: 174-181.
- Aparicio-Soto, M.; Alarcón-de-la-Lastra, C.; Cárdeno, A.; Sánchez-Fidalgo, S.; Sánchez-Hidalgo, M.: Melatonin modulates microsomal prostaglandin E synthase 1 and nuclear factor-E2-related factor-2-regulated antioxidant enzyme expressions in LPS-induced murine peritoneal macrophages. British Journal of Pharmacology, 2013; 171: 134-144.
- Takeda, K.; Akira, S.: STAT family of transcription factors in cytokine-mediated biological responses. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2000; 11: 199-207.
- Kou, X.; Qi, S.; Dai, W.; Luo, L.; Yin, Z.: Arctigenin inhibits lipopolysaccharide-induced iNOS expression in RAW264.7 cells through suppressing JAK-STAT signal pathway. International Immunopharmacology, 2011; 11: 1095-1102.
- Cárdeno, A.; Sánchez-Hidalgo, M.; Aparicio-Soto, M.; Alarcón-de-la-Lastra C.: Unsaponifiable fraction from extra virgin olive oil inhibits the inflammatory response in LPS-activated murine macrophages. Food Chemistry, 2014; 147:117-23.
- Hämäläinen, M.; Nieminen, R.; Asmawi, M.Z.; Vuorela, P.; Vapaatalo, H.; Moilanen, E.: Effects of flavonoids on prostaglandin E2 production and on COX-2 and mPGES-1 expressions in activated macrophages. Planta Medica, 2011; 77: 1504-1511.

# 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)



# 35<sup>o</sup> Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacología

24 - 26 de Septiembre de 2014

Facultad de Medicina  
Universidad Complutense de Madrid



## FECHAS IMPORTANTES:

**1 Mayo**

**Fecha Límite de Envío  
de Comunicaciones**

**1 Julio**

**Plazo para Inscripción  
Reducida**

