

*actualidad en*  
***farmacología***  
***y terapéutica***

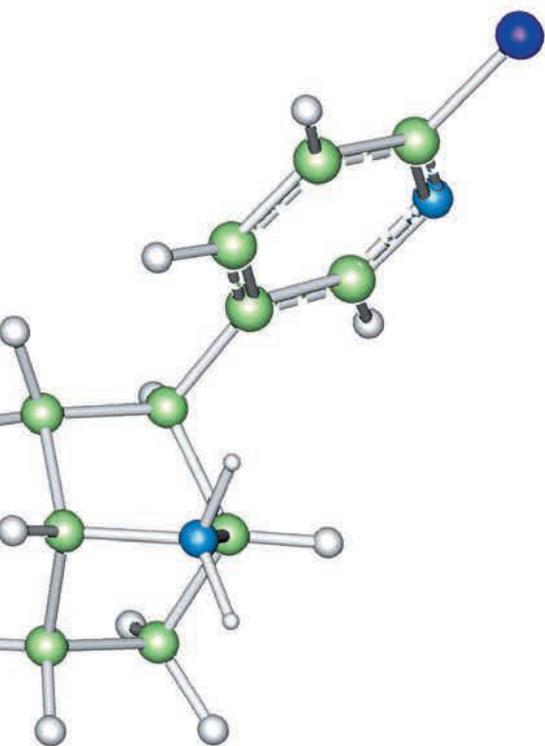
**aft**

VOL.16 Nº3  
SEPTIEMBRE 2018  
REVISTA  
TRIMESTRAL

**Colágeno hidrolizado para el tratamiento  
de la osteoartritis**



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



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

Nuestras Unidades de Ensayos Clínicos Fases I a IV han realizado más de ciento cincuenta estudios de bioequivalencia y Fases I a VI de nuevos fármacos

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

**Instituto Teófilo Hernando**

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

**I F** TEÓFILO HERNANDO

Colágeno hidrolizado para el tratamiento  
de la osteoartritis



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA  
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

#### CONSEJO DE REDACCIÓN

##### PRESIDENTE

Antonio García García  
c.e. agg@uam.es

##### REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan  
c.e. luis.gandia@uam.es

##### SECRETARÍA

María Fagoaga Torija  
c.e. maria.fagoaga@ifth.es

##### COORDINADORES DE SECCIONES

Francisco Abad Santos  
c.e. francisco.abad@salud.madrid.org

Josep Eladi Baños Díez  
c.e. josepeladi.banos@upf.edu

Santiago Cuéllar Rodríguez  
c.e.santiago.cuellar.rodriquez@gmail.com

Cristóbal de los Ríos Salgado  
c.e. cristobal.delosrios@inv.uam.es

Ignacio Galicia de Pedro  
c.e. ignacio.galicia@ifth.es

Jose A. González Correa  
c.e. correa@uma.es

Francisco Sala Merchán  
c.e. fsala@umh.es

##### DISEÑO Y PUBLICIDAD

Arturo García de Diego  
c.e. arturo.garcia@ifth.es

##### MAQUETACIÓN Y EDICIÓN

María Fagoaga Torija  
c.e.maria.fagoaga@ifth.es

##### DISTRIBUCIÓN

Estrella García de Diego  
c.e. estrella.garcia@ifth.es

#### FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Sociedad Española de Farmacología  
Dpto. Farmacología. Pabellón III, 1ª PI.  
Facultad de Medicina. UCM  
Avda. Complutense, s/n  
28040 - Madrid  
Telf. +34 647 987 722  
correo-e: [socesfar@socesfar.com](mailto:socesfar@socesfar.com)  
<http://www.socesfar.com>

#### FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Instituto Fundación Teófilo Hernando  
Parque Científico de Madrid  
C/ Faraday 7 – Campus de Cantoblanco  
28049 Madrid  
Telf./Fax: 911 923 700  
correo-e: [ifh@uam.es](mailto:ifh@uam.es)  
<http://www.ifth.es>

#### Junta Directiva de la SEF

##### Presidenta:

María Jesús Sanz Ferrando

##### Vicepresidenta:

María Isabel Loza García

##### Secretario:

Ricardo Caballero Collado

##### Tesorero:

Juan Manuel Duarte Pérez

##### Vocales:

Concepción Peiró Vallejo

Núria Godessart Marina

Juan José García Vieitez

Josep Eladi Baños Díez

#### Junta Directiva del IFTH

##### Directora:

Manuela García López

##### Doctor secretario:

Luis Gandía Juan

##### Director Gerente:

Arturo García de Diego

##### Vocales:

Antonio García García

Cristóbal de los Ríos Salgado

Javier Egea Maíquez

Rafael León Martínez

Francisco Abad Santos

María Cano Abad

JUNTAS  
DIRECTIVAS

#### FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

##### Consejo de Patronato

##### Presidenta:

María Jesús Sanz Ferrando

##### Vicepresidenta:

María Isabel Loza García

##### Secretario:

Amadeu Gavaldà Monedero

##### Tesorero:

Juan Manuel Duarte Pérez

##### Patronos:

Regina Revilla Pedraira

Eva Delpón Mosquera

José Eduardo González Martínez

Josep Vergés Milano

Ricardo Caballero Collado

Catalina Alarcón de la Lastra

Teresa Millán Rusillo

Clara Faura Giner

Regina Múzquiz Vicente-Arche

#### FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

##### Consejo de Patronato

##### Presidente:

Antonio García García

##### Vicepresidente:

Julio Ancochea Bermúdez

##### Director:

Arturo García de Diego

##### Patrona secretaria:

Manuela García López

##### Administración

M<sup>ra</sup> José Cieza Nava

##### Patronos:

Francisco Abad Santos

José María Arnaiz Poza

Jesús Frías Iniesta

Luis Gandía Juan

Paloma Hernando Helguero

Miguel Puerro Vicente

Josep Vergés Milano

FUNDACIONES

AFT es una revista de formación continuada que recoge en sus páginas los continuos avances que se producen en la I+D+i del medicamento. También se hace eco de los aspectos históricos de la farmacología y el medicamento, así como de los problemas farmacoterápicos y de seguridad que surgen en la práctica clínica, y de la docencia de la Farmacología.

AFT se edita conjuntamente por la Sociedad Española de Farmacología y el Instituto Fundación Teófilo Hernando de la Universidad Autónoma de Madrid.

La revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT) se edita trimestralmente en soporte electrónico, y está disponible en la web del Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento [www.ifth.es](http://www.ifth.es) y en la web de la Sociedad Española de Farmacología (SEF) [www.socesfar.com](http://www.socesfar.com).

Los costes de maquetación y edición electrónica de AFT se cubren a partes iguales por la SEF/SEF y la FTH. Además, el IFTH gestiona altruistamente la petición y evaluación de las contribuciones así como las labores de secretaría. También los miembros del Consejo Editorial desempeñan su actividad altruistamente.

AFT se distribuye a los socios de la SEF y 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

Colágeno hidrolizado para el tratamiento de la osteoartritis



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA  
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDEZ

# Vol 16 N° 3

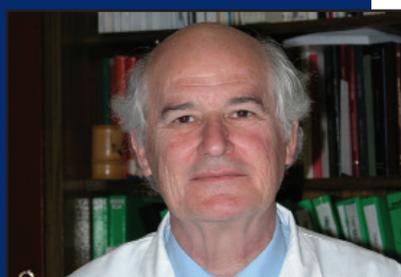
## Índice



163 EDITORIAL DE LA PRESIDENTA  
El 38º Congreso de la Sociedad Española de Farmacología

163

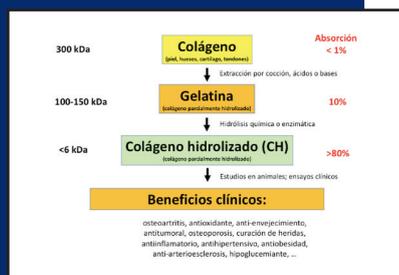
166 EDITORIAL DEL DIRECTOR  
Un mensaje a García



170 FARMACOTERAPIA  
170 Colágeno hidrolizado para el tratamiento de la osteoartritis  
186 Mepolizumab en el tratamiento del asma grave eosinofílica refractaria  
190 Hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos

166

103 FARMACOGENÉTICA  
El fenotipo metabolizador de la enzima CYP2C19 define la respuesta a clopidogrel en pacientes sometidos a un procedimiento de neurointervención percutánea



193 NUEVOS MEDICAMENTOS  
Venetoclax (▼Venclyxto®): leucemia linfocítica crónica

170

199 CASOS FARMACOTERÁPICOS  
Disfunción sexual con inhibidores de la recaptación de serotonina

# septiembre 2018

201

## ENSAYOS CLÍNICOS COMENTADOS

Estudio FOURIER: evolocumab y eventos clínicos en pacientes con enfermedad cardiovascular

204

## FARMACOVIGILANCIA

Notas de la AEMPS

216

## ERRORES DE MEDICACIÓN

Eligard (leuprorelina acetato): errores de medicación asociados con pérdidas de producto al apretar excesivamente la aguja de seguridad

217

217

## HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA

Historiofarmacoetimología de la estricnina

226

## EL FÁRMACO Y LA PALABRA

226 De Pruebas y Evidencias

228 De Tolerancia y Severidad

229

## LA SEF INFORMA

231 Próximas actividades para los Jóvenes Investigadores

234 Congreso Santiago 2018

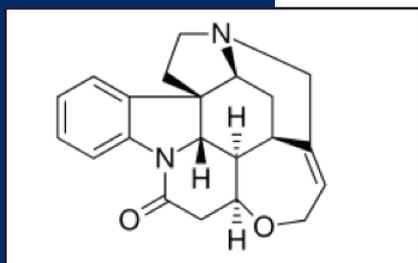
236 Congreso SEF-Premio Comunicación Oral

238 Congreso SEF-Premio Mejor Póster

231

244

## NORMAS PARA LOS AUTORES

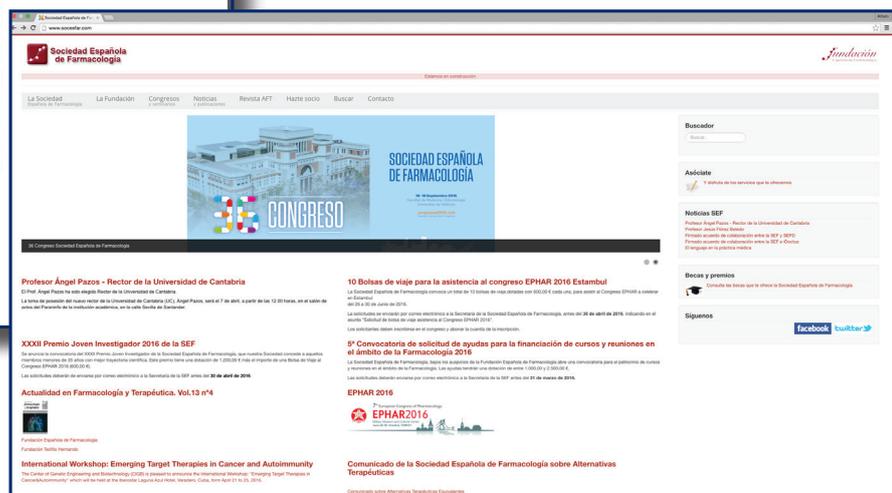


Descárguese en formato electrónico la revista



# actualidad en farmacología y terapéutica

Puede realizar la descarga desde las direcciones web [www.socesfar.com](http://www.socesfar.com) y [www.ifth.es](http://www.ifth.es)





**Mª Jesús Sanz**

Catedrática del  
Departamento de  
Farmacología. Universidad  
de Valencia.

**El 38 Congreso de la SEF, que tuvo como invitadas a la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica y a las Sociedades Italiana, Portuguesa y Griega de Farmacología, fue un éxito científico y de participación.**

## El 38º Congreso de la Sociedad Española de Farmacología

*Queridos amigos/socios: Esta editorial la voy a centrar en el 38º Congreso la Sociedad Española de Farmacología y 1ª Reunión de Farmacología Translacional, celebrado el pasado junio en Santiago de Compostela. El 38º Congreso la SEF contó por primera vez como invitadas con la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica y con las Sociedades Italiana, Portuguesa y Griega de Farmacología. El congreso fue de nuevo un éxito y, al igual que en el 37º Congreso la SEF celebrado en Barcelona, se consiguió incrementar espectacularmente el número de participantes en nuestra reunión anual con respecto a congresos anteriores. Desde aquí, nuestro reconocimiento y efusiva felicitación a los tres presidentes del comité organizador, Profa. Loza, Prof. Brea y Prof. Gualillo, así como a todos los componentes del mismo por la gran tarea realizada. Sin duda, el giro dado en la organización de nuestras reuniones nacionales ha incrementado notablemente el interés de las mismas. Además, la SEF se está dando a conocer en el ámbito internacional y se está posicionando en el espacio europeo como una de las sociedades farmacológicas con mayor capacidad de interacción con otras sociedades.*

Esta empresa pudo llevarse a cabo con el gran apoyo de la Industria Farmacéutica y otras instituciones nacionales e internacionales tanto públicas como privadas, a las que agradecemos una vez más su colaboración y patrocinio. Se contó, además, con ponentes de prestigio internacional ubicados en nuestro país o en el extranjero. De hecho, esta fue la dinámica en la mayor parte de las conferencias plenarios y sesiones del Congreso. La internacionalidad de la reunión hizo que, de nuevo, todas las conferencias y sesiones se realizasen en inglés. Es un orgullo comprobar cómo las nuevas generaciones se están adaptando al momento actual ya que todos los investigadores jóvenes

presentaron sus resultados en el idioma de la ciencia.

Resaltar asimismo, el entorno seleccionado por el comité organizador que contribuyó enormemente al éxito del evento. El hotel sede del congreso facilitó los desplazamientos de una sesión a otra y propició el establecimiento de reuniones y futuras colaboraciones entre los participantes. El programa elaborado fue tremendamente atractivo, contando con temas muy diversos y novedosos en nuestra área; así, aprendimos de los nuevos avances farmacológicos asociados a los ciclos circadianos, el descubrimiento de nuevos fármacos y la innovación abierta, los avances en la Farmacología cardiometabólica y car-

diovascular, aquellos en enfermedades raras, receptores acoplados a proteínas G, nuevos productos naturales, inflamación, los nuevos mecanismos implicados en el tratamiento del cáncer, los progresos en Neurofarmacología, etc. Destacaron también las conferencias plenarias, especialmente la de apertura, en la que el Prof. Bountra nos hizo una reflexión profunda del panorama de la ciencia actual sin utilizar una sola diapositiva.

Paralelamente, en la sesión de docencia en Farmacología se abordó la situación de la misma en nuestro país y más concretamente en la enseñanza de nuestra disciplina en los diferentes grados en los que se imparte. La presidenta de la Sociedad Portuguesa de Farmacología abordó otro tema de gran interés: el uso de las tecnologías digitales en la enseñanza y aprendizaje de nuestra disciplina. Asimismo, además de la Sociedad Portuguesa de Farmacología, también participaron en esta sesión las Sociedades Italiana y Griega. Todas nos dieron una visión de cómo afrontaban los nuevos desafíos docentes en sus distintos países en el ámbito de nuestra materia. Destacar asimismo, las sesiones que iniciaron el Congreso enfocadas a los intereses de los jóvenes investigadores. Una fue dedicada a la divulgación de la Ciencia y en la segunda se introdujo una actividad nueva, la denominada "conozca al profesor". Si bien las dos fueron muy interesantes, la última suscitó mucho interés y fue tremendamente gratificante tanto para los profesores como para los jóvenes investigadores que participaron en ella. La Comisión de jóvenes SEF contó, como es habitual, con el apoyo directo de la Junta Directiva tanto para la organización de las mismas como para el desarrollo de las sesiones. Además, se organizó una cena de jóvenes a la que acudieron los jóvenes farmacólogos de las sociedades invitadas. Especialmente numerosa fue la representación italiana.

Me gustaría, asimismo, resaltar de forma especial un momento verdaderamente entrañable que tuvo lugar en la clausura de nuestro Congreso, la entrega del Premio a la Mejor Trayectoria Científica en

Farmacología en 2017 a la profesora Maribel Cadavid Torres, Catedrática de Farmacología de la Universidad de Santiago de Compostela, al profesor Juan Tamargo Menéndez, Catedrático de Farmacología de la Universidad Complutense de Madrid y presidente de la SEF de 1996 a 1997 y al profesor Francisco Zaragoza García, Catedrático de Farmacología de la Universidad de Alcalá de Henares y también presidente de la SEF de 2005 a 2009. Los tres destacan por una dilatada trayectoria docente e investigadora y han trabajado con gran dedicación en la consolidación de nuestra Sociedad, contribuyendo de forma muy importante al prestigio y reconocimiento de los que disfruta en este momento. El acto se inició con la entrega de una placa conmemorativa a cada uno, una laudatio impartida por estrechos colaboradores de cada galardonado y unas breves palabras de los premiados. El acto finalizó con un emotivo e inacabable aplauso de todos los asistentes que demostró el gran cariño que toda la Sociedad Española de Farmacología profesa a nuestros queridos profesores.

Al margen de la actividad científica, los organizadores nos ofrecieron diversas actividades sociales, importantísimas para estrechar lazos y fomentar colaboraciones en un ambiente más distendido. Éstas se iniciaron con el coctel de bienvenida y con la cena de jóvenes investigadores que ya he comentado. Me gustaría destacar la famosa noche de tapas, la cual coincidió con uno de los partidos de la selección española en el mundial de Rusia. Todos los asistentes extranjeros alabaron esta iniciativa ya que los diferentes grupos nos íbamos encontrando por las preciosas calles del antiguo Santiago. Estas actividades concluyeron con la fantástica cena organizada en un marco inigualable, el Hostal de los Reyes Católicos. No creo que a nadie le quepa duda de la excelente labor llevada a cabo por los organizadores también en este aspecto.

Informar asimismo que, en el seno del Congreso, se acogió la reunión anual del Comité Ejecutivo de la Federación de Sociedades de Farmacología Europeas

## Los profesores Cadavid Torres, Tamargo Menéndez y Zaragoza García, Premio a la Mejor Trayectoria Científica en Farmacología en 2017.

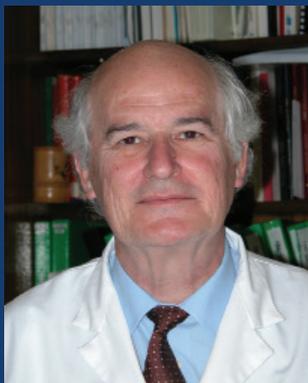
(EPHAR), aprovechando que varios miembros de su comité asistieron a nuestro Congreso. Además de tomar los acuerdos pertinentes, la Profa. Mojca Kržan tomó posesión del cargo de Presidenta, sustituyendo al Prof. Robin Hiley que lo había sido durante los dos últimos años. Por la tarde, se reunió el consejo de la EPHAR con representantes de la mayoría de Sociedades Europeas de Farmacología. Agradecer, de nuevo al comité organizador por facilitar a la SEF la realización de estas dos reuniones en nuestro país.

Me queda animaros a que asistáis al 39º Congreso de la SEF que se celebrará el

próximo mes de julio en Las Palmas de Gran Canaria. En este caso, será el primer congreso que contará como invitadas con las Sociedades de Farmacología Alemana y Holandesa. Estamos también contactando con la Sociedad Irlandesa y Chilena de Farmacología para que se unan al evento. El comité organizador está haciendo un gran esfuerzo para que este congreso sea de nuevo un éxito científico y de participación.

Un afectuoso saludo,

*María Jesús Sanz*



**Antonio García García**

Catedrático emérito del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Presidente de la Fundación Teófilo Hernando.

**Entregar una carta a García no es fácil; pero siempre hay personas que pueden hacerlo; sin poner objeciones.**

## Un mensaje a García

Indagando en mi viejo archivo encontré un artículo periodístico que hacía años me había regalado el profesor Pedro Sánchez García. Lo escribió Elbert Hubbard en 1899; lo tituló “un mensaje a García” e, inicialmente, lo tildó de <<pequeñez literaria>>. Reza así.

*<<En todo este asunto de Cuba hay un hombre que sobresale en el horizonte de mi memoria como el planeta Marte en su perihelio. Cuando se declaró la guerra entre España y los Estados Unidos era muy necesario comunicarse prontamente con el jefe de los insurrectos. Encontrábase García allá, en la manigua de Cuba, sin que nadie supiera su paradero. Era imposible toda comunicación con él por telégrafo o por correo. El Presidente tenía que contar con su cooperación, sin pérdida de tiempo. ¿Qué hacer?*

*Alguien dijo al Presidente: “Hay un hombre llamado ‘Rowan’ que puede encontrar a García, si es que se le puede encontrar.”*

*Se trajo a Rowan y se le entregó una carta para que a su vez la entregara a García. Cómo fue que este hombre, Rowan, tomó la carta, la selló en una cartera de hule, se la amarró al pecho, hizo un viaje de cuatro días, y desembarcó de noche en las costas de Cuba en un bote sin cubierta; cómo fue que se internó en las montañas, y en tres semanas salió al otro lado de la isla, habiendo atravesado a pie un país hostil y entregado la carta a García, son cosas que no tengo deseo especial de narrar en detalle. Pero sí quiero que conste que Mac-Kinley, presidente de los Estados Unidos, puso una carta en manos de Rowan para que éste la entregara a García. Rowan tomó la carta y no preguntó: “¿Dónde está García?”*

*¡Loado sea Dios! He aquí un hombre cuya figura debe ser vaciada en imperecedero bronce y puesta su estatua en todos los colegios del país. No es la enseñanza de libros lo que los jóvenes necesitan ni la instrucción en esto o aquello, sino el endurecimiento de las vértebras, para que sean fieles a sus cargos, para que actúen con diligencia, para que hagan la cosa: “llevar el mensaje a García”.*

*El general García ya no existe; pero hay otros Garcías.*

*No hay hombre que haya tratado de administrar una empresa que requiera mucho personal que a veces no se haya quedado atónito al notar la imbecilidad del promedio de los hombres, la inhabilidad o la falta de voluntad de concentrar sus inteligencias en una cosa dada y hacerla.*

*La asistencia irregular, la desatención ridícula, la indiferencia vulgar y el trabajo mal hecho parecen ser la regla general. No hay hombre alguno que salga airoso de su empresa, a menos que, quieras que no quieras o por la fuerza, obligue o soborne a otros para que le ayuden, o a menos que tal vez Dios Todopoderoso, en su bondad, haga un milagro y le envíe al Ángel de la Luz para que le sirva de auxiliar.*

*Tú, lector, puedes hacer esta prueba. Te encuentras en estos momentos sentado en tu oficina. A tu alrededor tienes seis empleados. Llama a uno de ellos y pídele lo siguiente: “Tenga la bondad de buscar en la Enciclopedia y hágame un memorandum corto de la vida de Correggio”.*

*¿Crees tú que el empleado contesta: “Sí señor”, y se marcha a hacer lo que tú le dijiste?*

*Nada de eso. Te mirará de soslayo y te*

**Y esa incapacidad para obrar independientemente, esa estupidez moral, esa deformidad de la voluntad, esa falta de disposición para hacerse cargo de una cosa y realizarla, esas son las cosas que han pospuesto para lejos en lo futuro al socialismo puro**

hará una o más de las siguientes preguntas:

¿Quién era él?

¿En cuál enciclopedia?

¿Dónde está la enciclopedia?

¿Acaso fui empleado yo para hacer eso?

¿No querrá usted decir Bismarck?

¿Por qué no lo hace Carlos?

¿Murió?

¿Hay prisa para eso?

¿No sería mejor que yo le trajera el libro y usted mismo lo buscara?

¿Para qué quiere usted saberlo?

*Y me atrevería a apostar diez a uno a que después que hayas contestado el interrogatorio y explicado la manera de buscar la información que necesitas y por qué la necesitas, tu empleado se retira y obliga a otro compañero a que le ayude a encontrar a García, regresando poco después, diciéndote que no existe tal hombre. Desde luego puede darse el caso en que yo pierda la apuesta; pero según la ley de promedios no debo perder.*

*Ahora bien; si tú sabes lo que tienes entre manos, tú no debes molestarte en explicar a tu auxiliar que "Correggio" está indicado con "C" y no con "K", sino que, sonrientemente y de buen humor, le dirás: "Está bien; déjelo"; y dicho esto te levantarás y lo buscarás tú mismo.*

*Y esa incapacidad para obrar independientemente, esa estupidez moral, esa deformidad de la voluntad, esa falta de disposición para hacerse cargo de una cosa y realizarla, esas son las cosas que han pospuesto para lejos en lo futuro al socialismo puro. Si los hombres no actúan por sus propias iniciativas para sí mismos, ¿qué harán cuando el producto de sus esfuerzos sea para todos? La fuerza bruta parece necesaria y el temor a ser "rebajado" el sábado a la hora del cobro hace que muchos trabajadores o empleados conserven el trabajo o la colocación.*

*Anuncia procurando un taquígrafo y de diez solicitudes, nueve son de individuos que no tienen ortografía, y lo que es más: de individuos que no creen necesario tenerla. ¿Podrían esas personas escribirle una carta a García?*

*—Mire usted —me decía el gerente de una gran fábrica—, mire usted aquel tenedor de libros.*

*—Bien; ¿qué le pasa?*

*—Es un magnífico contable; mas si se le manda hacer una diligencia, tal vez la haga; pero puede darse el caso de que entre en cuatro salones de bebidas antes de llegar y cuando llegue a la calle Principal ya no se acuerde ni de lo que se le dijo.*

*¿Puede confiarse a ese hombre que lleve un mensaje a García?*

*Recientemente hemos estado oyendo conversaciones y expresiones de muchas simpatías hacia "los extranjeros naturalizados que son objeto de explotación en los talleres", así como hacia "el hombre sin hogar que anda errante en busca del trabajo honrado", y junto a esas expresiones con frecuencia empléanse palabras duras hacia los hombres que están en el Poder.*

*Nada se dice del patrono que se avejenta antes de tiempo, tratando en vano de inducir a los eternos disgustados y perezosos a que hagan un trabajo a conciencia; ni se dice nada del largo tiempo ni de la paciencia que ese patrono ha tenido buscando personal que no hace otra cosa sino "matar el tiempo" tan pronto como el patrono vira la espalda. En todo establecimiento y en toda fábrica se tiene constantemente en práctica el procedimiento de selección por eliminación. El patrono vese constantemente obligado a rebajar personal que ha demostrado su incompetencia en el fomento de sus intereses y a tomar otros empleados. No importa que los tiempos sean buenos; este procedimiento de selección sigue en todo tiempo, y la única diferencia es que cuando las cosas están mala y el trabajo escasea se hace la selección con más escrupulosidad; pero afuera y para siempre afuera tiene que ir el incompetente y el inservible. Por interés propio, el patrono tiene que quedarse con los mejores, con los que pueden llevar un mensaje a García.*

**Mis simpatías todas están con el hombre que al entregársele una carta para García tranquilamente toma la misiva, sin hacer preguntas idiotas y sin intención alguna de arrojarla a la primera alcantarilla que encuentre a su paso o de hacer cosa alguna que no sea entregarla al destinatario; ese hombre nunca queda sin trabajo ni tiene que declararse en huelga para que se le aumente el sueldo**

*Conozco a un individuo de aptitudes verdaderamente brillantes, pero sin la habilidad necesaria para manejar su propio negocio, y que, sin embargo, es completamente inútil para cualquier otro, debido a la insana sospecha que constantemente abriga de que su patrono le oprime o trata de oprimirle. Sin poder mandar, no tolera que se le mande. Si se le diera un mensaje para que lo llevara a García, probablemente su contestación sería: "Llévelo usted mismo".*

*Hoy este hombre anda errante por las calles en busca de trabajo, teniendo que sufrir la inclemencia del tiempo. Nadie que le conozca se atreve a darle trabajo, puesto que es la esencia misma del descontento. No entra por razones, y lo único que en él podría producir algún efecto sería un buen puntapié salido de la punta de una bota del número 9, de suela gruesa. Sé en verdad que un individuo tan deforme como ese moralmente no es menos digno de compasión que el físicamente inválido; pero en nuestra compasión derramemos también una lágrima por aquellos hombres que se encuentran al frente de grandes empresas, cuyas horas de trabajo no están limitadas por el sonido del pito y cuyos cabellos prematuramente encanecen en la lucha que sostienen contra la indiferencia zafia, contra la imbecilidad crasa y contra la ingratitud cruenta de los otros, quienes, a no ser por el espíritu emprendedor de éstos, andarían hambrientos y sin hogar.*

*Diríase que me he expresado con mucha dureza. Tal vez sí; pero cuando el mundo entero se ha entregado al descanso yo quiero expresar unas palabras de simpatía hacia el hombre que sale adelante, en su empresa, hacia el hombre que, aun a pesar de grandes inconvenientes, ha sabido dirigir los esfuerzos de otros hombres, y que después del triunfo resulta que nada ha ganado, nada más que su subsistencia.*

*También yo he cargado mi lata de comida al taller y he trabajado a jornal diario, y también he sido patrono y sé que puede decirse algo de ambos lados.*

*No hay excelencia en la pobreza "per se"; los harapos no sirven de recomendación. No todos los patronos son rapaces y tiranos; no todos los pobres son virtuosos.*

*Mis simpatías todas están con el hombre que hace su trabajo, cuando el patrono está presente como cuando se encuentra ausente. Y el hombre que al entregársele una carta para García tranquilamente toma la misiva, sin hacer preguntas idiotas y sin intención alguna de arrojarla a la primera alcantarilla que encuentre a su paso o de hacer cosa alguna que no sea entregarla al destinatario; ese hombre nunca queda sin trabajo ni tiene que declararse en huelga para que se le aumente el sueldo. La civilización busca ansiosa, insistentemente, a esa clase de hombres. Cualquier cosa que ese hombre pida la consigue. Se le necesita en toda ciudad, en todo pueblo, en toda villa, en toda oficina, tienda y fábrica y en todo taller. El mundo entero lo solicita a gritos; se necesita y se necesita con urgencia al hombre que pueda llevar un "mensaje a García >>.*

Para qué voy explicarle lo que opino de este artículo. Hay que verlo con ojos del tiempo en que se escribió, a finales del siglo XIX. El propio Hubbard cuenta las circunstancias en que lo escribió y lo publicó en un periódico local y su inesperada y sorprendente difusión posterior. Recojo a continuación su experiencia.

*<<La idea surgió de una pequeña discusión, cuando tomábamos el té, en la cual mi hijo Bert lanzó la observación de haber sido Rowan el verdadero héroe de la guerra de Cuba. Rowan salió solo y realizó su propósito, llevó el mensaje a García. Cual destello de luz vino a mi mente la idea. Es verdad, me dije. El muchacho tiene razón, héroe es aquél que cumple su cometido: que lleva el mensaje a García. Me levanté de la mesa y escribí UN MENSAJE A GARCÍA. Tan poca fue mi estimación de este artículo, que se publicó sin encabezamiento en la revista.*

*Se hizo el reparto y poco después comenzaron a llegar pedidos de una docena, cincuenta, con ejemplares adicionales del número de marzo de Phillistine, y cuando la American New Company, pidió mil ejemplares, pregunté a uno de mis empleados cuál era el artículo que había levantado tanto polvo cósmico. —Esto de García, me contestó.*

*Al día siguiente se recibió un telegrama de George S. Daniels, del Ferrocarril Central de New York, que decía así: "Comuníqueme precio*

**En mi laboratorio siempre he preferido la política de “dejar hacer” con la esperanza de que mis doctorandos y posdoctorandos fueran capaces de llevar “un mensaje a García”. Siempre viví con esperanza de que mis colaboradores se sintieran responsables, tuvieran iniciativa y sacaran adelante sus proyectos de investigación contra viento y marea**

*de cien mil ejemplares artículo Rowan, en forma de folleto. Anuncio Tren Expreso del Estado Imperial al respaldo. Diga cuándo puede hacerse entrega.”*

*Contesté cotizando precio y diciendo que podía entregarlo en dos años.*

*Nuestras facilidades eran pocas y cien mil ejemplares parecía una empresa magna. El resultado fue que le concedí permiso a Mr. Daniels para que reprodujera el artículo como quisiera. Lo hizo en forma de folletos en ediciones de medio millón cada una, y además, el artículo fue reproducido en más de doscientas revistas y periódicos. Ha sido traducido a todos los idiomas.*

*Cuando Mr. Daniel, se ocupaba de la distribución de un MENSAJE A GARCÍA el príncipe Hilarakoff, director de los Ferrocarriles de Rusia, se encontraba en este país. Era huésped de la Compañía Central del Ferrocarril Central de New York, y viajó por todo el país acompañado por Mr. Daniels. El príncipe vio el librito; le interesó; más por el hecho de que Mr. Daniels lo estaba distribuyendo en tan grandes cantidades que, probablemente, por cualquier otro motivo.*

*De todos modos, cuando el príncipe regresó a su país, hizo que se tradujera al ruso, y se entregara un ejemplar a todo empleado del Ferrocarril en Rusia. Tras éste vinieron otros países, y de Rusia pasó a Alemania, Francia, España, Turquía, India y China. Durante la guerra entre Rusia y el Japón, a todo soldado se entregó un ejemplar de UN MENSAJE A GARCÍA. Llegaron a la conclusión de que debía ser algo bueno y por consiguiente lo tradujeron al japonés.*

*Y por orden del Mikado se entregó un ejemplar a todo empleado, civil o militar, del gobierno japonés.*

*Más de cuarenta millones de ejemplares de UN MENSAJE A GARCÍA han sido impresos. Se dice que ésta es la circulación mayor en toda la historia que haya tenido un trabajo literario durante la vida del autor, gracias a una serie de accidentes afortunados>>.*

¿Son válidas las ideas del “Mensaje a García” en cualquier entorno laboral, sea público, o sea privado? Imagino que sí, aunque en general se cree que la gestión privada es más eficiente que la pública. Hace unos años, la emblemática Fundación Jiménez Díaz y estaba en bancarrota e iba a cerrar sus puertas. Un convenio con la Seguridad Social y su gestión privada la han colocado en el primer puesto en calidad asistencial de los hospitales madrileños, según opinión de los pacientes. ¿Quiere esto decir que lo público se gestiona peor? No; las generalizaciones son con frecuencia infundadas. Pero yo, como enfermo, he tenido recientemente una consulta médica en un hospital público, se me prescribieron unas pruebas diagnósticas que se realizaron en el plazo de varios meses, y la segunda consulta médica para ver los resultados se produjo a los seis meses de la primera. Obviamente, en mi condición de médico podía haber recurrido a mis amistades y, por “la puerta de atrás”, tan frecuentada en España, habría acelerado el proceso. Un día, estaba en la sala de espera de extracciones de sangre para analítica; la sala estaba abarrotada y había muchos pacientes de pie. Casualmente pasó por allí un médico que me conocía y me “forzó” a utilizar “la puerta de atrás”, que no me gusta. Fue inútil explicarle que yo estaba a gusto escribiendo en la sala de estar, que no tenía prisa y que no me importaba esperar, como todos los demás pacientes. Me arrastró a la sala de extracciones y me puso delante de una enfermera para que me extrajera sangre.

En mi laboratorio siempre he preferido la política de “dejar hacer” con la esperanza de que mis doctorandos y posdoctorandos fueran capaces de llevar “un mensaje a García”. Siempre viví con esperanza de que mis colaboradores se sintieran responsables, tuvieran iniciativa y sacaran adelante sus proyectos de investigación contra viento y marea. Cuando los 68 doctores que he tenido la fortuna de contribuir a su formación científica y universitaria, llegaban a mi laboratorio, con el proyecto de investigación les entregaba una copia del opúsculo de Elbert Hubbard, “Un mensaje a García”. Creo que, años después, a juzgar por la evolución de sus carreras profesionales, podría deducir quien leyó el opúsculo y llevó el mensaje a García y quién ni siquiera lo leyó o lo intentó.

# Colágeno hidrolizado para el tratamiento de la osteoartritis

## RESUMEN

La artrosis es una enfermedad degenerativa de la articulación que cursa con una progresiva destrucción del cartílago y el hueso subcondral, dolor, pérdida de movilidad y de calidad de vida. A corto plazo, el tratamiento sintomático de la artrosis persigue mitigar el dolor y mejorar la movilidad articular con medicaciones de acción sintomática rápida (paracetamol, AINES, analgésicos menores, opiáceos) y de acción sintomática lenta (SYMptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis, SY-SADOA: condroitín sulfato, glucosamina). A medio y largo plazo, el tratamiento de la enfermedad debería estar orientado a frenar el deterioro progresivo del cartílago articular y el hueso subcondral, el llamado efecto DMOAD (del inglés "Disease Modifying OsteoArthritis Drugs"), si bien lamentablemente todavía no disponemos de ningún fármaco DMOAD eficaz. En esta actualización analizamos la biodisponibilidad, el mecanismo de acción, la eficacia clínica y el perfil de seguridad del colágeno hidrolizado, un nutriente proteico muy asimilable cuya funcionalidad de salud estimula la regeneración del cartílago articular vía alimentaria, lo que le convierte en un agente terapéutico útil para la prevención y/o el tratamiento de la osteoartritis.

**Palabras clave:** osteoartritis, osteoartrosis, artrosis; colágeno hidrolizado

## INTRODUCCIÓN

La osteoartritis (OA, también conocida como artrosis, osteoartrosis, o enfermedad articular degenerativa) es una enfermedad reumática que cursa con dolor, pérdida de movilidad y una pérdida progresiva de la calidad de vida de los pacientes. Esta patología afecta tanto al cartílago como a otros componentes estructurales de la articulación como el hueso subcondral y los tejidos blandos, pudiendo

afectar a las articulaciones de la cadera, rodillas, manos, pies y columna vertebral, si bien es más frecuente su aparición en las tres primeras. Además, se suele asociar con bastante frecuencia a otras co-morbilidades (como la hipertensión arterial, dislipemia, enfermedad vascular periférica venosa, o diabetes mellitus tipo II, entre otras).

La OA es actualmente la enfermedad reumatológica más frecuente y la primera causa de dolor en la población europea. Con respecto a su prevalencia, se estima que a nivel mundial aproximadamente 300 millones de personas sufren OA, constituyendo ésta la principal causa de incapacidad laboral permanente y la tercera de incapacidad laboral temporal (GDB Collaborators, 2017). Según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente un 28% de la población mayor de 60 años padece OA, y entre los individuos que la padecen un 80% sufre algún grado de limitación de sus movimientos y hasta un 25% de ellos no es capaz de desarrollar sus actividades diarias con normalidad. Igualmente se estima que, debido al progresivo envejecimiento de la población, la OA constituirá la cuarta causa de discapacidad en el año 2020.

En España se estima que actualmente la OA (en rodilla, mano o columna vertebral) afecta a unos 7 millones de pacientes. El estudio EPISER encontró una prevalencia de artrosis sintomática de rodilla en mayores de 60 años de un 10,2%, siendo ésta 3 veces más alta en mujeres que en hombres; la prevalencia de artrosis de manos fue del 9,5% en mujeres y del 2,3% en hombres (Carmona *et al.*, 2001). Con respecto a su impacto socio-sanitario, el estudio ArtRoCad sobre la utilización de recursos sanitarios y la repercusión socioeconómica de esta patología, muestra que el coste medio anual en España de la artrosis de

La OA es actualmente la enfermedad reumatológica más frecuente y la primera causa de dolor en la población europea

**LUIS GANDÍA**  
Instituto Teófilo Hernando.  
Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

La OA se considera actualmente una enfermedad compleja en cuya patogenia intervienen diversos factores

rodilla y cadera por paciente asciende a unos 1.500 euros, con lo que los costes directos totales de la artrosis en España eran de alrededor de 4.738 millones de euros en un año (centrándonos únicamente en la OA de rodilla y cadera), lo que equivale al 0,5% del PIB (Batlle-Gualda et al., 2006). Adicionalmente, debemos considerar que el progresivo deterioro del cartílago articular y, en fases más avanzadas, también del hueso subcondral que acontecen en la OA, conducen irremediablemente a la implantación de una prótesis de rodilla o cadera, por lo que debido al progresivo envejecimiento de la población el número de artroplastias en pacientes de artrosis continuará creciendo en años venideros, con su consiguiente impacto económico. Pero con ser esta cifra elevada, el impacto sanitario y social va más allá pues la OA es la causa más frecuente de discapacidad funcional del aparato locomotor y ocasiona hasta un 50% de las incapacidades totales en España.

#### FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOARTROSIS

La OA se considera actualmente una enfermedad compleja en cuya patogenia intervienen diversos factores entre los que cabe destacar la **edad** (la frecuencia de OA aumenta con la edad, siendo más frecuente en personas mayores de 65 años), el **sexo** (si bien la OA afecta a tanto a hombres como a mujeres, resulta curioso que hasta los 50 años, la prevalencia de OA en la mayoría de articulaciones es más común en hombres, mientras que a partir de esta edad la relación hombre-mujer se invierte, siendo las mujeres el principal grupo de riesgo en la OA de rodilla y de manos), la **obesidad** (diversos estudios indican que la obesidad incrementa el riesgo de OA en la rodilla), la **fuerza muscular** (la debilidad muscular del cuádriceps puede favorecer el desarrollo de OA a nivel de la rodilla), los **microtraumatismos de repetición** (p.ej. en deportistas, un historial de lesiones en la rodilla o la cadera aumenta el riesgo de que se desarrolle OA en dichas articulaciones) y la **genética** (p.ej. un defecto hereditario en genes responsables del colágeno favorece la formación de un cartílago defectuoso que se deteriora con mayor rapidez) (Wieland et al., 2005).

En este contexto de complejidad emerge un concepto muy claro: el deterioro del cartílago articular constituye el eje central de la enfermedad. Por ello, un importante objetivo de la terapéutica va a ser intentar frenar la progresión de esta lesión del cartílago y el consecuente deterioro articular.

#### Cartílago articular y colágeno

El cartílago hialino que recubre las superficies articulares, como otros tejidos conjuntivos, está formado por células llamadas condrocitos (que suponen tan solo un 5-10% del volumen total del cartílago) y la matriz extracelular, que será la encargada de proporcionar al cartílago una serie de propiedades funcionales, entre las que cabe destacar su rigidez, durabilidad, o su capacidad para distribuir cargas. La principal función de los condrocitos va a ser producir y secretar las macromoléculas que forman parte de la matriz extracelular para mantener a ésta en un estado funcional normal (Muir, 1995).

El componente principal (60-70%) de la matriz extracelular es el agua, junto a una serie de macromoléculas entre las que encontramos los colágenos (que constituyen alrededor del 40% de los componentes orgánicos de la matriz cartilaginosa, estando constituido principalmente por fibras que se disponen como una red laxa en toda la matriz del cartílago hialino), glucosaminoglicanos (principalmente ácido hialurónico), proteoglicanos (mayoritariamente el agregano, que contiene condroitín- y queratán-sulfato) y otras proteínas (Krishnan & Grodzinsky, 2018). El alto contenido en agua unida a los grupos negativos de los glucosaminoglicanos actúa como un muelle biomecánico que absorbe los choques, lo que resulta de gran importancia funcional, particularmente en los cartílagos articulares.

El colágeno es una proteína exclusivamente presente en especies animales y la más abundante del cuerpo humano (alrededor del 30% del peso proteico total), encontrándose en una alta concentración en prácticamente todos los órganos y tejidos del organismo. Es de destacar la importancia que éste tiene a nivel del sistema locomotor, tanto en los elementos que forman las articulaciones (cartílagos, ligamentos tendones y huesos), como en los

Un importante objetivo de la terapéutica va a ser intentar frenar la progresión de esta lesión del cartílago y el consecuente deterioro articular

Las moléculas de colágeno se caracterizan por su alto contenido en los aminoácidos glicina, prolina e hidroxiprolina

elementos de protección de éstas (piel y fascias articulares). Particularmente, en el caso del cartílago articular el colágeno puede llegar a suponer hasta el 50% del peso seco de éste. El colágeno muestra una estructura característica en la que se identifica una unidad básica conocida como “monómeros de colágeno” (o tropocolágeno), que se forma a partir de un precursor intracelular llamado procolágeno. Estos monómeros de colágeno están formados por tres hélices polipeptídicas de unos 1000 aminoácidos cada una, que se enrollan entre sí formando una superhélice de gran resistencia, de forma similar a como se enrollan las cuerdas o los cables de acero para formar un cable más resistente.

Con respecto a su composición química, las moléculas de colágeno se caracterizan por su alto contenido en los aminoácidos (AA) glicina (Gly ~23%), prolina (Pro ~13%) e hidroxiprolina (Hyp ~12%), que entre los tres suponen casi el 50%. Las formas hidroxiladas de prolina y lisina, son AA exclusivamente presentes en el colágeno y confieren estabilidad a la estructura helicoidal.

Se han descrito hasta 26 tipos de colágenos genéticamente distintos, pero con la misma composición en AA, pudiendo clasificarse éstos en “fibrilares”, los más abundantes (tipo I, II, III, V y XI) y “no fibrilares”, que forman láminas en vez de fibrillas. El colágeno tipo I constituye más del 90% del colágeno presente en el organismo y se localiza en muchos tejidos conectivos (entre otros, la piel, los huesos, los tendones y los ligamentos). El colágeno el tipo II es el principal a nivel del cartílago articular (Eyre *et al.*, 2006; Mayne, 1989).

#### **Cartílago articular y osteoartritis**

Aunque la mayoría de los investigadores consideran a la OA como una enfermedad del cartílago al ser éste el principal elemento de las articulaciones que se ve afectado, no debemos olvidar que esta patología afecta también al hueso subcondral y, secundariamente a otros componentes estructurales de la articulación como la membrana sinovial, la capsula articular, los ligamentos, e incluso a los músculos implicados en el movimiento de la articulación afectada (Poole, 2012).

Una de las primeras alteraciones que sufre el cartílago articular es la alteración de su matriz extracelular

La pérdida o daño progresivo del cartílago que acontece en la OA tiene lugar en varias fases consecutivas, a saber: (1) una de las primeras alteraciones que sufre el cartílago articular es la alteración de su matriz extracelular, especialmente en la zona que rodea a los condrocitos, conocida como matriz pericelular (Guilak *et al.*, 2018); (2) ante esta alteración los condrocitos reaccionan aumentando la síntesis de colágeno y proteoglicanos para intentar reparar la matriz extracelular; y (3) si esta reparación fracasa o es incompleta, se producirá un daño progresivo y la degeneración del cartílago articular.

Con respecto a ese primer paso en el desarrollo de la OA en el que se producen alteraciones en la matriz extracelular cabe destacar que en ésta se produce un incremento en la cantidad de agua junto con un aumento en la avidez con la que el tejido retiene agua, a pesar de la reducción de los proteoglicanos, lo que se atribuye a una rotura de la red de colágeno y la consiguiente exposición de los proteoglicanos captadores de agua (Guilak *et al.*, 2018).

Otro aspecto que no habría que ignorar es el papel “negativo” que los condrocitos juegan en la degradación del cartílago en la OA mediante la producción de metaloproteasas, radicales libres y citoquinas pro-inflamatorias en respuesta a estímulos mecánicos o bioquímicos, y la implicación de estos mediadores no solo en la degradación de la matriz extracelular sino también en las lesiones que se van a producir a nivel del tejido sinovial y del hueso subcondral (Lee *et al.*, 2013; Mathy-Hartert *et al.*, 2008).

#### **COLÁGENO HIDROLIZADO**

El colágeno hidrolizado (CH) es la forma más asimilable de proteína de colágeno, es decir, que aporta los aminoácidos y péptidos específicos de esta proteína en forma biodisponible. Se obtiene a partir de distintos tejidos, tales como piel, huesos, cartílago, espinas o escamas, de distintos animales, como porcino, vacuno, pollo, pescado, etc. Se comercializa en forma de cápsulas o en forma de polvo soluble en agua o alimentos líquidos (agua, leche, zumos, yogures...). Es preferible la presentación en polvo porque nos permite reunir

la dosis eficaz más fácilmente e ingerirla en una sola toma con comodidad.

Su uso como suplemento alimenticio está cada vez más extendido, ya que, además de su valor nutricional, crece el número de estudios que respaldan su funcionalidad de salud como regenerador tisular vía oral, ya que su toma continuada ayuda a aumentar la síntesis de componentes de la matriz extracelular y favorece la producción de colágeno en tejidos del aparato locomotor y dermis, siendo útil para la prevención y tratamiento de la OA y osteoporosis, así como para mejorar el aspecto de la piel, acelerar la curación de heridas, quemaduras y úlceras por presión, y fortalecer las uñas y el cabello.

En la última década, datos obtenidos en distintos estudios realizados en modelos animales y en ensayos clínicos en humanos indican que el CH puede tener, además, otros efectos beneficiosos como antioxidante, antiinflamatorio, antitumoral, antihipertensivo, hipoglucemiante, hipolipemiante y antiarterioesclerótico (Song & Li, 2017).

El uso con fines terapéuticos del colágeno parcialmente hidrolizado obtenido de fuentes animales (gelatina) se remonta al año 1175, cuando se demostró que la ingestión de gelatina reducía el dolor y mejoraba la función

articular (Moskowitz, 2000). La importancia clínica de estos efectos beneficiosos ha sido demostrada mediante diversos ensayos clínicos controlados realizados desde la década de los 80 y basados en la hipótesis de que la ingesta de un CH de calidad y presentación adecuadas estimula y facilita la síntesis de la matriz extracelular del cartílago y otros tejidos cuya estructura está conformada por colágeno, con efectos beneficiosos perceptibles y estadísticamente significativos.

#### Propiedades físico-químicas

En el proceso que se sigue para convertir al colágeno nativo (Peso Molecular [PM] de 300 kDa, absorción <1%) en un nutriente proteico asimilable por el organismo se distinguen dos pasos (Figura 1): (1º) gelatinización o separación de las 3 cadenas polipeptídicas de la hélice de tropocolágeno, mediante cocción o tratamiento con ácidos o álcalis (con lo que se obtienen productos de PM de 100-150 kDa, absorción < 10%) (2º) hidrólisis enzimática o fragmentación de las cadenas polipeptídicas en péptidos de tamaño reducido (PM < 6 kDa) que, tras su ingesta y digestión, pueden atravesar la barrera intestinal (absorción > 95%) y alcanzar los tejidos vía sanguínea. Es la etapa de hidrólisis lo hace del CH un nutriente proteico altamente biodisponible.

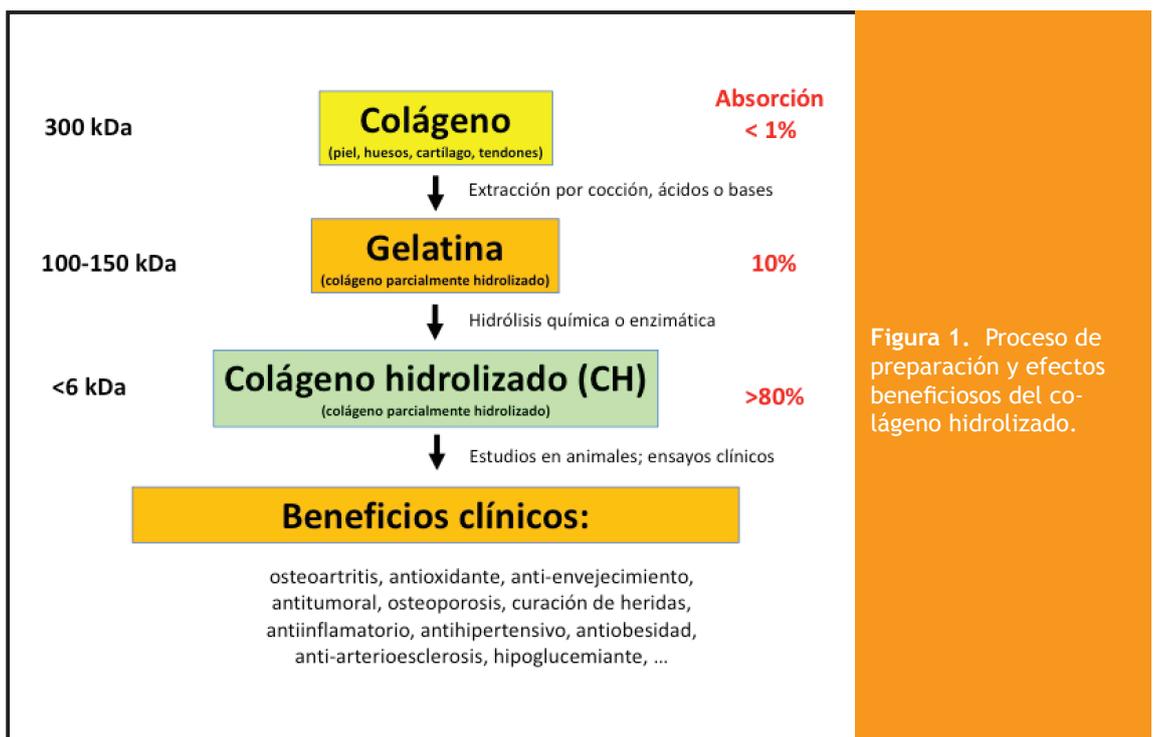


Figura 1. Proceso de preparación y efectos beneficiosos del colágeno hidrolizado.

El CH puede tener, además, otros efectos beneficiosos como antioxidante, antiinflamatorio, antitumoral, antihipertensivo, hipoglucemiante, hipolipemiante y antiarterioesclerótico

Es la etapa de hidrólisis lo hace del CH un nutriente proteico altamente biodisponible

La composición de determinados CH, es básicamente la misma de la proteína de colágeno de la que procede

Desde el punto de vista químico, cuando analizamos la composición de determinados CH, nos encontramos con que es básicamente la misma de la proteína de colágeno de la que procede. A su vez, cabe destacar que la composición del colágeno mantiene siempre el mismo patrón, independientemente de su

procedencia, esto es la repetición del triplete Gly-X-Y, en donde X suele ser Pro e Y, Hyp. Por ello, tanto la proteína de colágeno como el CH derivado de la misma tiene siempre los mismos 18 AA y en proporciones muy similares independientemente del tipo, tejido y especie animal de procedencia (ver tabla 1).

Tabla 1. Aminograma típico de la proteína de colágeno

Aminoácido	Proporción (%)
Glicina	21,3
Hidroxiprolina	12,4
Prolina	12,0
Alanina	8,9
Arginina	8,8
Ac. glutámico /glutamina	11,1
Lisina	3,5
Ac. aspártico /asparagina	5,7
Leucina	3,0
Serina	2,5
Fenilalanina	3,3
Treonina	2,0
Valina	1,9
Isoleucina	1,3
Hidroxilisina	1,2
Metionina	0,9
Histidina	0,8
Tirosina	0,5

### Propiedades nutricionales

Tradicionalmente, la proteína de colágeno ha sido poco valorada desde el punto de vista nutricional por su bajo contenido en AA esenciales (16% aprox.). Sin embargo, lo que marca la diferencia con otras proteínas con mayor proporción de AA esenciales es que, al contrario de éstas, la proteína de colágeno posee funcionalidad en salud, es decir, una serie de efectos beneficiosos que trascienden a su mero valor nutricional. Esto se debe a que sólo la ingesta de colágeno asimilable, siguiendo determinadas pautas, es capaz de adquirir, a nivel celular, el significado biológico necesario para desencadenar un incremento en la síntesis de matriz celular con efectos beneficiosos perceptibles (Koyama, 2016).

Por otro lado, el CH posee una elevada proporción de AA esenciales "condicionales" (casi 70%. entre arginina, glutamina, tirosina,

glicina, prolina, hidroxiprolina, hidroxilisina y serina), que son aquellos que, aunque el organismo es capaz de sintetizarlos a partir de otros, en determinadas circunstancias de salud (líneas celulares envejecidas o sometidas a estrés) no es capaz de producir la cantidad necesaria para alcanzar un estado más saludable y debe obtenerlos a través de la alimentación al igual que los tradicionales AA esenciales.

### Biodisponibilidad

En general, los estudios de biodisponibilidad realizados hasta la fecha con CH son de dos tipos: por un lado, se encuentran aquellos estudios que miden la concentración en sangre de péptidos y AA derivados de la ingesta de CH y, por otro lado, aquellos que utilizan CH marcado radiactivamente para seguir su curso y distribución por el organismo.

La proteína de colágeno posee una serie de efectos beneficiosos que trascienden a su mero valor nutricional

Entre el primer grupo de estudios cabe destacar el realizado en humanos por Iwai *et al.* (2005) en el que se cuantificaron los niveles plasmáticos de péptidos de colágeno tras la administración por vía oral de hidrolizados de gelatina. En este estudio, realizado en voluntarios sanos, se administraron hidrolizados de gelatina (9,4-23 g) obtenidos de piel porcina, patas de pollo y cartílago. Después de la administración oral de los CH los niveles plasmáticos de hidroxiprolina aumentaron significativamente con respecto a los valores basales, alcanzándose los máximos niveles plasmáticos (20-60 nmol/mL) al cabo de tan solo 1-2 horas tras la administración de los preparados de CH (Iwai *et al.*, 2005).

En un estudio similar se identificaron mediante técnicas cromatográficas (LC-MS/MS) diversos péptidos conteniendo hidroxiprolina (Hyp) en sangre humana, tras la administración por vía oral de hidrolizados de gelatina (dosis de 385 mg/Kg). Los datos obtenidos en este estudio mostraron que el dipéptido Pro-Hyp es el principal constituyente de los péptidos de colágeno derivados de la ingestión de CH (con una Cmax de  $60,65 \pm 5,74$  nmol/mL). También se identificaron, como componentes menores, otros 8 péptidos de HyP-Gly, Ser-Hyp-Gly, Ala-Hyp, Phe-Hyp, Leu-Hyp, Ile-Hyp, Gly-Pro-Hyp, y Pro-Hyp-Gly (con Cmax en el rango de 23,84 a 0,67 nmol/mL) (Ichikawa *et al.*, 2010).

En un estudio reciente, Yazaki *et al.* (2017) han analizado la concentración de distintos péptidos derivados del colágeno en plasma humano tras la administración de dos preparados de CH (a dosis de 300 mg/Kg) obtenidos de piel porcina mediante hidrólisis enzimática. Se encontraron hasta 17 tipos de péptidos derivados de colágeno transitoriamente, siendo particularmente llamativo el incremento en los niveles del tripéptido Gly-Pro-Hyp. Se observaron resultados similares utilizando un modelo de ratón en el que también se midieron los niveles de péptidos a nivel de la piel, encontrándose en este caso un mayor incremento de Pro-Hyp a nivel de la piel del ratón, si bien éste parece provenir de la hidrólisis del péptido Gly-Pro-Hyp. Estos resultados indican que es posible alcanzar niveles significativos de péptidos funcionales a nivel tisular tras la

administración de nutracéuticos conteniendo colágeno hidrolizado (Yazaki *et al.*, 2017).

Con respecto al segundo grupo de estudios realizados con CH, Oesser *et al.* (1999) caracterizaron el grado de absorción a nivel intestinal y la posterior distribución tisular de un hidrolizado de gelatina administrado por vía oral. En este estudio desarrollado en ratones, se administró el hidrolizado de gelatina marcado con  $^{14}\text{C}$  (en el grupo control se administró  $^{14}\text{C}$ -prolina junto a gelatina no marcada, con fines comparativos) y se midieron los niveles de radiactividad tras el sacrificio del animal a distintos tiempos tras su administración (3, 6, 12, 24, 48, 96 y 192 horas) en muestras de sangre y en distintos tejidos (cartílago, piel, hígado, riñón, musculo esquelético y bazo).

Los resultados de este estudio mostraron que tras la administración oral del hidrolizado de gelatina ( $^{14}\text{C}$ -gelatina) se produjo un rápido incremento de los niveles de radiactividad en plasma, alcanzándose sus máximos niveles al cabo de 6 horas después de la administración. Tras este pico, la radiactividad en plasma disminuyó rápidamente, desapareciendo hasta un 85% de la radiactividad en las primeras 24 horas post-administración. La radiactividad en tejidos como por ejemplo la piel alcanzó sus máximos niveles al cabo de unas 12 horas después de la administración oral, permaneciendo estos niveles elevados durante tiempos superiores a las 96 horas (al final del periodo de observación de 192 horas todavía se detectaba un 58% de los valores máximos de radiactividad). No se encontraron diferencias significativas en los niveles tisulares de radiactividad entre los animales que recibieron  $^{14}\text{C}$ -gelatina o  $^{14}\text{C}$ -prolina excepto a nivel del cartílago, donde se apreciaron marcadas diferencias entre ambos grupos experimentales. Así, a las 12 horas tras la administración, los niveles de radiactividad en el cartílago fueron significativamente mayores ( $p < 0,05$ ) en los ratones que habían recibido  $^{14}\text{C}$ -gelatina, en comparación con los animales controles. Los máximos niveles de radiactividad se alcanzaron en el grupo experimental a las 48 horas post-administración. A las 96 horas, los niveles de radiactividad a nivel del cartílago todavía presentaban niveles unas 2,6 veces superiores a los observados en el grupo control. Los

Es posible alcanzar niveles significativos de péptidos funcionales a nivel tisular tras la administración de nutracéuticos conteniendo colágeno hidrolizado

**Los distintos estudios de biodisponibilidad realizados con la ingesta de CH demuestran que éstos presentan una buena absorción, así como una buena biodisponibilidad**

autores de este estudio concluyen que tras la administración oral de CH éste presenta una buena absorción intestinal (95% a las 12 h de la ingesta) y una acumulación preferentemente a nivel del cartílago articular (Oesser *et al.*, 1999).

Un estudio posterior realizado en ratas con un CH de bajo peso molecular (LMW-CH) marcado con [<sup>14</sup>C]-Pro o con Gly-[<sup>14</sup>C]-Pro-Hyp (para el seguimiento específico de este tripéptido, principal componente del LMW-CH) se observó un rápido incremento de los niveles sanguíneos de radiactividad tras la administración oral del LMW-CH. El tripéptido Gly-Pro-Hyp permanecía en el plasma y acumulado en tejidos como el riñón, el hueso y la piel por periodos de hasta 14 días después de la administración (Watanabe-Kamiyama *et al.*, 2010).

En otro estudio realizado en ratas se caracterizó la distribución del dipéptido Pro-Hyp a nivel de piel y de articulaciones tras su administración oral. Para ello se administró [<sup>14</sup>C]-Pro-Hyp y se realizó una autorradiografía de cuerpo entero del animal al cabo de 30 minutos tras la administración, observándose que la radiactividad mostraba una amplia distribución en tejidos como la piel y el cartílago articular, alcanzándose los máximos niveles de radiactividad a nivel de las paredes gástricas e intestinales. Es de destacar la presencia de radiactividad a nivel de aquellos tipos celulares capaces de responder al incremento de los niveles de Pro-Hyp, tales como los fibroblastos de la piel, las células sinoviales, los condrocitos, los osteoblastos y los osteoclastos. Mediante cromatografía en capa fina se pudo determinar que, tanto a nivel del cartílago como a nivel de piel y médula ósea, la radiactividad correspondía parcialmente a la presencia de dos péptidos derivados de Pro (56%) y al dipéptido Pro-Hyp intacto (5%). El análisis de los niveles plasmáticos de los distintos péptidos a los 3 y 30 minutos post-administración indicó que la mayor parte del dipéptido Pro-Hyp absorbido es modificado en su residuo de Pro por un efecto de primer paso sin hidrólisis del enlace peptídico (Kawaguchi *et al.*, 2012). Podemos por tanto concluir que los distintos estudios de biodisponibilidad realizados con la ingesta de CH demuestran que el és-

tos presentan una buena absorción, así como una buena biodisponibilidad (Ichikawa *et al.*, 2010; Iwai *et al.*, 2005; Kawaguchi *et al.*, 2012; Oesser *et al.*, 1999; Watanabe-Kamiyama *et al.*, 2010; Yazaki *et al.*, 2017).

Por último, cabe citar un estudio realizado con un modelo dinámico del aparato digestivo humano (TIM-1). A las 6h de la ingesta, la absorción ya es superior al 80% y se produce en su mayoría en el yeyuno, indicando que el CH también presenta buena digestibilidad (Zeijdner, 2002).

#### **Mecanismo de acción**

Diversos estudios, tanto *in vitro*, *in vivo* como clínicos han demostrado que la ingesta de CH es capaz de estimular la regeneración de colágeno tisular y de la matriz extracelular del cartílago. Así, por ejemplo, en 2003, Oesser y Seifert publicaron los resultados de un estudio en el que se estudió el efecto de un CH sobre el metabolismo de condrocitos maduros de bovino en cultivo primario, valorándose el efecto de éste sobre la síntesis y secreción de colágeno tipo II, cuantificándose estos efectos mediante técnicas de ELISA y de detección inmunocitoquímica. En un subgrupo de experimentos se valoró la captación de [<sup>14</sup>C]-prolina en condrocitos estimulados con CH.

Los resultados obtenidos en este estudio mostraron que la exposición de los condrocitos bovinos al CH produjo un incremento dosis-dependiente de la secreción de colágeno tipo II, efectos que no se observaron cuando los condrocitos fueron incubados en presencia de colágeno nativo o en presencia de un hidrolizado de otras proteínas sin colágeno. Los estudios inmunocitoquímicos mostraron igualmente un depósito de fibras de colágeno a nivel pericelular cuando los condrocitos se estimularon con CH, que no se producía cuando los condrocitos se incubaban en presencia de colágeno no hidrolizado. Finalmente, también se observó una acumulación de [<sup>14</sup>C]-prolina en los condrocitos y en la matriz extracelular cuando los condrocitos fueron estimulados con CH. Los autores de este estudio concluyen que estos datos claramente muestran que el CH estimula la producción de colágeno tipo II por los condrocitos bovinos, lo que podría tener utilidad terapéutica para

**La ingesta de CH es capaz de estimular la regeneración de colágeno tisular y de la matriz extracelular del cartílago.**

## La administración oral de péptidos de colágeno tiene un potencial efecto condroprotector en la OA, mediado por la inhibición de la expresión de MMP-13 y de la degradación del colágeno tipo II

favorecer el recambio del colágeno en el cartílago y reducir las alteraciones degenerativas de la matriz extracelular (Oesser & Seifert, 2003). En otro estudio realizado por estos mismos autores con cultivos de condrocitos humanos, se describe que el tratamiento con CH también produce un incremento significativo de los niveles de proteoglicanos ( $p < 0,05$ ) (Oesser *et al.*, 2006).

El estudio publicado en 2009 por Nakatani *et al.* fue desarrollado con el objetivo de examinar el posible efecto condroprotector de un CH, y del dipéptido Pro-Hyp en un modelo de degeneración del cartílago articular en ratón. Una parte de este estudio se realizó in vivo con ratones a los que administraron dietas con un exceso de fósforo, lo que origina una pérdida de condrocitos y una reducción del espesor del cartílago articular con alteraciones en el hueso subcondral, valorándose mediante examen microscópico los efectos de la administración de CH y Pro-Hyp sobre el cartílago articular. Por otro lado, se valoraron in vitro los efectos de estos dos productos sobre los contenidos titulares de aminoácidos y glucosaminoglicanos, así como la proliferación, diferenciación y mineralización de los condrocitos. Los resultados obtenidos mostraron que el tratamiento de los ratones con CH y Pro-Hyp previene la pérdida de condrocitos y el adelgazamiento del cartílago articular inducidos por la administración de fósforo a los animales. En el estudio in vitro se observó que la incubación con CH y con Pro-Hyp no afectó a la proliferación de los condrocitos, pero inhibió su diferenciación y mineralización. Adicionalmente, la incubación con estos dos productos produjo un incremento de 2-3 de los niveles de glucosaminoglicanos en la matriz extracelular, así como un incremento de unas 2 veces en los niveles de ARNm que codifica la expresión del agregano. Estos resultados indican que el CH, y el dipéptido Pro-Hyp derivado de éste, resultan eficaces para mejorar el estado del cartílago articular (Nakatani *et al.*, 2009).

En un estudio similar desarrollado por Ohara *et al.* (2010), la administración de Pro-Hyp produjo una estimulación de la producción de ácido hialurónico in vitro en un cultivo de células sinoviales. Igualmente, en un modelo

in vivo en cobayas, se detectó este dipéptido en muestras de sangre obtenidas tras la administración por vía oral de CH. En este estudio también se describe un incremento de la cantidad de proteoglicanos presentes en las epífisis, así como una reducción de los daños morfológicos en el cartílago de la rodilla en un modelo de OA en cobayas tras la administración del CH (Ohara *et al.*, 2010b). Estos mismos autores demostraron que el dipéptido Pro-Hyp que se detecta en sangre tras la administración oral de CH es capaz de inducir también la proliferación de fibroblastos en cultivo, así como la síntesis de ácido hialurónico por éstos (Ohara *et al.*, 2010a).

El posible efecto condroprotector de los péptidos derivados de colágeno se ha caracterizado recientemente en un modelo experimental de OA en ratas. En este estudio se indujo una OA quirúrgica en los animales y se administraron por vía oral péptidos derivados de colágeno (12% de contenido en la dieta) durante un periodo de 8 semanas. Los datos obtenidos mostraron que la administración de los péptidos derivados de colágeno redujo la lesión histológica en los animales tratados y se produjo una reducción de los niveles del biomarcador CTX-II (indicador de la degradación del colágeno tipo II), un aumento en la cantidad de colágeno de tipo II y una reducción del número de condrocitos positivos a MMP-13 (indicador de degradación enzimática del colágeno tipo II). A la vista de estos resultados, los autores de este estudio concluyeron que la administración oral de péptidos de colágeno tiene un potencial efecto condroprotector en la OA, mediado por la inhibición de la expresión de MMP-13 y de la degradación del colágeno tipo II (Isaka *et al.*, 2017).

Otro estudio reciente realizado en un modelo de OA post-traumática en ratones ha demostrado que tras la administración de un CH se produjo un incremento significativo de los niveles de Hyp en el suero de los animales y se observaron efectos condroprotectores en las articulaciones de la rodilla lesionada, produciéndose un aumento dosis-dependiente del número de condrocitos y de los proteoglicanos en la matriz del cartílago, a las 3 y 12 semanas tras la administración del CH, lo que parece correlacionarse con un efecto an-

## El tratamiento con CH también produce un incremento significativo de los niveles de proteoglicanos

**A nivel óseo, dérmico y tendinoso el CH ocasiona un incremento en la síntesis de colágeno y restantes componentes de la matriz extracelular con efectos beneficiosos perceptibles**

tiapóptótico y una reducción de la proteína MMP13. Igualmente se observó una reducción del ARNm para el factor de necrosis tumoral (TNF), lo que sugiere que el CH estaría ejerciendo también un efecto antiinflamatorio (Dar *et al.*, 2017).

En 2013, Schadow *et al.* evaluaron por primera vez si distintas preparaciones de CH de origen bovino eran capaces de modular el metabolismo del colágeno y de los proteoglicanos utilizando explantes de cartílago humano obtenidos de pacientes con OA de rodilla, determinando la presencia de distintos oligopéptidos relacionados con el colágeno. Se evaluó la síntesis de colágeno por los explantes mediante un método de radiomarcage, tras el tratamiento de éstos con distintos CH (a concentraciones de 0-10 mg/mL), así como los niveles de proteoglicanos y colágeno tipo II. También se determinó la viabilidad celular en los cultivos de explantes. Los datos obtenidos en este estudio mostraron que ninguno de los tres preparados de CH utilizados fueron capaces de estimular la biosíntesis de colágeno (Schadow *et al.*, 2013). Estos datos sirven para destacar la importancia de que los preparados de CH utilizados para determinar su actividad en estudios *in vitro*, tanto en cultivos de condrocitos como en explantes de cartílago, deberían tener idéntica, o muy similar composición y PM, a la de los derivados de CH tras su ingesta y digestión (dializado), que es lo que realmente llega vía sanguínea a los tejidos tras la administración oral de estos preparados. Este mismo grupo de investigadores ha publicado recientemente un estudio similar en el que se han caracterizado desde un punto de vista bioquímico y farmacológico tres CH de origen porcino (un preparado) y de peces (dos preparados). Los preparados se acondicionaron, al igual que en el estudio anterior, sometiéndolos a distintos lavados con agua y diferentes disolventes orgánicos, y posterior recristalizado. Ninguno de ellos dio resultado. (Schadow *et al.*, 2017).

El impacto de la ingesta de CH en el metabolismo del cartílago demostrado por los estudios *in vitro* (Nakatani *et al.*, 2009; Oesser *et al.*, 2006; Oesser & Seifert, 2003; Ohara *et al.*, 2010a; Ohara *et al.*, 2010b) e *in vivo* (Dar *et al.*, 2017; Isaka *et al.*, 2017; Nakatani *et al.*,

2009) también se reproduce en estudios realizados a nivel óseo, dérmico y tendinoso, donde, de nuevo, el CH ocasiona un incremento en la síntesis de colágeno y restantes componentes de la matriz extracelular con efectos beneficiosos perceptibles sobre los correspondientes tejidos (Daneault *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2014; Matsuda *et al.*, 2006; Zague, 2008; Zague *et al.*, 2011; Zague *et al.*, 2018).

La razón por la cual el CH, a partir de determinada concentración, induce a condrocitos, fibroblastos y osteoblastos a incrementar la síntesis de matriz extracelular ha sido atribuida en algunos estudios al especial significado biológico que para estas células tiene la presencia de los péptidos de colágeno derivados de la ingesta de CH. Así, parece ser que un ambiente de péptidos y AA específicos del colágeno es interpretado por las células que elaboran matriz extracelular como una señal de alerta de que se pudiera estar produciendo una destrucción de tejido, lo cual les induce, a la vez que facilita, a incrementar la síntesis de colágeno endógeno y de los restantes componentes de la matriz extracelular, en un intento de desplazar el equilibrio formación/resorción (turnover) de los tejidos hacia una mayor actividad de formación (Koyama, 2016). Este mecanismo de alerta/estímulo, que es la base de los efectos beneficiosos de la toma continuada de CH, es especialmente evidente para el dipéptido Pro-Hyp, mayoritario en sangre tras la ingesta de CH según muestran los estudios de biodisponibilidad (Ichikawa *et al.*, 2010) y, a la vez, presente en la orina como resultado de la degradación de colágeno endógeno (Nakatani *et al.*, 2009; Ohara *et al.*, 2010a; Ohara *et al.*, 2010b; Shigemura *et al.*, 2009).

En concordancia con los estudios *in vitro* que revelan que este mecanismo es dosis-dependiente (Oesser & Seifert, 2003), como se comenta en el siguiente apartado, a nivel clínico, los estudios sobre artrosis y dolor articular establecen, mayoritariamente, en 10 g la dosis diaria óptima de CH para percibir efectos beneficiosos en un plazo de tiempo entre 3 y 6 meses. Esto indica que posiblemente son unos 10 g/día la ingesta de CH que mejor garantiza el reunir a nivel tisular la concentra-

**Posiblemente son 10 g/día la ingesta de CH que mejor garantiza el reunir a nivel tisular la concentración necesaria de péptidos y AA de colágeno para constituir la señal biológica que potencia la síntesis de matriz extracelular.**

ción necesaria de péptidos y AA de colágeno para constituir la señal biológica que potencia la síntesis de matriz extracelular.

### Eficacia clínica del CH en pacientes con Osteoartritis

Los beneficios clínicos de la administración de complementos nutricionales con CH se evaluaron inicialmente en varios estudios clínicos abiertos (Tabla 2) (Bello & Oesser, 2006). En el primero de estos estudios, cuyos resultados se publicaron en 1979, se mostraron los efectos del CH en pacientes con OA de rodilla, con

lesiones a nivel tibial, femoral y retropatelar. Los pacientes fueron tratados con 5-7 g de CH administrado por vía oral, durante un periodo de 1-6 meses. En el estudio, en el que no se aplican métodos estadísticos, se recogen datos de un total de 56 pacientes de los cuales 10 (24%) describieron resultados muy satisfactorios (5 pacientes refirieron una desaparición completa del dolor y otros cinco una mejoría en su estado general); 18 pacientes (44%) refirieron una notable mejoría; y 13 pacientes dijeron no notar ninguna mejoría en su situación (Krug, 1979).

En el grupo de ejercicio solo un 20% de los pacientes mostró una respuesta buena o muy buena, mientras que este grado de respuesta se alcanzaba hasta en el 69% de los pacientes tratados solo con CH

**Tabla 2. Primeros estudios clínicos realizados con hidrolizados de colágeno en pacientes con osteoartritis.** Nótese que estos estudios carecían de evaluación estadística.

Estudio	OA	Dosis	n	Duración	Resultados
Krug, 1979	Rodilla	5-7 g	56	1-6 m	24% - Muy satisfactorio 44% - Notable mejoría
Götz, 1982	Rodilla	7 g	80	3 m	45% - sin sintomatología 30% - mejoría
Oberschelp, 1985	Rodilla, cadera, columna	7 g	154	3 m	69% -Respuesta buena o muy buena con CH 20% -Respuesta buena o muy buena con solo ejercicio

Similares resultados beneficiosos se describieron en otro estudio publicado en 1982 en el que se administró tratamiento con CH a un total de 60 pacientes jóvenes diagnosticados de OA retropatelar de rodilla. Los pacientes fueron tratados con CH a dosis de 7 g/día administrados por vía oral durante 3 meses (junto a 24000 unidades de Vitamina A y 120 mg de L-cisteína), valorándose parámetros como la capacidad de subir escaleras, la aparición de edemas tisulares, la presencia de crepitantes retropatelares y derrames en la rodilla. Los datos obtenidos en este estudio, en el que no se aplicaron métodos estadísticos, mostraron que al final del periodo de tratamiento hasta un 75% de pacientes refirieron una mejoría de su situación clínica: 45% de los pacientes tratados no presentaban sintomatología y un 30% habían mejorado su sintomatología. El 25% restante de pacientes seguían teniendo

dolor en reposo (Götz, 1982).

Un tercer estudio abierto, publicado en 1985, recoge los datos obtenidos en un total de 154 pacientes con OA de rodilla, cadera o columna, que fueron aleatoriamente distribuidos a tres grupos de tratamiento: (1) ejercicio físico, (2) CH administrado junto a vitamina A y L-cisteína, o (3) la combinación de los dos anteriores. El tratamiento se administró durante un periodo de 3 meses, valorándose la intensidad del dolor antes y al finalizar el periodo de tratamiento. Los resultados obtenidos mostraron que en el grupo de ejercicio, tan solo un 20% de los pacientes mostró una respuesta buena o muy buena, mientras que este grado de respuesta se alcanzaba hasta en el 56% de los pacientes que recibieron CH (con Vitamina A y L-cisteína) combinado con ejercicio físico, y en el 69% de los pacientes tratados solo con CH (con Vitamina A y L-cisteína) (Oberschelp, 1985).

La administración de dosis de 10 g/día de CH reduce el dolor en pacientes con OA de cadera y/o rodilla, postulándose que este efecto beneficioso se produce a través del incremento de la síntesis de colágeno a nivel articular

Uno de los primeros ensayos clínicos prospectivos realizados con CH, realizado en 1991, incluyó a un total de 81 pacientes con OA de cadera y/o rodilla que fueron aleatoriamente distribuidos para recibir distintos preparados de gelatina (incluyendo un preparado de CH) o albúmina. En este ensayo clínico (cruzado y doble ciego) los 52 pacientes que completaron el ensayo recibieron tratamiento con 10 g de cada producto, administrados por vía oral en forma de tabletas, durante periodos de 60 días, con periodos de 2 meses de lavado entre los diferentes tratamientos. La principal variable estudiada fue el dolor, evaluado mediante una escala cualitativa de 3 pasos que valoraba 13 aspectos del dolor. Los resultados de este estudio mostraron que los 3 preparados de gelatina utilizados en el estudio fueron significativamente superiores al preparado de albúmina en cuanto a la reducción del dolor registrado en condiciones basales (pre-tratamiento). No se observaron diferencias significativas entre los tres preparados de gelatina utilizados (entre ellos el CH). Se observó también una reducción significativa en el consumo de analgésicos de rescate al final de cada ciclo de tratamiento con los preparados de gelatina. Las conclusiones de este estudio pionero fueron que la gelatina podría estar ejerciendo un efecto analgésico directo o bien que la administración oral de estos preparados de gelatina podría estar aportando una serie de aminoácidos que mejoraría significativamente la estructura de la matriz extracelular del cartílago articular (Adam, 1991).

En otro estudio relacionado, la administración del mismo preparado de CH, a la dosis de 10 g/día, a un total de 100 pacientes durante periodos de 1-6 meses produjo un incremento significativo de los niveles sanguíneos de hidroxiprolina, uno de los principales componentes del colágeno del cartílago articular, en comparación con los niveles observados en el grupo placebo. Estos datos apoyaban la idea de que la administración de dosis de 10 g/día de CH reduce el dolor en pacientes con OA de cadera y/o rodilla, postulándose que este efecto beneficioso se producía a través del incremento de la síntesis de colágeno a nivel articular (Moskowitz, 2000).

Estos prometedores resultados obtenidos en estos primeros ensayos clínicos animaron el desarrollo de un primer ensayo clínico multicéntrico con el objetivo de evaluar la eficacia clínica del CH (10 g/día), en comparación con placebo, para disminuir el dolor asociado a la OA de rodilla. En este estudio se incluyó a pacientes con edades comprendidas entre los 45-80 años, con OA de rodilla con dolor de 30-90 mm según la escala WOMAC (Western Ontario MacMaster; escala de valores 0-100 mm) al andar sobre una superficie plana y/o al subir escaleras, y con una evolución de la OA de al menos un año. Este ensayo incluyó a un total de 389 pacientes, reclutados en 20 centros de EE.UU. (6 centros), Reino Unido (11 centros) y Alemania (9 centros). Como medicación de rescate para el dolor se permitía a los pacientes tomar paracetamol. Los pacientes fueron asignados mediante distribución aleatoria a los dos brazos de tratamiento, manteniéndose el tratamiento durante un periodo de 24 semanas, seguido de periodo de lavado de 8 semanas. En este estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tratamientos cuando se consideraban todos los pacientes en conjunto. Sin embargo, sí que se observaron diferencias en los pacientes reclutados en centros de Alemania, observándose en éstos una reducción significativa del dolor ( $p=0,016$ ) y una mejoría funcional ( $p=0,007$ ) con la administración de CH (Moskowitz, 2000).

El estudio de Benito-Ruiz *et al.* (2009) fue diseñado con el objetivo principal de evaluar el efecto de la administración oral de CH sobre el dolor en pacientes con OA de rodilla, considerando que se obtenía una respuesta significativa al alcanzar una reducción de >30 mm en la escala visual analógica (EVA). En este estudio participaron un total de 250 pacientes de 6 centros de Ecuador, que cumplían los criterios de OA de rodilla con valores de 30-50 mm en la EVA de dolor relacionado con su OA. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con CH (10 g/día) o placebo, y evaluados antes de iniciarse el tratamiento (basal), a los 3 meses y a los 6 meses de tratamiento. Se observó que el porcentaje de pacientes que alcanzaba el objetivo primario del estudio (reducción > 30 mm en

**La administración de CH a dosis de 10 g/día constituye un tratamiento eficaz, seguro y bien tolerado por los pacientes que sufren OA de rodilla, contribuyendo a mejorar el malestar articular**

EVA) fue significativamente mayor en el grupo tratado con CH (75%) en comparación con el grupo placebo (53%;  $p < 0,001$ ). Los autores de este estudio concluyeron que la administración de CH a dosis de 10 g/día constituye un tratamiento eficaz, seguro y bien tolerado por los pacientes que sufren OA de rodilla, contribuyendo a mejorar el malestar articular (Benito-Ruiz *et al.*, 2009).

En 2011, Trc y Bohmova publicaron los resultados de un ensayo clínico multicéntrico, paralelo y doble-ciego, en que comparaban la eficacia clínica, la seguridad y la tolerabilidad de la administración de CH (10 g/día) con la del sulfato de glucosamina (1,5/g) durante un periodo de tratamiento de 3 meses. En este estudio, realizado en 4 centros se incluyó un total de 100 pacientes mayores de 40 años con OA de rodilla, valorándose los resultados del tratamiento sobre el dolor referido por el paciente después de dos semanas y después de uno, dos y tres meses, mediante una EVA y el índice WOMAC, así como la necesidad de medicación analgésica de rescate y la de calidad de vida (mediante el cuestionario SF-36). Los resultados obtenidos en este estudio mostraron una significativamente mayor reducción del dolor articular y de la sintomatología artrósica en los pacientes que recibieron CH, en comparación con los tratados con glucosamina. También resultaron significativas las diferencias apreciadas en la reducción del índice WOMAC (disminución  $\geq 15$  puntos en la última visita (día 90) en el 34,04% de los pacientes tratados con CH pacientes, frente a 13,04% ( $p < 0,05$ ) en el grupo glucosamina) y en las valoraciones de la calidad de vida. La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos de tratamiento, siendo el CH y la glucosamina bien tolerados por los pacientes. Este estudio demuestra, por tanto, que la administración de CH constituye un tratamiento eficaz y seguro para mejorar el estado clínico de los pacientes con OA de rodilla, siendo incluso significativamente mejor que el sulfato de glucosamina (Trc & Bohmova, 2011).

En otro estudio similar realizado en un total de 30 pacientes con OA de rodilla a los que se administró CH obtenidos de piel de cerdo y de hueso bovino, se encontró una mejoría sig-

nificativa (evaluada ésta mediante las escalas EVA y WOMAC y un cuestionario de calidad de vida) tras la administración de estos preparados de CH, durante un periodo total de 13 semanas, siendo las diferencias alcanzadas en estas valoraciones significativas en comparación con las obtenidas en el grupo tratado con placebo ( $p < 0,01$ ) (Kumar *et al.*, 2015).

De forma más resumida cabe citar otra serie de estudios aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo en los que se ha administrado CH con resultados positivos en pacientes con OA, como los publicados por (Zuckley *et al.*, 2004)(88 pacientes con OA moderada; 14 semanas de tratamiento con 10 g/día de CH), (Carpenter *et al.*, 2005)(50 pacientes con OA grave; 14 semanas de tratamiento con 10 g/día de CH), (McAlindon *et al.*, 2011)(31 pacientes con OA moderada; 24 semanas de tratamiento con 10 g/día de CH) o (Llopis-Miró *et al.*, 2012)(108 pacientes con OA de clase I-III; 3 meses de tratamiento con 7 g/día de CH).

Finalmente, se ha publicado recientemente una revisión que muestra que una dosis de 8 g/día de CH produce un incremento de la concentración de Gly y Pro en plasma, y que una dosis de 10 g/día mejora significativamente los síntomas de OA y osteoporosis, llegando a la conclusión de que el CH tiene un efecto terapéutico positivo en pacientes con OA y osteoporosis, ayudando a incrementar la densidad mineral ósea, protegiendo al cartílago y, sobretodo, reduciendo el dolor articular (Porfirio & Fanaro, 2016).

#### **Perfil de seguridad del colágeno hidrolizado**

El perfil de seguridad de los distintos preparados de CH utilizados en los ensayos clínicos comentados en esta revisión ha sido generalmente bueno, no habiéndose descrito prácticamente efectos adversos relacionados específicamente con este tratamiento y siendo la frecuencia de aparición de éstos similar a la observada en los pacientes no tratados (Kumar *et al.*, 2015; Llopis-Miró *et al.*, 2012; Trc & Bohmova, 2011).

Este perfil favorable resulta de gran importancia teniendo en cuenta que la OA requiere habitualmente un tratamiento prolongado, con

**La administración de CH constituye un tratamiento eficaz y seguro para mejorar el estado clínico de los pacientes con OA de rodilla, siendo incluso significativamente mejor que el sulfato de glucosamina**

El CH está considerado por la UE como ingrediente alimentario y en los EEUU está clasificado por la FDA como GRAS (Generally Recognized as Safe)

lo que se evitarían los efectos adversos característicos (p.ej. gastrointestinales o cardiovasculares) de otras medicaciones clásicamente utilizadas en el tratamiento de la OA.

Por último, cabe destacar que el CH está considerado por la UE como ingrediente alimentario y en los EEUU está clasificado por la FDA como GRAS (Generally Recognized as Safe).

**Eficacia clínica del colágeno hidrolizado en el dolor articular asociado a actividad física sin patología degenerativa**

La eficacia clínica del CH también ha sido evaluada en otros grupos de población que no padecen OA, pero que pueden presentar diversas artralgiás, fundamentalmente en situaciones relacionadas con la práctica de un ejercicio físico intenso (Tabla 3).

**Tabla 2.** Estudios clínicos realizados con deportistas que padecen diversas artralgiás relacionadas con el ejercicio físico intenso.

Estudio	Dosis	N	Sujetos	Duración	Resultados
Flechsenshar & Alf, 2005	10 g/día	100	Deportistas con dolor de cadera, rodilla u hombro por ejercicio físico intenso	3 m	78% refirieron una reducción del dolor, reduciéndose el consumo de medicación analgésica de rescate
Clark et al., 2008	10 g/día	73 CH 74 Placebo	Deportistas con dolor de cadera, rodilla u hombro por ejercicio físico intenso	6 m	Mejoría significativa en dolor en reposo, dolor en movimiento, limitación funcional y actividad inflamatoria
(Ribas-Fernández & Molinero-Pérez, 1998	10 g/día	26	Deportistas de élite	6 m	Reducción significativa del estrechamiento del cartilago en las articulaciones escapulo-humeral y fémoro-tibial
Banzer et al., 2006	10 g/día	88	Deportistas con artralgia de hombro, rodilla o cadera	3 m	Mejoría significativa en dolor en reposo y dolor en movimiento
Zdzieblik et al., 2017	5 g/día	139	Deportistas con artralgia de hombro, rodilla o cadera	3 m	Mejoría significativa en dolor en reposo y dolor en movimiento
Dressler et al., 2018	5 g/día	50	Deportistas con inestabilidad crónica del tobillo	6 m	Mejoría funcional de la inestabilidad de tobillo

Así, por ejemplo, en un estudio observacional publicado en 2005, se analizaron los efectos del CH en atletas que sufrían dolor articular pero que no habían sido diagnosticados de OA. En este estudio se incluyó a 100 pacientes que sufrían dolor de cadera, rodilla o de hombro como resultado de un ejercicio físico intenso, y que fueron tratados con CH a do-

sis de 10 g/día durante un periodo de hasta 12 semanas. Se valoró el dolor en reposo, el dolor en movimiento, la limitación funcional y la actividad inflamatoria, con una escala de 1-10, antes del inicio del ensayo, a las 4-6 semanas y al finalizar el tratamiento (12 semanas). Los resultados obtenidos mostraron que hasta un 78% de los pacientes refirieron una

reducción del dolor tras la administración del CH durante 12 semanas, reduciéndose además el consumo de medicación analgésica de rescate (Flechsengar & Alf, 2005). La ausencia de un control adecuado en este estudio supone ciertas limitaciones a la hora de extraer conclusiones sobre la eficacia clínica del CH en estas situaciones.

En 2008, Clark et al. publicaron los resultados un estudio similar en el que sí que se incluyó un grupo de atletas que no recibieron tratamiento con CH como control. En este segundo estudio se incluyó a un total de 147 deportistas que referían dolor o malestar articular relacionado con un exceso de ejercicio, con algún proceso quirúrgico o con un proceso traumático. Los participantes fueron asignados de forma aleatoria para recibir CH (10 g/día; n=73) o placebo (n=74), durante un periodo de hasta 24 semanas, valorándose el dolor en reposo, el dolor en movimiento, la limitación funcional y la actividad inflamatoria, con una escala de 1-10, antes del inicio del ensayo, cada 6 semanas durante el tratamiento y al finalizar éste (24 semanas). Los resultados obtenidos en este estudio comparativo con placebo mostraron diferencias significativas a favor del tratamiento con CH en todos los parámetros estudiados. Es de destacar que cuando se analizaron los resultados en un subgrupo de pacientes con artrosis de la rodilla, las diferencias fueron más pronunciadas a favor del CH. Estos resultados apoyarían el uso de CH como suplemento alimenticio para mejorar la salud articular y evitar lesiones en grupos de alto riesgo (deportistas), pudiendo contribuir también a mejorar el rendimiento deportivo al reducir el dolor (Clark et al., 2008; Song & Li, 2017).

Finalmente, cabe citar de forma más resumida otros estudios realizados con individuos no diagnosticados de OA, pero con dolor articular debido a una actividad deportiva intensa en los que se ha administrado suplementos de CH con buenos resultados, entre otros los publicados por (Ribas-Fernández & Molinero-Pérez, 1998)(estudio realizado en 26 deportistas de élite en los que la administración de CH a dosis de 10 g/día durante un periodo

de tratamiento de 6 meses redujo de manera significativa el estrechamiento del cartílago en las articulaciones escápulo-humeral y fémoro-tibial), (Banzer et al., 2006)(estudio incluyendo 88 deportistas con artrosis de hombro, rodilla o cadera, tratados con 10 g/día de CH durante 12 semanas), o los más recientes de (Zdzieblik et al., 2017)(estudio realizado en 139 deportistas con tratamiento de 12 semanas con una dosis de 5 g/día de CH) y (Dressler et al., 2018)(realizado en 50 atletas con inestabilidad crónica del tobillo, tratados con 5 g/día de CH durante 6 meses).

### CONCLUSIONES

La administración de diversos nutracéuticos vinculados específicamente a la estructura y función del cartílago articular ha demostrado ser efectiva en la disminución del dolor y en la mejora de la capacidad funcional en pacientes con osteoartritis. Entre estos suplementos nutricionales cabe destacar al colágeno hidrolizado, objeto de la presente revisión, que se ha mostrado con un suplemento nutricional clínicamente eficaz para el tratamiento sintomático de pacientes con osteoartritis (particularmente en casos de OA de rodilla), según los resultados obtenidos en diversos estudios realizados tanto en modelos *in vitro*, así como en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha.

Cabe destacar otras cualidades que el CH muestra para el tratamiento de patologías degenerativas como la OA y osteoporosis, como son su excelente tolerabilidad (de gran importancia al tratarse de patologías crónicas), el efecto beneficioso sistémico sobre distintos tejidos del aparato locomotor (cartílagos, huesos, ligamentos y tendones...), la ausencia de efectos adversos e incompatibilidades con otras medicaciones (lo que posibilita su administración segura a niños, personas polimedicadas o grupos de población afectados por diversas patologías (diabetes, hipertensión, afecciones de tiroides...)) y la posibilidad de combinación con cualquier otro fármaco, estableciendo sinergias y protegiendo al paciente durante los descansos de la medicación.

**Al colágeno hidrolizado se ha mostrado como un suplemento nutricional clínicamente eficaz para el tratamiento sintomático de pacientes con osteoartritis (particularmente en casos de OA de rodilla), según los resultados obtenidos en diversos estudios realizados tanto en modelos *in vitro*, así como en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha.**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Adam M (1991). Osteoarthritis therapy / gelatin preparations: Results of a clinical study. *Therapiewoche* 41: 2456-2461.
2. Banzer W, Ziesing A, & Dietmar A (2006). Results of a clinical surveillance on collagen hydrolysate consumption in arthritis. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 38: S438.
3. Battle-Gualda E, Carmona L, Gabriela D, García-Criado EI, 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: 224-234.
4. Bello AE, & Oesser S (2006). Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature. *Curr Med Res Opin* 22: 2221-2232.
5. Benito-Ruiz P, Camacho-Zambraño MM, Carrillo-Arcenales JN, Mestanza-Peralta MA, Vallejo-Flores CA, Vargas-Lopez SV et al. (2009). A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort. *Int J Food Sci Nutr* 60 Suppl 2: 99-113.
6. Carmona L, Gabriel R, Ballina J, & Laffon A (2001). [EPISER 2000: prevalence of rheumatic diseases in the Spanish population]. *Rev Esp Reumatol* 28: 18-25.
7. Carpenter MR, Carpenter RL, McCarthy SM, Kline G, Angelopoulos TJ, & Rippe JM (2005). Collagen hydrolysate supplementation improve symptoms in patients with severe osteoarthritis. *Med Sci Sport Exerc* 37 (Suppl May 2005p): S91-S92.
8. Clark KL, Sebastianelli W, Flechsenhar KR, Aukermann DF, Meza F, Millard RL et al. (2008). 24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain. *Curr Med Res Opin* 24: 1485-1496.
9. Daneault A, Prawitt J, Fabien Soule V, Coxam V, & Wittrant Y (2017). Biological effect of hydrolyzed collagen on bone metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr* 57: 1922-1937.
10. Dar QA, Schott EM, Catheline SE, Maynard RD, Liu Z, Kamal F et al. (2017). Daily oral consumption of hydrolyzed type 1 collagen is chondroprotective and anti-inflammatory in murine posttraumatic osteoarthritis. *PLoS One* 12: e0174705.
11. Dressler P, Gehring D, Zdzieblik D, Oesser S, Gollhofer A, & König D (2018). Improvement of Functional Ankle Properties Following Supplementation with Specific Collagen Peptides in Athletes with Chronic Ankle Instability. *J Sports Sci Med* 17: 298-304.
12. Eyre DR, Weis MA, & Wu JJ (2006). Articular cartilage collagen: an irreplaceable framework? *Eur Cell Mater* 12: 57-63.
13. Flechsenhar K, & Alf D (2005). Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung zu Kollagen-Hydrolysat CH-Alpha. [Results of a postmarketing surveillance study of collagen hydrolysate CH-Alpha]. *Orthopaedische Praxis* 9: 486-494.
14. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2017). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 390: 1211-1259.
15. Götz B (1982). Gut genährter Knorpel knirscht nicht mehr. *Ärztl Prax* 92: 3130-3134.
16. Guilak F, Nims RJ, Dicks A, Wu CL, & Meulenbelt I (2018). Osteoarthritis as a disease of the cartilage pericellular matrix. *Matrix Biol* May 22. pii: S0945-053X(18)30182-3. doi: 10.1016/j.matbio.2018.05.008.
17. Ichikawa S, Morifuji M, Ohara H, Matsumoto H, Takeuchi Y, & Sato K (2010). Hydroxyproline-containing dipeptides and tripeptides quantified at high concentration in human blood after oral administration of gelatin hydrolysate. *Int J Food Sci Nutr* 61: 52-60.
18. Isaka S, Someya A, Nakamura S, Naito K, Nozawa M, Inoue N et al. (2017). Evaluation of the effect of oral administration of collagen peptides on an experimental rat osteoarthritis model. *Exp Ther Med* 13: 2699-2706.
19. Iwai K, Hasegawa T, Taguchi Y, Morimatsu F, Sato K, Nakamura Y et al. (2005). Identification of food-derived collagen peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates. *J Agric Food Chem* 53: 6531-6536.
20. Kawaguchi T, Nanbu PN, & Kurokawa M (2012). Distribution of prolylhydroxyproline and its metabolites after oral administration in rats. *Biol Pharm Bull* 35: 422-427.
21. Kim HK, Kim MG, & Leem KH (2013). Osteogenic activity of collagen peptide via ERK/MAPK pathway mediated boosting of collagen synthesis and its therapeutic efficacy in osteoporotic bone by back-scattered electron imaging and microarchitecture analysis. *Molecules* 18: 15474-15489.
22. Kim HK, Kim MG, & Leem KH (2014). Collagen hydrolysates increased osteogenic gene expressions via a MAPK signaling pathway in MG-63 human osteoblasts. *Food Funct* 5: 573-578.
23. Koyama Y (2016). Effects of Collagen Ingestion and their Biological Significance. *J Nutr Food Sci* 6: 1000504.
24. Krishnan Y, & Grodzinsky AJ (2018). Cartilage diseases. *Matrix Biol* May 24. pii: S0945-053X(18)30109-4. doi: 10.1016/j.matbio.2018.05.005.
25. Krug E (1979). Zur unterstützenden Therapie bei Osteo- und Chondropathien. *Z Erfahrungsheilkunde* 11: 930-938.
26. Kumar S, Sugihara F, Suzuki K, Inoue N, & Venkateswarathirukumar S (2015). A double-blind, placebo-controlled, randomised, clinical study on the effectiveness of collagen peptide on osteoarthritis. *J Sci Food Agric* 95: 702-707.
27. Lee AS, Ellman MB, Yan D, Kroin JS, Cole BJ, van Wijnen AJ et al. (2013). A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. *Gene* 527: 440-447.
28. Llopis-Miró R, de Miguel-Saenz J, & Delgado-Velilla F (2012). [Eficacia y tolerancia de un condroprotector oral a base de ácido hialurónico y colágeno hidrolizado sobre la funcionalidad articular en individuos activos con artrosis de rodilla. *Apunts Med Esport* 47: 3-8.
29. Mathy-Hartert M, Hogge L, Sanchez C, Deby-Dupont G, Crielaard JM, & Henrotin Y (2008). Interleukin-1beta and interleukin-6 disturb the antioxidant enzyme system in bovine chondrocytes: a possible explanation for oxidative stress generation. *Osteoarthritis Cartilage* 16: 756-763.

30. Matsuda N, Koyama Y, Hosaka Y, Ueda H, Watanabe T, Araya T et al. (2006). Effects of ingestion of collagen peptide on collagen fibrils and glycosaminoglycans in the dermis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 52: 211-215.
31. Mayne R (1989). Cartilage collagens. What is their function, and are they involved in articular disease? *Arthritis Rheum* 32: 241-246.
32. McAlindon TE, Nuite M, Krishnan N, Ruthazer R, Price LL, Burstein D et al. (2011). Change in knee osteoarthritis cartilage detected by delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging following treatment with collagen hydrolysate: a pilot randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 19: 399-405.
33. Moskowitz RW (2000). Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. *Semin Arthritis Rheum* 30: 87-99.
34. Muir H (1995). The chondrocyte, architect of cartilage. *Biomechanics, structure, function and molecular biology of cartilage matrix macromolecules*. *Bioessays* 17: 1039-1048.
35. Nakatani S, Mano H, Sampei C, Shimizu J, & Wada M (2009). Chondroprotective effect of the bioactive peptide prolyl-hydroxyproline in mouse articular cartilage in vitro and in vivo. *Osteoarthritis Cartilage* 17: 1620-1627.
36. Oberschelp U (1985). Individuelle Arthrotherapie ist möglich. *Therapiewoche* 44: 5094-5097.
37. Oesser S, Adam M, Babel W, & Seifert J (1999). Oral administration of (14)C labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL). *J Nutr* 129: 1891-1895.
38. Oesser S, Hagenmüller D, & Schulze CH (2006). Collagen hydrolysate modulates the extracellular matrix metabolism of human chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 65 (Suppl. II): 401.
39. Oesser S, & Seifert J (2003). Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. *Cell Tissue Res* 311: 393-399.
40. Ohara H, Ichikawa S, Matsumoto H, Akiyama M, Fujimoto N, Kobayashi T et al. (2010a). Collagen-derived dipeptide, proline-hydroxyproline, stimulates cell proliferation and hyaluronic acid synthesis in cultured human dermal fibroblasts. *J Dermatol* 37: 330-338.
41. Ohara H, Iida H, Ito K, Takeuchi Y, & Nomura Y (2010b). Effects of Pro-Hyp, a collagen hydrolysate-derived peptide, on hyaluronic acid synthesis using in vitro cultured synovium cells and oral ingestion of collagen hydrolysates in a guinea pig model of osteoarthritis. *Biosci Biotechnol Biochem* 74: 2096-2099.
42. Poole AR (2012). Osteoarthritis as a whole joint disease. *HSS J* 8: 4-6. doi: 10.1007/s11420-11011-19248-11426.
43. Porfirio E, & Fanaro GB (2016). Collagen supplementation as a complementary therapy for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoarthritis: a systematic review. *Rev Bras Geriatria e Gerontologia* 19: 153-164.
44. Ribas-Fernández JL, & Molinero-Pérez O (1998). Effects of gelatine hydrolysate in the prevention of athletic injuries. *Archivos de Medicina del Deporte* 15: 277-282.
45. Schadow S, Siebert HC, Lochnit G, Kordelle J, Rickert M, & Steinmeyer J (2013). Collagen metabolism of human osteoarthritic articular cartilage as modulated by bovine collagen hydrolysates. *PLoS One* 8: e53955.
46. Schadow S, Simons VS, Lochnit G, Kordelle J, Gazova Z, Siebert HC et al. (2017). Metabolic Response of Human Osteoarthritic Cartilage to Biochemically Characterized Collagen Hydrolysates. *Int J Mol Sci* 18.
47. Shigemura Y, Iwai K, Morimatsu F, Iwamoto T, Mori T, Oda C et al. (2009). Effect of Prolyl-hydroxyproline (Pro-Hyp), a food-derived collagen peptide in human blood, on growth of fibroblasts from mouse skin. *J Agric Food Chem* 57: 444-449.
48. Song H, & Li B (2017). Beneficial effects of collagen hydrolysate: a review on recent developments. *Biomed J Sci & Tech Res* 1: MS.ID.0002017.
49. Trc T, & Bohmova J (2011). Efficacy and tolerance of enzymatic hydrolysed collagen (EHC) vs. glucosamine sulphate (GS) in the treatment of knee osteoarthritis (KOA). *Int Orthop* 35: 341-348.
50. Watanabe-Kamiyama M, Shimizu M, Kamiyama S, Taguchi Y, Sone H, Morimatsu F et al. (2010). Absorption and effectiveness of orally administered low molecular weight collagen hydrolysate in rats. *J Agric Food Chem* 58: 835-841.
51. Wieland HA, Michaelis M, Kirschbaum BJ, & Rudolphi KA (2005). Osteoarthritis - an untreatable disease? *Nat Rev Drug Discov* 4: 331-344.
52. Yazaki M, Ito Y, Yamada M, Goulas S, Teramoto S, Nakaya MA et al. (2017). Oral Ingestion of Collagen Hydrolysate Leads to the Transportation of Highly Concentrated Gly-Pro-Hyp and Its Hydrolyzed Form of Pro-Hyp into the Bloodstream and Skin. *J Agric Food Chem* 65: 2315-2322.
53. Zague V (2008). A new view concerning the effects of collagen hydrolysate intake on skin properties. *Arch Dermatol Res* 300: 479-483.
54. Zague V, de Freitas V, da Costa Rosa M, de Castro GA, Jaeger RG, & Machado-Santelli GM (2011). Collagen hydrolysate intake increases skin collagen expression and suppresses matrix metalloproteinase 2 activity. *J Med Food* 14: 618-624.
55. Zague V, do Amaral JB, Rezende Teixeira P, de Oliveira Niero EL, Lauand C, & Machado-Santelli GM (2018). Collagen peptides modulate the metabolism of extracellular matrix by human dermal fibroblasts derived from sun-protected and sun-exposed body sites. *Cell Biol Int* 42: 95-104.
56. Zdzieblik D, Oesser S, Gollhofer A, & König D (2017). Improvement of activity-related knee joint discomfort following supplementation of specific collagen peptides. *Appl Physiol Nutr Metab* 42: 588-595.
57. Zeijdner E (2002). Digestibility of collagen hydrolysate during passage through a dynamic gastric and small intestine model (TIM-1). *TNO Nutrition and Food Research Report* 24 June 2002.
58. Zuckley L, Angelopoulos K, Carpenter MR, McCarthy SM, Barrell M, Kline G et al. (2004). Collagen hydrolysate improves joint function in adults with mild symptoms of osteoarthritis of the knee. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 36: 153-154.

# Mepolizumab en el tratamiento del asma grave eosinofílica refractaria

En nuestro medio la prevalencia de pacientes con asma grave refractaria al tratamiento médico es aproximadamente del 4-5%

Estos pacientes tienen un riesgo mayor de exacerbaciones, ingresos hospitalarios y muerte, y además tienen un deterioro mayor de la calidad de vida

Marta ERRO  
IRIBARREN, Carolina  
CISNEROS SERRANO  
Servicio de Neumología.  
Hospital Universitario de la  
Princesa.

## RESUMEN:

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige contra la interleucina-5 (IL-5) con alta afinidad y especificidad. La IL-5 es la citocina principal responsable del crecimiento, la diferenciación, el reclutamiento, la activación y la supervivencia de los eosinófilos. De esta forma, mepolizumab consigue reducir la producción y supervivencia de los eosinófilos. Ha sido autorizado como tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave en pacientes adultos. Los ensayos clínicos efectuados hasta la fecha han demostrado la eficacia del mepolizumab mediante una reducción significativa de los síntomas diarios y de las exacerbaciones, y un descenso de la dosis de corticoides orales en pacientes con asma grave eosinofílica mal controlada.

El asma es una enfermedad crónica inflamatoria de las vías aéreas que en individuos susceptibles provoca episodios recurrentes de sibilancias, disnea, sensación de opresión torácica y tos. Estos episodios se asocian a una obstrucción del flujo aéreo casi siempre reversible, espontáneamente o con medicación. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que aproximadamente 235 millones de personas sufren asma (1). Del total de la población asmática, aproximadamente entre el 5% y el 10% tienen asma grave (2). Se denomina asma grave refractaria a la enfermedad asmática que persiste mal controlada a pesar de recibir tratamiento con dosis altas de corticoesteroides inhalados (CSI), más una segunda medicación controladora y/o el uso de corticoesteroides sistémicos (CSS) tras haber excluido otros

diagnósticos, tratado las comorbilidades, comprobado el cumplimiento terapéutico y excluido exposición a desencadenantes (3). En nuestro medio la prevalencia de pacientes con asma grave refractaria al tratamiento médico es aproximadamente del 4-5% (4) de la población asmática. Estos pacientes tienen un riesgo mayor de exacerbaciones, ingresos hospitalarios y muerte, y además tienen un deterioro mayor de la calidad de vida.

El asma refractaria grave es una condición heterogénea, y se han descrito varios fenotipos clínicos diferentes en los últimos años. Estos fenotipos se caracterizan por condiciones clínicas y fisiológicas particulares, probablemente asociadas con inmunopatologías distintas. Esto nos puede permitir, entre muchas otras ventajas, definir dianas terapéuticas más eficaces, identificar subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse de tratamientos específicos, y desarrollar marcadores biológicos fenotipo-específicos que permitan identificar mejor a estos pacientes.

Algunos fenotipos pueden definirse con cierta facilidad por sus características clínicas, funcionales o por las causas desencadenantes de los síntomas. El asma eosinofílica representa aproximadamente el 25% de los pacientes con asma grave, y se caracteriza por la presencia de eosinófilos en las biopsias bronquiales y esputo a pesar de dosis altas de corticoesteroides. Suele ser de inicio tardío y puede asociarse con pólipos nasales, rinosinusitis e infecciones del tracto respiratorio (2, 5).

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) que actúa

**Mepolizumab se une con elevada especificidad y afinidad a la IL-5, reduciendo así la producción y supervivencia de los eosinófilos**

sobre la IL-5 con alta afinidad y especificidad. La IL-5 es la citocina principal responsable del crecimiento, la diferenciación, el reclutamiento, la activación y la supervivencia de los eosinófilos. Mepolizumab se une con elevada especificidad y afinidad a la IL-5, reduciendo así la producción y supervivencia de los eosinófilos.

Está indicado como tratamiento adicional en los casos de asma grave eosinofílica mal controlada a pesar de tratamiento con dosis altas de CSI y agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos de acción larga inhalados y un tercer fármaco (5). La última edición de la "Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA4.3)" recomienda su uso en el tratamiento del Asma Grave No Controlada de fenotipo eosinofílico de inicio tardío (niveles 5 y 6 del tratamiento de mantenimiento del asma) (5). La dosis recomendada de mepolizumab es de 100 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas. Está indicado como tratamiento a largo plazo. La necesidad de continuar el tratamiento debe ser considerada por el médico prescriptor al menos una vez al año, mediante la evaluación de la gravedad de la enfermedad del paciente y el nivel de control de las exacerbaciones. No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada, ni tampoco en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

**La dosis recomendada de mepolizumab es de 100 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas**

Los ensayos clínicos efectuados hasta la fecha han demostrado la eficacia del mepolizumab mediante una reducción significativa de los síntomas diarios y de las exacerbaciones, y un incremento en el control global de la enfermedad en pacientes con asma grave eosinofílica mal controlada. A continuación se exponen el diseño y los resultados principales de los ensayos clínicos más relevantes realizados.

El programa de desarrollo clínico en fase III incluyó tres estudios pivotaes aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Dos de ellos evaluaron el efecto de mepolizumab sobre la frecuencia de exacerbaciones: estudios DREAM (MEA112997) (6) y MENSA (MEA115588) (7). El tercero, estudio SIRIUS (MEA115575) (8), analizó el

efecto de mepolizumab en la reducción en el uso de corticoesteroides orales (CSO).

El estudio DREAM (n=616) evaluó la eficacia, seguridad y farmacodinamia de 3 dosis distintas de mepolizumab (75, 250 y 750 mg), administradas por vía intravenosa cada 4 semanas en pacientes con asma grave eosinofílica a lo largo de un periodo de tratamiento de 52 semanas. Por su parte, en el estudio MENSA (n=576) se evaluó la eficacia de 75 mg de mepolizumab administrados por vía intravenosa o 100 mg por vía subcutánea cada 4 semanas como terapia añadida en pacientes con asma grave eosinofílica no controlada, a lo largo de un periodo de 32 semanas. Este estudio estaba diseñado para confirmar los resultados del estudio DREAM en cuanto a la dosis óptima y la vía de administración. En ambos estudios se incluyeron pacientes con asma grave refractaria, de 12 años o más y un peso mínimo de 45 kg tratados con dosis de CSI de al menos 880 mcg/día (propionato de fluticasona o equivalente) con/sin CSO de mantenimiento y medicación de control adicional. Debían tener un FEV1 prebroncodilatador <80% del valor predicho, además de una historia de más de 2 exacerbaciones que hubieran requerido corticoides sistémicos en los 12 meses anteriores a la primera visita.

Como variable principal en ambos estudios se evaluó el efecto de mepolizumab sobre la frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes. En ambos estudios se mostró una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes frente a placebo, del 48% (estudio DREAM) y 53% (estudio MENSA). Un análisis pre-especificado de este estudio según el número de eosinófilos en sangre, mostró una respuesta aumentada a mepolizumab en pacientes con un recuento basal más elevado ( $\geq 500/\text{mL}$ ). En cuanto a la dosis óptima y vía de administración, en el estudio MENSA pudo observarse una reducción significativa en la tasa de exacerbaciones que requieren hospitalización o visita a urgencias del 61% en el grupo de 100 mg de mepolizumab administrados de forma subcutánea ( $p = 0.02$ ).

**En la actualidad no existe ningún tratamiento curativo para esta enfermedad**

**Mepolizumab ha demostrado ser eficaz en la reducción de exacerbaciones y en la dosis diaria de CSO en pacientes que no se encuentran controlados**

Por su parte el estudio SIRIUS (n=135) evaluó la eficacia de la dosis de 100 mg de mepolizumab subcutáneo administrado cada 4 semanas en la reducción del uso de CSO de mantenimiento, en comparación con placebo, para mantener el control en pacientes con asma eosinofílica grave refractaria durante un periodo de 24 semanas. Los criterios de inclusión fueron los mismos que para el estudio MENSA, salvo que el requisito de exacerbaciones frecuentes fue sustituido por la necesidad de tratamiento de mantenimiento con CSO (de 5 mg a 35 mg de prednisona o equivalente).

La variable principal del estudio fue el porcentaje de reducción en la dosis de CSO durante las semanas 20-24. En los resultados, una proporción mayor de pacientes tratados con mepolizumab experimentó una reducción del 90-100% en el uso de CSO (23%) con respecto a placebo (11%). Mientras que el 36% de los pacientes que recibieron mepolizumab no experimentó una reducción en la dosis de CSO vs. un 56% del grupo placebo.

Posteriormente se desarrolló el estudio COSMOS (MEA115661) (9), un estudio de extensión cuyo objetivo principal fue evaluar la seguridad a largo plazo de mepolizumab. Se trata de un estudio multicéntrico, abierto, cuya variable principal fue determinar la seguridad de mepolizumab a largo plazo en pacientes con asma que participaron en los ensayos MENSA o SIRIUS. Previamente a la inclusión en este estudio, los pacientes habían sido tratados con placebo o mepolizumab (100 mg subcutáneo ó 75 mg intravenoso). Los pacientes que fueron elegidos para participar en el estudio (n=651) recibieron 100 mg de mepolizumab subcutáneo en la visita 1 y después cada 28 días. En cuanto al perfil de eventos adversos, éste fue similar independientemente del tratamiento recibido previamente. Los eventos adversos graves más frecuentes fueron empeoramiento del asma, neumonía y fibri-

lación auricular. En cuanto a las variables secundarias del estudio, destacar que respecto a la función pulmonar, las mejorías alcanzadas tras el tratamiento con mepolizumab en los estudios MENSA y SIRIUS se mantuvieron en COSMOS, y los pacientes tratados previamente con placebo mostraron un aumento respecto al nivel basal en el FEV1 pre-broncodilatador.

Otro de los estudios desarrollados fue el estudio MUSCA (10), un estudio de fase IIIb de 24 semanas de duración, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de mepolizumab en variables de control del asma de pacientes con asma grave eosinofílica. La variable principal del estudio fue evaluar el cambio medio desde la situación basal en la puntuación total del St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (11) en la semana 24. Este cuestionario mide de una forma estandarizada la calidad de vida y estado de salud en pacientes con asma y EPOC. El rango de puntuación se encuentra entre 0 y 100, y es peor cuanto mayor sea la puntuación. En este estudio se pudo demostrar que mepolizumab se asoció a mejoras estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en la puntuación del SGRQ en la semana 24.

Finalmente podemos concluir que mepolizumab es un anticuerpo monoclonal que ha demostrado ser eficaz en la reducción de exacerbaciones y en la dosis diaria de CSO en pacientes que no se encuentran controlados a pesar del tratamiento con dosis elevadas de CSI,  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción larga inhalados y/o CSO. En la actualidad no existe ningún tratamiento curativo para esta enfermedad, por lo que mepolizumab podría considerarse una última línea de tratamiento en aquellos pacientes con asma grave no controlada a pesar de tratamiento recomendado por las guías actuales (2, 5), y cuyo fenotipo eosinofílico haya sido caracterizado adecuadamente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Asthma. WHO website. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/#>. Accessed September 2015.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-73.
3. Bel E, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung F, Versnel J, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax*. 2011; 66: 910-7.
4. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera C, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21: 466-71.
5. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA4.3). Disponible en: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com).
6. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380: 651-9.
7. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1198-207.
8. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189-97.
9. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multicenter, open-label, phase IIIb study. *Clin Ther*. 2016; 38: 2058-70.
10. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017; 5: 390-400.
11. SGRQ Manual. Available at: [http://www.healthstatus.sgul.ac.uk/SGRQ\\_download/SGRQ%20Manual%20June%202009.pdf](http://www.healthstatus.sgul.ac.uk/SGRQ_download/SGRQ%20Manual%20June%202009.pdf)

# Hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos

Existe un creciente interés sobre la importancia de la hiperprolactinemia (HPRL) provocada por algunos antipsicóticos

La causa más frecuente de HPRL no tumoral es la acción de fármacos

Alberto LÓPEZ CRUZ  
y Itziar LEAL LETURIA.  
Servicio de Psiquiatría.  
Hospital Universitario  
de la Princesa

## HIPERPROLACTINEMIA IATROGÉNICA POR ANTIPSICÓTICOS

Existe un creciente interés en la comunidad clínica sobre la importancia de la salud física en el paciente diagnosticado de Trastorno Mental grave, esto incluye el estudio la posible hiperprolactinemia (HPRL) provocada por algunos antipsicóticos (APS) con sus cada vez más conocidas consecuencias sobre la salud global y sobre la calidad de vida del paciente (1).

La prolactina (PRL) se halla sujeta al efecto inhibitorio de la dopamina. Por tanto, la HPRL puede deberse no solo a la hipersecreción tumoral, sino a diversas situaciones fisiológicas y patológicas, así como a múltiples fármacos que alteran la producción, el transporte o la acción de la dopamina. La causa más frecuente de HPRL no tumoral es la acción de fármacos, fundamentalmente a APS (ver tabla 1) y también antihipertensivos bloqueantes de los canales de calcio (verapamilo), antidepresivos, antieméticos (metoclopramida), etc. (2).

En las mujeres se consideran normales niveles de PRL inferiores a 25 ng/mL e inferiores a 20 ng/mL en el hombre. En cuanto a los niveles de gravedad, se considera HPRL leve por debajo de 50 ng/mL, HPRL moderada con valores entre 51 y 75 ng/mL y grave por encima de 100 ng/mL. La HPRL como fenómeno global es más frecuente en mujeres que en varones (3).

Las consecuencias clínicas de la HPRL pueden manifestarse a corto, medio y a largo plazo. Los efectos más inmediatos afectan a la función gonadal y sexual y sobre la mama, tanto en mujeres como en varones.

Las consecuencias a largo plazo vienen en buena medida condicionadas por el mantenimiento de estos efectos en el tiempo, pero también probablemente como consecuencia de otros efectos pleiotrópicos directos de la PRL en diferentes órganos y tejidos. Es muy importante para los clínicos tener en cuenta que, aun cursando de forma asintomática en el corto plazo, la HPRL mantenida en pacientes tratados con APS suele ser clínicamente relevante por las posibles complicaciones a largo plazo (4). El efecto silente sobre el que hay mayores evidencias es el riesgo de fractura de cadera asociado a osteoporosis por HPRL (5).

Los APS además de ser utilizados por su función antipsicótica también se prescriben como estabilizadores del ánimo y como fármacos con función antidepresiva o ansiolítica. Dado la extendida prescripción de estos fármacos y las posibles consecuencias de su uso descritas, especialistas en Psiquiatría, Endocrinología, Medicina Interna y Oncología se reunieron para elaborar un Consenso sobre los riesgos y detección de la HPRL iatrogénica por antipsicóticos (1).

## RELEVANCIA CLÍNICA DE LA HIPERPROLACTINEMIA POR ANTIPSICÓTICOS

Casi la mitad de los pacientes en tratamiento con antipsicóticos desarrollan HPRL en algún punto de su vida. En la mayoría de los casos la HPRL pasa desapercibida, sin embargo, sus efectos aparecen tanto a corto plazo (amenorrea, galactorrea, ginecomastia, disminución de la libido, disfunción sexual o acné), como a medio y a largo plazo (osteopenia/osteoporosis por

El efecto silente sobre el que hay mayores evidencias es el riesgo de fractura de cadera asociado a osteoporosis por HPRL

diminución de masa ósea, retraso puberal y hábito eunucoide por hipogonadismo, menopausia precoz, aumento de la incidencia de algunos tipos de cánceres como el de mama o endometrio, así como el aumento del riesgo cardiovascular, dislipemia, infertilidad, hiperandrogenismo, alteración de la inmunidad y disfunción cognitiva) (6). Además de estas consecuencias a corto, medio y largo plazo de la HPRL también se ha de considerar el posible efecto en la adherencia terapéutica pudiendo causar abandono del tratamiento.

### ANTIPSICÓTICOS RESPONSABLES

Son los APS con un mayor índice de ocupación de los receptores D2 los que producen mayores niveles de PRL en sangre. Los APS de primera generación como el haloperidol o flufenazina son los de mayor trascendencia clínica. Entre los atípicos en orden decreciente de HPRL encontramos la paliperidona, risperidona (dosis-dependiente), y amisulpiride, siendo la clozapina, quetiapina y aripiprazol los que lo presentan con menor incidencia.

**Tabla 1.** Prevalencia de HPRL con los distintos APS (7).

Antipsicóticos de primera generación	
Clorpromazina, haloperidol, perfenazina	33-87%
Antipsicóticos de segunda generación	
Amisulpirida	≈ 100%
Aripiprazol	3,1-5%
Clozapina	<5%
Olanzapina	6-40%
Quetiapina	0-29%
Risperidona	72-100%

En un reciente metaanálisis sobre eficacia y tolerabilidad de 15 APS, se sitúa a paliperidona y risperidona como los APS más relacionados con HPRL. Aripiprazol y quetiapina son los de mejor perfil de HPRL (8). Es importante tener en cuenta que en pacientes que no han tomado previamente psicofármacos y que son diagnosticados de primer episodio psicótico hasta en un 70% se llegan a observar incrementos de niveles PRL en el momento del diagnóstico (9), esto ocurre de forma más frecuente en las mujeres (10) y no está asociado, en principio, ni con la edad ni con la gravedad de los síntomas clínicos.

Cada vez son más los estudios que indican la utilización del aripiprazol a dosis bajas. En un reciente metaanálisis aconsejan una pauta de 5-10 mg/día de aripiprazol para disminuir los niveles altos de prolactina (11). El aripiprazol es un agonista parcial de los receptores de dopamina D2 que hace disminuir los niveles de PRL de etiología medicamentosa. En algunos estudios se ha llegado a comprobar la suspen-

sión de galactorrea y recuperación de ciclo menstrual con este tratamiento (12).

### RECOMENDACIONES CLÍNICAS

Son varias las sociedades y guías clínicas que promulgan el dar a la HPRL la importancia que presenta a nivel clínico y en concreto el Consenso Español de Barcelona ha publicado diez pautas para (1):

1. Hacer una anamnesis inicial detallada, incluyendo la presencia de factores de riesgo.
2. Se recomienda informar a los pacientes de los efectos asociados a la HPRL cuando se detecta y decidir conjuntamente con ellos la mejor estrategia para mantener la eficacia y preservar la seguridad y la adherencia.
3. Se recomienda la determinación sistemática de niveles de PRL, a los 3 meses del inicio del tratamiento. En los casos en que se detecte HPRL se recomienda seguimiento periódico de niveles séricos. Ni

Son los APS con un mayor índice de ocupación de los receptores D2 los que producen mayores niveles de PRL en sangre

Se recomienda explorar de forma rutinaria los efectos adversos más frecuentemente asociados a HPRL

1. niveles de HPRL leves (25-50 ng/ml) deben ser monitorizados periódicamente (cada 6 meses) y en caso de amenorrea >3 meses hay que valorar el cambio de APS por el riesgo de osteoporosis. En caso de niveles PRL >150 ng/ml, se recomienda descartar prolactinoma y realizar pruebas de imagen adecuadas (RNM) o derivar a Endocrinología.
2. Si se prescribe aumento de dosis o cambio del APS es conveniente reevaluar la PRL a los 3 meses de establecido el tratamiento, especialmente en los pacientes tratados con un APS asociado a HPRL.
3. Si hay HPRL, es recomendable evaluar conjuntamente el estado hormonal gonadal, con determinaciones de FSH, LH y testosterona junto a la PRL, basalmente y cada 6 meses para descartar hipogonadismo.
4. Se recomienda explorar de forma rutinaria los efectos adversos más frecuentemente asociados a HPRL. Los pacientes con vida sexual activa y los que planean un embarazo deben ser especialmente seleccionados para evitar la HPRL.
5. Las posibles alteraciones sobre la mama y el ciclo menstrual en la mujer deben ser explorados tanto al inicio del tratamiento como durante el seguimiento, al menos trimestralmente.
6. En pacientes en los que se detecte HPRL y que hayan tenido una exposición prolongada al tratamiento de APS (>5 años) se debe realizar examen de densidad ósea.
7. Se debe considerar como situación de alto riesgo de fractura si hay historia de fractura por fragilidad u osteoporosis densitométrica (T-score < -2,5) en varones >50 años y en mujeres posmenopáusicas. En relación con el riesgo incrementado de osteoporosis, es también conveniente medir los niveles de vitamina D a nivel basal y cada 6 meses si hay HPRL.
8. Las opciones de tratamiento de la HPRL podrán ser consideradas en función del tipo de efecto secundario detectado, su impacto en el paciente, la ponderación cuidadosa de los beneficios y desventajas de continuar con la medicación actual o iniciar una nueva estrategia terapéutica.

Como conclusión, tras los últimos trabajos publicados, se cree necesario dar la importancia que merece al estudio de los niveles de PRL en los pacientes diagnosticados de trastorno mental grave que sean tratados con APS. Se ha incidir en el conocimiento por parte de los clínicos de las posibles consecuencias de la HPRL iatrogénica crónica por APS en el paciente y se ha de insistir en la monitorización de niveles de PRL así como en su abordaje clínico y terapéutico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Montejo AL, Arango C, Bernardo M, et al. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2016; 9 (3):158-73.
2. Halperin I, Cámara R, García M., Ollero D. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hyperprolactinemia. *Endocrinol Nutr.* 2013; 60 (6): 308-19.
3. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol.* 2003; 148: 325-31.
4. Bushe CJ, Bradley A, Pendlebury J. A review of hyperprolactinaemia and severe mental illness: Are there implications for clinical biochemistry? *Ann Clin Biochem.* 2010; 47: 292-300.
5. Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2007; 190: 129-34.
6. Mittal S, Prasad S, Ghosh A. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: case studies and review. *Postgrad Med J* 2018; 94: 226-9.
7. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80 (8): 1050-7.
8. Leucht S, Cipriani A, Spineli L. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013; 382: 951-62.
9. Shrivastava A, Johnston M, and Bureau Y, Shah N. Baseline serum prolactin in drug-naive, first-episode schizophrenia and outcome at 5 years: Is it a predictive factor? *Innov Clin Neurosci.* 2012; 9: 17-21.
10. Riecher-Rössler AL, Rybakowski JK, Pflueger MO, Beyrau R, Kahn RS, Malik P, et al, EUFEST Study Group. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naive patients with first-episode psychosis. *Psychol Med.* 2013; 43: 2571-82.
11. Grigg J, Worsley R, et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of worldwide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2017; 17 (1): 38-55.
12. Meng M, Zhang S, et al. Using aripiprazole to reduce antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of currently available randomized controlled trials. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2015; 27 (1): 4-17.

## Venetoclax (▼ VenclyXto®): leucemia linfocítica crónica

El venetoclax es un inhibidor potente y selectivo de la proteína antiapoptótica Bcl-2, que es sobreexpresada por las células de la leucemia linfocítica crónica (LLC) y en otros tipos celulares tumorales. El medicamento está indicado oficialmente para el tratamiento en monoterapia de la LLC en presencia de delección 17p o mutación del gen TP53

en pacientes adultos que no son adecuados o han fallado al tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B; también está indicado en monoterapia para el tratamiento de la LLC en ausencia de delección 17p o mutación del gen TP53 en pacientes adultos que han fallado al tratamiento con inmuno-quimioterapia y

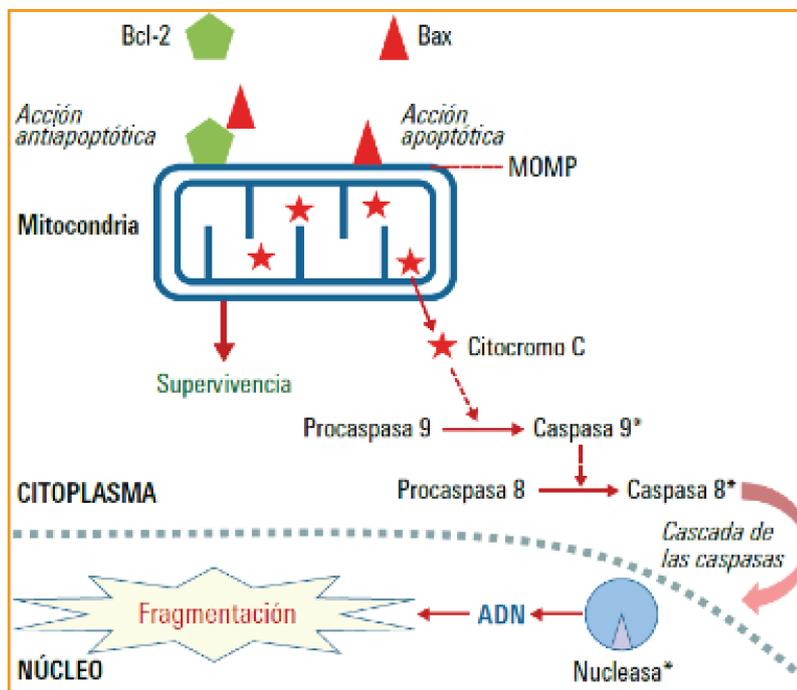


Figura 1. Acción antiapoptótica de Bcl-2. MOMP: *mitochondrial outer membrane permeabilization*

a un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B.

Venetoclax se une directamente al sitio de unión del dominio BH3 de Bcl-2 y, de este modo, desplaza a las proteínas proapoptóticas con dominios BH3, como *Bim*, para iniciar la permeabilización de la membrana mitocondrial externa (*mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP*), la activación de las caspasas y la muerte celular programada (apoptosis).

La familia **Bcl-2** recibe su nombre del primero de sus miembros identificado, una proteína sobreexpresada en el linfoma de células B (*B-cell-lymphoma-2*). El gen que codifica esta proteína resultó ser homólogo del represor de la apoptosis *ced-9* del nematodo

*Caenorhabditis elegans* y resultado de la translocación recíproca entre los cromosomas 14 y 18. Las proteínas de esta familia se dividen en 3 grupos que comparten al menos un motivo conservado o dominio de homología con Bcl-2:

- I: Mantienen los dominios BH1 a BH4, entre ellas *Bcl-2* y *Bcl-XL*, y tienen actividad antiapoptótica.
- II: Carecen del dominio BH4 y son proteínas con actividad **proapoptótica**, por ejemplo *Bax* y *Bak*.
- III: Conservan únicamente el dominio BH3 (BH3-only) y tienen actividad **proapoptótica**. En este grupo se encuentran *Bad*, *Bid*, *Bik* o *BimL*.

La expresión aberrante de Bcl-2 es común en las células tumorales de la LLC; de hecho, tienen una dependencia fundamental de esta sobreexpresión para su supervivencia. Además, en la LLC y otros tipos de tumores o subpoblaciones, Bcl-2 está estrechamente asociado o pre-unido a proteínas pro-muerte tales como *Bim* (*interacting mediator of cell death*; mediador de muerte celular). En este estado, las células tumorales pueden entrar en apoptosis por el tratamiento con un inhibidor de Bcl-2.

Dentro del citoplasma de las células normales, la apoptosis está regulada por interacciones muy específicas entre las tres subfamilias de la familia de proteínas BCL2. Las proteínas BCL2 de homología *BH3-only* integran una multitud de señales inducidas por estrés, y la apoptosis se desencadena cuando la actividad neta proapoptótica *BH3-only* excede la actividad de las proteínas de que favorecen la supervivencia, la más prominente de las cuales es BCL2. En las células sanas, BCL2 y las proteínas relacionadas estructural y funcionalmente, como MCL1 o BCLxL, se unen y reprimen la actividad de la

subfamilia de proteínas similares a BCL2, los efectores de la muerte (mediadores) BAX y BAK. Cuando se aplican suficientes señales de estrés, las proteínas de supervivencia se desplazan de BAX/BAK por interacción con proteínas BH3, permitiendo que BAX y BAK se oligomericen en la membrana externa de las mitocondrias, desencadenando su permeabilización, despolarización, liberación de citocromo C, activación de caspasas y muerte celular, morfológicamente reconocible como apoptosis. Las tensiones relacionadas con el daño en el ADN por la quimioterapia y por la señalización oncogénica típicamente inducen la actividad de la proteína *BH3-only* a través de la vía TP53.

El fármaco presenta una elevada selectividad sobre Bcl-2 en relación a otras proteínas relacionadas como BclxL o BclW, presentes en otras células, especialmente en plaquetas. Debido a esta especificidad de acción, el venetoclax no ha sido relacionado con los potentes efectos trombocitopénicos de sus antecesores en la investigación, como el navitoclax (Roberts, 2017).

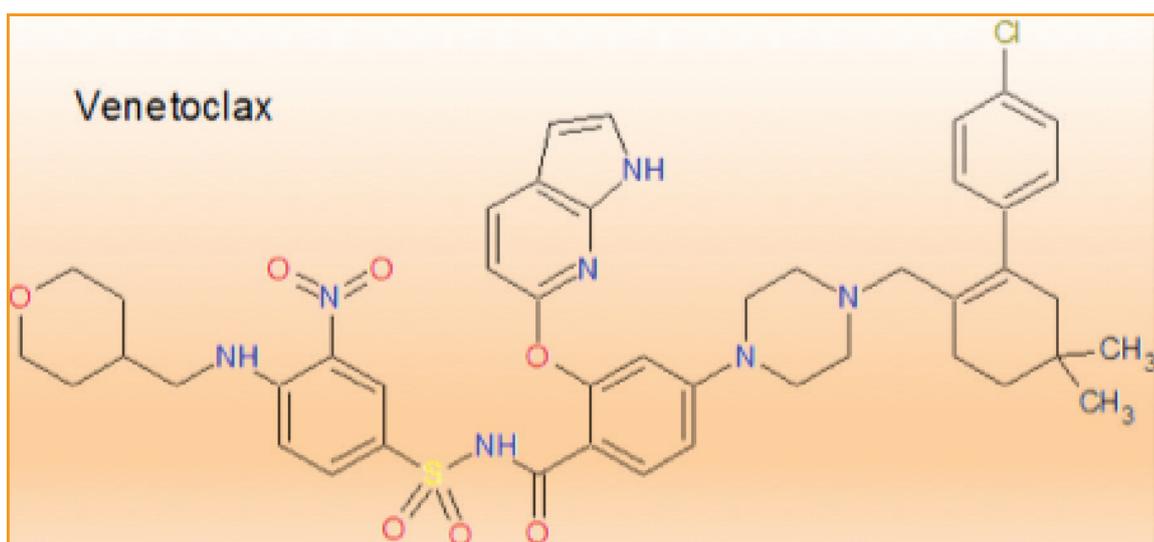


Figura 2. Estructura química del venetoclax

La **leucemia linfática crónica o leucemia linfocítica crónica (LLC)** se considera un linfoma de bajo grado, caracterizado por la acumulación de linfocitos B maduros en la sangre, médula ósea y órganos linfáticos. En función de la citogenética, tiene mal pronóstico si presenta la traslocación  $t(11q;v)$  o las deleciones  $del(11q)$  o  $del(17p)$ ; esta última confiere resistencia a la fludarabina. Por el contrario, el pronóstico es favorable si presenta la deleción  $del(13q)$  como única anormalidad. Los linfocitos circulantes son morfológicamente similares a los normales pero funcionalmente anormales; expresan marcadores de superficie CD5, CD20 y CD23. La acumulación se inicia frecuentemente en la médula ósea, diseminándose posteriormente hacia los ganglios linfáticos y bazo, pudiendo haber esplenomegalia.

Es la leucemia más frecuente en los países occidentales, constituyendo el 30 % de todas las formas de leucemia y 75 % de las leucemias crónicas. Su incidencia en la Unión Europea es de 4,2 casos/100.000 habitantes/año, aunque aumenta con la edad, siendo rara antes de los 40 años. A la edad de 50 años alcanza los 5 casos y a los 80 años llega a los 30 casos; de hecho, la mediana de la edad en el momento del diagnóstico es 72 años en la Unión Europea. Existe un predominio en el sexo masculino (2:1). Afecta a más de 300.000 personas en el mundo y a más de 15.000 en España; concretamente, se diagnostican alrededor de 1.800 nuevos casos cada año en nuestro país.

Los pacientes con LLC activa se caracterizan por una acumulación progresiva de linfocitos B (el diagnóstico requiere la presencia de al menos 5.000 linfocitos B en sangre periférica durante al menos tres meses), a veces con linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, anemia y trombocitopenia. Asimismo, produce un estado de inmunosupresión que incrementa el riesgo de infecciones, que en última instancia es la principal causa de muerte en estos pacientes. El subtipo más frecuente de la LLC es la que afecta a células (linfocitos) B, que representa más del 97% de los casos. En restante el 2-3%, la proliferación clonal anormal se produce a partir de células T. También se han incluido otros patrones leucémicos crónicos dentro de la

leucemia linfocítica crónica, tales como la leucemia *prolinfocítica*, la fase leucémica del linfoma cutáneo de células T (*síndrome de Sézary*), la *leucemia* de células peludas (*tricoleucemia*) y el linfoma *leucemizado*.

El origen de la LLC sigue siendo desconocido, aunque se apuntan varios hipotéticos, como las radiaciones ionizantes, los agentes alquilantes o ciertos productos leucemógenos, que parecen aumentar el riesgo de desarrollar LLC. La acumulación de linfocitos parece deberse un funcionamiento erróneo en la apoptosis (muerte celular programada); no obstante, se han descrito otros mecanismos que posiblemente colaboren de alguna manera en la acción proliferativa, como ciertas interleucinas o sus receptores, como el factor de necrosis tumoral (TNF) o las interleucinas IL-4 e IL-6. Aproximadamente la mitad de los pacientes, y aún más en estadios avanzados, presentan algún tipo de alteración citogenética. La más frecuente (25-30%) es la *trisomía del par cromosómico 12*; otras alteraciones menos frecuentes afectan a los cromosomas 11, 12, 13, 14 y 17.

Globalmente, la mediana de supervivencia desde el diagnóstico varía entre los 18 meses y más de 20 años, dependiendo de la presencia de factores de riesgo. En pacientes asintomáticos en estadios iniciales, la mediana de supervivencia es de más de 10 años, mientras que en pacientes con enfermedad avanzada, sintomática o progresiva, la mediana de supervivencia oscila entre 18 meses y 3 años. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con LLC también son más propensos a desarrollar una segunda neoplasia. Se han descrito tres grupos pronósticos en función de la citogenética, siendo peor para los casos relacionados con una mutación TP53, una traslocación  $t(11q;v)$  o una deleción  $del(11q)$  o  $del(17p)$ ; particularmente, esta última confiere resistencia a la fludarabina y se considera como de muy alto riesgo, junto con la mutación TP53. En ambos casos la mediana de supervivencia es de 2-3 años y aunque son relativamente infrecuentes (7% para  $del(11q)$  y 8-12% para TP53) en el diagnóstico inicial, suponen prácticamente el 50% de los casos recidivantes de leucemia linfocítica crónica. La trisomía del

par 12 (+12) se asocia con un pronóstico de gravedad intermedia, mientras que los casos con mejor pronóstico son aquellos cuya anomalía citogenética implica una delección del(13q).

Históricamente, el pronóstico para los pacientes con delección 17p ha sido desfavorable debido a la eficacia limitada de la inmunoterapia y los regímenes basados en la quimioinmunoterapia, habiéndose descrito una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 14 meses en pacientes con delección 17p tras una primera línea de tratamiento y de 6 a 7 meses en pacientes con recaídas o refractarios (R/R), con una mediana de supervivencia global de unos dos años.

En ninguno de los casos la terapia es curativa y no está indicada en los pacientes con LLC hasta que aparezcan síntomas o progrese la enfermedad. De hecho, hay especialistas que consideran que el sobretratamiento puede ser más peligroso que el infratratamiento. El tratamiento específico incluye quimioterapia citotóxica (fludarabina, ciclofosfamida) y e inmuoquimioterapia (rituximab y ofatumumab), corticoides, cirugía (trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos) y radioterapia, aunque la cirugía o la radioterapia sólo son útiles en situaciones especiales. Los tres últimos fármacos específicamente autorizados para esta indicación son el ibrutinib, el idelalisib y el venetoclax.

El **ibrutinib** actúa inhibiendo de forma irreversible y selectiva a la *tirosina cinasa de Bruton* (BTK), un miembro de las familia de las *tirosina cinasas Tec* que participa en la señalización bioquímica del receptor de antígenos (BCR) y del receptor de citocinas de los linfocitos B, implicados en la patogenia de diversas neoplasias de linfocitos B; dicha inhibición impide la adhesión y migración dependientes de integrinas de los linfocitos B. Ha sido autorizado, como medicamento huérfano, para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica que han recibido al menos un tratamiento previo, o en primera línea en presencia de *delección* del 17p o mutación de TP53 en pa-

cientes en los que la inmuoquimioterapia no se considera apropiada. El tratamiento se asocia con altas tasas de respuesta en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante/refractaria y linfoma de células del manto, incluidos pacientes con lesiones genéticas de alto riesgo.

Por su parte, el **idelalisib**, inhibidor selectivos de la fosfatidilinositol 3-cinasa p110 $\delta$  (PI3K $\delta$ ), ha sido autorizado para el tratamiento, en combinación con rituximab, de los pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica que han recibido al menos un tratamiento anterior o como tratamiento de primera línea en presencia de la delección 17p o de la mutación TP53 en pacientes no adecuados para quimioinmunoterapia. Los datos clínicos disponibles indican, en relación con un placebo y siempre en asociación a rituximab, una notable superioridad, tanto en términos de supervivencia sin progresión tumoral como de supervivencia global y tasa de respuesta objetiva (75 vs 15%); una superioridad manifiesta incluso en los pacientes con mutaciones del17p y/o TP53, como con IGHV no mutado y en personas con  $\geq 65$  años.

El último fármaco incorporado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica es el **venetoclax**, un inhibidor potente y selectivo de la proteína antiapoptótica *Bcl-2*, que es sobreexpresada por las células de la LLC y en otros tipos celulares tumorales.

El **trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos** (TAPH) es la única opción de tratamiento con potencial para curar la LLC; sin embargo, la mayoría de los pacientes no son aptos para el trasplante.

La eficacia y la seguridad clínicas de del venetoclax han sido contrastadas en las indicaciones autorizadas mediante dos ensayos clínicos de fase 2 (eficacia y seguridad), multicéntricos y no controlados.

En el primero de estos estudios (*Stilgenbauer, 2016*) se reclutó a pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica recurrente o refractaria portadores de delección 17p (del-17p) en 31 centros en el

EE. UU., Canadá, Reino Unido, Alemania, Polonia y Australia. Los pacientes comenzaron a ser tratados con venetoclax una vez al día con un programa semanal de aumento de la dosis (20, 50, 100, 200, 400 mg/día) durante 4-5 semanas. A los pacientes se les administró diariamente una dosis continua de 400 mg hasta la progresión de la enfermedad o la interrupción por otro motivo. La variable clínica primaria fue la proporción de pacientes que lograron una respuesta global, evaluada por un comité de revisión independiente. Se incluyeron a 107 pacientes en el estudio.

Tras una mediana de seguimiento de 12,1 meses (10,1 a 14,2), se obtuvo una respuesta global por revisión independiente en el 79,4% (IC<sub>95%</sub> 70,5 a 86,6) en el primer corte (abril 2015). Estos datos han sido actualizados posteriormente (EMA, enero 2016), llegando al 82%. La duración de la respuesta fue de al menos un año en el 84,7% (abril 2015) y 92% (enero 2016) y la supervivencia libre de progresión a un año fue del 72% y 80%, respectivamente.

Los eventos adversos de grado 3-4 más comunes fueron neutropenia (40%), infección (20%), anemia (18%) y trombocitopenia (15%). Se presentaron eventos adversos graves en el 55% de los pacientes, independientemente de su relación con el tratamiento, siendo los más frecuentes ( $\geq 5\%$  de los pacientes) pirexia y anemia hemolítica autoinmune (7% cada uno), neumonía (6%) y neutropenia febril (5%). 11 pacientes murieron en el estudio dentro de los 30 días de la última dosis de venetoclax; siete debido a la progresión de la enfermedad y cuatro por un evento adverso, ninguno aparentemente relacionado con el tratamiento.

En el otro estudio (M14-032; EMA, 2016) se evaluó la administración de 400 mg de venetoclax en sujetos con LLC que había recaído después de un tratamiento con ibrutinib o idelalisib, o que habían sido refractarios a alguno de ellos. En el brazo de tratamiento A (tratamiento previo con ibrutinib; n=43), un 60% tenían enfermedad refractaria y el 30% habían experimentado progresión después de la interrupción de ibrutinib por to-

xicidad. En el brazo B (idelalisib; n=21), el 29% tenía enfermedad refractaria y el 52% experimentaron progresión después de la interrupción del idelalisib por toxicidad. Nueve de los 64 sujetos habían recibido tanto ibrutinib como idelalisib; 4 de ellos se inscribieron en el brazo A y 5 en el brazo B según su tratamiento más reciente. La edad media de los pacientes en el brazo A fue 66 años de edad (48-80), siendo un 61%  $\geq 65$  años. En el brazo B, la mediana de edad era de 68 (56-85), con un 71%  $\geq 65$  años.

Los resultados indicaron que en los pacientes pretratados con ibrutinib (brazo A), la tasa de respuesta objetiva determinada por un comité independiente fue del 70% mientras que en los pretratados con idelalisib (brazo B) fue del 62%. El porcentaje de pacientes con supervivencia libre de progresión del 81% (brazo A) y 88% (brazo B).

Desde el punto de vista de la seguridad y considerando los datos agrupados (EMA, 2016) para la dosis de 400 mg/día, el venetoclax presenta un perfil toxicológico importante. La incidencia de eventos adversos de intensidad de grado 3-4 fue del 76%, y de un 49% para los más graves (severos) emergentes durante el tratamiento. Desde el punto de vista de la seguridad, la EMA ha señalado que el principal problema de seguridad con venetoclax en la LLC es el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT), especialmente al inicio del tratamiento, más pronunciado en sujetos con una carga tumoral alta; no obstante, realizando una dosificación lenta de aumento gradual durante las primeras 5 semanas, el riesgo de TLS clínico parece no superar una incidencia informada de aproximadamente 3%. Destacaron por encima de todo los efectos adversos de naturaleza hematológica (anemia, neutropenia), gastrointestinal (diarrea, náusea, estreñimiento) e infecciosa (tracto respiratorio superior).

Globalmente, el 5-10% de los pacientes con LLC tienen una mutación 17p del y/o TP53; esta tasa aumenta hasta un 40% en cuadros refractarios avanzados y se asocia con baja actividad/resistencia a quimioterapia y quimioinmunoterapia. Por el momento,

no dispone de datos comparativos del venetoclax con otros fármacos, pero las respuestas objetivas duraderas y la mejoría en la sintomatología, incluidos los parámetros hematológicos, son relevantes.

Hasta hace muy poco, no se disponía de opciones terapéuticas satisfactorias para la LLC con mutaciones 17p del / TP53, aparte del trasplante alogénico de precursores hematopoyético, solo útil realmente para muy pocos pacientes jóvenes con buena salud general después de lograr una buena respuesta al régimen quimioterápico tóxico, quedando como única opción la quimioterapia convencional, con bajas tasas

de respuesta y de corta duración. La incorporación de nuevas líneas farmacológicas, encarnadas en idelalisib e ibrutinib ha permitido mejorar algo la situación, pero también estos fármacos han sido asociados con cuadros resistentes o refractarios.

En este sentido, el venetoclax abre una nueva vía farmacológica en oncología, potencialmente útil cuadros resistentes o refractarios de leucemia linfocítica crónica así como en algunas otras formas de leucemia ligadas a linfocitos B, aportando una respuesta clínica relevante en cuadros con muy escasas opciones terapéuticas, incluso cuando éstas no son funcionales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Cuéllar Rodríguez S.** Antineoplásicos activos sobre señalización celular. En: Trastornos oncológicos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 79-119.
2. **Cuéllar Rodríguez S.** Venetoclax (Venclyxto®) en leucemia linfocítica crónica. Panorama Actual Med 2018; 42(414): 564-8.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Venclyxto®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/693796/2016; EMEA/H/C/004106. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004106/WC500218804.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004106/WC500218804.pdf)
4. **Roberts AW, Huang D.** Targeting BCL2 With BH3 Mimetics: Basic Science and Clinical Application of Venetoclax in Chronic Lymphocytic Leukemia and Related B Cell Malignancies. Clin Pharmacol Ther. 2017; 101(1): 89-98. doi: 10.1002/cpt.553. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5657403/>
5. **Stilgenbauer S, Eichhorst B, Scheitelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al.** Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016; 17(6): 768-78. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30019-5.

# Disfunción sexual con inhibidores de la recaptación de serotonina

Esther Martín Auriol<sup>1</sup>, José P. de la Cruz Cortés<sup>2</sup>, José A. González Correa<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>UGC La Roca, Distrito Sanitario Málaga-Guadalhorce, Servicio Andaluz de Salud.

<sup>2</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga -IBIMA

## HISTORIA CLÍNICA:

### DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Mujer de 45 años que acude a consulta acompañada por su pareja, refiere que desde hace unos dos meses se encuentra más cansada, desanimada. No le apetece salir con su familia ni amigos. Trabaja de maestra de educación infantil, hasta ahora ha podido acudir a su trabajo pero hace tres días tuvo una crisis de ansiedad en clase por lo que tuvo que marcharse, no ha sido capaz de volver a incorporarse y su pareja le ha insistido en que acudiera. En el último mes le cuesta dormir y ha perdido apetito. La paciente no entiende lo que le pasa, no tiene problemas con su pareja ni con sus hijos. Le gustaba su trabajo y tiene buena relación con sus compañeras. Se siente culpable, tiene sentimientos de inutilidad, no ideas autolíticas. La paciente es diagnosticada de episodio depresivo moderado. Además de medidas de apoyo psicológico y expedición de parte de baja laboral, se decide instaurar tratamiento con sertralina, comenzando con 50 mg/ día, pasando a 100mg/día a partir de la segunda semana de tratamiento

Antecedentes personales: no hábitos tóxicos. Hipertensión arterial desde hace 4 años en tratamiento con enalapril 20 mg/día con buen control.

La paciente acude a revisiones en consulta para seguimiento del tratamiento. Al tercer mes de tratamiento refiere una importante mejoría en todos los ámbitos, se incorporó al trabajo hacia un mes y ha empezado a retomar sus actividades habituales. Explica que desde el inicio del cuadro tiene falta de deseo sexual, que al principio veía normal por su enfermedad, pero que ahora le pre-

ocupa al no mejorar, y no haberle ocurrido antes de iniciarse el cuadro y creer que es causada por la medicación.

Ante la posibilidad de ser un efecto secundario de la sertralina y considerándose que no estaría indicado suspender la medicación antidepresiva tan precozmente, se pacta con la paciente el cambio a otro antidepresivo con un perfil mejor. Se inicia tratamiento con escitalopram 10 mg/día. Dos meses después no ha notado mejoría en la esfera sexual por lo que ha decidido suspender la medicación.

### DISCUSIÓN:

Un porcentaje importante de pacientes experimenta alguna alteración de la función sexual mientras toman antidepresivos. Tres recientes metaanálisis han analizado las tasas de efectos sexuales adversos, con conclusiones similares: la tasa de disfunción atribuible a los antidepresivos fue aproximadamente de un 40%, mientras que la asociada con placebo fue de un 14%. Estos síntomas podrían relacionarse con síntomas depresivos, pero sabemos que estos fármacos también se usan en otras patologías (dolor crónico, deshabituación tabáquica, obesidad). Los medicamentos con mayor efecto sobre la serotonina (p. ej., sertralina, citalopram, venlafaxina) estarían asociados con tasas significativamente más altas de disfunción sexual que los medicamentos con predominancia noradrenérgica, dopaminérgica o con efectos no monoaminérgicos (p. ej., mirtazapina, bupropión)<sup>1</sup>.

En el caso se los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la disfunción sexual estaría relacionada con la dosis administrada, al igual que ocurre con otros efectos adversos aso-

ciados al uso de estos fármacos<sup>2</sup>.

Es importante destacar que el porcentaje de pacientes que manifiesta disfunción sexual por ISRS llega alcanzar un 60-70% cuando el médico pregunta específicamente por este tipo de efecto. Normalmente, estos efectos desaparecen cuando se suspende el tratamiento. Sin embargo, en algunos pacientes, parece que esta sintomatología también puede persistir tras la supresión del tratamiento. Esta condición, denominada Síndrome de disfunción sexual post ISRS se debe considerar cuando el paciente comente que estos síntomas no estaban presentes antes de comenzar el tratamiento, persisten después de la remisión de la depresión y la interrupción del medicamento, y cuando no hay otros problemas físicos relacionados con la disfunción sexual. Los síntomas sexuales incluyen disminución de la libido y el deseo sexual, anorgasmia, anestesia genital, disfunción eréctil y eyaculación precoz<sup>3</sup>.

Los mecanismos fisiopatológicos del síndrome y el mecanismo que causa la persistencia de los efectos adversos sexuales en los usuarios de ISRS no han sido del todo aclarados, aunque se han propuestos algunos.

- la actividad inhibitoria serotoninérgica sobre la liberación de dopamina mesolímbica relacionada con el control del comportamiento sexual. La dopamina facilita la motivación sexual y el comportamiento sexual. Los ISRS, cuyo mecanismo de

acción es la inhibición de la recaptación de serotonina, producirían un aumento de los niveles de este neurotransmisor a nivel sináptico y una desensibilización de autorreceptores de serotonina, lo que incrementaría la liberación de serotonina. El aumento de serotonina implicaría una mayor inhibición en la liberación de dopamina<sup>4</sup>.

- predisposición personal, vinculada a variantes genéticas. Perlis y cols., encontraron algunos polimorfismos genéticos en los genes relacionados con el sistema glutamatérgico en pacientes deprimidos tratados con citalopram que manifestaron problemas sexuales (relacionados con una disminución de la libido y dificultades para lograr erecciones y orgasmos)<sup>4</sup>.
- neurotoxicidad de la serotonina. 3,4-methylenedioxymethamphetamine que estimula liberación de serotonina e inhibe su recaptación, produce daños axonales que conducen a alteraciones sexuales persistentes<sup>5</sup>.
- alteraciones endocrinas: hipofunción en el eje hipotalámico-pituitario-testicular en pacientes que toman ISRS en comparación con controles y hiperprolactinemia<sup>6</sup>.

Entre los tratamientos farmacológicos utilizados para la disfunción sexual se encuentran vardenafilo o sildenafil, buspirona, trazodona, mirtazapina, pramipexol y cabergolina, aunque no han dado buenos resultados<sup>7, 8</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lorenz T, Rullo J, Faubion S. Antidepressant-Induced Female Sexual Dysfunction. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(9):1280-6.
2. Safer DJ. Raising the Minimum Effective Dose of Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants: Adverse Drug Events. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36(5):483-91.
3. Baldwin DS, Manson C, Nowak M. Impact of Antidepressant Drugs on Sexual Function and Satisfaction. *CNS Drugs.* 2015;29(11):905-13.
4. Perlis RH, Laje G, Smoller JW, Fava M, Rush AJ, McMahon FJ. Genetic and clinical predictors of sexual dysfunction in citalopram-treated depressed patients. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34(7):1819-28.
5. Lyons DJ, Ammari R, Hellysaz A, Broberger C. Serotonin and Antidepressant SSRIs Inhibit Rat Neuroendocrine Dopamine Neurons: Parallel Actions in the Lactotrophic Axis. *J Neurosci.* 2016;36(28):7392-406.
6. Safarinejad MR. Evaluation of endocrine profile and hypothalamic-pituitary-testis axis in selective serotonin reuptake inhibitor-induced male sexual dysfunction. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(4):418-23.
7. Keks NA, Hope J, Culhane C. Management of antidepressant-induced sexual dysfunction. *Australas Psychiatry.* 2014;22(6):525-8.
8. Chokka PR, Hankey JR. Assessment and management of sexual dysfunction in the context of depression. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018;8(1):13-23.

# Estudio FOURIER: evolocumab y eventos clínicos en pacientes con enfermedad cardiovascular

**El objetivo del estudio FOURIER es ver los eventos clínicos y seguridad del evolocumab como prevención secundaria, es decir, en pacientes con enfermedad aterosclerótica ya establecida, y con tratamiento hipolipemiante**

**Coordinado por  
Francisco Abad**

Servicio de Farmacología  
Clínica. Hospital Univer-  
sitario de La Princesa C/  
Diego de León, 62 9ªpl.  
28006- Madrid  
correo-e:  
fabad.hlpr@salud.madrid.org

## INTRODUCCIÓN

El colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) es un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) conocido y modificable. Evolocumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la convertasa de proteínas subtilisina/kexina 9 (PCSK9). Esta es una proteasa hepática que regula la internalización del receptor de LDL de la superficie de los hepatocitos para su proteólisis. Varios estudios clínicos demostraron que una ganancia de función de los alelos de PCSK9 estaba asociada a hipercolesterolemia familiar y a un aumento de eventos cardiovasculares (ECV). Asimismo, alelos con PCSK9 silenciada evidenciaron una menor tasa de ECV (1).

Estudios previos reseñaron que evolocumab disminuye el colesterol LDL en un 60%. De tal manera que el objetivo del estudio FOURIER (2) es ver los eventos clínicos y seguridad del evolocumab como prevención secundaria, es decir, en pacientes con enfermedad aterosclerótica ya establecida, y con tratamiento hipolipemiante.

El estudio FOURIER fue aleatorizado, doble ciego, con grupo control, realizado en 1242 centros de 49 países. Fueron seleccionados 27.564 pacientes entre 40 y 85 años con evidencia clínica de ECV: historia de infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular (ACV) no hemorrágico o enfermedad arterial periférica sintomática. Además, el colesterol LDL en ayunas tenía que ser mayor o igual a 70 mg/dL estando el paciente en tratamiento con estatinas con o sin ezetimiba.

Los pacientes se asignaron aleatoriamente en dos grupos con una ratio 1:1. Uno de los grupos recibió inyecciones subcutáneas de evolocumab (140 mg cada dos semanas o 420 mg cada mes, según la preferencia del paciente) y el otro placebo. La aleatorización se realizó mediante un sistema computarizado estratificando según el nivel de colesterol LDL (menor o mayor de 85 mg/dL) y el país.

Se analizaron dos variables. La primera variable, eventos primarios, la constituyen los ECV mayores: muerte CV, IM, ACV, hospitalización por angina inestable y revascularización coronaria. Los eventos clínicos secundarios son: muerte CV, IM, ACV. Esta forma de englobar los criterios se denomina variable de resultado combinada (VRC). El uso de este tipo de variables está en aumento ya que permite, entre otras cosas, disminuir el tamaño de la muestra para demostrar efectos. Ahora bien, a la hora de analizar los resultados, para evitar que la interpretación sea errónea hay que detenerse en la importancia individual de cada uno de los componentes, la frecuencia similar de los eventos y la homogeneidad del efecto (3).

El análisis estadístico de los criterios principales de eficacia se realizó comparando el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta uno de los eventos nombrados anteriormente. Se compararon ambos grupos mediante Hazard Ratios (HR) e intervalos de confianza (IC) de 95%.

Fueron seguidos los dos grupos desde febrero de 2013 hasta junio de 2015. Ambos grupos eran homogéneos sin diferencias significati-

vas entre ellos en las características basales. La edad media era de 63 años, el 75,4% eran varones, el 85,2% de raza blanca, un 62,9% europeos y más de un 92% estaban en tratamiento con otros fármacos CV (antiagregantes, beta-bloqueantes, IECA o ARA2). Un 6% de los pacientes por año no completaron el estudio, siendo estos valores similares en ambos grupos.

En un primer momento el ensayo estaba programado para tener una duración de 4 años. Fue detenido antes de tiempo (media de seguimiento de 26 meses) sin hacer referencia a por qué no duró lo que estaba previsto. Po-

dría ser debido a que se alcanzaron diferencias significativas en un análisis intermedio. El colesterol LDL medio al inicio era de 92 mg/dL y fue reducido en un 59% (IC 95%, 58-60%;  $P < 0,001$ ), comparado con el grupo placebo, un valor absoluto de 56 mg/dL, a las 48 semanas de comenzar el ensayo. Por lo que el grupo placebo mantuvo valores de unos 90 mg/dL durante todo el ensayo, mientras que el grupo con evolocumab alcanzó valores de 30 mg/dL. Además, la reducción se mantuvo a lo largo del tiempo de duración del estudio y ya se evidencia al mes de iniciar el tratamiento (ver Tabla 1).

**Tabla 1.** Reducción colesterol LDL ( $P < 0,001$ ). Inicial: 92 mg/dL

Semanas de tratamiento	4	12	24	48	72	96	120	144	168
Diferencia absoluta (mg/dl)	54	58	57	56	55	54	52	53	50

Se redujeron significativamente los eventos clínicos primarios (9,8% vs. 11,3%; HR, 0,85; IC 95%, 0,79-0,92;  $P < 0,001$ ) así como los secundarios (5,9% vs. 7,4%; HR, 0,80; IC 95%, 0,73-0,88;  $P < 0,001$ ). Analizando cada uno de los eventos por separado para evitar sesgos por la VRC, no se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad CV, hospitalización por angina inesta-

ble, muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca, ni muerte por cualquier otra causa. Asimismo, cabe destacar la disminución de riesgo de IAM en un 27% y de ACV en un 21% (ver Tabla 2). Además, se evidencia que la incidencia acumulativa de las dos variables de resultados se va separando en las dos ramas del estudio a lo largo del tiempo.

**Tabla 2.** Eventos clínicos en el estudio FOURIER.

	Evolocumab N=13784	Placebo N=13780	Hazard Ratio (IC 95%)
Eventos primarios	1344	1563	0,85 (0,79-0,92)
Eventos secundarios	816	1013	0,80 (0,73-0,88)
Muerte CV	251	240	1,05 (0,88-1,25)
Muerte por otra causa	444	426	1,04 (0,91-1,19)
IAM	468	639	0,73 (0,65-0,82)
Hospitalización por angina inestable	236	239	0,99 (0,82-1,18)
ACV	207	262	0,79 (0,66-0,95)
Revascularización coronaria	759	965	0,78 (0,71-0,86)
Muerte u hospitalización por empeoramiento de insuficiencia cardíaca	402	408	0,98 (0,86-1,13)
Accidente isquémico transitorio	229	295	0,77 (0,65-0,92)

La disminución de eventos fue consistente en los distintos estratos: edad, sexo, tipo de enfermedad aterosclerótica, intensidad inicial del tratamiento con estatinas y niveles iniciales de LDL.

Consultando la información que se amplía en el apéndice suplementario al estudio(2) se evidencia que, del total de pacientes, un 89,9% recibieron la inyección cada dos semanas, frente a un 10,1% que las recibieron mensualmente. Siendo los primeros los que muestran la diferencia estadísticamente sig-

Posiblemente fue detenido antes de tiempo debido a que se alcanzaron diferencias significativas en un análisis intermedio

La disminución de eventos fue consistente en los distintos estratos: edad, sexo, tipo de enfermedad aterosclerótica, intensidad inicial del tratamiento con estatinas y niveles iniciales de LDL

nificativa y no los otros (seguramente debido al menor tamaño muestral de los segundos). De tal manera que recibiendo una inyección cada dos semanas de evolocumab, se obtiene una disminución de los eventos clínicos primarios con un HR de 0,85 (IC95% = 0,79-0,92) y en los secundarios un HR de 0,80 (IC95% = 0,72-0,88). Mientras que con la inyección mensual se evidencia en los primarios un HR de 0,82 (IC95% = 0,64-1,04) y en los secundarios un HR de 0,80 (IC95% = 0,59-1,09).

Un reciente metaanálisis sugiere tras comparar varios estudios en fase II (GAUSS, MENDEL, LAPLACE-TIMI57) que la frecuencia óptima de evolocumab es de dos veces al mes, aunque la mensual resulte también aceptable (1).

Analizando el beneficio absoluto del fármaco se obtiene que sería necesario tratar a un total de 63 pacientes a lo largo de dos años para evitar un evento clínico primario, y a 70 para evitar uno secundario (ver Tabla 3).

**Un reciente metaanálisis sugiere tras comparar varios estudios en fase II que la frecuencia óptima de evolocumab es de dos veces al mes, aunque la mensual resulte también aceptable**

**Tabla 3.** Cálculo del número necesario a tratar (NNT) a los 48 meses de tratamiento

	Placebo N=13780	Tratamiento N=13784	NNT
Eventos clínicos primarios (%)	1563 (11,3%)	1344 (9,8%)	63
Eventos clínicos secundarios (%)	1013 (7,4%)	816 (5,9%)	70

En nuestro sistema público de salud no podemos dejar de lado el coste del tratamiento, siendo de 6.408 euros anuales por paciente (precio referido a dos inyecciones mensuales de 140 mg de evolocumab). Esto es una clara limitación para su uso generalizado en la población cuando se compara con los aproximadamente 1000 euros anuales que cuesta un tratamiento de estatinas a dosis máximas con ezetimiba.

te dos de cada tres muertes. La dislipemia llega a evidenciarse hasta en un 70% de los pacientes con DM2, siendo esta aún más aterogénica debido al ambiente hiperglucémico (4). La bibliografía muestra que no se evidencia un aumento del riesgo de DM2 con aliocumab, ni con evolocumab como señala el estudio FOURIER. Si bien es cierto que se registra una menor disminución de colesterol LDL en los pacientes diabéticos (4). Todo esto sugiere que aún queda una importante línea de investigación abierta en esta dirección.

Con respecto a los eventos adversos solo hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las reacciones en el lugar de inyección (2,1% vs. 1,6%), aunque esto provocó el abandono únicamente de un 0,1%. Por otro lado, se observa una aparición de diabetes de novo mayor en el grupo en tratamiento con evolocumab (8,1% vs. 7,7%), sin embargo, la diferencia no es significativa.

En definitiva, cuando se añade evolocumab a la terapia con estatinas se obtiene una reducción significativa de los valores de colesterol LDL, así como de eventos CV. La mayor limitación del estudio es la corta duración del seguimiento de los pacientes en comparación con otros estudios (5 años de media vs. 2,2, a pesar de que estaba planeado para 4 años). Además, hay que continuar investigando en cuanto al tratamiento en pacientes diabéticos, la posología óptima del evolocumab y si es coherente su uso generalizado en la población debido a su elevado coste.

Finalmente, un tema que me parece olvidado en este estudio es la aplicación del tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En estos pacientes la ECV provoca aproximadamen-

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chaudhary R, Grag J, Shah N, Sumner A. PCSK9 inhibitors: a new era of lipid lowering therapy. *World J Cardiol.* 2017; 9 (2): 76-91.
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 376 (18): 1713-22.
3. Ferreira-González I, Alonso-Coello P, Solà I, et al. Variables de resultados combinadas en los ensayos clínicos. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61 (3): 283-90.
4. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes – mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation.* 2016; 133(24): 2459–2502.

## *Xofigo (dicloruro de radio223): nuevas recomendaciones sobre restricciones de uso*

Recomendaciones del Comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC). Nota de la AEMPS publicada con fecha 16 de julio de 2018. Referencia: MUH (FV) 9/2018

Una vez finalizada la evaluación europea sobre Xofigo el PRAC recomienda una serie de medidas, siendo las más relevantes:

- Restringir la indicación autorizada de Xofigo al tratamiento, en monoterapia o en combinación con análogos de LHRH, de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas, en progresión después de recibir al menos dos líneas de tratamiento sistémico para este tipo de neoplasia, o para los que no exista otra alternativa terapéutica.
- Contraindicar su uso concomitantemente con abiraterona y prednisona/prednisolona.
- Recomendar que no se utilice Xofigo en pacientes asintomáticos, que presenten un número reducido de metástasis óseas (o de baja actividad osteoblástica) o sometidos a tratamiento con otras terapias sistémicas contra el cáncer distintas de los análogos de la LHRH.

**Xofigo (dicloruro de Radio 223) es un radiofármaco autorizado para el tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas**

Xofigo (dicloruro de Radio 223) es un radiofármaco autorizado para el tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas.

En marzo de 2018, la AEMPS informó sobre las medidas provisionales adoptadas, en las que se contraindicaba el uso combinado de Xofigo con abiraterona. Estas medidas se adoptaron mientras se evaluaba toda la información disponible, tras observarse un aumento de riesgo de fracturas y de mortalidad en los resultados provisionales de un ensayo clínico (estudio ERA-223 (1)), que evaluaba la eficacia de esta asociación en comparación con el uso de abiraterona y placebo (ver nota informativa de la AEMPS MUH (FV), 7/2018).

Una vez finalizada la evaluación, el Comité europeo para la Evaluación de riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha concluido lo siguiente:

- Los resultados preliminares del estudio ERA-223 muestran que los pacientes tratados con Xofigo en combinación con abiraterona y prednisona/prednisolona presentan un incremento de riesgo de fracturas (28,6% vs 11,4%) así como una reducción en la supervivencia media (30,7 meses vs 33,3 meses), en comparación con los que recibieron placebo con abiraterona y prednisona/prednisolona.
- El incremento de riesgo de fracturas se ha observado especialmente en pacientes con antecedentes de osteoporosis y en aquellos con menos de 6 metástasis óseas. Adicionalmente no se ha podido demostrar un beneficio significativo del tratamiento con Xofigo en los subgrupos de pacientes que presentaban menos de 6 metástasis óseas o fosfatasa alcalina total inicial inferior a 220 U/L.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia clínica de Xofigo en asociación con otras terapias antineoplásicas diferentes

a análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).

- No se ha establecido un beneficio clínico del tratamiento con Xofigo en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis óseas asintomáticas.

En base a estas conclusiones, el PRAC ha establecido las siguientes recomendaciones:

- Restringir la indicación autorizada de Xofigo al tratamiento, en monoterapia o en combinación con análogos de LHRH, de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas, en progresión después de recibir al menos dos líneas de tratamiento sistémico para este tipo de neoplasia, o para los que no exista otra alternativa terapéutica.
- Por tanto, no debe usarse concomitantemente con abiraterona (Zytiga) y prednisona/prednisolona. Adicionalmente no se debe:
  - Iniciar tratamiento con este radiofármaco hasta transcurridos 5 días desde la última dosis de abiraterona y prednisona / prednisolona,
  - La terapia antineoplásica sistémica no deberá iniciarse hasta pasados al menos 30 días después de la última administración de Xofigo.
- No se recomienda el uso de este radiofármaco en:
  - Pacientes asintomáticos. En pacientes con sintomatología leve, el posible beneficio del tratamiento debe evaluarse cuidadosamente frente a sus riesgos potenciales.

- Pacientes con un número reducido de metástasis óseas o de baja actividad osteoblástica.
- Pacientes sometidos a tratamiento con otras terapias sistémicas contra el cáncer distintas de los análogos de la LHRH.

El riesgo de sufrir fracturas deberá evaluarse antes, durante y hasta al menos 24 meses después del tratamiento con Xofigo. El uso de bisfosfonatos o denosumab reduce la incidencia de fracturas en estos pacientes, por lo tanto, deberá valorarse su uso antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Xofigo.

Las recomendaciones del PRAC deberán ser confirmadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y posteriormente hacerse efectivas mediante la correspondiente Decisión de la Comisión Europea. La AEMPS informará en caso de que la decisión final fuera diferente de las recomendaciones arriba indicadas.

#### **Bibliografía:**

1. Ensayo clínico en fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado para evaluar la eficacia clínica y seguridad de Xofigo en combinación con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, asintomáticos o con síntomas leves, que presentaban metástasis óseas y que no habían sido tratados previamente con quimioterapia.

**No se ha establecido un beneficio clínico del tratamiento con Xofigo en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis óseas asintomática**

## Valproato (▼ Depakine / ▼ Depakine Crono): programa de prevención de embarazos

Nota de la AEMPS publicada con fecha 24 de julio de 2018. Referencia: MUH (FV) 10/2018

**El objetivo de estos materiales es conseguir que los profesionales sanitarios y las pacientes conozcan los riesgos de malformaciones congénitas/trastornos del neurodesarrollo en la descendencia si se toma durante el embarazo, las condiciones del tratamiento y las medidas que deben adoptarse según la situación particular de cada mujer que recibe el tratamiento**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios informa sobre el Programa de Prevención de Embarazos para valproato (Depakine/Depakine Crono) que deben seguir las mujeres en tratamiento.

Como continuación de la nota informativa sobre nuevas medidas para evitar la exposición a valproato durante el embarazo (ver nota informativa MUH (FV) 3/2018), la AEMPS comunica la disponibilidad de materiales informativos sobre el programa de prevención de embarazos que debe cumplirse.

El objetivo de estos materiales es conseguir que los profesionales sanitarios y las pacientes conozcan los riesgos de malformaciones congénitas/trastornos del neurodesarrollo en la descendencia si se toma durante el embarazo, las condiciones del tratamiento y las medidas que deben adoptarse según la situación particular de cada mujer que recibe el tratamiento.

La información de estos materiales es complementaria a la aportada en la ficha técnica y prospecto y consiste en:

- **Guía para profesionales sanitarios:** incluye información detallada sobre el Programa de Prevención de Embarazos para valproato, las medidas que deben adoptarse en niñas y en mujeres con capacidad de gestación y las responsabilidades de los distintos profesionales sanitarios que pueden atender a estas mujeres.
- **Formulario de conocimiento de riesgos:** documento que debe cumplimentar y firmar el médico que establece el tratamiento y la paciente, al inicio del tratamiento y en revisiones posteriores al menos anuales, elaborado para confirmar que se transmite a la paciente la información sobre los riesgos en el embarazo y que esta los ha entendido.

- **Guía de la paciente:** información específica para la paciente sobre los riesgos durante el embarazo y las medidas que debe adoptar mientras esté en tratamiento con valproato, según su situación particular.
- **Tarjeta de la paciente:** tarjeta recordatoria de los riesgos y de las medidas a adoptar. En los próximos meses se incluirá en los envases de Depakine/Depakine Crono.

Estos materiales están siendo distribuidos entre los profesionales sanitarios por el laboratorio titular de Depakine/Depakine Crono (Sanofi), al que pueden solicitarse ejemplares adicionales.

También están disponibles en la web de la AEMPS en formato descargable e imprimible, tanto en la sección CIMA como en la de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano/información sobre prevención de riesgos.

Es necesario utilizar estos materiales para informar a todas las pacientes en tratamiento con valproato y seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas descritas en las fichas técnicas de estos medicamentos.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a través del formulario electrónico disponible en la web [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

## *Esmya (acetato de ulipristal): restricciones de uso y nuevas medidas adoptadas para minimizar el riesgo de daño hepático*

**Esmya (acetato de ulipristal) está indicado para el tratamiento preoperatorio y para el tratamiento intermitente repetido de los síntomas moderados y graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil**

**La administración de Esmya está contraindicada en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes.**

Esmya (acetato de ulipristal) está indicado para el tratamiento preoperatorio y para el tratamiento intermitente repetido de los síntomas moderados y graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil.

A finales de 2017, el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) inició una reevaluación del balance beneficio-riesgo de Esmya tras haberse notificado varios casos de daño hepático grave, algunos de los cuales precisaron de trasplante.

En ese momento, como medida cautelar provisional y en espera de que finalizase el procedimiento, se recomendó no iniciar, nuevos tratamientos con Esmya, ni nuevos ciclos en pacientes bajo tratamiento intermitente una vez completasen el ciclo en curso. Asimismo se establecieron recomendaciones dirigidas a evaluar periódicamente la función hepática de las mujeres a las que se les estaba administrando el medicamento (para más detalle véase la Nota Informativa MUH (FV) 2/2018).

Finalizada la revisión de toda la información disponible, se ha concluido que Esmya puede haber contribuido a la aparición de algunos de los casos de lesión hepática grave notificados, por lo que se han establecido las siguientes medidas:

### **1. Nueva contraindicación:**

- La administración de Esmya está contraindicada en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes.

### **2. Restricción de la indicación:**

- En el tratamiento intermitente de los síntomas moderados a severos de los miomas uterinos, Esmya sólo está indicado en pacientes que no sean elegibles para cirugía.
- En el tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados a severos de los miomas uterinos, Esmya puede utilizarse exclusivamente durante un ciclo de tratamiento, que como máximo será de 3 meses.

### **3. Monitorización de la función hepática:**

- Deberán realizarse pruebas de función hepática antes de iniciar cada periodo de tratamiento, mensualmente durante los dos primeros periodos, y a las 2-4 semanas tras la interrupción del tratamiento.
- No deberá iniciarse tratamiento con Esmya si los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) o de aspartato aminotransferasa (AST) son superiores a 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN).
- Se interrumpirá el tratamiento en aquellas pacientes que presenten niveles de ALT o AST superiores a 3 veces el LSN.

### **4. Información a las pacientes:**

- Se deberá informar a las pacientes acerca de los principales signos y síntomas sugestivos de daño hepático indicándoles que acudan a consulta si estos aparecen. Ante la sospecha de lesión hepática se deberá suspender el tratamiento e iniciar inmediatamente la evaluación de la paciente.

El 26 de julio se adoptó la Decisión de la CE correspondiente, mediante la cual se actualizan la ficha técnica y prospecto de Esmya con esta nueva información y que estarán disponibles en la página web de la AEMPS/sección CIMA.

## Ultra-Levura (*Saccharomyces boulardii*): nueva contraindicación de uso en pacientes en estado crítico o inmunodeprimidos

**Saccharomyces boulardii es un sustitutivo de la flora intestinal indicado para el tratamiento sintomático adyuvante de la diarrea aguda inespecífica y de los procesos diarreicos producidos por la administración de antibióticos**

*Saccharomyces boulardii* es un sustitutivo de la flora intestinal disponible en forma liofilizada, obtenido de un cultivo de una cepa de levadura. *S. boulardii* está indicado para el tratamiento sintomático adyuvante de la diarrea aguda inespecífica, adicionalmente a la rehidratación y/o medidas dietéticas, y de los procesos diarreicos producidos por la administración de antibióticos. En algunos países también se encuentra autorizado para el tratamiento de la recurrencia de la diarrea por *Clostridium difficile*, como adyuvante a vancomicina y metronidazol.

La existencia del riesgo de fungemia en pacientes portadores de un catéter venoso central ya es conocida. Recientemente se han notificado casos con frecuencia rara, de cuadros de este tipo en pacientes hospitalizados en estado crítico o inmunodeprimidos (también sin ser portadores de catéter venoso central), cuyo resultado más frecuente ha sido la pirexia. En la mayoría de los casos de fungemia, la resolución de la infección fue satisfactoria tras el cese del tratamiento con *S. boulardii*, la administración de tratamientos antifúngicos y la extracción del catéter cuando ha sido necesario. Sin embargo, el desenlace fue mortal para algunos de los pacientes que se encontraban en estado crítico.

Por ello, el producto se contraindica a partir de ahora en pacientes en estado crítico así como en pacientes inmunodeprimidos (ya estaba contraindicado en portadores de un catéter venoso central).

Los pacientes que se encuentren en las proximidades de aquellos otros que estén siendo tratados con *S. boulardii* también pueden quedar expuestos al riesgo de contaminación por los microorganismos del medicamento. Por consiguiente, deberá prestarse especial atención durante la manipulación del producto en presencia de pacientes en estado crítico o inmunodeprimidos, o bien ante portadores de un catéter venoso central o periférico que no estén en tratamiento con *S. boulardii*.

Para evitar cualquier contaminación a través de las manos o de la propagación de los microorganismos por vía aérea, los sobres o las cápsulas no se deben abrir en las habitaciones de los pacientes. Los profesionales sanitarios deberán llevar guantes durante la manipulación de los probióticos y, a continuación, desecharlos rápidamente y lavarse las manos debidamente.

## *Micofenolato: nuevas recomendaciones sobre la prevención de embarazos*

**Los datos no evidencian un incremento de las malformaciones congénitas o abortos espontáneos después de la exposición del padre a micofenolato**

Tras la revisión de toda la información disponible, incluyendo una revisión de todos los datos preclínicos e información de la transmisión de ácido micofenólico vía semen, se ha concluido que los datos no evidencian un incremento de las malformaciones congénitas o abortos espontáneos después de la exposición del padre a micofenolato.

Sin embargo, y dado que tanto el micofenolato de mofetilo como el micofenolato sódico y el ácido micofenólico son genotóxicos en humanos, este riesgo no puede excluirse por completo. Por todo ello, se ha decidido modificar las recomendaciones establecidas en el 2015 respecto a la prevención de embarazos.

En el caso de los pacientes varones se recomienda, que bien ellos o bien sus parejas del sexo femenino, utilicen métodos anticonceptivos eficaces, durante el tratamiento y durante los 90 días siguientes a la interrupción del mismo.

Las recomendaciones en mujeres se mantienen. Las mujeres con capacidad de gestación tratadas con micofenolato deberán utilizar, antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizarlo, al menos, un método eficaz de anticoncepción (para mayor seguridad resulta aconsejable la utilización de dos).

## *▼ Ocaliva® (ácido obeticólico): dosificación en pacientes con colangitis biliar primaria e insuficiencia hepática de moderada a grave*

**Se han notificado casos graves de daño hepático y muerte en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, a los que se les había dosificado ácido obeticólico en una pauta de administración más frecuente de la recomendada**

Ocaliva® (ácido obeticólico) en combinación con el ácido ursodesoxicólico está indicado para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (también conocida como cirrosis biliar primaria) en adultos que no responden adecuadamente al ácido ursodesoxicólico o como monoterapia en adultos que no toleran el ácido ursodesoxicólico.

Se han notificado casos graves de daño hepático y muerte en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, a los que se les había dosificado ácido obeticólico en una pauta de administración más frecuente de la recomendada. Se ha observado que las reacciones adversas relacionadas con el hígado han ocurrido tanto al inicio del tratamiento como después de meses de tratamiento.

Para evitar riesgos de daño hepático se recuerda a los profesionales sanitarios:

Es necesario ajustar la dosis en aquellos pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Se debe controlar la progresión de la colangitis biliar primaria a través de una adecuada evaluación clínica y de laboratorio, en todos los pacientes, para determinar si es necesario realizar ajuste de dosis.

Se requiere la estrecha monitorización de los pacientes que presenten un mayor riesgo de descompensación hepática, incluidos aquellos en los que las pruebas de laboratorio evidencien empeoramiento de la función hepática o progresión a cirrosis.

Se deberá reducir la frecuencia de administración de Ocaliva en pacientes cuya enfermedad haya progresado a estadios avanzados (es decir, de Child-Pugh A a Child-Pugh B o C).

## Precauciones con tramadol

**Tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6**

Basado en la revisión de los datos disponibles de bibliografía y teniendo en cuenta las aportaciones proporcionadas por el Grupo de Trabajo de Farmacogenómica y el Comité Pediátrico, el PRAC recomienda añadir una advertencia clara sobre el metabolismo del tramadol a través del CYP2D6, así como sobre su uso en niños en un contexto postoperatorio y con deterioro de la función respiratoria.

**Metabolizadores ultrarrápidos:** tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Se debe tener en cuenta que aquellos pacientes que sean metabolizadores ultrarrápidos del CYP2D6, tienen riesgo de desarrollar toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.

**Uso postoperatorio en niños:** En la bibliografía publicada hay informes de que tramadol administrado en el postoperatorio a niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño provoca acontecimientos adversos raros, pero potencialmente mortales. Se deben extremar las

precauciones cuando se administre tramadol a niños para el alivio del dolor postoperatorio y debe acompañarse de una estrecha vigilancia de los síntomas de toxicidad por opioides, incluida depresión respiratoria.

**Niños con deterioro de la función respiratoria:** No se recomienda el uso de tramadol en niños que puedan tener un deterioro de la función respiratoria, incluidos trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias altas, traumatismo múltiple o que estén sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. Estos factores pueden empeorar los síntomas de toxicidad por opioides.

**Tolerancia y dependencia:** puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo. Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

**Uso de tramadol durante la lactancia materna:** tramadol se excreta en la leche materna. Los datos disponibles han llevado a la recomendación de que no debe utilizarse tramadol durante la lactancia o, como alternativa, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tramadol. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol.

**Tramadol administrado en el postoperatorio a niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño provoca acontecimientos adversos raros, pero potencialmente mortales**

## ▼ Truberzi (eluxadolina): riesgo de pancreatitis y espasmo del esfínter de Oddi

**Truberzi (eluxadolina) está autorizado para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con diarrea en adultos**

Truberzi (eluxadolina) está autorizado para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con diarrea en adultos. Se han notificado casos de pancreatitis, en ocasiones con desenlace mortal, y espasmo del esfínter de Oddi en pacientes tratados con eluxadolina. La mayoría de los casos de pancreatitis se presentaron en pacientes sin vesícula biliar y durante la semana posterior al inicio del tratamiento.

Se recuerda que entre las **contraindicaciones** de eluxadolina se encuentran las siguientes:

- Abuso de alcohol.
- Obstrucción del árbol biliar y/o del conducto pancreático (por ejemplo, cálculos biliares, tumor o divertículo duodenal periampular) o enfermedad o disfunción del esfínter de Oddi, conocidas o ante la sospecha de su existencia.
- Pacientes sin vesícula biliar (por ejemplo, por colecistectomía o agenesia).

- Antecedentes de pancreatitis o enfermedades estructurales del páncreas, conocidas o ante la sospecha de su existencia, incluida obstrucción del conducto pancreático.

Los médicos deberán:

- Confirmar los antecedentes clínicos del paciente antes de prescribir eluxadolina.
- Informar a los pacientes sobre los síntomas indicativos de pancreatitis y espasmo del esfínter de Oddi y recomendarles que suspendan el tratamiento y busquen atención médica en caso de experimentarlos.
- Indicar a los pacientes que eviten el consumo de alcohol.
- Monitorizar a los pacientes para detectar la aparición de dolor abdominal o su agravamiento.
- Suspender el tratamiento con eluxadolina si aparecen síntomas de pancreatitis.

## Hiperalgnesia por fentanilo (vía transmucosa oral)

**La hiperalgnesia inducida por opioides es un estado de sensibilización nociceptiva a los opioides, que se caracteriza por una respuesta paradójica y el aumento del dolor tras la administración de opioides**

Durante la última revisión de seguridad de fentanilo (Pecfent), se notificaron 16 casos de hiperalgnesia. También se han descrito otros casos en la literatura científica y en los ensayos clínicos. La hiperalgnesia inducida por opioides es un estado de sensibilización nociceptiva a los opioides, que se caracteriza por una respuesta paradójica y el aumento del dolor tras la administración de opioides. Es un fenómeno bien conocido relacionado con los opioides y podría explicar la pérdida de eficacia. Este estado se debe distinguir de la tolerancia a los opioides y de la progresión de la enfermedad subyacente.

Como ocurre con otros opioides, en caso de un control del dolor insuficiente en respuesta a un aumento de la dosis de fentanilo, se debe considerar la posibilidad de hiperalgnesia inducida por opioides. Puede estar indicada la reducción de la dosis de fentanilo o la suspensión o revisión del tratamiento con fentanilo.

Los opioides pueden influir en los ejes hipotálamo-hipofisario-suprarrenal o gonadal. Entre los cambios observados están el aumento de prolactina sérica y la disminución del cortisol y la testosterona plasmáticos. Puede haber signos y síntomas clínicos manifiestos como consecuencia de estos cambios hormonales.

## Riesgo de teratogenicidad con diclofenaco/misoprostol

**Se ha notificado un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de malformaciones en los embarazos expuestos a misoprostol durante el primer trimestre**

**A las mujeres en edad fértil, antes de iniciar tratamiento con diclofenaco/misoprostol, se les debe informar acerca del riesgo de teratogenicidad**

A partir de un estudio en relación con el efecto de la exposición a misoprostol al inicio del embarazo y en vista de los datos de seguridad sobre la combinación diclofenaco/misoprostol que han sido presentados por el laboratorio titular, se ha considerado necesario actualizar la información del producto para incluir el riesgo de teratogenicidad.

El misoprostol induce contracciones uterinas y está relacionado con casos de aborto, nacimientos prematuros, muerte fetal y malformaciones fetales. Se ha notificado un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de malformaciones en los embarazos expuestos a misoprostol durante el primer trimestre, en comparación con una incidencia del 2% en el grupo control. En particular, la exposición prenatal a misoprostol se ha relacionado con el síndrome de Moebius, el síndrome de bridas amnióticas y con el desarrollo de diversas anomalías del sistema nervioso central. Se han observado otras alteraciones incluida la artrogirosis. Por consiguiente:

- Se debe informar a las mujeres sobre el riesgo de teratogenicidad.
- Si la paciente deseara continuar con su embarazo después de la exposición intrauterina a misoprostol, se realizará un estrecho seguimiento ecográfico del embarazo, prestando especial atención a las extremidades y la cabeza del feto.

Asimismo, se ha considerado importante reflejar los posibles riesgos asociados a la exposición a diclofenaco en mujeres embarazadas en consonancia con lo previamente establecido para el ácido acetilsalicílico y los AINES.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría afectar negativamente al embarazo y/o el desarrollo embrionario/fetal. Los datos de estudios epidemiológicos indican un mayor riesgo de aborto espontáneo y de malformación cardíaca y gastrosquisis tras el uso de inhibidores de la síntesis de

prostaglandinas al inicio del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular se incrementó de menos del 1% hasta el 1,5%, aproximadamente. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas da lugar a un aumento de la pérdida antes y después de la implantación y de la mortalidad embrio-fetal. Además, se ha notificado en animales, a los que se les ha administrado un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogénico, un aumento en la incidencia de diversas malformaciones, incluidas las cardiovasculares.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar) y a alteración renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligohidramnios. Por su parte pueden exponer tanto a la madre como al recién nacido a posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que se puede producir incluso a dosis muy bajas y a inhibición de las contracciones uterinas que da lugar a un parto retrasado o prolongado.

A las mujeres en edad fértil, antes de iniciar tratamiento con diclofenaco/misoprostol, se les debe informar acerca del riesgo de teratogenicidad. El tratamiento no se deberá iniciar hasta que se excluya el embarazo, y las mujeres hayan recibido información completa sobre la importancia de una anticoncepción adecuada durante el tratamiento. La administración de diclofenaco/misoprostol está contraindicada en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos por lo que si se sospecha un embarazo, se deberá interrumpir el tratamiento de inmediato.

## *Azitromicina: aumento de la tasa de recaídas de neoplasias hematológicas y mortalidad en pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas*

**La exposición prolongada a azitromicina después de un TCMH (uso fuera de indicación) puede estar relacionada con un mayor riesgo de recaída de neoplasias hematológicas**

Un ensayo clínico que investigaba el uso prolongado de azitromicina para prevenir el síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) en pacientes que habían sido sometidos a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) debido a una neoplasia hematológica, ha sido interrumpido prematuramente tras observarse un aumento del riesgo de recaídas en pacientes que recibían azitromicina en comparación con aquellos que recibían placebo (1).

Aunque no ha podido identificarse el mecanismo exacto, y a pesar de la ausencia de otros datos que las corroboren, los resultados de este ensayo clínico se consideran lo

suficientemente sólidos como para asumir que la exposición prolongada a azitromicina después de un TCMH (uso fuera de indicación) puede estar relacionada con un mayor riesgo de recaída de neoplasias hematológicas.

La azitromicina no está autorizada para la profilaxis del SBO en pacientes sometidos a TCMH.

1. Bergeron A et al. Effect of Azithromycin on Airflow Decline-Free Survival After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant: The ALLOZITHRO Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Aug 8;318(6):557-566.

## *Denosumab (▼ Xgeva): riesgo de nuevas neoplasias primarias*

**Se ha observado una mayor frecuencia en el desarrollo de nuevas neoplasias primarias en los pacientes tratados con Xgeva®**

Durante el análisis agrupado de cuatro ensayos de fase III realizados en pacientes con neoplasias avanzadas y afectación ósea, se observó una mayor frecuencia en el desarrollo de nuevas neoplasias primarias en los pacientes tratados con Xgeva® (denosumab 120 mg una vez al mes) en comparación con los pacientes tratados con ácido zoledrónico (4 mg una vez al mes) durante las fases de tratamiento primario doble ciego de estos ensayos.

La incidencia acumulada de nuevas neoplasias primarias al año fue del 1,1% en los pacientes tratados con denosumab en comparación con el 0,6% en los pacientes tratados con ácido zoledrónico.

No se observó ningún patrón que pueda relacionar el tratamiento con tipos de cáncer específicos o con neoplasias concretas.

## *Apixaban y edoxaban: interacción con antidepresivos y aumento del riesgo de sangrado*

**La administración concomitante de estos fármacos es posible que provoque un efecto aditivo del riesgo de hemorragia.**

Se ha observado una interacción farmacodinámica entre los anticoagulantes orales directos, apixaban y edoxaban y los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) que conduce a un aumento del riesgo de sangrado.

Es conocido el riesgo de sangrado que presentan los antidepresivos mediante diferentes mecanismos de acción incluyendo alteración

de la agregación plaquetaria, disminución de los niveles de serotonina en las plaquetas y reducción del número de plaquetas.

Tras una revisión de la literatura publicada, los casos notificados y la plausibilidad biológica, se ha concluido que la administración concomitante de estos fármacos es posible que provoque un efecto aditivo del riesgo de hemorragia. Por tanto, la administración conjunta debe emplearse con precaución.

## *Lenalidomida y leucoencefalopatía multifocal progresiva*

**Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), algunos de ellos con desenlace mortal, en pacientes que recibían lenalidomida**

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), algunos de ellos con desenlace mortal, en pacientes que recibían lenalidomida. Estos pacientes generalmente recibían lenalidomida en combinación con dexametasona o habían recibido tratamiento previo con otra quimioterapia inmunosupresora. Los casos se diagnosticaron varios meses e incluso varios años después de empezar el tratamiento con lenalidomida.

Como parte del diagnóstico diferencial de alteraciones del SNC, se debe monitorizar a los pacientes regularmente para identificar cualquier signo o síntoma neurológico nuevo o el empeoramiento de los ya existentes que puedan sugerir la presencia de LMP. El diagnóstico de LMP debe basarse en un examen neurológico, resonancia magnética cerebral

(RNM) y análisis de fluido cerebroespinal para detectar el virus John Cunningham (virus JC). Un resultado negativo del virus JC no descarta la posibilidad de LMP.

Si se sospecha un diagnóstico de LMP, se debe interrumpir el tratamiento con lenalidomida y si se confirma el diagnóstico no se volverá a administrar el medicamento al paciente.

Asimismo, se informará a la pareja o al cuidador del paciente acerca de su tratamiento y los síntomas sugerentes de LMP (alteraciones de la visión, dificultad en el habla, debilidad en extremidades, dificultad para caminar o en el equilibrio, entumecimiento, pérdida de sensibilidad, pérdida de memoria o confusión).

## *Darunavir/cobicistat: incremento del riesgo de fracaso del tratamiento y de transmisión de la infección VIH de madre a hijo durante el embarazo*

El análisis de los datos farmacocinéticos procedentes de un estudio han mostrado niveles bajos de exposición a darunavir y cobicistat durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

La baja exposición a darunavir puede asociarse a un incremento del riesgo de fracaso terapéutico y consecuentemente a un incremento del riesgo de transmisión del VIH de madre a hijo.

Por lo tanto:

- Durante el embarazo no se debe iniciar tratamiento con darunavir/cobicistat.
- A las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con dicha combinación farmacológica se les deberá cambiar a un régimen terapéutico alternativo (por ejemplo darunavir/ritonavir).

**Durante el embarazo no se debe iniciar tratamiento con darunavir/cobicistat**

Los datos farmacocinéticos procedentes del estudio de Fase 3b TMC114HIV3015 en 6 mujeres embarazadas han mostrado que la exposición media (AUC) a darunavir administrado junto al potenciador cobicistat fue del 56% y 50% menor durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, respectivamente, en comparación con el periodo comprendido entre las semanas 6 y 12 del postparto.

Los valores medios de la C<sub>min</sub> de darunavir fueron aproximadamente un 90% más bajos durante el segundo y tercer trimestre del embarazo en comparación con el posparto.

La exposición a cobicistat fue del 63% y 49% menor durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, respectivamente, en comparación con el posparto.

**A las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con dicha combinación farmacológica se les deberá cambiar a un régimen terapéutico alternativo**

La baja exposición a darunavir puede asociarse a un incremento del riesgo de fracaso del tratamiento y consecuentemente a un incremento del riesgo de transmisión del VIH-1 al niño. Por lo tanto, no se debe iniciar tratamiento con darunavir/cobicistat durante el embarazo y a las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con esta combinación farmacológica se les deberá cambiar a un régimen alternativo.

En base a esta información, se actualizará la información de producto para Prezista® (darunavir), ▼ Rezolsta® (darunavir/cobicistat) y ▼ Symtuza® (darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida).

## Metronidazol

### CARACTERÍSTICAS DEL ERROR

Desde el Portal de Uso Seguro de Medicamentos se han notificado dos errores de medicación (EM) procedentes del ámbito de atención primaria con el medicamento metronidazol, originados en la etapa de la dispensación y causados por confusión con el nombre de otros medicamentos. Los casos fueron los siguientes:

- Paciente a la que se le prescribe METRONIDAZOL 250 mg COMPRIMIDOS cada 8 horas durante una semana tras ser intervenida, en cirugía maxilofacial, de curetaje de encías. En la oficina de farmacia, por error, le dispensan METOTREXATO 2,5 mg COMPRIMIDOS, 24 comprimidos y el paciente se lo administra cada 8 horas durante una semana. La paciente se da cuenta del error cuando ha terminado el tratamiento y acude a urgencias del hospital para valoración, aunque ella se encuentra bien. Le realizan analíticas que le repiten al mes para seguimiento y revisión. La paciente, afortunadamente, ha estado asintomática todo el tiempo.
- Paciente a la que le prescriben METRONIDAZOL durante 7 días. En la oficina de farmacia le dispensan METAMIZOL. Tres días después, advierten el error en la oficina de farmacia y le llaman a la paciente para decirle que no se tome la medicación porque ha habido una confusión con otro medicamento en la dispensación.

La confusión entre los nombres de los medicamentos es una de las causas de errores de medicación. Pueden ocurrir en cualquier etapa del proceso de utilización de los medicamentos. Hay factores que pueden aumentar el riesgo de confusión como una prescripción manuscrita poco legible y la similitud del envase y/o etiquetado.

En la última lista actualizada de nombres similares de medicamentos que se prestan a confusión (Diciembre 2017) figuran estos pares de medicamentos (1):

metronIDAzol <> metAMizol

metronIDAzol <> metotrexato

metotrexato <> metformina

metotrexato <> Methergín

metotrexato <> metronIDAzol

metotrexato <> mitoXANTRONA

### RECOMENDACIONES:

- Antes de dispensar o de administrar un medicamento, verificar que el nombre, la dosis y la forma farmacéutica son correctos.
- Comprobar que el medicamento se corresponde con la indicación para la que fue prescrito.
- Extremar las precauciones ante medicamentos nuevos o no habituales y los que se prestan a confusión.

1.- Instituto para el Uso Seguro de Medicamentos, Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad y Consejo Oficial de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Lista actualizada de nombres similares de medicamentos que se prestan a confusión. ISMP España. Diciembre 2017

La confusión entre los nombres de los medicamentos es una de las causas de errores de medicación

Hay factores que pueden aumentar el riesgo de confusión como una prescripción manuscrita poco legible

Coordinado por:

**Dr. Francisco Abad.**

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid. Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento; Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

## Historiofarmacoetimología de la estricnina

Josep-E. Baños,  
Elena Guardiola  
Departamento de Ciencias  
Experimentales y de la Salud  
Universitat Pompeu Fabra.  
Barcelona

### ETIMOLOGÍA

El término estricnina deriva de *Strychnos*, un género de plantas que incluye más de 500 especies de fanerógamas dentro de la familia de las loganiáceas [1]. Algunas producen frutos comestibles, pero otras son especialmente venenosas como la *S. toxifera* o la *S. nux-vomica*. La relación con la estricnina (Figura 1) se debe a que dos drogas vegetales de este grupo permitieron su aislamiento a principios del siglo XIX.

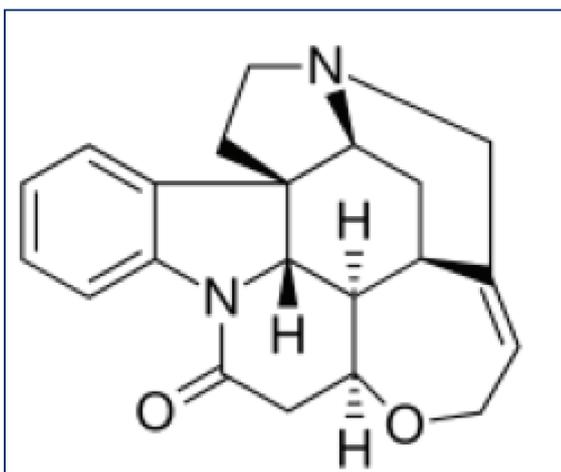


Figura 1. Estructura química de la estricnina

La nuez vómica es la semilla de la *Strychnos nux-vomica* L (Figura 2), un árbol originario de los bosques tropicales del Sudeste Asiático. Da lugar a un fruto que contiene de 3 a 5 semillas que tras el secado constituyen la fuente de la droga vegetal (Figura 3). Estas semillas contienen un alto contenido de dos alcaloides, la estricnina y la brucina [2]. Era ya conocido en Europa en el siglo XVI y en el siglo siguiente se vendía como veneno para animales, aunque algunos preparados de nuez vómica ya se empleaban en medicina en 1540 [3]. El haba de San Ignacio o *Strychnos ignatii* (Figura 4), conocida también como haba de Igasur, pepita de San Ignacio e ignacia, debe su nombre a que fueron los jesuitas los que la introdujeron en Europa desde Filipinas, donde ya se utilizaba, y le dieron el nombre en homenaje al

fundador de su Orden [4]. Parece que los datos más antiguos sobre ella los obtuvo el jesuita Camelli, misionero en Manila, que se los comentó a los científicos británicos Ray y Petiver, quienes los presentaron en la Sociedad Real de Londres en 1699. Otros testimonios, sin embargo, señalan que ya era conocida en Alemania a mediados del siglo XVI y que Valerius Cordus la había descrito en 1540 [1].

El origen del término *Strychnos* no está claro, como suele ocurrir con frecuencia con las plantas de las que se tienen referencias antiguas. Según Skinner [5], podría tener su origen en el término griego *trychnos*, o directamente en *strychnos*, ya utilizado por Plinio, mientras Teofrasto y Dioscórides utilizaron solo el segundo [6]. Linneo ya recogió directamente el término en 1753 para describir el género al que pertenecía la nuez vómica. Sin embargo, bajo el mismo término, Plinio había incluido numerosas plantas del grupo de las solanáceas, sin demasiada relación con la nuez vómica, como *Physalis somnifera*, *Solanum nigrum*, *Datura stramonium*, *Mandragora officinarum* y *Atropa belladonna* [6], algunas de ellas consideradas en otro artículo de esta serie [7].



Figura 2. Estructura química de la estricnina

### Corresponding author

Josep-E Baños  
Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud.  
Universitat Pompeu Fabra  
Dr. Aiguader 88.  
08003-Barcelona  
josepeladi.banos@upf.edu

**ASPECTOS HISTÓRICOS**

La toxicidad de la nuez vómica ya era conocida en Europa desde la Edad Media [8] y, aunque algunos médicos la habían utilizado de forma anecdótica en terapéutica, su empleo principal era como veneno para matar animales, como perros y ratas. No obstante, en la época de la Ilustración algunos médicos alemanes empezaron a emplearla en el tratamiento de la disentería y a principios del siglo XIX empezó a estar mejor considerada como fármaco, sin dejar de reconocer su toxicidad. En Francia, por ejemplo, uno de los responsables de este cambio fue Pierre-Éloi Fouquier (1776-1850), quien en una conferencia en 1811 describió su positiva experiencia con la nuez vómica en pacientes afectados de parálisis diversas, aunque no publicó sus resultados hasta 1816 [8].



**Figura 3.** Fruto y semillas de la nuez vómica (*Strychnos nux-vomica*)

La historia de la estricnina se inició poco después, cuando Pierre Joseph Pelletier y Joseph Bienaimé Caventou (Figura 5) la extrajeron de la nuez vómica y del haba de San Ignacio en 1818 [9,10]. Ellos fueron los auténticos protagonistas del descubrimiento de la estricnina y de otros alcaloides en la primera mitad del siglo XIX, por lo que han

sido considerados como los iniciadores de la química de los alcaloides.

Pelletier (1788-1842) pertenecía a una familia de farmacéuticos. Obtuvo la licenciatura en farmacia en 1809 y se doctoró tres años después [11]. Fue profesor adjunto de Pierre Jean Robiquet (1780-1840) y en 1824 ya era el profesor responsable de la docencia de la llamada entonces materia médica.



**Figura 4.** Haba de San Ignacio (*Strychnos ignatii*) y sus semillas

Caventou (1795-1877) tuvo una vida más compleja que la de Pelletier. Nacido en Saint Omer, era hijo de un farmacéutico militar y se trasladó a París para estudiar farmacia. Pronto abandonó los estudios para alistarse en el ejército tras el regreso de Napoleón en 1815, pero tras la derrota de Waterloo se reincorporó a la facultad. Sus dificultades económicas le llevaron a publicar una monografía, *Nouvelle Nomenclature Chimique* (1816), que tuvo un cierto éxito, cuando solo

tenía 21 años. Después consiguió ser aceptado como interno y empezó a investigar en química orgánica. Así conoció a Pelletier y juntos se embarcaron en una investigación sobre el efecto del ácido nítrico en los cálculos biliares humanos en 1817. Fue el inicio de una colaboración que solo interrumpiría el fallecimiento de Pelletier. Caventou fue nombrado profesor adjunto en 1830 y cinco años más tarde ocupó una cátedra de toxicología creada para él hasta su jubilación voluntaria en 1860.



**Figura 5.** Pierre Joseph Pelletier (superior) y Joseph Bienaimé Caventou (inferior), científicos franceses que aislaron por primera vez la estricnina

Pelletier y Caventou fueron autores de numerosas investigaciones pero, por lo que atañe al presente artículo, destacaremos las realizadas para el aislamiento de alcaloides. Como es sabido, la historia de éstos se inició con el descubrimiento de la morfina por Sertürner en 1806. Sin embargo, no fue hasta 1817 cuando sus trabajos se conocieron de forma amplia gracias a su publicación en *Annales de Chimie et Physique*, una historia ya contada previamente [12]. La tardía publicación de Sertürner despertó gran interés, pues mostraba que muchos de los principios activos de las drogas vegetales tenían una naturaleza alcalina y podían ser extraídos con cierta facilidad si se tenía en cuenta esta propiedad. Además, la disposición de los principios activos permitía utilizar las tradicionales drogas vegetales de forma más precisa y más segura.

Pelletier se interesó rápidamente por esta nueva línea de investigación. Su primer logro fue el aislamiento del principio activo de la ipecacuana [13], un proyecto que realizó en colaboración con el fisiólogo François Magendie (1783-1855), el padre de la farmacología según los historiadores franceses [14]. Llamaron emetina al principio activo aislado debido a que su administración se acompañaba de los vómitos propios de la ipecacuana, de donde la habían extraído.

Tras la ipecacuana, Pelletier y Caventou centraron su interés en la *S. nux-vomica* y la *S. ignatii*, de las que se sabía que producían marcados efectos tetánicos, por lo que dedujeron que por esta razón y por su cercanía botánica podían compartir el mismo principio activo. Así fue y además lo aislaron de una tercera planta también relacionada, la *Strychnos colubrina*. Decidieron llamarlo vauquelina, en homenaje al químico Louis Nicolas Vauquelin (1763-1829), quien había descrito por primera vez las características alcalinas de un compuesto orgánico [9] (Figura 6). Esta propuesta fue rechazada por los miembros de la Académie des Sciences, ya que consideraron que no era oportuno darle el nombre de tan ilustre científico a un principio activo tan mortífero. Por ello, escogieron un nombre más sencillo, estricnina, derivado del nombre de las plantas de donde se extraía [11]. Como hecho anecdótico, en la segunda publicación, una memoria más detallada sobre el descubrimiento de la estricnina aparecía el nombre de strychine en el título aunque en el texto

del artículo ya se usaba el nombre correctamente (strychnine) [10] (Figura 7). Quizá fue tan solo el problema de unas pruebas de imprenta mal corregidas... Este artículo incluía un anexo escrito por Magendie donde confirmaba la acción fisiológica del nuevo principio. Sin embargo, Magendie mostró su desacuerdo con el nombre de estricnina porque prefería llamarla tetanina, en analogía a lo que se había hecho con la morfina y la emetina, al escoger el nombre por sus efectos farmacológicos y no por su origen vegetal [11].

Pese a estas importantes contribuciones en el descubrimiento de la emetina y la estricnina, Pelletier y Caventou son más recordados por el aislamiento de la quinina, realizado en 1820, lo que está lógicamente justificado por la importancia mucho mayor del descubrimiento de un tratamiento para la malaria que para la disentería o por tratarse de un principio considerado como un veneno en la época. El reconocimiento social llevó a que se erigieran hasta dos monumentos en París para recordarles. El primero se inauguró en 1900, pero desapareció durante la Segunda Guerra Mundial. Como desagravio, se inauguró el segundo en 1951 (Figura 8). La historia de la quinina merece probablemente otro artículo de esta serie.

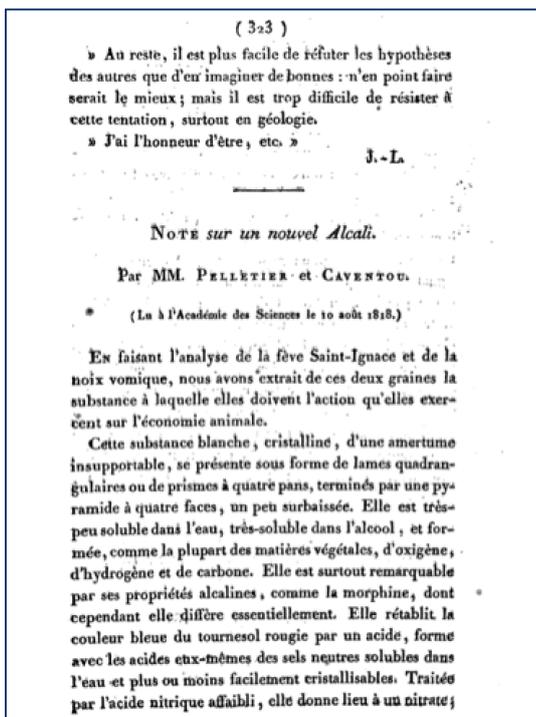


Figura 6. Primera página de la publicación de Pelletier y Caventou Note sur un nouvel alcali en Annales de Chimie et de Physique en 1818 en que se describe un nuevo álcali que será conocido como estricnina

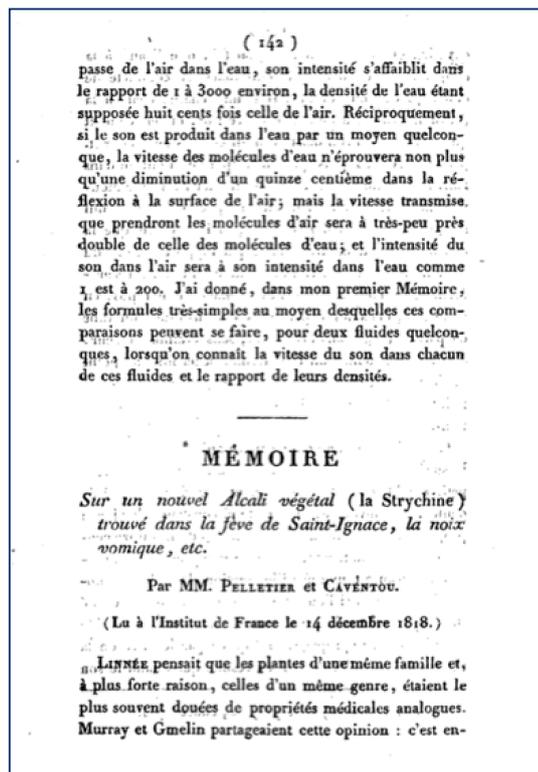


Figura 7. Primera página de la publicación de Pelletier y Caventou en Annales de Chimie et de Physique en 1819, en la que describen ampliamente los estudios que les han llevado a la obtención de la estricnina. Obsérvese el error en el nombre de esta en el título.

La disponibilidad del principio activo de la nuez vomíca permitió estudiar el mecanismo de acción de la estricnina. Ya en 1819 Magendie sugirió que actuaba mediante una acción sobre la médula espinal [3]. Finalmente Dusser de Barrenne demostró que la aplicación de estricnina sobre la médula espinal causaba convulsiones tónicas, lo que confirmaba las suposiciones de Magendie y permitía concluir que las neuronas espinales tenían un rol importante en la aparición de las manifestaciones convulsivas [15]. El mecanismo de acción molecular se descubrió más tarde y se debe a la capacidad que la estricnina posee para interferir los mecanismos sinápticos inhibitorios, por su acción antagonista competitiva de la glicina. El resultado es una activación importante del sistema nervioso central, aunque los efectos más marcados aparecen en la médula espinal [16].



**Figura 8.** Monumentos erigidos para recordar el descubrimiento de la quinina. Superior: monumento de 1900, que perdió las figuras de Pelletier y Caventou durante la Segunda Guerra Mundial. Inferior: monumento inaugurado en 1950.

### EL EMPLEO DE LA ESTRICNINA EN TERAPÉUTICA

La estricnina tiene un importante efecto estimulante que ya se percibe subjetivamente a dosis muy bajas, lo que llevó a su empleo como ingrediente en los preparados llamados

tónicos que se indicaban durante los períodos de convalecencia o en situación de debilidad física. Los efectos estimulantes de la estricnina gozaron de predicamento durante algún tiempo y se empleó ampliamente desde finales del siglo XIX hasta finales de la década de 1940, directamente o en forma de nuez vómica como estimulante en el tratamiento del shock, para mejorar el tono muscular, aumentar el apetito (efecto ‘tónico’), para estimular las vejigas urinarias débiles y como antídoto en la intoxicación por opioides (Figura 9) [17]. Un ejemplo de tal popularidad se refleja en la popular serie de televisión *The Knick*, ambientada en Nueva York a principios del siglo XX, donde el protagonista, el doctor John Thackery, toma una dosis de estricnina antes de entrar en el quirófano para revertir los efectos del agotamiento, del consumo de opio y de noches de diversión. Habitualmente Thackery utiliza cocaína en estos casos, pero en ese capítulo ha dejado de estar disponible por los problemas derivados de un conflicto bélico y recurre a la estricnina [18].



**Figura 9.** Ejemplo de especialidad farmacéutica conteniendo estricnina.

Estos efectos estimulantes se aprovecharon asimismo como sustancia dopante para aumentar el rendimiento físico en el deporte. Entre los casos más célebres de este empleo se encuentra el de Thomas Hicks, que ganó el maratón olímpico en 1904 en Los Ángeles y que recibió un par de inyecciones con estrocnina y un vaso de aguardiente poco antes de finalizar la carrera, lo que le permitió ganar pero le llevó a una grave situación física que casi acaba con él. Hicks nunca volvió a competir después de este acontecimiento (Figura 10). Pero no fue el único. En los siguientes Juegos Olímpicos, celebrados en Londres, de nuevo el ganador de la maratón, Dorando Pietri, tomó estrocnina, pero su lamentable estado hizo que fuera acompañado por los jueces hasta la línea de meta. Esta ayuda le llevó a la descalificación. Tampoco era infrecuente que los ciclistas de los primeros tours de Francia la utilizaran. Mucho más recientemente, un halterófilo del Kirguistán, Izzat Artykov, ganador de la medalla de bronce en los Juegos Olímpicos de Brasil de 2016 fue descalificado al descubrirse que había competido bajo los efectos de la estrocnina. Para los interesados en saber más sobre el empleo de la estrocnina, recomendamos la obra de Buckingham [8], que contiene una detallada historia de esta molécula y de los diversos usos, médicos o no, en los que se ha utilizado.

### LA ESTROCNINA EN LA NOVELA POLICÍACA

La disponibilidad y los potentes efectos de la nuez vómica la convirtieron en un instrumento homicida de primera categoría, ampliamente conocido mucho antes de que la estrocnina fuera aislada. Ciertamente su disponibilidad aumentó todavía más su empleo en las obras de ficción y fue también motivo de inspiración tanto en el cine como en la literatura. Por ejemplo, hay referencias a la estrocnina en películas como *Arsénico por compasión* (*Arsenic and old lace*, 1944), donde las ancianas protagonistas envenenan a sus huéspedes con un eficaz cóctel de arsénico, estrocnina y un poco de cianuro en vino de bayas, *Amarcord* (1973), en la que una mujer amenaza con asesinar a su familia poniendo estrocnina en la sopa, o la más reciente *El Gran Hotel Budapest* (*The Grand Budapest Hotel*, 2014) donde una de las protagonistas muere envenenada con estrocnina.

En el caso de la literatura aparece en obras de todo tipo (Tabla 1) como, por ejemplo, en el cuento *Batir de alas* (*Udar Kryle*, 1924) de Vladimir Nabokov, *Bajo el volcán* (*Under the volcano*, 1947) de Malcon Lowry o *Cien años de soledad* (1967) de Gabriel García Márquez. Cabe recordar que este último tenía una notable afición a introducir venenos en sus obras [19].



**Figura 10.** Thomas Hicks durante la maratón olímpica de 1904: para que consiguiera llegar a la meta le administraron inyecciones de estrocnina

- Arthur Conan Doyle: El signo de los cuatro (The sign of four, 1890)
- Herbert George Wells: El hombre invisible (The invisible man, 1897)
- Agatha Christie: El misterioso caso de Styles (The mysterious affaire at Styles, 1920), Los cuatro grandes (The big four, 1927), El enigmático señor Quin (en The mysterious Mr Quin, 1931), The blue geranium (incluido en Miss Marple y trece problemas, The thirteen problems o The Tuesday Club Murders, 1932), Cartas sobre la mesa (Cards on the table, 1936), Muerte en el Nilo (Death on the Nile, 1937) y Telón (Curtain, 1975)
- Vladimir Nabokov: Batir de alas (Udar Kryle, 1924)
- Georges Simenon: El perro canelo (Le chien jaune, 1931)
- Carter Dickson (John Dickson Carr): Sangre en el espejo de la reina (The white priory murders, 1934)
- Erle Stanley Gardner: El caso del gatito imprudente (The case of careless kitten, 1942)
- Malcon Lowry: Bajo el volcán (Under the volcano, 1947)
- Ross McDonald: La piscina de los ahogados (The drowning pool, 1950)
- Vercors (Jean Bruller): Animales desnaturalizados (Les animaux dénaturés, 1952)
- William Burroughs: El almuerzo desnudo (Naked lunch, 1959)
- Henri Vernes: Le club des longs couteaux (1962)
- Gabriel García Márquez: Cien años de soledad (1967)
- Luke Rhinehart: El hombre de los dados (The dice man, 1971)
- James Ellroy: A causa de la noche (Because the night, 1984)
- Peter Robinson: Cold is the grave (2000)
- Franck Thilliez: La mémoire fantôme (2007)
- Jocelyne Saucier: Y llovieron pájaros (Il pleuvait des oiseaux, 2011)
- Mathias Enard: Calle de los ladrones (Rue des voleurs, 2012)
- Amy Lachapelle: Toxique (2013)
- Stephen King: Mr. Mercedes (Mr. Mercedes, 2015)
- Ghislain Gilberti: Dynamique du chaos (2017)

**Tabla 1.** Algunos autores y sus obras literarias de ficción en las que aparece la estricnina

Pero son los autores de novela policíaca quienes lógicamente más la utilizaron. A los lectores interesados en esta peculiar aplicación del conocimiento farmacológico recomendamos la obra “Los venenos en la novela policíaca” del profesor Alfonso Velasco [16] (Figura 11); en ella se analizan con detalle la mayoría de los principios activos utilizados con fines homicidas e incluye una bibliografía de gran interés. Veamos este tema con un poco más de detalle.

Entre los escritores de novela policíaca que utilizaron estricnina en sus obras destacan Arthur Conan Doyle en El signo de los cuatro (The sign of four, 1890), Erle Stanley Gardner en El caso del gatito imprudente (The case of careless kitten, 1942), Carter Dickson en Sangre en el espejo de la reina (The white priory murders, 1934) y Ross McDonald en La piscina de los ahogados (The drowning pool, 1950) [16].

Consideración aparte merece Agatha Christie.

Esta autora usó la estricnina en El misterioso caso de Styles (The mysterious affair at Styles, 1920), su primera obra, Los cuatro grandes (The big four, 1927), El enigmático señor Quin (en la colección The mysterious Mr Quin, 1931), The blue geranium (relato corto incluido en Miss Marple y trece problemas, The thirteen problems o The Tuesday Club Murders, 1932), Cartas sobre la mesa (Cards on the table, 1936), Muerte en el Nilo (Death on the Nile, 1937) y Telón (Curtain, 1975).

Pero no siempre la estricnina es utilizada con fines homicidas. Por ejemplo, en Los cuatro grandes el envenenador es un médico que trata a un paciente inyectándole un extracto de gelsemio (*Gelsemium sempervirens* o jazmín de Carolina) en lugar de la esperada estricnina, para tratarle una intoxicación alimentaria. Curiosamente, Conan Doyle había probado en sí mismo esta sustancia mientras aún era estudiante de medicina [20]. Pero es en El misterioso caso de Styles donde Christie muestra su talento como conocedora de las propiedades farmacológicas de los venenos que utiliza en sus obras, en este caso de la estricnina. En esta novela, Poirot descubre cómo se realizó el asesinato a través de un profundo conocimiento de las interacciones farmacológicas entre las sales de bromuro y la estricnina. Christie demostró ya en su debut su buena preparación al describir el uso de los venenos empleados por los asesinos de sus obras.

En este sentido recomendamos la interesante obra de Gerald [21] en la que se analizan críticamente todas las sustancias utilizadas en las novelas de Christie.

### **EL INTERÉS DE LA ESTRICNINA EN LA ACTUALIDAD**

El empleo terapéutico de la estricnina se encuentra limitado por su escasa eficacia y especialmente por su toxicidad. Tras la ingestión oral, las manifestaciones clínicas aparecen a los 15-20 minutos; la dosis letal en humanos se encuentra entre 30 y 100 mg, [2] aunque 15 mg pueden ser ya mortales en niños [22]. El cuadro clínico que aparece tras la intoxicación aguda es muy característico y

se asemeja, de alguna manera, a una infección tetánica. Se manifiesta inicialmente por un aumento de los reflejos profundos, al que sigue una rigidez importante en las rodillas y espasmos aislados de los músculos extensores de ambas extremidades. Si la intoxicación progresa, aumentan en intensidad y frecuencia hasta que aparece un cuadro de opistótonos casi permanente. El afectado responde a estímulos motores o auditivos con espasmos hasta que la muerte aparece por la aparición de insuficiencia respiratoria. No existe antídoto y el tratamiento ha de ser sintomático con el empleo de la ventilación asistida y el control de las convulsiones con medicación específica, aunque en ocasiones se precisa incluso de fármacos bloqueantes neuromusculares [16]. En la actualidad la intoxicación por estricnina, generalmente de forma accidental, no es rara debido a su empleo en algunos países en la preparación de cebos para eliminar animales salvajes, como roenticida o incluso para cortar heroína [16].



Figura 11. Portada de *Los venenos en la literatura policíaca*, de Alfonso Velasco

Al contrario de lo que ocurrió con otros alcaloides extraídos en el siglo XIX, como la morfina, la quinina o la atropina, la estricnina ha perdido prácticamente cualquier uso terapéutico en la actualidad, a pesar de que aparece en algunos preparados homeopáticos. Su valor, como se ha comentado, es básicamente toxicológico a pesar de que las intoxi-

caciones accidentales son poco frecuentes y fácilmente diagnosticables siempre que se piense en ella. En la actualidad constituye un fármaco de notable interés histórico y un ejemplo de cómo los conocimientos farmacológicos pueden ser un buen elemento en las obras de ficción, tanto literarias como cinematográficas.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Isamat Vila I. Sobre las preparaciones galénicas de la nuez vómica y sus alcaloides. *An Med Cir.* 1950; 28: 198-220.
2. Samuelsson G. *Drugs of natural origin. A textbook of pharmacognosy.* 4ª ed. Estocolmo: Swedish Pharmaceutical Society; 1999.
3. Swissman N, Jacoby J. Strychnine poisoning and its treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 1964; 5: 136-140.
4. De Jaime Lorén JM, de Jaime Ruiz P. *Haba de San Ignacio.* Universidad CEU Cardenal Herrera, 2010; Agosto: 1-3.
5. Skinner HA. *The origin of medical terms.* 2ª ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1961. p. 388.
6. Pioreschi P. *A history of Medicine.* Vol III Roman Empire. Omaha: Horatius Press; 1999.
7. Baños JE, Guardiola E. Historiofarmacoetimología de la escopolamina. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica.* 2017; 15: 318-324.
8. Buckingham J. *Bitter Nemesis. The intimate history of strychnine.* Boca Raton: CRC Press; 2008.
9. Pelletier PJ, Caventou JB. Note sur un nouvel alcali. *Ann Chimie Phys.* 1808; 8: 323-324.
10. Pelletier PJ, Caventou JB. Mémoire sur un nouvel alcali végétal (la Strychine) trouvé dans la fève de Saint-Ignace, la noix vomique, etc. *Ann Chimie Phys.* 1819; 10: 142-176.
11. Delépine M. Joseph Pelletier and Joseph Caventou. *J Chem Educ.* 1951; 28: 454-61.
12. Baños JE, Guardiola E. Historiofarmacoetimología de la morfina. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica.* 2018; 16: 53-59.
13. Pelletier PJ, Magendie F. Recherches chimiques et physiologiques sur l'ipecacuanha. *Ann Chim Phys.* 1817; 4: 172-178.
14. Chast F. *Histoire contemporaine des médicaments.* Paris: La Découverte; 1995.
15. Dusser de Barenne JG. The mode and site of action of strychnine in the nervous system. *Physiol Rev.* 1933; 13: 325-335.
16. Velasco Martín A. *Los venenos en la literatura policiaca.* 2ª ed. Valladolid: Secretariado de Publicaciones, Universidad de Valladolid; 2011.
17. McGarry RC, McGarry P. Please pass the strychnine: the art of Victorian pharmacy. *JAMC.* 1999; 161: 1556-1558.
18. *The Knick.* (2014-2015). Serie de HBO. Primera temporada, episodio 8. <https://www.filmaffinity.com/es/film775348.html>. Acceso el 16 de agosto de 2018.
19. Corbella J. Els verins a l'obra de Gabriel García Márquez. *Gimbernat.* 1997; 27: 219-235.
20. Doyle AC. Gelsemium as a poison. *British Medical Journal.* 1879; 2: 483.
21. Gerald MC. *The poisonous pen of Agatha Christie.* Austin: University of Texas Press; 1993.
22. Benomran FA, Henry JD. Homicide by strychnine poisoning. *Ned Sci Law.* 1996; 36: 271-273.

Coordinado por Antonio G. García y Francisco Sala

a  
z

En esta sección iremos recogiendo la forma que consideramos más correcta de escribir los términos médicos, a fin de mantener los textos de AFT libres de anglicismos innecesarios. También intentaremos unificar criterios sobre los nombres de los fármacos, acogiéndonos a las normas sugeridas por la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad y Consumo.

## DE PRUEBAS Y EVIDENCIAS

Francisco Sala  
Instituto de Neurociencias  
Universidad Miguel Hernández/ CSIC

*Nada de lo que se prueba es evidente;  
porque lo evidente se muestra y no puede ser probado.  
'Pensamientos', Joseph Joubert (1800)*

Confieso que al escuchar o leer muchas de las comunicaciones científicas de mis colegas que usan el español como idioma, me siento abrumado por la invasión de **evidencias**, y mucho me temo que han llegado para quedarse. Unos pocos ejemplos: *'Para autorizar un medicamento genérico son necesarias evidencias sobre su bioequivalencia...'*; *'La función de este mediador no está aclarada pero algunas evidencias sugieren que...'*; *'No hay evidencias sobre la eficacia de...'*; *'En mamíferos existen evidencias de un factor endógeno digitalico...'*; *'Las evidencias demuestran que...'*

En fin, las evidencias se han hecho más que evidentes. La actividad científica que debería regirse por un sano escepticismo, y estar siempre dispuesta a cambiar de teoría cuando los hechos constatados y contrastados así lo requieran, estaría ahora llena de **"certezas claras y manifiestas de las que no se puede dudar"**, ya que esta es, precisamente, la definición que da nuestro diccionario a la palabra *evidencia*. Esa deriva axiomática podría llegar a ser grave y peligrosa... a menos que... cuando se dice *evidencia* se esté queriendo decir **otra cosa**, con lo cual dejaría de ser tan grave, para ser simplemente torpe o desafortunado, confuso en todo caso.

Comentábamos en algún número anterior la existencia de "falsos amigos", esas palabras de otros idiomas que se parecen a las nuestras pero que tienen otro significado. La traducción rápida e irreflexiva de estas palabras suele añadir confusión, cuando no resultar tremendamente engañosa. Este es también el caso del término inglés *evidence*.

No hay duda de que *evidence* comparte origen latino (*evidentia*) con nuestra palabra *evidencia* o con la francesa *evidence*. Sin embargo, la equivalencia exclusiva, la sinonimia con "lo obvio, lo manifiesto, lo patente, lo que se ve claro y no se pone en duda", que existe tanto en español como en francés, se ha perdido en el término inglés pasando a indicar una conexión mucho más débil con la certeza. De acuerdo con el *Oxford Dictionary*, *evidence* se define como: *"The available body of facts or information indicating whether a belief or proposition is true or valid"*, o más genéricamente *"Signs or indications of something"*, y en lo relacionado con los tribunales de justicia, *"Information drawn from personal testimony, a document, or a material object, used to establish facts in a legal investigation or admissible as testimony in a law court"*. Las diferencias con el significado de nuestra palabra *evidencia*, permítaseme una vez más la insistencia, son evidentes.

### Correspondencia

Francisco Sala  
Instituto de Neurociencias. Universidad Miguel Hernández. Campus de San Juan.  
San Juan (Alicante)  
fsala@umh.es

Y de esta falta de contundencia en su significado proviene el empleo profuso del término *evidence* en el lenguaje científico inglés, como se sugería en los ejemplos señalados al comienzo de este artículo. El problema se originaría entonces en esa “falsa amistad” con la palabra *evidencia*, ya que *evidence* debería ser traducida al español con más precisión y convertirse en **pruebas** (científicas), **datos** (probatorios, sugerentes), **hallazgos**, **observaciones**, **hechos**, **signos**, **indicios**, incluso en confirmación, verificación o documentación, todo ello según el contexto. Si volvemos a los ejemplos del principio, veríamos las ventajas de prescindir de las evidencias: ‘*Para autorizar un medicamento genérico son necesarias **pruebas** de su bioequivalencia...*’; ‘*La función de este mediador no está aclarada pero algunos **hallazgos/observaciones** sugieren que...*’; ‘*No hay **datos** sobre la eficacia de...*’; ‘*En mamíferos existen **indicios** de la existencia de un factor endógeno digitalico...*’; ‘*Los **hechos** demuestran que...*’

Pero acaso el ejemplo más notorio de la invasión de *evidencias* en el lenguaje español científico sea la perezosa traducción de *Evidence-Based Medicine* como “Medicina Basada en la Evidencia”, algo que ya se ha extendido por imitación a casi todas las especialidades médicas y disciplinas sanitarias, probablemente de manera irreversible. La *Evidence-Based Medicine* está en auge desde finales del siglo XX y supone un método de la práctica médica orientado a optimizar la toma de decisiones, fundamentándose sobre todo en el uso de pruebas y datos científicos, mayoritariamente provenientes de ensayos clínicos controlados, farmacovigilancia, metanálisis, revisiones sistemáticas, etcétera; vamos, lo contrario de las evidencias.

La desafortunada traducción resultaría patente (¡evidente!) si algún angloparlante quisiera traducir al inglés la expresión “Medicina Basada en la Evidencia”, ya que la convertiría en algo así como *Obviousness-Based Medicine*, es decir, una especie

de “Medicina de Perogrullo” que, como decíamos, es justamente lo opuesto a lo que se persigue en la *Evidence-Based Medicine*. Este tipo de medicina sería dogmática, y hasta soberbia, muy poco científica y probablemente muy autolimitada, de escaso alcance. Además, repárese una vez más en que diciendo “Medicina Basada en la Evidencia” se está indicando que ese tipo de medicina se basa en algo ¡que no necesita ser probado!, contradicción que quizás proporcione más de una sonrisa a partidarios de las pseudociencias y otras medicinas llamadas alternativas.

Se han propuesto varias opciones para traducir *Evidence-Based Medicine*, tales como ‘medicina probatoria’, ‘medicina factual’, ‘medicina fundamentada’, ‘medicina basada en los hechos’, ‘medicina fundamentada en datos científicos’, etcétera. Todas concuerdan bastante bien con el significado de *evidence*, aunque habría que llevar cuidado si se elige ‘medicina basada en pruebas’, ya que podría malinterpretarse en el sentido de que estuviera basada exclusivamente en pruebas diagnósticas, y no en pruebas científicas o de eficacia.

Si atendemos al idioma francés nos encontramos también con una buena docena de alternativas para traducir *Evidence-Based Medicine*, todas en la línea apuntada en el párrafo anterior. Pero resulta curioso que en francés no se haya caído tan estrepitosamente en la trampa del falso amigo. De algún modo parece que los francófonos mantienen clara la oposición conceptual entre las **pruebas**, que demuestran formalmente la validez de algo, y lo **evidente**, lo que es válido sin que necesite ser probado.

Quizás nuestros vecinos no han olvidado la reflexión del ensayista francés Joseph Joubert con la que se inicia este artículo. No estaría de más que los hispanohablantes la tuviéramos también en consideración y nos deshiciéramos de tanta evidencia impostada; nada debería obligarnos a usar tan mal nuestra lengua.

Coordinado por Antonio G. García y Francisco Sala

a  
z

*En esta sección iremos recogiendo la forma que consideramos más correcta de escribir los términos médicos, a fin de mantener los textos de AFT libres de anglicismos innecesarios. También intentaremos unificar criterios sobre los nombres de los fármacos, acogiéndonos a las normas sugeridas por la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad y Consumo.*

## DE TOLERANCIA Y SEVERIDAD

Antonio G. García

Leo en MEDIMECUM (“guía de terapia farmacológica”) que para el tratamiento de la esofagitis moderada a **severa** los inhibidores de la bomba de protones muestran una clara superioridad sobre los antihistamínicos H<sub>2</sub> en cuanto a rapidez de cicatrización, porcentaje de remisiones a 1 año y **tolerancia** global. E insiste más abajo que la elección del tratamiento de mantenimiento dependerá de la **severidad** y frecuencia de los síntomas.

Ignoraba yo que los fármacos tuvieran “respeto a las ideas, creencias o prácticas de los demás cuando son diferentes o contrarias a las propias”, que es una de las acepciones que otorga el Diccionario de la Lengua Española de la Real Academia Española (DRAE) a la palabra tolerancia.

Lo que sí sabía es que tolerabilidad se refiere a “cualidad o condición de tolerable, que se puede tolerar”, es decir “resistir, soportar, especialmente un alimento o una medicina”, acepciones todas del DRAE. Pero el diccionario también dice que tolerar es “respetar las ideas, creencias o prácticas de los demás cuando son diferentes o contrarias a las propias”.

A primera vista parece que estas palabras se refieren a las mismas actitudes y cosas: tolerar a los que discrepan de nosotros, tolerar

un medicamento. De ahí que la economía del lenguaje nos empuje a la utilización de tolerancia y no de la palabra precisa, tolerabilidad a un determinado fármaco.

En cuanto a la severidad de una enfermedad, qué les voy a contar. Es un atroz anglicismo que se ha impuesto en el mundo médico y que parece haber llegado para quedarse. Si el reflujo gastroesofágico fuera severo tendría las cualidades de “riguroso, áspero, duro en el trato o castigo”; también sería “exacto y rígido en la observancia de una ley, precepto o regla” (DRAE). Cuando estudiaba patología médica allá por los años 60 del siglo pasado, las enfermedades eran leves, moderadas o graves; ahora, con la fuerza invasiva del todo poderoso inglés, las graves se han convertido en severas.

No quisiera dar consejos lingüísticos a nadie, ¡Dios me libre!, pero los autores del exitoso MEDIMECUM, que seguramente está ya preparando su próxima edición, podrían encontrar más estético y preciso hablar y escribir sobre la mejor tolerabilidad de los inhibidores de la bomba de protones para tratar el reflujo gastroesofágico grave. Pero si quieren proseguir con sus afinidades por el anglicismo y el castellano impreciso, les expreso mi mayor grado de tolerancia hacia su estilo médico-literario.

# 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 35 años) :.....20 Euros

**Remitir a:** Sociedad Española de Farmacología. C/ Medes, 4-6, Local. 08023 - Barcelona.  
([socesfar@socesfar.com](mailto:socesfar@socesfar.com))

## LA COMISIÓN DE JÓVENES INVESTIGADORES INFORMAN...



## Próximas actividades para los Jóvenes Investigadores

Estimados socios y amigos,

Nos alegra anunciaros que, desde la celebración del 38 Congreso de la Sociedad Española de Farmacología celebrado en Santiago de Compostela el pasado mes de junio, se ha ampliado el número de miembros que forman parte de la Comisión de Jóvenes Investigadores de la Sociedad Española de Farmacología (CJI-SEF). La Junta Directiva, en su última reunión, aceptó las solicitudes de los nuevos integrantes de la CJI-SEF. La Farmacología es una ciencia muy amplia que abarca diferentes campos, por eso desde esta comisión intentamos que esté compuesta por investigadores pertenecientes a los distintos periodos y ámbitos de la carrera científica. Los nuevos miembros de la comisión son:



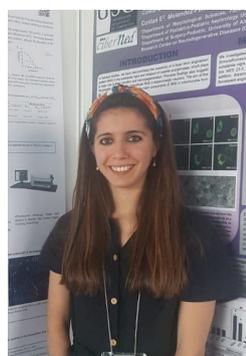
**Cristina Arce Recatalá.** Licenciada en Farmacia y Doctora en Biomedicina y Farmacia por la Universidad de Valencia. Actualmente investigadora postdoctoral en el laboratorio de "Connective Tissue Signaling and Genetic Diseases" (CTS-GD), en el departamento

de Biomedicina de la Facultad de Medicina en la Universidad de Barcelona. *"Si tienes cualquier duda de la etapa postdoctoral, no dudes en contactar conmigo: [cristina.arce@outlook.com](mailto:cristina.arce@outlook.com)".*



**Jesús Cosín Roger.** Licenciado en Biotecnología y Doctor en Biomedicina y Farmacia. Actualmente es investigador postdoctoral con un contrato Sara Borrell en la Unidad Mixta Hospital Dr. Peset-Universidad de Valencia. Su investigación se centra en el estudio de los

mecanismos moleculares implicados en la fibrosis intestinal y su relevancia en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Jesús representa a aquellos jóvenes doctores que quieren encauzar su trayectoria hacia la carrera universitaria. *"Si tienes alguna duda acerca de las convocatorias postdoctorales públicas y cuáles son las posibles alternativas después de haber defendido la tesis doctoral, no dudes en contactar conmigo. Mi email es: [jesus.cosin@uv.es](mailto:jesus.cosin@uv.es)".*



**Marta Cimadevila Fondevila.** Licenciada en Farmacia en la Universidad de Santiago de Compostela, actualmente realiza la Tesis Doctoral en Farmacología gracias a una ayuda predoctoral cofinanciada parcialmente por el programa FSE Galicia 2014-2020.

Representa a los estudiantes predoctorales. *"Si tienes alguna duda acerca de cómo enfrentarte a tu Tesis Doctoral, contacta conmigo a través de mi email: [marta.cimadevila@usc.es](mailto:marta.cimadevila@usc.es)".*

### Comisión de Jóvenes Investigadores

M<sup>a</sup> Luisa Castejón, Aida Collado, Patrice Marques, Sergio Montserrat, Mariella Ramos, Azahara Rodríguez, Miguel Romero, Enrique Luengo y Álvaro San Hipólito.

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



**Alejandra Romero Martínez.** Graduada en Biología Sanitaria por la Universidad de Alcalá en el año 2015. Actualmente realizando la tesis en el grupo FARMAVASM de Farmacología vascular y metabolismo en la Universidad Autónoma de Madrid. Su tesis está

enfocada en el estudio de la vasculopatía diabética y en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas. *“Si tienes alguna duda o problema durante tu Tesis Doctoral, no dudes en contactar conmigo y buscaremos alguna solución. Mi correo es: alejandra.romero@uam.es”.*



**Iñaki Robles Vera.** Licenciado en Farmacia y Máster en Biología Molecular. Actualmente se encuentra desarrollando su Tesis Doctoral en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada. Iñaki representa a aquellos jóvenes investigadores pre-doctorales. *“Si tienes dudas de cómo encontrar una beca para iniciar tu doctorado o cómo enfocar tus estudios una vez acabada la carrera, contacta conmigo a través de mi email: roblesvera@ugr.es”*



**Marta Toral Jiménez.** Licenciada en Farmacia y Doctora en Farmacia. En la actualidad se encuentra trabajando como investigadora posdoctoral en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada. Su formación posdoctoral la completará con la incorporación, en los próximos meses, al Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) en Madrid gracias a la obtención de un contrato Sara Borrell. *“Si tienes dudas y deseas*

*saber qué pasos seguir para desarrollar tu carrera académica y/o investigadora, cómo conseguir financiación para jóvenes investigadores, contacta conmigo. Mi email es: mar-tatorial@ugr.es”.*

También nos gustaría aprovechar este artículo para despedir a algunos de los miembros de la antigua comisión y agradecer públicamente toda la labor que han realizado en los últimos años. Dar las gracias al Dr. Miguel Romero Pérez, al Dr. Sergio Monserrat de la Paz, a M<sup>a</sup> Luisa Castejón Martínez y a Mariella Ramos González. Todos ellos han desarrollado con éxito las más diversas tareas a lo largo de este tiempo en la comisión, como la organización de las diferentes jornadas desarrolladas durante la celebración de los congresos anuales de la SEF como “Your research in one minute” o “Meet the Pharmacologist”. Todos ellos han prestado siempre una inmensa ayuda en las labores desempeñadas por esta comisión, realizando enormes aportaciones y siendo no sólo buenos compañeros sino amigos. Por otra parte, también nos gustaría despedirnos de la Dra. Concha Peiró Vallejo, antigua vocal de la Junta Directiva de la SEF y responsable de la CJI-SEF los últimos 4 años. Agradecer todo el esfuerzo y tiempo dedicado a esta comisión, que hizo nuestros proyectos posibles. Así mismo, damos la bienvenida al nuevo responsable de la CJI-SEF, el Dr. Luis Gandía, profesor de farmacología en la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), que actuará como puente de unión entre la Junta Directiva y los miembros más jóvenes de la SEF, manteniendo esta comisión lo más activa posible.

Desde la presente comisión os deseamos de corazón lo mejor en esta nueva etapa fuera de la CJI-SEF y esperamos veros en los próximos encuentros de jóvenes investigadores.

*Comisión de Jóvenes Investigadores.*



La Comisión de Jóvenes Investigadores de la Sociedad Española de Farmacología.

Facebook:  
<https://www.facebook.com/JovenesSEF/>

Twitter:  
<https://twitter.com/jovenessef>

\*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  
 [U. Autónoma de Barcelona]

Granada: José Garrido Mesa  
 [Universidad de Granada]

Madrid: Enrique Luengo Martín  
 [U. Autónoma de Madrid]

Madrid: Álvaro San Hipólito Luengo  
 [U. Autónoma 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, U. de Salamanca]

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

Valencia: Fermí Josep Montó  
 [Universidad de Valencia]

Jóvenes  
Investigadores  
en Farmacología\_



Sociedad Española de Farmacología

## Congreso Santiago 2018

El pasado mes de Junio se llevó a cabo el 38 Congreso de la Sociedad Española de Farmacología en Santiago de Compostela. Desde la Comisión de Jóvenes Investigadores de la Sociedad Española de Farmacología (CJI-SEF) se organizó un taller de divulgación científica orientada a los jóvenes investigadores. Dentro de este taller se organizaron dos sesiones: la primera de ellas enfocada a la divulgación científica con la ponencia del Dr. Alberto Aparici, experto en la materia y que nos habló de cómo la divulgación es una herramienta im-

portante para lograr la difusión de nuestros resultados y que alcancen a la sociedad en general: *“Hay que ser científico antes que divulgador. Cada vez hacen falta más científicos divulgadores en las instituciones”*. Durante la ponencia el Dr. Aparici nos habló de las nuevas herramientas que tenemos para divulgar la ciencia y acercarlas a los más jóvenes como blogs, YouTube, podcasts o Twitter. Nos insistió en la responsabilidad de los científicos para comunicar nuestro trabajo y nuestros resultados.



Durante la sesión de Jóvenes Investigadores de la SEF, que tuvo lugar en el pasado 38 Congreso de la SEF, se organizó además la sesión *“Meet the pharmacologist”* en la cual se llevó a cabo un intercambio de experiencias personales entre investigadores sénior e investigadores jóvenes sobre cómo se percibe la Farmacología, los objetivos, las limitaciones y las perspectivas de la investigación farmacológica y sus aplicaciones en la sociedad e industria.

Tuvimos la suerte de contar con la participación de destacados investigadores sénior en las distintas disciplinas de la investigación farmacológica que atendieron a los jóvenes investigadores interesados en grupos de 5-8 personas durante una sesión de 30-40 minutos. La sesión fue todo un éxito, con una gran participación de investigadores sénior que hablaron de sus experiencias de forma cercana, aconsejaron e intentaron conocer a los jóvenes farmacólogos.

Por ello, nos gustaría agradecer tanto a nuestros investigadores sénior (Dr. Antonio García García, Dr. Luis Miguel Botana López, Dr. José Ramón González Juanatey, Dr. Antonio Rodríguez Artalejo, Dr. Juan F. Lopez-Gimenez,

Dr. Claudia Cavadas y Dr. Fulvio D'Acquisisto) como a nuestros jóvenes por participar en esta sesión que, esperemos, podamos repetir en futuras reuniones.



Una de las actividades que también tuvo mucho éxito en el 38 Congreso de la Sociedad Española de Farmacología en Santiago de Compostela fue la cena de jóvenes investigadores en Farmacología que tuvo lugar el martes 19 de junio en el Casal do Cabildo. En este acogedor restaurante pudimos no sólo disfrutar de la magnífica gastronomía y bebida gallega (su rica empanada gallega, su fabuloso embutido y carne entre otros platos y cómo no... su rico albariño), sino que también tuvimos la oportunidad de conocernos entre nosotros y poder compartir nuestras experiencias tanto personales como profesionales. Además,

como consecuencia del buen ambiente que se generó, la cena se acabó alargando y la fiesta continuó en un pub gallego. Desde la Comisión de Jóvenes Investigadores queremos dar las gracias a todos vosotros por la elevada asistencia y por haber convertido la cena en una parte más del congreso. Por todo el éxito que tuvo, nos planteamos el reto de incluso incrementar el número de asistentes en las próximas cenas que organicemos y de las cuales os iremos informando.

¡Os esperamos a todos en el próximo congreso de la SEF!



## CONGRESO SEF-PREMIO COMUNICACIÓN ORAL

## *The probiotic *Lactobacillus fermentum* prevents dysbiosis and vascular oxidative stress in rats with hypertension induced by chronic nitric oxide blockade*

Marta Torala,  
Iñaki Robles-Vera<sup>a</sup>,  
Néstor de la Visitación,  
Manuel Sánchez<sup>a,b</sup>, Miguel  
Romero<sup>a,b,c</sup>, Mónica  
Olivares<sup>d</sup>,  
Rosario Jiménez<sup>a,b,c</sup>,  
Juan Duarte<sup>a,b,c,e</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmacology, School of Pharmacy, University of Granada, 18071- Granada, Spain

<sup>b</sup>Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, ibs.GRANADA, Granada, Spain

<sup>c</sup>CIBERCV, Granada, Spain

<sup>d</sup>Laboratorio de Descubrimiento y Preclínica. Departamento de Investigación BIOSEARCH S.A. Granada, Spain. <sup>e</sup>Centro de Investigaciones Biomedicas (CIBM), Granada, Spain.

roblesverai@ugr.es

### INTRODUCCION

La hipertensión arterial es una patología compleja cuyo control farmacológico es bajo, lo que ha ocasionado la búsqueda de nuevas bases fisiopatológicas y dianas terapéuticas para su regulación. En este contexto, un elevado número de evidencias científicas apoyan el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la hipertensión arterial, sugiriendo que la modulación de la composición de la microbiota puede ser una prometedora diana para el tratamiento de la hipertensión.

Diversos autores han descrito como en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) (1) así como en humanos (2) que la hipertensión cursa asociada a una modificación en la microbiota intestinal caracterizada por un aumento en la relación *Fimicutes/Bacteroidetes* (F/B) y una disminución de la diversidad microbiana y de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCG) (acetato y butirato). Una posible herramienta para modular la microbiota intestinal sería mediante el uso de probióticos. Recientemente se ha demostrado que *Lactobacillus fermentum* CECT5716 (LC40) es capaz de reducir la presión arterial así como mejorar el daño orgánico en un modelo SHR (3). Este efecto antihipertensivo parece estar relacionado con un aumento de la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO). Para comprobar el papel de este agente vasodilatador y natriurético en este efecto protector, nos planteamos como objetivo de este estudio analizar los efectos del probiótico LC40 en un modelo de hipertensión inducida por la inhibición crónica de la óxido nítrico sintasa

mediante L-NAME.

### MATERIAL Y METODOS

Las ratas se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos y se trataron durante 4 semanas: a) vehículo (control), b) vehículo más L-NAME (50 mg 100 ml<sup>-1</sup> en el agua de bebida), c) LC40 (10<sup>9</sup> unidades formadoras de colonia/día, por sonda oral), y d) LC40 más L-NAME.

### RESULTADOS

L-NAME indujo disbiosis intestinal, caracterizada principalmente por un aumento de la relación F/B y una reducción de *Bifidobacterium*. En los ganglios linfáticos mesentéricos (MLN) encontramos un aumento de células Th17 y una reducción de Treg. Esta modificación del balance Th17/Treg apareció asociada a un aumento de la infiltración Th17 en la aorta torácica así como a un aumento de especies reactivas de oxígeno y una disminución de la respuesta vasodilatadora dependiente de endotelio a acetilcolina. LC40 previno la disbiosis intestinal, alteró el equilibrio Th17/Treg en MLN, el estrés oxidativo y la inflamación vascular, mejoró levemente la disfunción endotelial pero no inhibió el desarrollo de la hipertensión inducida por L-NAME.

### CONCLUSION

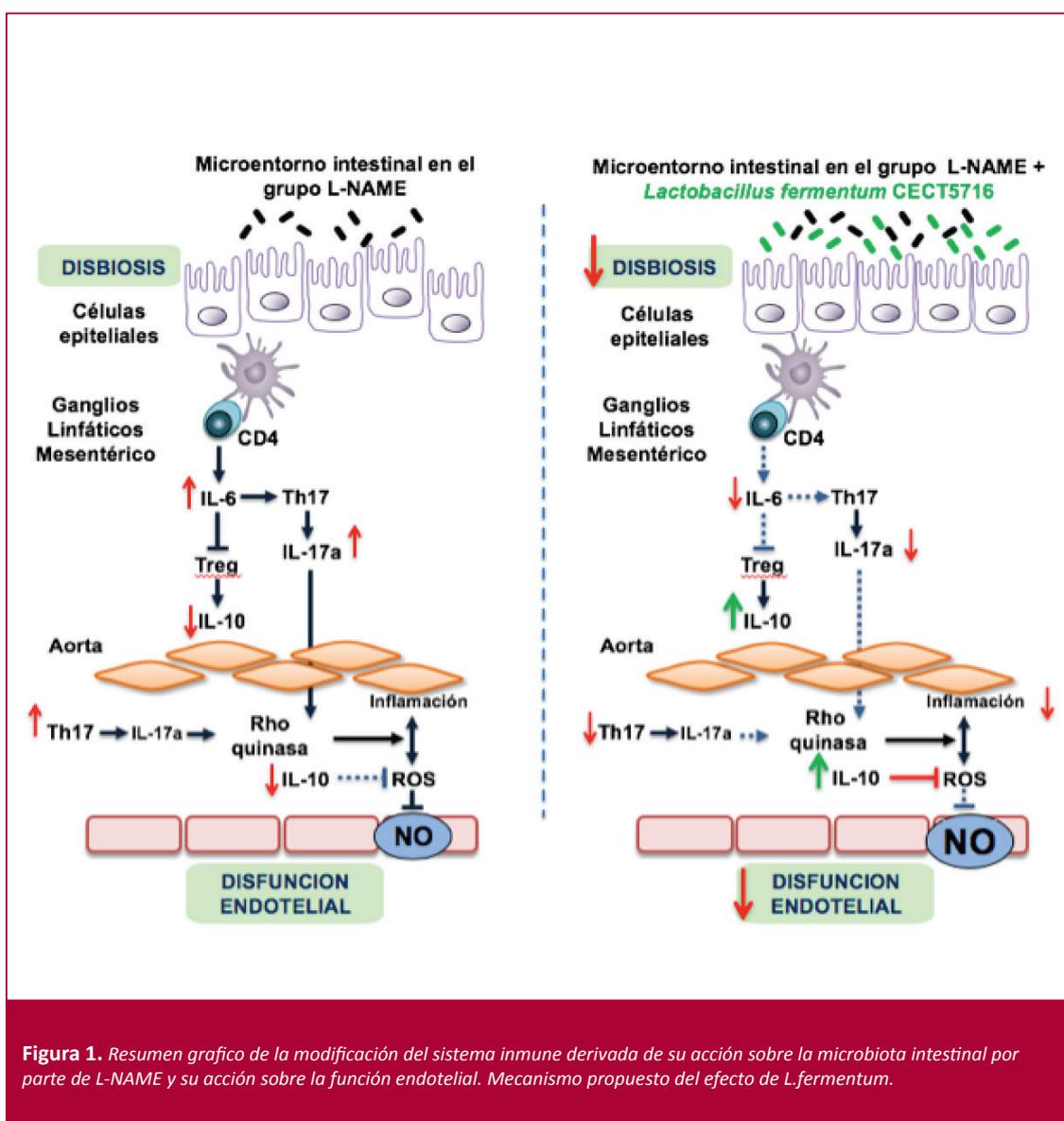
El tratamiento crónico con LC40, en este modelo de inhibición crónica de la síntesis de NO, reduce eventos tempranos implicados en el desarrollo de aterosclerosis, como el estrés oxidativo vascular y el estado proinflamatorio, como resultado de la preven-

ción de la disbiosis intestinal y de los cambios en la población de células inmunes en MLN, pero no la hipertensión, confirmando el papel crítico del NO en los efectos antihipertensivos de LC40 en la hipertensión genética.

1) Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, Zadeh M, Gong M, Qi Y, Zubcevic J, Sahay B, Pepine CJ, Raizada MK, Mohamadzadeh M. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*. 2015 Jun;65(6):1331-40

2) Khaledi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2014 Oct;64(4):897-903.

3) Gómez-Guzmán M, Toral M, Romero M, Jiménez R, Galindo P, Sánchez M, Zarzuelo MJ, Olivares M, Gálvez J, Duarte J. Antihypertensive effects of probiotics *Lactobacillus* strains in spontaneously hypertensive rats. *Mol Nutr Food Res*. 2015 Nov;59(11):2326-36.



## CONGRESO SEF-PREMIO MEJOR PÓSTER

## *Hacia una terapéutica basada en vesículas extracelulares: optimización del aislamiento, caracterización y validación de vesículas extracelulares derivadas de células madre mesenquimales de tejido adiposo en artrosis*

Miguel Tofiño-Vian,<sup>1</sup> María José Vázquez,<sup>1</sup> Isabel Guillén<sup>3,1,2</sup> María Dolores Pérez del Caz,<sup>3</sup> Miguel Ángel Castejón,<sup>4</sup> María José Alcaraz\*,<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacología e IDM, Universidad de Valencia, España. <sup>2</sup>Departamento de Farmacia, CEU-Cardenal Herrera, Valencia  
<sup>3</sup>Departamento de Quemados y Cirugía Plástica, Hospital La Fe, Valencia  
<sup>4</sup>Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital de la Ribera, Valencia

\* maria.j.alcaraz@uves

### INTRODUCCIÓN

La osteoartritis o artrosis (OA) es la enfermedad de las articulaciones más prevalente en la población de edad avanzada, y está asociada con una pérdida progresiva del cartílago articular, una sinovitis de bajo grado y diversas alteraciones en el hueso subcondral y los tejidos periarticulares. Durante el curso de la patología se produce un desequilibrio entre los procesos anabólicos y catabólicos en la articulación, que se ve agravado por las contribuciones del estrés mecánico y numerosos mediadores inflamatorios (Martel-Pelletier, Barr et al. 2016). Actualmente, no existe ningún tratamiento efectivo para la OA, si bien se han investigado distintas estrategias para detener o retrasar la progresión de la enfermedad, así como reparar el daño tisular. Entre estas estrategias, el uso de células madre mesenquimales (MSCs) o los productos de su metabolismo abre interesantes posibilidades.

Las MSCs tienen propiedades regenerativas e inmunomoduladoras en numerosas condiciones experimentales. Se sabe que las MSCs secretan a su microambiente una amplia variedad de citoquinas, factores de crecimiento y otros mediadores solubles (Jevotovsky, Alfonso et al. 2018). Si bien estos mediadores pueden contribuir a la actividad de estas células, ningún factor ha podido explicar por sí mismo la eficacia terapéutica de las MSCs y los estudios más recientes han identificado las vesículas extracelulares (EVs)

que secretan como posibles mediadores de sus efectos. Las EVs son micropartículas envueltas en una bicapa lipídica que son secretadas activamente por las células y representan un mecanismo de señalización intercelular en condiciones tanto fisiológicas como patológicas (van Niel, D'Angelo et al. 2018). La composición bioquímica y los mecanismos de biogénesis de estas EVs son complejos y no han sido todavía caracterizados en detalle. En función de su mecanismo de biogénesis se han clasificado en microvesículas (MVs) que surgen de una evaginación de la membrana plasmática, exosomas (EXs) que son liberados en grandes cantidades por fusión de un cuerpo multivesicular con la membrana, y cuerpos apoptóticos derivados de un proceso de muerte celular programada (Colombo, Raposo et al. 2014).

En los últimos años, el interés por las aplicaciones terapéuticas basadas en EVs liberadas por MSCs se ha incrementado exponencialmente ya que estas vesículas podrían reproducir los efectos de las MSCs con algunas ventajas experimentales y operativas. Todavía no se conocen los detalles moleculares de sus efectos pero las EVs representan una estrategia novedosa para terapias futuras libres de células en situaciones de modulación inmunológica o regeneración tisular (Yáñez-Mo, Siljander et al. 2015).

Sin embargo, debido a la heterogeneidad de las EVs y la disparidad de metodologías de aislamiento y caracterización, se han planteado numerosas dudas acerca de la

reproducibilidad y las relaciones de causalidad establecidas en las publicaciones recientes centradas en distintos tipos de EVs (Ramírez, Amorim et al. 2018).

Por esta razón, en este trabajo hemos evaluado distintos procedimientos de aislamiento, caracterización y validación en condrocitos OA, y desarrollado un flujo de trabajo para evaluar las posibilidades terapéuticas de EVs derivadas de MSCs en un contexto cercano a la práctica clínica.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Aislamiento y caracterización de EVs

Se aislaron MSCs de tejido adiposo (ASCs) a partir de la grasa blanca resultante de una abdominoplastia. El tejido fue digerido con colagenasa y las células cultivadas hasta la subconfluencia en medio DMEM/F-12 Ham suplementado con suero humano previamente deplecionado de EVs mediante su ultracentrifugación a 100.000g durante 18 h.

Después de 48 h, las EVs se aislaron del medio acondicionado mediante tres técnicas: precipitación en un solo paso (SSP) empleando el kit comercial ExoQuick (SystemBio), ultracentrifugación diferencial (DC) acoplada a filtraciones seriadas empleando el rotor SW-28 (Beckman), y cromatografía de exclusión molecular (SEC) empleando las columnas qEV (Izon Science). Dentro del proceso de ultracentrifugación, tanto las filtraciones seriadas como las centrifugaciones fueron realizadas a 4°C y temperatura ambiente. La concentración de las EVs resultantes fue evaluada mediante detección de pulso resistivo empleando el equipo qNano (Izon Science) según se ha descrito previamente (Coumans, van der Pol et al. 2014) con las vesículas recién aisladas o después de varios ciclos de congelación-descongelación a -80°C.

### Cultivo y tratamiento de condrocitos osteoartrotróficos

Los condrocitos OA fueron aislados a partir del cartílago articular de especímenes de rodilla procedentes de pacientes de OA avanzada, que

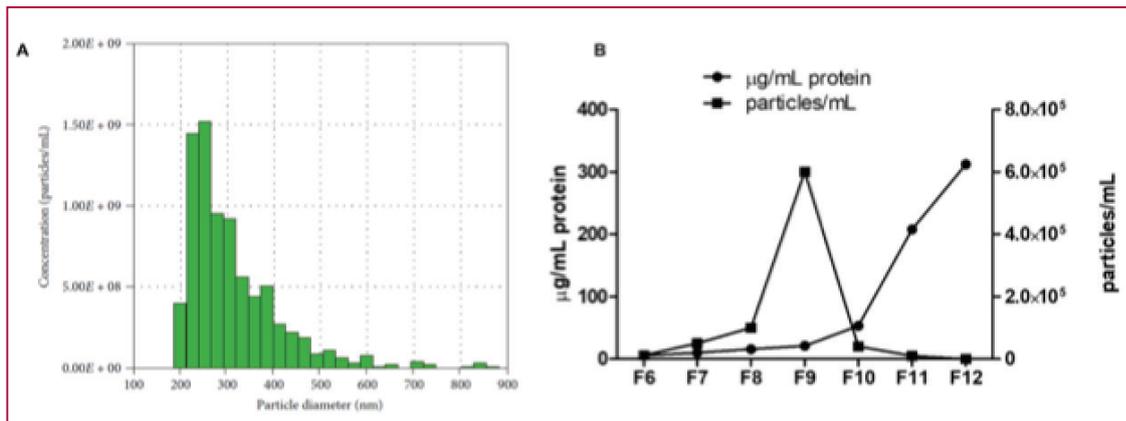
fue digerido con una solución de colagenasa. Las células se sembraron en placas de 6 pocillos en presencia de medio DMEM/F-12 Ham suplementado con suero bovino fetal hasta la subconfluencia. Entonces, los cultivos fueron estimulados con interleucina (IL)-1 $\beta$  (10 ng/mL) y tratados con ASC-MVs a diferentes concentraciones durante 24 h, midiendo la liberación al sobrenadante de los marcadores inflamatorios TNF $\alpha$  e IL-6. Todos los datos fueron analizados mediante ANOVA seguido de un test de Dunnett.

Para evaluar la relevancia de anexina A1, un marcador de MVs, en el efecto protector de las EVs, estas se bloquearon con un anticuerpo anti-anexina A1 y se utilizaron para tratar los condrocitos estimulados con IL-1 $\beta$  durante 72 h. Entonces, se midió la producción de colágeno de tipo II, un marcador de fenotipo articular, mediante microscopía confocal.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 1. Optimización del aislamiento y la caracterización de EVs

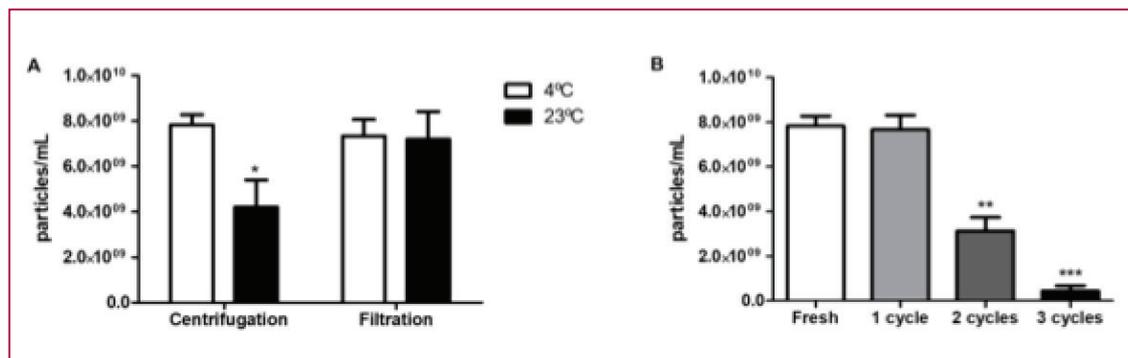
De todos los métodos de aislamiento, la DC proporcionó el mayor rendimiento medido como concentración resultante de EVs; además, fue el único método capaz de separar la subpoblación de MVs del conjunto de EVs (Fig. 1A). La SSP mediante ExoQuick produjo precipitados muy impuros de todo tipo de EVs mezcladas con complejos lipoproteicos, y proporcionó un rendimiento muy bajo tras su análisis (resultados no mostrados). La SEC separó exitosamente las EVs de las proteínas, pero su rendimiento fue pobre en todas las fracciones analizadas en comparación con la DC y no permitió separar la población de MVs de la de EXs (Fig. 1B). Por lo tanto, la DC fue elegida como método de aislamiento para los siguientes análisis.



**Figura 1. Rendimiento comparativo de DC y SEC en el aislamiento de MVs.** (A) Histogramas de tamaño vs. concentración de MVs obtenidas mediante DC. La distribución de tamaño se muestra como un histograma con una anchura de barra de 100 nm. (B) Concentración de proteína y MV en el sobrenadante tras la SEC. En ambos casos, la concentración de las MVs se midió empleando el nanoporo NP300 empleando las partículas de calibración SKP400 en el equipo qNano.

Una vez escogida la DC como método preferencial, se evaluaron distintas condiciones operativas dentro de la misma. Durante el procedimiento, la temperatura sólo fue relevante durante la centrifugación (donde las EVs se preservaron mejor a 4°C) pero no durante la filtración (Fig. 2A).

Los sucesivos ciclos de congelación-descongelación redujeron muy significativamente la concentración de MVs. No obstante, la aplicación de un único ciclo no afectó a la concentración (Fig. 2B).



**Figura 2. Optimización de DC.** (A) Efecto de la temperatura durante la centrifugación y la filtración en la concentración final de MVs tras la DC. (B) Efecto del número de ciclos de congelación-descongelación en la concentración final de MVs tras la DC. \**p* < 0.05, \*\**p* < 0.01, \*\*\**p* < 0.001 con respecto al control.

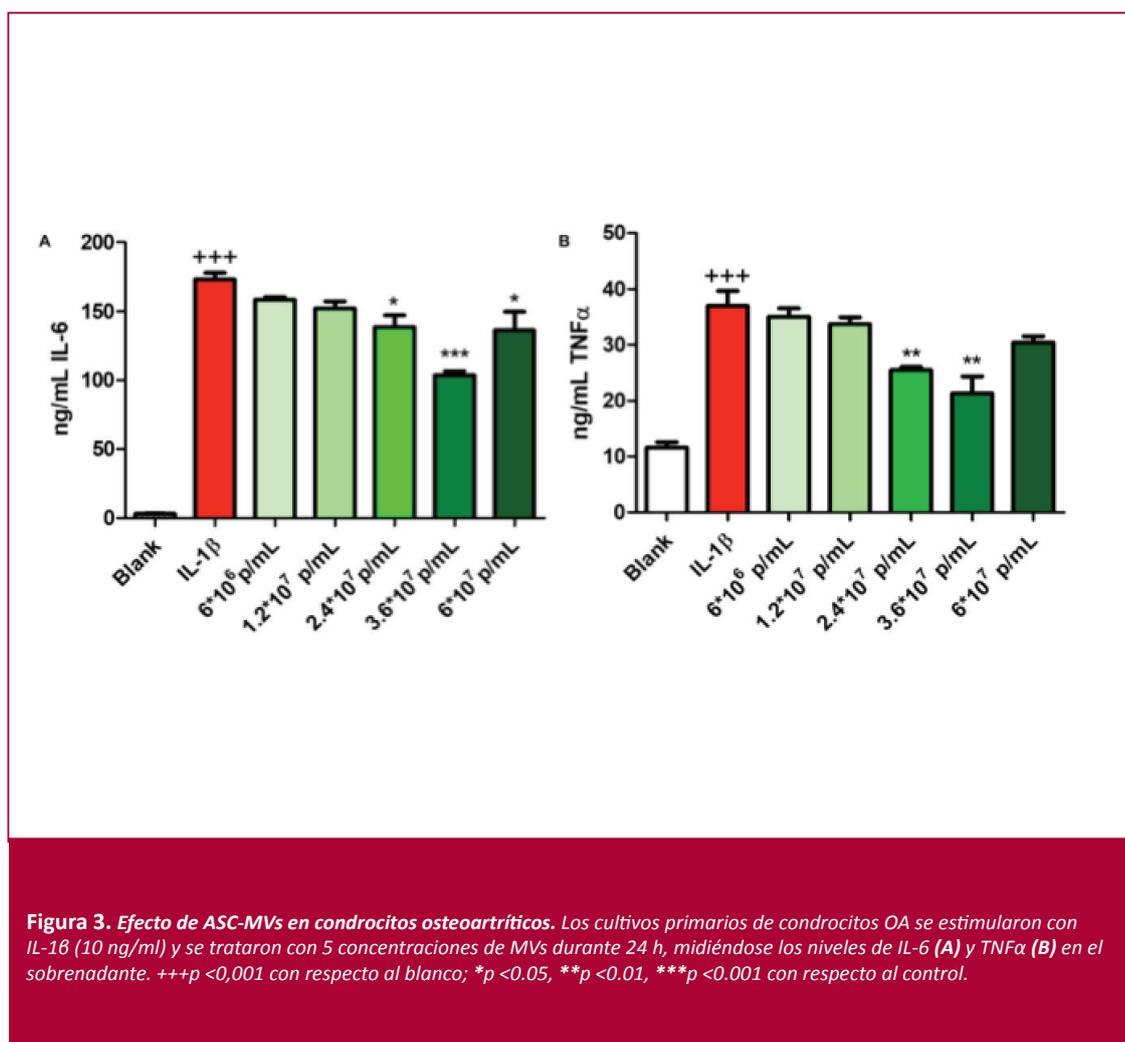
El acoplamiento del cultivo de ASCs con DC permitió obtener EVs en grandes cantidades. Sin embargo, el uso de la DC podría ser problemático en un contexto clínico debido a la necesidad del equipo de ultracentrífuga. Por otra parte, la acumulación de ciclos de congelación-descongelación afectó gravemente a la concentración de MVs

recuperadas. Sin embargo, no encontramos diferencias entre las MVs recién aisladas y las MVs tras un ciclo de congelación-descongelación, lo que tiene gran relevancia en el contexto clínico debido a la necesidad de almacenaje de muestras para su posterior uso en función de las necesidades terapéuticas.

## 2. Regulación de la inflamación mediada por MVs en condrocitos osteoartríticos

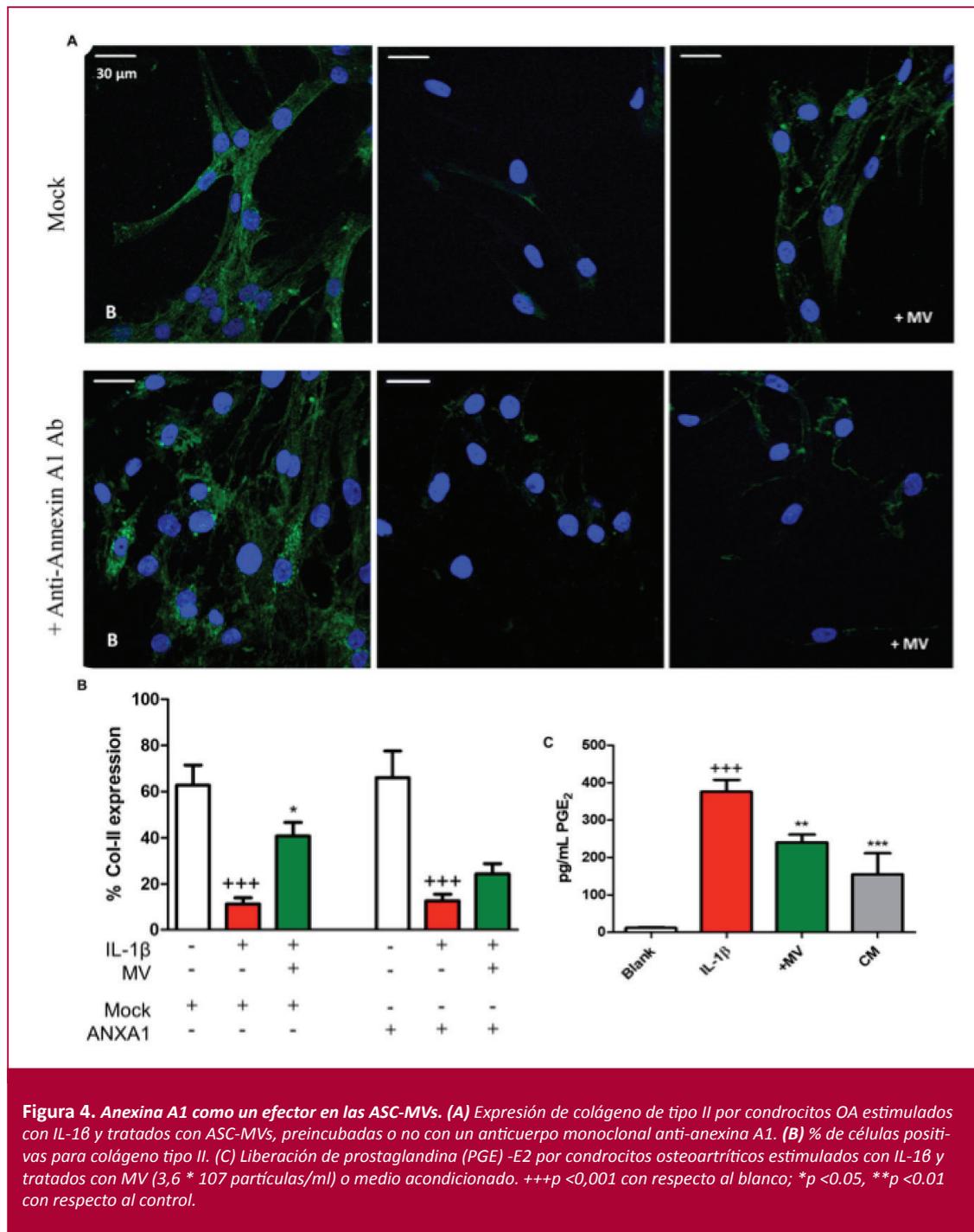
La liberación de los mediadores inflamatorios IL-6 y TNF $\alpha$  al sobrenadante por condrocitos de OA estimulados con IL-1 $\beta$  fue reducida tras

el tratamiento con MVs a partir de la dosis de  $2,4 \times 10^7$  partículas/ml. Se establecieron exitosamente curvas de dosis-respuesta para ambos mediadores (Fig. 3).



El tratamiento de los condrocitos primarios OA estimulados con IL-1 $\beta$  con ASC-MV dio como resultado una recuperación significativa de la expresión de colágeno tipo II, un marcador específico de condrocitos articulares.

Cuando se preincubaron con un anticuerpo contra anexina A1, las MV no lograron reproducir este efecto (Fig. 4A y B).



La propiedad más extensamente documentada de la anexina A1 es su actividad inhibitoria contra la fosfolipasa citosólica A<sub>2</sub> (Sheikh y Solito 2018), uno de los principales contribuyentes a la producción de la prostaglandina mediadora pro-inflamatoria (PGE)<sub>2</sub>-E<sub>2</sub>. Por este motivo, a continuación se evaluó su producción por condrocitos OA estimulado con IL-1 $\beta$

y tratados con MVs en las mismas condiciones experimentales. Las ASC-MVs evitaron con éxito la liberación de este mediador por las células (Fig. 4C), lo que podría indicar una relevancia funcional de la anexina A1 en el conjunto de proteínas presentes en las MVs.

## CONCLUSIÓN

La administración de EVs podría tener aplicaciones farmacológicas potenciales para controlar distintos procesos inflamatorios, la degradación de la matrix extracelular y el remodelado intracelular en células y tejidos osteoartrotríticos. Sin embargo, todavía no existen procedimientos robustos en la investigación de EVs con fines biomédicos que sean capaces de evitar la mayoría de los artefactos experimentales. En este sentido, hemos desarrollado un protocolo para evaluar el efecto de ASC-EVs en el contexto de las enfermedades articulares. Este procedimiento nos ha permi-

tido identificar una proteína, anexina A1, que podría explicar parte de los efectos inmunomoduladores atribuidos a las EVs derivadas de MSCs. El refinamiento de estos protocolos es de crucial importancia para identificar nuevas y más específicas dianas terapéuticas basadas en la interacción entre las EVs y las células.

## AGRADECIMIENTOS

Proyectos SAF2013-48724-R (MINECO, FEDER) y PROMETEOII/2014/071 (Generalitat Valenciana).

## BIBLIOGRAFÍA

- Colombo, M., G. Raposo y C. Théry (2014). "Biogenesis, Secretion, and Intercellular Interactions of Exosomes and Other Extracellular Vesicles." *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 30(1): 255-289.
- Coumans, F. A., E. van der Pol, A. N. Boing, N. Hajji, G. Sturk, T. G. van Leeuwen y R. Nieuwland (2014). "Reproducible extracellular vesicle size and concentration determination with tunable resistive pulse sensing." *J Extracell Vesicles* 3: 25922.
- Jevotovsky, D. S., A. R. Alfonso, T. A. Einhorn y E. S. Chiu (2018). "Osteoarthritis and stem cell therapy in humans: a systematic review." *Osteoarthritis Cartilage*.
- Martel-Pelletier, J., A. J. Barr, F. M. Cicuttini, P. G. Conaghan, C. Cooper, M. B. Goldring, S. R. Goldring, G. Jones, A. J. Teichtahl y J.-P. Pelletier (2016). "Osteoarthritis." *Nature Reviews Disease Primers* 2: 16072.
- Ramírez, M. I., M. G. Amorim, C. Gadelha, I. Milic, J. A. Welsh, V. M. Freitas, M. Nawaz, N. Akbar, Y. Couch, L. Makin, F. Cooke, A. L. Vettore, P. X. Batista, R. Freezor, J. A. Pezuk, L. Rosa-Fernandes, A. C. O. Carreira, A. Devitt, L. Jacobs, I. T. Silva, G. Coakley, D. N. Nunes, D. Carter, G. Palmisano y E. Dias-Neto (2018). "Technical challenges of working with extracellular vesicles." *Nanoscale* 10(3): 881-906.
- Sheikh, M. H. y E. Solito (2018). "Annexin A1: Uncovering the Many Talents of an Old Protein." *Int J Mol Sci* 19(4).
- van Niel, G., G. D'Angelo y G. Raposo (2018). "Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles." *Nat Rev Mol Cell Biol* 19(4): 213-228.
- Yáñez-Mo, M., P. R. Siljander, Z. Andreu, A. B. Zavec, F. E. Borrás, E. I. Buzás, K. Buzás, E. Casal, F. Cappello, J. Carvalho, E. Colas, A. Cordeiro-da Silva, S. Fais, J. M. Falcón-Pérez, I. M. Ghobrial, B. Giebel, M. Gimona, M. Graner, I. Gursel, M. Gursel, N. H. Heegaard, A. Hendrix, P. Kierulf, K. Koku-bun, M. Kosanovic, V. Kralj-Iglic, E. M. Kramer-Albers, S. Laitinen, C. Lasser, T. Lener, E. Ligeti, A. Line, G. Lipps, A. Llorente, J. Lotvall, M. Mancek-Keber, A. Marcilla, M. Mittelbrunn, I. Nazarenko, E. N. Nolte-'t Hoen, T. A. Nyman, L. O'Driscoll, M. Olivan, C. Oliveira, E. Pallinger, H. A. Del Portillo, J. Reventos, M. Rigau, E. Rohde, M. Sammar, F. Sánchez-Madrid, N. Santarem, K. Schallmoser, M. S. Ostenfeld, W. Stoorvogel, R. Stukelj, S. G. Van der Grein, M. H. Vasconcelos, M. H. Wauben y O. De Wever (2015). "Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions." *J Extracell Vesicles* 4: 27066.

# 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**

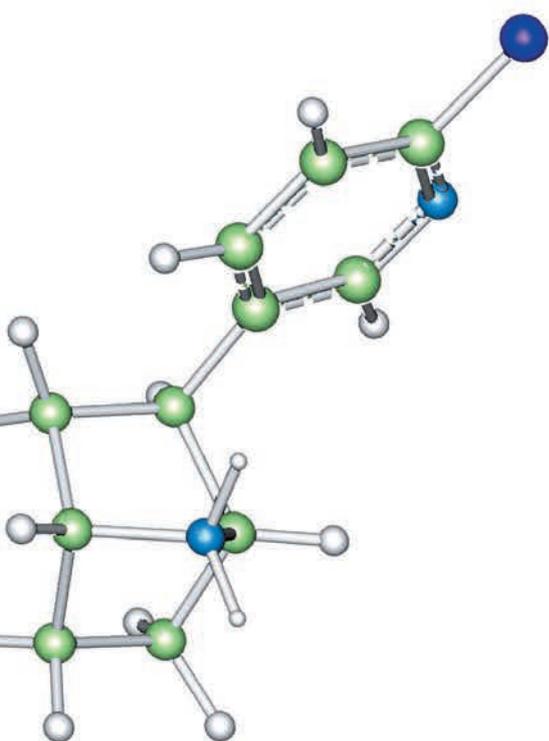
**Facultad de Medicina. UAM.**

**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)**

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



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

Nuestras Unidades de Ensayos Clínicos Fases I a IV han realizado más de ciento cincuenta estudios de bioequivalencia y Fases I a VI de nuevos fármacos

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

**Instituto Teófilo Hernando**

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

**I F** TEÓFILO HERNANDO