

actualidad en
farmacología
y **terapéutica**

aft

VOL.18 Nº1
REVISTA
TRIMESTRAL

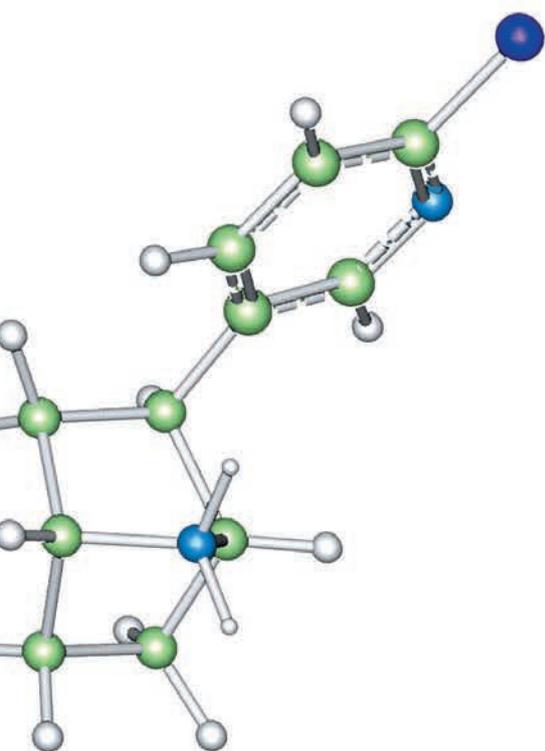
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Terapias biológicas en asma



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

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

Instituto Fundación Teófilo Hernando

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

Avda. Arzobispo Morcillo, 4

28029 Madrid

Tel./fax: +34 911 923 700

info@ifth.es



TEÓFILO HERNANDO



Terapias biológicas en asma



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
 FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

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

actualidad en farmacología y terapéutica

CONSEJO DE REDACCIÓN

DIRECTOR

Antonio García García
 Universidad Autónoma de Madrid
 c.e. agg@uam.es

REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan
 Universidad Autónoma de Madrid
 c.e. luis.gandia@uam.es

VOCALES

Valentín Ceña Callejo
 Universidad Castilla La Mancha
 c.e. valentin.cena@gmail.com

José Brea
 Universidad de Santiago de Compostela
 c.e. pepo.brea@usc.es

Julio Cortijo Gimeno
 Universidad de Valencia
 c.e. julio.cortijo@uv.es

Rosario Jiménez Monleón
 Universidad de Granada
 c.e. rjmonleon@ugr.es

Francisco Sala Merchán
 Universidad Miguel Hernández
 c.e. fsala@umh.es

DISEÑO Y PUBLICIDAD

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

SECRETARÍA

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

DIFUSIÓN

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

Junta Directiva de la SEF

Presidente:

Valentín Ceña Callejo

Vicepresidente:

Julio Cortijo Gimeno

Secretaria:

Mercè Pallàs Lliberia

Tesorero:

Juan Manuel Duarte Pérez

Vocales:

Nuria Godessart Marina

Marta Moreno Mínguez

Juan José García Vieitez

Francisco Ciruela Alférez

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

Presidente:

Valentín Ceña Callejo

Vicepresidente:

Julio Cortijo Gimeno

Secretaria:

Mercè Pallàs Lliberia

Tesorero:

Juan Manuel Duarte Pérez

Vocales:

Catalina Alarcón de la Lastra

Teresa Millán Rusillo

Joaquín Mateos Chacón

Eva Delpón Mosquera

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^{ra} 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 y en la web de la Sociedad Española de Farmacología (SEF) 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 de forma desinteresada.

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

actualidad en farmacología y terapéutica

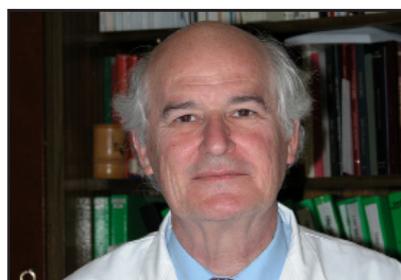
aft

VOL.18 Nº1
REVISTA
TRIMESTRAL

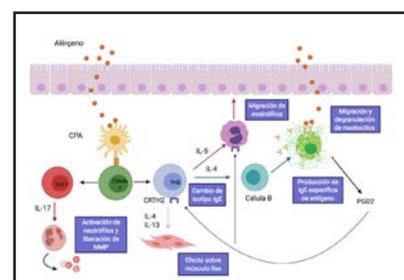
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA



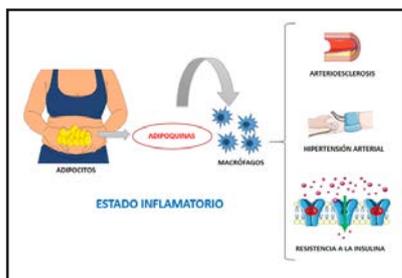
7



9



16



42



59

NORMAS PAR

Nuevas normas para los autores (actualizados en marzo de 2020)

Perfil y objetivos

La revista "Actualidad en Farmacología y Terapéutica" (AFT) se creó en 2002. Es el órgano portavoz de la Sociedad Española de Farmacología (SEF). Se edita conjuntamente por la SEF y por el Instituto Fundación Teófilo Hernando de la Universidad Autónoma de Madrid (IFTH). Se gestiona, edita y distribuye desde el IFTH, y sus costes de edición se cubren a partes iguales por la Fundación Española de Farmacología (FEF) y por la Fundación Teófilo Hernando.

ción de un tema front del medicamento, co mente comercializa, determinada enferme

5. Casos farmacológicos: relato de casos clínicos farmacológico-terapéuticos.
6. Cultura y farmacos: artículos sobre aspectos relacionados con un de

61

22. Terapias biológicas en asma



Vol 18 N°1

Índice

Marzo 2020

7. EDITORIAL DEL PRESIDENTE

La SEF ante nuevos retos

9. EDITORIAL DEL DIRECTOR

Michael Berridge y el calcio

12. ARTÍCULO DE OPINIÓN

Desabastecimiento y medicamentos sin interés comercial

16. INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

Atrapadores de glutamato plasmático en ictus isquémico

22. REVISIONES EN FARMACOTERAPIA

22. Terapias biológicas en asma

42. Probióticos, paraprobióticos y obesidad infantil

51. CASOS FARMACOTERÁPICOS

Síntomas musculoesqueléticos asociados a inhibidores de aromatasa

53. EL FÁRMACO, LA PALABRA Y LA POESÍA

53. Paradigmas

55. Del "Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM"

58. LA SEF INFORMA

59. La SEF informa

60. Hazte socio de la SEF

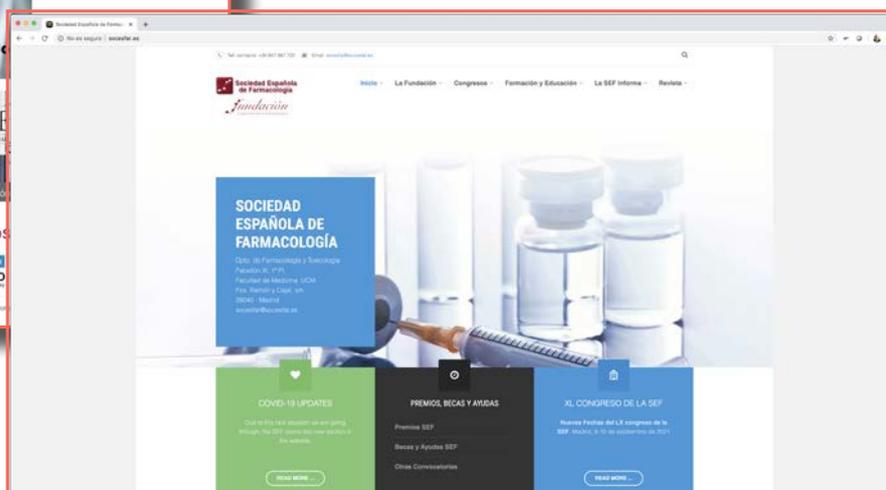
61. NUEVAS NORMAS PARA LOS AUTORES

Descárguese en formato electrónico la revista



actualidad en farmacología y terapéutica

Puede realizar la descarga desde las direcciones web www.socesfar.com y www.ifth.es





Valentín Ceña Callejo

Catedrático del
Departamento de
Farmacología. Unid. Asoc.
Neurodeath-Farmacología,
Facultad de Medicina.
Univ. de Castilla-La
Mancha.

La SEF ante nuevos retos

He querido que mi primera contribución a la revista “Actualidad en Farmacología y Terapéutica” como presidente de la Sociedad Española de Farmacología (SEF) coincida con el inicio de una nueva etapa de la revista que pasa a convertirse en el Órgano Oficial de comunicación de la SEF como se recoge en la nota informativa del Consejo de Redacción que se publica en este número de la revista. Todos los miembros de la Junta Directiva de la Sociedad y los miembros del Consejo de Redacción estamos ilusionados y comprometidos en convertir la revista en un órgano capaz de difundir información, en la frontera del conocimiento, sobre todos aquellos aspectos relacionados con la Terapéutica y el medicamento en el mundo de habla hispana.

Este primer editorial que escribo como presidente de la SEF se va a centrar en recoger las líneas fundamentales de actuación que la Junta Directiva de la Sociedad va a seguir en estos próximos meses en los diversos ámbitos de su competencia. Las tres líneas fundamentales de actuación que se van a seguir son las siguientes:

a. Como sociedad científica que somos, tal y como figura en nuestros estatutos, uno de los objetivos fundamentales que tenemos por delante consiste en convertir la SEF en un entorno científico donde se facilite la interrelación entre los diversos socios, lo que facilitaría el establecimiento de colaboraciones científicas que lleven a la consecución de objetivos relevantes dentro de los diversos campos a los que se dedica la Farmacología como ciencia. Dentro de esta línea de actuación, juega un papel fundamental el Congreso Anual de la Sociedad que es el entorno natural donde los miembros de la SEF pueden buscar elementos comunes en sus líneas de investigación que conduzcan a dichas colaboraciones

científicas. Con el objeto de incrementar la visibilidad de los miembros de la SEF y de facilitar su internacionalización, los congresos anuales de la Sociedad se celebrarán conjuntamente con otras Sociedades Europeas, lo que sin duda permitirá establecer colaboraciones científicas con farmacólogos de otros países que pueden cristalizar en solicitudes conjuntas de financiación provenientes tanto de la Unión Europea como de otras fuentes. El Congreso anual de la SEF, con ser una acción importante, no es la única que llevaremos a cabo en este sentido, potenciando y facilitando reuniones más sectoriales, basadas tanto en criterios temáticos como territoriales, con el objeto de facilitar al máximo la interacción entre los grupos de investigación farmacológica existentes en nuestro país.

b. Un aspecto muy importante que queremos abordar consiste en potenciar la formación de los miembros más jóvenes de nuestra Sociedad. Para ello, queremos facilitar su participación en las

Uno de los objetivos prioritarios consiste en convertir la SEF en un entorno que facilite colaboraciones científicas que lleven a la consecución de objetivos relevantes dentro de los diversos campos de la Farmacología

Un aspecto muy importante que queremos abordar consiste en potenciar la formación de los miembros más jóvenes de nuestra Sociedad

actividades científicas del congreso anual a través de varias sesiones de comunicaciones cortas donde podrán presentar los resultados de su actividad experimental. Un valor añadido de esta estrategia consiste en que el hecho de celebrarse los congresos nacionales conjuntamente con otras sociedades europeas facilitaría que los jóvenes farmacólogos miembros de la Sociedad podrían explorar la posibilidad de realizar estancias postdoctorales en laboratorios del entorno europeo. Somos plenamente conscientes de la deficiente financiación de los proyectos científicos en nuestro país que, presumiblemente, se verá agravada por la situación económica que generará la pandemia de coronavirus que estamos sufriendo actualmente. Por ello, la SEF va a facilitar la asistencia de los miembros más jóvenes de la Sociedad al Congreso Anual de la SEF a través de bolsas de viaje tal y como han venido haciendo las anteriores Juntas Directivas de la Sociedad que nos han precedido.

Un aspecto que consideramos fundamental es la formación de los jóvenes farmacólogos españoles. Para ello, la SEF va a dedicar una buena parte de su capacidad organizativa a organizar cursos de formación avanzados en diversas técnicas y temas de investigación de vanguardia. Dichos cursos serán organizados por la Sociedad e impartidos tanto por miembros de la SEF como por personas relevantes en los diversos temas objeto de dichos cursos. El objetivo final de estos cursos, dirigidos fundamentalmente a doctorandos y jóvenes postdoctorales, consistirá en proporcionar conocimientos tanto teóricos como prácticos que puedan potenciar su formación técnica, lo que contribuiría a incrementar sus oportunidades profesionales y ayudaría a elevar sus expectativas laborales.

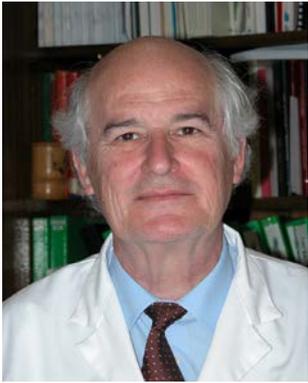
- c. La SEF debe intentar ser relevante en todas las áreas de la terapéutica relacionadas con el uso de medicamentos. Actualmente, los miembros de la SEF se muestran muy activos en la investigación en determinadas áreas, aunque existen

otras en las que el número de miembros de la SEF que investigan en ellas es significativamente menor. El objetivo que queremos cumplir en este campo, es doble: por una parte, incrementar el número de farmacólogos que formen parte de las áreas en las que la SEF tiene más relevancia científica y, al mismo tiempo, tratar de atraer recursos de investigación a aquellas áreas en las que existe un número menor de investigadores pertenecientes a la SEF.

Finalmente, quiero resaltar que la Sociedad Española de Farmacología tiene, debido a la experiencia y prestigio de sus socios, la capacidad de convertirse en un referente a nivel nacional y europeo en los diversos ámbitos que están relacionados con el mundo del medicamento. El desarrollo pleno de este potencial de la SEF como un elemento fundamental en el mundo del medicamento nunca será posible sin la contribución de todos y cada uno de sus socios a este fin. Por ello, desde la Junta Directiva os animamos a implicaros en este objetivo y a responder positivamente a las llamadas de colaboración que, sin duda, recibiréis por parte de la Junta Directiva solicitando vuestra participación en alguno de las actuaciones que llevaremos a cabo. Quiero terminar este editorial recordando algo que me pasó hace bastantes años, cuando era un joven estudiante predoctoral. Asistí a una charla de un farmacólogo portugués, el Profesor Ostwald, que me impactó profundamente. El título de la charla era "The Point of the Arrow" y lo que, básicamente, decía en aquella charla es que al igual que la punta de una flecha puede llegar muy lejos cuando se conjugan todos los elementos (músculo, arco, flecha) que facilitan su lanzamiento, un grupo de investigación cohesionado con el esfuerzo generoso y coordinado de todos sus miembros puede conseguir llegar muy lejos. Esto es lo que pretendemos: que la SEF, la punta de la flecha, pueda llegar lo más lejos posible con el esfuerzo generoso y coordinado de todos sus miembros.

Un afectuoso saludo,

Valentín Ceña Callejo
valentin.cena@gmail.com


Antonio García García

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

Michael Berridge y el calcio

Born in 1938, Michael Berridge graduated in the University College of Rhodesia and Nyasaland in 1960 and attained his PhD at the University of Cambridge, UK. After carrying out post-doctoral research at the University of Virginia at the USA, he went back to the University of Cambridge. He made pioneering work in the field of cell signaling and discovered the inositol triphosphate mediated release of calcium from its intracellular endoplasmic reticulum store. This phenomenon was the basis for the understanding of cellular communication in a pleiyade of cell types and tissues, and had tremendous repercussions on multiple physiopathological mechanisms and drug therapy of many diseases. He was awarded a lot of prizes and honors, in the UK and abroad. He died a few weeks ago. Scientists from all over the world will remind his scientific breakthroughs who will serve current research to be moved forward.

Berridge irrumpió con fuerza en el tema de la señalización celular mediada por calcio, una secuencia de eventos que utilizan una montaña de células para ejercer su función

El 11 de abril de 2016 pedí a mis colaboradores Mercedes Villarroya y Marcos Maroto, que nos acompañaran a Michael Berridge, a su esposa y a mí a la cena que celebramos en El Buey. Aquel día, Michael impartió un seminario científico en mi Facultad, invitado por el profesor Antonio Cuadrado. Antonio no pudo acompañar a Michael y me pidió a mí que me encargara de disfrutar tan deliciosa experiencia. Conocía, naturalmente, a Michael por su relevante trabajo en los procesos de señalización celular mediados por calcio; pero nunca había tenido la oportunidad de compartir cena con él, que estuvo aderezada con una fluida conversación. Mi favorable impresión y admiración por el científico se complementó, aquella noche, con mi descubrimiento de que además de un gran investigador, Michael era un culto y educado caballero.

Berridge irrumpió con fuerza en el tema de la señalización celular mediada por calcio, una secuencia de eventos que utilizan una montaña de células para ejercer su función, a saber: (1) un receptor

(hoy llamado metabotrópico, ubicado en la superficie celular), se activa por un neurotransmisor u otro tipo de agonista; (2) el receptor activado, acoplado una proteína G, pone en marcha la síntesis de inositol tris-fosfato, generalmente abreviado como IP₃; (3) a su vez, el IP₃ activa un receptor intracelular ubicado en la superficie de la membrana que forma el retículo endoplásmico liso; (4) el receptor IP₃ activado abre un canal de calcio que forma parte estructural del mismo; (5) el calcio sale al citosol vía receptor IP₃, desde su depósito del retículo endoplásmico; (6) ello conlleva la elevación de la concentración citosólica del calcio, que activa una amplia gama de funciones fisiológicas; (7) finalmente, el ciclo se cierra con la recaptación del calcio de vuelta a su depósito reticular. A Berridge debemos el esclarecimiento de esta secuencia de eventos, incluidos la identificación del mensajero intracelular IP₃ y su receptor en el retículo endoplásmico.

¿Hizo este descubrimiento merecedor del Premio Nobel a Michael Berridge?

Quizás ahora que los medios y los gobiernos han logrado crear el pánico social con el coronavirus, podrían recomendar tomar profilácticamente unos gramos de vitamina C al día para evitar la infección

Creo que sí, aunque no llegara a alcanzarlo antes de fallecer hace unas semanas. Lo que si obtuvo en 1995 fue el Premio Shaw, considerado como el Nobel del Este, que consiste en tres premios anuales de un millón de dólares cada uno, que se conceden a investigadores en los campos de biología-medicina, astronomía y matemáticas. Obtuvo una plétora de otros prestigiosos premios internacionales; quizás el más relevante fuera el Premio Albert Lasker de Investigación Médica que se otorga en los EEUU y está considerado como la antesala del Nobel.

Para entender la razón de estos premios y honores, preciso es poner de relieve el impacto fisiológico, fisiopatológico y farmacoterápico de sus descubrimientos, que infiltraron literalmente cientos de laboratorios e investigadores de todo el mundo. Por ejemplo, la señalización mediada por la liberación intracelular del calcio regula el tono muscular vía receptores adrenérgicos, muscarínicos, y de angiotensina II o bradisinina entre otros; y por ende, esa regulación controla fisiológicamente la presión arterial; su desregulación da origen a la hipertensión, que se trata con fármacos que bloquean esos receptores por ejemplo, los bloqueantes alfa adrenérgicos, los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Existen ejemplos similares relacionados con las arritmias, la insuficiencia cardiaca, la fecundación, la proliferación celular y el cáncer, la actividad neural, el aprendizaje y la memoria, el metabolismo y la contracción muscular. En todos ellos está implicada la liberación reticular de calcio vía receptor IP3.

Cuando nos visitó en 2016, Sir Michael Berridge, miembro de la Royal Society, era profesor emérito del Instituto Babraham y profesor honorario de la Univesidad de Cambridge, en donde había trabajado largos años. En la cena que Mercedes,

Marcos y yo tuvimos con él, nos pareció que hablábamos con un buen científico pero que iba por la vida ligero de equipaje, en el sentido machadiano de la expresión. Es decir, con la humildad propia del verdadero sabio. Hablamos de mil cosas, pero, sobre todo, de algunos artículos de revisión que había publicado en los últimos años en solitario. Dos de ellos trataban el tema del efecto “preventivo” de la vitamina D en la enfermedad de Alzheimer. Estaba tan convencido de este efecto que él mismo había estado tomándola durante largos años. Me recordaba a otro destacado científico doblemente premiado con el Nobel, Linus Pauling, que tomaba varios gramos de vitamina C al día para prevenir la gripe. No sé cuántos seguidores tendrían Berridge con su vitamina D y el alzheimer y Pauling con su vitamina C y la gripe. Quizás ahora que los medios y los gobiernos han logrado crear el pánico social con el coronavirus, podrían recomendar tomar profilácticamente unos gramos de vitamina C al día para evitar la infección. Los fabricantes de vitamina C, como los de mascarillas quirúrgicas, lo agradecerían. En cualquier caso, volviendo a Michael Berridge, que nos ha dejado recientemente, podríamos los farmacólogos de la SEF tener un recuerdo para él pues nos dejó, entre otras cosas, el mecanismo que subyace en la diarrea, la deshidratación y la hipotensión producidas por la “deliciosa” seta amanita muscaria; el receptor muscarínico acoplado a una proteína G media los efectos de la muscarina que se une a estos receptores -y por ello les da su nombre-, liberando calcio vía receptor IP3 del retículo endoplásmico. Mis simpatías y condolencia para su esposa. Descanse en paz este hombre de talla universal.

Antonio García García
agg@uam.es

Nueva etapa de AFT

Coincidiendo con la nueva etapa de la Junta Directiva de la SEF, La revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT), estrena un nuevo Consejo de Redacción formado por los profesores: José Brea (Universidad de Santiago), Valentín Ceña (Universidad de Castilla-La Mancha), Julio Cortijo (Universitat de València), Luis Gandía (Universidad Autónoma de Madrid), Antonio García (Universidad Autónoma de Madrid), Rosario Jiménez (Universidad de Granada) y Francisco Sala (Universidad Miguel Hernández).

En esta nueva etapa queremos resaltar un aspecto esencial, a saber, que AFT es el órgano portavoz de la SEF y que, por ello, concierne a todos sus miembros contribuir a enriquecer las distintas secciones de la revista, que aparecen en las Normas para los Autores de Colaboraciones. Hacemos, pues, un llamamiento general a todos para que AFT se convierta en un foro de información, actualización y debate en torno al medicamento. Para que en el mundo de habla hispana se perciba AFT como una revista de obligada consulta para estar al tanto de los avances farmacoterápicos que constantemente se producen, las nuevas terapias avanzadas y las investigaciones preclínicas y clínicas con nuevas moléculas, siempre en la frontera del conocimiento.

Habrán colaboraciones invitadas, pero sería deseable que, adicionalmente, recibamos colaboraciones de los miembros de la SEF, así como de farmacólogos, médicos y científicos en general que quieran exponer sus ideas y saberes a disposición de los lectores de AFT, tanto en España como en Iberoamérica.

Finalmente, queríamos resaltar el hecho de que AFT pueda mejorar su difusión e imagen si aparece en índices internacionales de revistas. Por ello, a partir de ahora AFT publicará un resumen en inglés de los artículos redactados en español. Esperamos que esta nueva etapa extienda la difusión de AFT que, como portavoz de la SEF, lleve lo más lejos y alto posible todo lo que concierne al medicamento en el contexto de las enfermedades humanas, y a la propia SEF. Gracias.

Consejo de Redacción



Valentín Ceña Callejo

Catedrático del Departamento de Farmacología. Unid. Asoc. Neurodeath-Farmacología, Facultad de Medicina. Univ. de Castilla-La Mancha.

La gestión del suministro y uso de medicamentos requiere un delicado equilibrio entre Administración, pacientes e industria farmacéutica

Desabastecimiento y medicamentos sin interés comercial

Si preguntáramos a un gran número de hombres y mujeres pertenecientes a distintas sociedades con diferentes bases culturales, religiosas, y geográficas cuál es el bien máspreciado que tienen o que les gustaría tener, muy probablemente obtendríamos, en un porcentaje bastante importante de dicha población, la misma respuesta: la salud.

Esta idea que se extiende hacia atrás en la historia de la humanidad donde la salud, y la corrección de la falta de la misma mediante diversos abordajes terapéuticos, ha sido buscada desde los orígenes del ser humano y se ha ido plasmando en los diversos documentos que reconocen los derechos de los ciudadanos a la misma en la gran mayoría de, si no en todos, los países. En España, el derecho a la salud está recogido en el artículo 43 de la Constitución Española que textualmente dice:

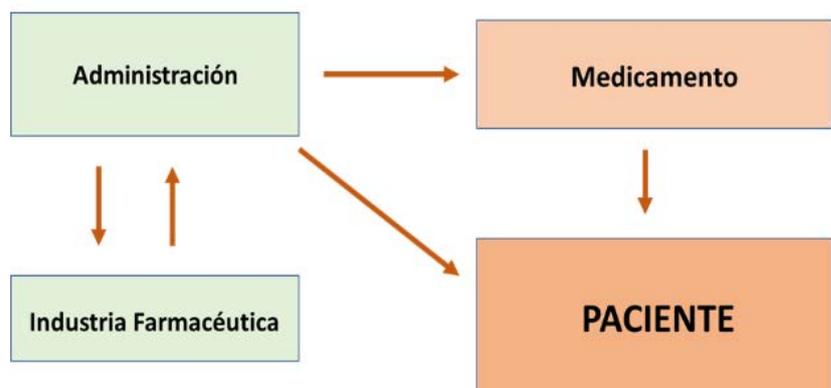
1. Se reconoce el derecho a la protección de la salud.
2. Compete a los poderes públicos organizar y tutelar la salud pública a través de medidas preventivas y de las prestaciones y servicios necesarios. La ley establecerá los

derechos y deberes de todos al respecto.

3. Los poderes públicos fomentarán la educación sanitaria, la educación física y el deporte. Asimismo, facilitarán la adecuada utilización del ocio.

Una parte importante de este derecho a la salud de los ciudadanos se basa en el restablecimiento de la misma, una vez que se pierde por la acción de una enfermedad, mediante el uso de diversas acciones terapéuticas, de las cuales el uso de uno o varios medicamentos es, probablemente, la más habitual. La gestión del suministro y uso de medicamentos dentro de un Sistema Nacional de Salud requiere un delicado equilibrio entre varios actores con intereses que, a veces coinciden y otras divergen claramente (Figura 1).

Figura 1. Relaciones entre Administración, Industria Farmacéutica y Pacientes.



Los tres actores fundamentales son: a) el paciente que tiene derecho a recibir un tratamiento de su patología acorde a las pautas terapéuticas generalmente aceptadas en el entorno médico-quirúrgico para su patología concreta y que están recogidas en las diversas guías terapéuticas generadas y actualizadas por las diferentes sociedades médicas; b) la industria farmacéutica que realiza una gran inversión en I+D+i generando moléculas innovadoras que han cambiado el curso clínico de muchas patologías y que, como empresas que son, requieren un retorno económico basado en el precio de los medicamentos que han llevado al mercado, que garantice tanto futuras inversiones en I+D+i como su propia supervivencia y c) la Administración del Estado que debe, por una parte, gestionar un presupuesto que, generalmente, no es tan elevado como debería para cubrir holgadamente todas las necesidades que plantea el cumplimiento del artículo 43 de la Constitución Española y, por otra, garantizar que el derecho de los pacientes a la salud es preservado asegurándose de que reciben un tratamiento óptimo para su patología tal y como se recoge en dicho artículo de la Constitución Española.

En el caso de los medicamentos dirigidos a patologías con una alta prevalencia que tienen competencia genérica o de otras marcas no suele haber conflictos más allá de la negociación del precio del medicamento fijado por el Sistema de Precios de Referencia (SPR), pero que no suele, salvo casos puntuales, dar lugar a desabastecimiento y, por tanto, a lesionar el derecho del paciente a la salud. Alguno de estos casos puntuales han sido recogidos en la prensa y se pueden referir a situaciones en las que existe un marcado incremento de residentes, generalmente de forma temporal, que hace que la demanda de ciertos medicamentos sobrepase la capacidad del sistema de suministrar los mismos. El ejemplo más habitual ocurre en ciertas zonas de veraneo durante los meses de julio y agosto.

La existencia de este desabastecimiento puntual, aunque es relevante para pacientes crónicos que requieren tratamiento continuado para sus patologías, no representa un problema tan estructural como aquellos relacionados con la posible aparición de lagunas terapéuticas que pueden definirse como la ausencia de medicamentos específicos para la terapia de ciertas patologías o algunos de sus síntomas.

Los posibles problemas de desabastecimiento o la aparición de lagunas terapéuticas suelen ocurrir fundamentalmente en el caso de:

- a. Medicamentos que han sido aprobados por otros países de la Unión Europea o por países no pertenecientes a la misma como es el caso de Estados Unidos y que, actualmente, no están disponibles en España, debido a que son medicamentos que están aún en fase de investigación para pacientes concretos que no forman parte de un ensayo, o no han sido presentados para su aprobación.
- b. Medicamentos que fueron retirados del mercado por las compañías farmacéuticas debido a la ausencia de rentabilidad comercial.
- c. Medicamentos que cumplen una función terapéutica en determinados aspectos de una patología y cuya comercialización no es rentable desde el punto de vista económico para la compañía que los produce y comercializa, bien porque la prevalencia de la enfermedad para la que se comercializa el medicamento es baja o por otras causas como que la regulación existente y/o la producción del mismo no permite, en general, recuperar el capital invertido en desarrollo y generar beneficios, lo que lo convierte en poco atractivo desde el punto de vista de una compañía farmacéutica.

El abordaje para prevenir estas lagunas terapéuticas se ha realizado desde varias perspectivas:

- Soluciones puntuales que se han utilizado en el caso de las enfermedades raras y que incluyen iniciativas de los hospitales que atienden a los pacientes realizando formulaciones galénicas específicas para atender a los pacientes que padecen este tipo de enfermedades.
- Un abordaje más global proviene de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) que, para prevenir la aparición de nuevas lagunas terapéuticas derivadas de la falta de rentabilidad económica de ciertos medicamentos, ha emitido una serie de normas, a través de varias circulares, que incluyen la obligatoriedad de continuar con la comercialización de un medicamento. Estas circulares definen tanto las circunstancias bajo las cuales no se concederá la autorización para

Aquellos medicamentos que puedan prevenir la aparición de lagunas terapéuticas podrían ser declarados medicamentos sin interés comercial

la suspensión temporal o definitiva de la comercialización de un medicamento: “cuando concurren razones de salud o de interés sanitario, como en el supuesto de originarse laguna terapéutica, ya sea en el mercado en general o en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá la validez de la autorización y exigirá la comercialización efectiva del medicamento” (AEMPS Circular 3/2011) como, en el caso de que se solicite, la información que se debe adjuntar: “En el caso de medicamentos con principios activos, y/o dosificaciones, y/o formas farmacéuticas únicas en el mercado español y cuya ausencia pueda crear una laguna terapéutica para una determinada indicación, se justificarán las alternativas terapéuticas comercializadas en España mediante el adecuado informe técnico.” (AEMPS Circular 3/2011).

- La AEMPS también ha generado una normativa, publicada en el Boletín Oficial del Estado (*Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio*) sobre el procedimiento para agilizar los procedimientos existentes para importar los medicamentos con una función terapéutica clara, no comercializados en España, pero si en otros países y cuya utilización sea fundamental en determinados pacientes.

A pesar de las anteriores medidas, se han producido casos de retirada de medicamentos con utilidad en ciertas patologías (por ejemplo, apomorfina autoinyectable en episodios “off” en pacientes de Parkinson) que han causado una cierta alarma entre los pacientes y sus médicos, ya que generaban una cierta laguna terapéutica en esa patología. Por otro lado, es constatable que siguen existiendo lagunas terapéuticas que pueden requerir la importación de medicamentos del exterior a un coste significativamente más alto que si estuvieran autorizados en España mientras que, por otra parte, la falta de rentabilidad económica de algunos de los medicamentos sujetos a la reglamentación sobre la prevención de la aparición de nuevas lagunas terapéuticas pudiera llevar, en algún

momento, al desabastecimiento de ciertos medicamentos y a la generación, al menos temporalmente, de una situación similar a una laguna terapéutica.

Para superar tanto las situaciones de desabastecimiento como la posible aparición de nuevas lagunas terapéuticas sería conveniente que la Administración como garante del cumplimiento del artículo 43 de la Constitución Española, teniendo en cuenta sus limitaciones presupuestarias, como las empresas farmacéuticas, en su interés de generar beneficios a partir de su actividad comercial, buscaran vías por las cuales ambos intereses convergieran para garantizar el derecho a la salud de los pacientes que sufren desabastecimiento de los medicamentos que necesitan o prevenir la aparición de nuevas lagunas terapéuticas.

Una posible escenario de negociación sería que ambos, Administración e Industria Farmacéutica, valoraran que aquellos medicamentos que cumplan el objetivo de prevenir la aparición de lagunas terapéuticas fueran declarados Medicamentos Sin Interés Comercial (MSIC) una de cuyas definiciones posibles sería: son aquellos medicamentos que es improbable que sean comercializados, motu proprio, por la industria farmacéutica por razones de falta de rentabilidad económica, aunque cumplen una clara función terapéutica. La declaración como MSIC de aquellos medicamentos que cumplan una clara función terapéutica en áreas donde el número de pacientes no permita una rentabilidad comercial, debería ir acompañada de una serie de incentivos que compensaran a la industria farmacéutica de la falta de beneficio económico generado por la comercialización de dichos medicamentos. Dichos incentivos podrían situarse en varios planos:

- Económico. En el aspecto de los incentivos económicos, se pueden considerar varios aspectos:
 - Por una parte, se debería evitar la aplicación del Sistema de Precios de Referencia, ya que al seguir este una aplicación matemática estricta

Un acuerdo entre Administración e industria farmacéutica para prevenir las lagunas terapéuticas tendría un efecto positivo sobre la creación de empleo de calidad en esta última

se determina un precio de referencia calculado, para cada conjunto homogéneo de medicamentos, mediante “la media ponderada por las ventas de los precios de venta al público, impuestos incluidos, del número mínimo de las presentaciones de los medicamentos de menor precio necesario para alcanzar una cuota del mercado en unidades del 20%, teniendo en cuenta el consumo de los doce meses anteriores”. Dicho cálculo no tiene en cuenta parámetros como el tamaño de la población de pacientes que se benefician del tratamiento que es muy pequeño en el tipo de patologías a las que nos estamos refiriendo y que, por tanto, no permite obtener rentabilidad económica al aplicar dichos parámetros. Hay que reconocer que con la publicación de la orden de Precios de Referencia de 2018 se ha comenzado a tener en cuenta algunos parámetros diferentes del mero cálculo matemático de dichos precios.

- Exclusividad del mercado durante un período de tiempo determinado. Este incentivo se podría plantear tanto a nivel nacional como de la Unión Europea, aunque en este último caso requeriría registrar el medicamento en todos los estados miembros de la Unión.
 - Reducción en las tasas a abonar durante el proceso de registro.
- b. Administrativo. Reducción en los plazos necesarios para la aprobación de dicho medicamento.

La negociación, basándose en estas líneas de actuación entre la Administración y la industria farmacéutica, y el posible acuerdo alcanzado, tendría varias ventajas. Por una parte, alejaría el peligro de desabastecimiento de determinados fármacos y prevendría y podría reducir el número de lagunas terapéuticas existentes. Al mismo tiempo, podría permitir que se solventaran algunas de las lagunas existentes actualmente reduciendo la necesidad de importar medicamentos útiles en determinadas patologías que bien no han sido comercializados en España o han dejado de estarlo, a pesar de su utilidad terapéutica

debido a su falta de rentabilidad. Con ello se facilitaría, por parte de la Administración un mejor cumplimiento de lo que dice el artículo 43 de la Constitución Española respecto al derecho a la salud.

Dicho acuerdo tendría un efecto positivo adicional sobre el empleo de calidad en la industria farmacéutica, ya que existe un cierto número de empresas de pequeño y mediano tamaño, fundamentalmente de ámbito nacional, para las cuales es prácticamente imposible competir en la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos por la gran inversión económica que supone. No obstante, dichas empresas tienen capacidad técnica suficiente para sintetizar y desarrollar los medicamentos que recibieran la denominación MSIC y que son necesarios para el Sistema Nacional de Salud. Ello, permitiría a estas empresas generar empleo de calidad y encarar el futuro con más optimismo.

Valentín Ceña Callejo
valentin.cena@gmail.com

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Circular 3/2011. Información que deberán aportar las notificaciones de suspensión temporal o cese de comercialización (revocación) de un medicamento a instancia del titular de la autorización, así como en relación con los problemas de suministro que puedan originarse.
2. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado nº 174, páginas 60904-60913. 2009.

Atrapadores de glutamato plasmático en ictus isquémico

¹J Brea¹, ²J Castillo, ¹MI Loza.

¹Grupo de investigación Biofarma. Departamento de Farmacología. Centro de Investigación CIMUS. Universidad de Santiago de Compostela. ²Laboratorio de Investigación de Neurociencia Clínica. Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela.

Presentación

El presente trabajo muestra un trabajo de farmacología traslacional sobre el reposicionamiento de la riboflavina para el tratamiento de ictus isquémico. Parte de una hipótesis terapéutica procedente de observaciones clínicas y mediante farmacología experimental se identifica un nuevo uso para riboflavina que se utiliza para validar clínicamente un nuevo mecanismo de acción para el tratamiento de esta patología.

Resumen

El ictus isquémico presenta una alta incidencia a nivel mundial con un importante deterioro de la calidad de vida de los pacientes. Uno de los principales factores de la muerte neuronal que se produce tras una enfermedad isquémica cerebral es la excitotoxicidad inducida por un exceso de glutamato cerebral. Una de las estrategias propuestas para reducir este daño se basa en reducir los niveles plasmáticos de glutamato para inducir un descenso de los niveles cerebrales de glutamato. En este trabajo se describe cómo a partir de resultados de farmacología in vitro se ha identificado a la riboflavina como un compuesto capaz de reducir los niveles de glutamato. El posible efecto terapéutico se confirmó en modelos animales de ictus isquémico observándose un descenso de los niveles de glutamato y mejoras en el área infartada. En base a estas evidencias se llevó a cabo un ensayo clínico de prueba de concepto donde se demostró que el tratamiento con riboflavina tras un ictus isquémico indujo un descenso de los niveles plasmáticos de glutamato y una tendencia a una mejora del déficit neurológico.

En conclusión, este estudio traslacional demostró por primera vez la utilidad de los atrapadores plasmáticos de glutamato en pacientes de ictus isquémico.

Palabras clave

Atrapadores de glutamato, ictus isquémico, riboflavina, GOT, prueba de concepto clínica, reposicionamiento de fármacos.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

PLASMA GLUTAMATE GRABBERS IN ISCHEMIC STROKE

Ischemic stroke has a high global prevalence with an important decline in patient's life quality. One of the major players in the neuronal death observed after the ischemic injury is glutamate-induced excitotoxicity due to the high brain glutamate levels. A strategy for reducing this injury is based on decreasing plasma glutamate levels for inducing a decrease in the brain glutamate levels. This work describes the in vitro discovery that riboflavin was able to decrease glutamate levels. The putative therapeutic effect was confirmed in ischemic stroke animal models where a decrease in glutamate levels and improvement in the ischemic region were observed. Based on these evidences a proof-of-concept clinical trial was carried out demonstrating that riboflavin treatment after the ischemic stroke led to a decrease of plasma glutamate levels, as well as a trend to a neurological improvement.

In summary, this translational work demonstrates for first time the usefulness of plasma glutamate grabbers in ischemic stroke patients

Key words

Glutamate traps, ischemic stroke, riboflavin, GOT, clinical proof of concept, drug repositioning.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Necesidades clínicas en ictus isquémico

Aunque las mejoras en atención primaria y hospitalaria han reducido la mortalidad asociada con el ictus isquémico su incidencia resulta todavía muy elevada (1,2), por lo que existe una clara necesidad médica de paliar el daño cerebral tras el episodio isquémico y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El ictus isquémico es el resultado de la interrupción de riego sanguíneo en el cerebro, donde la región isquémica se divide en un núcleo y en un área de penumbra (3), siendo el núcleo la zona con una isquemia intensa que si es prolongada puede conllevar la necrosis neuronal y de la glía (4). El área de penumbra se refiere al tejido adyacente al núcleo en el que existe una hipoperfusión, pero la perfusión es suficiente para preservar la función de los canales iónicos y por tanto las células permanecen viables durante varias horas. Sin embargo, si no se recupera el flujo cerebral esta zona tras pocas horas después del episodio vascular aparecerá la muerte celular. Por tanto, esta área de penumbra es la zona donde hay una mayor probabilidad de llevar a cabo intervenciones farmacológicas positivas.

Hasta la fecha el único tratamiento aprobado para recuperar la irrigación de la zona de penumbra es la inyección intravenosa de activador de plasminógeno tisular (t-PA) entre las primeras cuatro horas y media horas y la trombectomía mecánica tras el ictus isquémico (5,6), este pequeño margen de tiempo para observar el efecto terapéutico limita su aplicación a un reducido número de pacientes.

La excitotoxicidad del glutamato en el ictus isquémico

La concentración extracelular de glutamato se regula de forma muy precisa por medio de transportadores dependientes de sodio (7) presentes en astrocitos que recaptan el glutamato para su reciclado. Además, estos transportadores también se expresan en células endoteliales de capilares cerebrales que almacenan el glutamato y posteriormente permiten la transferencia del glutamato hacia la sangre mediante difusión facilitada (8,9).

La falta de aporte de nutrientes celulares que aparece tras un episodio isquémico conlleva una despolarización neuronal, lo que conduce a una liberación masiva de glutamato al espacio extracelular sin que pueda ser recaptado por astrocitos o células endoteliales debido, precisamente, a la falta de aporte energético. De este modo, tras un episodio cerebrovascular se alcanzan concentraciones de glutamato extracelular muy eleva-

das (en el rango de milimolar) que inducen una sobreexcitación de receptores NMDA y AMPA/kainato induciendo un efecto excitotóxico no sólo a nivel neuronal, sino también en astrocitos, oligodendrocitos, pericitos y células endoteliales (10).

En estudios clínicos en pacientes de ictus isquémico se demostró que los niveles de glutamato son críticos en el daño neuronal, mostrando en el momento de la admisión niveles de glutamato plasmático y en el líquido cefalorraquídeo más elevados que individuos control (11). Los niveles plasmáticos de glutamato se plantearon como predictivos de la progresión del daño neuronal a las 48 horas. Así, cuando las concentraciones plasmáticas de glutamato fueron superiores a 200 μM la sensibilidad de predicción de este daño fue del 85% y la especificidad fue del 97% (12).

Todas estas evidencias sugieren un papel crítico del glutamato en la progresión del ictus isquémico y suponen una fuente de nuevas estrategias neuroprotectoras basadas en la disminución de esta excitotoxicidad.

Atrapadores del glutamato plasmático

En condiciones fisiológicas existe un gradiente de concentraciones entre el glutamato plasmático (40-60 μM) y el cerebral (1-10 μM). Así, cuando hay un incremento del glutamato extracelular los niveles se ven reducidos por su transporte a los astrocitos y a las células endoteliales. En el momento en que la concentración de glutamato en las células endoteliales es superior a la plasmática, el glutamato se transporta a la sangre por medio de un mecanismo de difusión facilitada. Basándose en este mecanismo, si se disminuyen los niveles plasmáticos de glutamato se modificaría este gradiente favoreciendo la salida del glutamato cerebral y por tanto reduciendo sus efectos neurotóxicos.

Para demostrar este mecanismo de acción se propone como atrapador del glutamato la glutamato-oxalacetato-transaminasa (GOT), una enzima presente en la sangre que, en presencia de oxalacetato, transforma el glutamato en alfa-cetoglutarato y aspartato. Así, cuando se incrementa la concentración de oxalacetato el equilibrio se desplaza induciendo un descenso del glutamato. Este efecto se confirmó en animales de experimentación tanto mediante estudios de microdiálisis como con glutamato radiactivo (13, 14)

El efecto neuroprotector del oxalacetato se ha demostrado en distintos modelos animales, como en ratas sometidas a lesiones fototrombóticas o en modelos de isquemia inducidos por oclusión transitoria de la arteria cerebral media (15, 16).

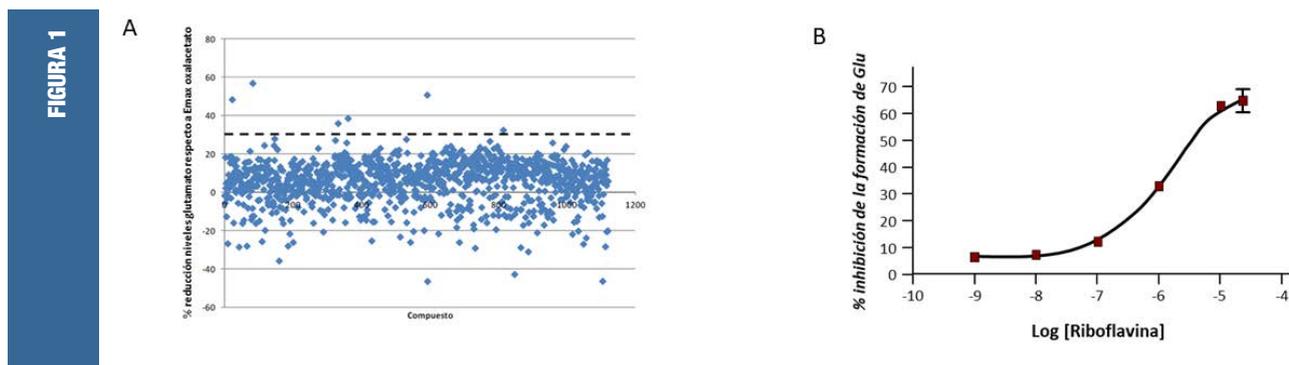


Figura 1. Identificación in vitro de la riboflavina. A) Actividad de los compuestos sobre GOT para reducir la formación de glutamato. La línea punteada muestra el punto de corte para la definición de hits. B) Curva concentración-respuesta de riboflavina para la reducción de los niveles de glutamato plasmático.

Compuesto	Emax (Inhibición máxima de la formación de glutamato)	IC50 (μM)	Emax (Inhibición de succinato deshidrogenasa)	IC50 (μM)
R(-) apomorfina	80.20±0.70	58.1	81.37±4.16	6.2
Nifedipina	54.46±1.77	-	58.88±10.57	-
L(-) metildopa	55.71±1.77	117	35.51±1.32	-
Dobutamina	43.18±0.71	81.7	50.98±5.55	-
Riboflavina	60.32±6.19	1.96	39.22±2.77	10.8
Doxiciclina	52.06±2.68	15.1	-	-

Tabla 1. Valores de potencia (EC_{50}) y de eficacia (Emax) de los compuestos sobre la actividad de GOT y de succinato deshidrogenasa.

Sin embargo, el uso del oxalacetato como un atrapador de glutamato plasmático se ve limitado por las elevadas dosis que habría que emplear en pacientes para observar efectos similares a los observados en animales. Estas concentraciones inhibirían la succinato-deshidrogenasa que participa tanto en el ciclo del ácido cítrico como en el ciclo de Krebs lo que impide su uso en humanos con seguridad, por lo que se hace necesaria la identificación de nuevas moléculas que modulen la actividad de la GOT para reducir el glutamato plasmático.

Identificación in vitro de atrapadores de glutamato plasmático

Para identificar nuevos atrapadores de glutamato plasmático se llevó a cabo una estrategia de reposicionamiento de fármacos, donde se estudió el efecto de una colección de 1120 fármacos (Prestwick® chemical collection) aprobados sobre la actividad de la GOT humana. El cribado de estos fármacos permitió identificar 6 compuestos que redujeron la concentración de glutamato en presencia de GOT. Para confirmar su efecto sobre la GOT se estudió la actividad de estos hits mediante la construcción de curvas concentración-respuesta, presentando cinco de ellos un efecto dependiente de la concentración, siendo la vitamina B2 (riboflavina) el que mostró una mayor potencia para reducir los niveles de glutamato con una IC_{50} de 1.96 μM (Figura 1, Tabla 1).

FIGURA 2

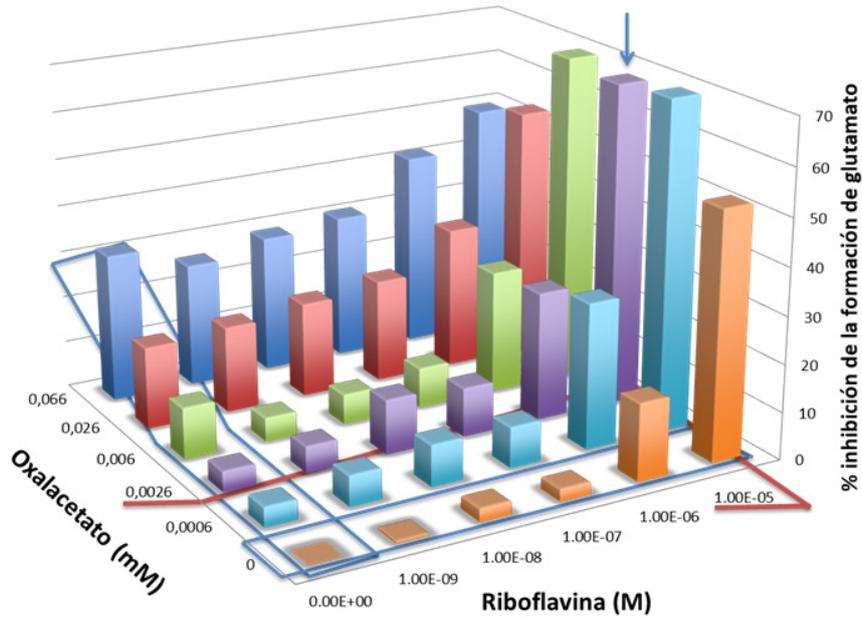


Figura 2. Efecto de distintas concentraciones de riboflavina sobre distintas concentraciones de oxalacetato en la reducción de los niveles de glutamato inducida por GOT.

FIGURA 3

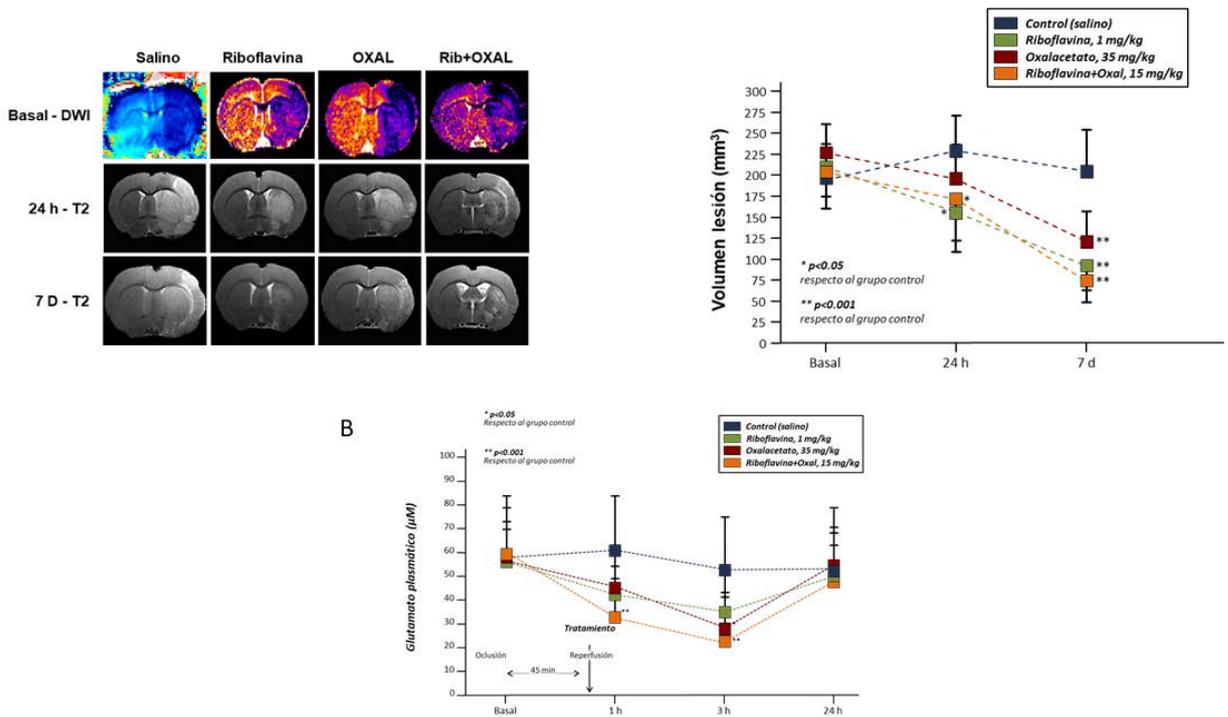


Figura 3. Efecto a distintos tiempos tras la administración de riboflavina (1 mg/Kg, 10 mg/Kg, 50 mg/Kg) y oxalacetato (35 mg/Kg) sobre los niveles de glutamato plasmático en ratas Sprague-Dawley macho sanas.

En base al efecto observado del oxalacetato en la succinato-deshidrogenasa, se evaluó la potencia de los hits para inhibir esta enzima, observándose que la riboflavina presentó una buena ventana terapéutica con una selectividad superior a 10 veces frente

a la potencia observada para reducir los niveles de glutamato plasmático (Tabla 1).

Dado que la riboflavina redujo en menor extensión que el oxalacetato los niveles de glutamato plasmá-

tico se estudió el efecto mediado por la combinación entre ambos compuestos, observándose que existía una sinergia aditiva entre la riboflavina y el oxalacetato que incrementaba el efecto de ambos compuestos a concentraciones a las que ninguno de los dos inhibe la succinato deshidrogenasa (Figura 2).

En base a la potencia observada y a la buena selectividad de la riboflavina, se seleccionó este compuesto para su estudio en modelos animales de ictus isquémico que permitieran validar su uso como atrapador de glutamato plasmático.

Validación in vivo de atrapadores de glutamato plasmático para su uso en infarto isquémico

Previamente, se estudió el efecto de la riboflavina sobre los niveles de glutamato en animales sanos, observándose que tras la administración intravenosa en ratas a 3 dosis diferentes (1, 10 y 50 mg/kg) había una reducción de los niveles de glutamato plasmático a las 2 y a las 4 horas tras la administración similares a las observadas tras la administración del oxalacetato a 35 mg/kg. Sin embargo, a las dosis de 1 y 50 mg/kg se observaron reducciones en los niveles de glutamato plasmático superiores a las obtenidas por oxalacetato a los 30 minutos tras la administración, observándose el efecto máximo a las 2 horas tras la administración. La falta de un efecto dependiente de la dosis llevó a seleccionar la concentración más baja (1 mg/kg) para el estudio en modelos animales isquémicos (17).

La riboflavina se administró a ratas en las que se indujo el infarto mediante la oclusión de la arteria cerebral media 1 hora después de la inducción de la isquemia y tras la reperusión de la arteria. Mediante la obtención de imágenes de resonancia magnética se observó que tanto los animales tratados con oxalacetato como los tratados con riboflavina mostraron una reducción del área infartada a las 24 horas tras el tratamiento, además de una reducción en los niveles de glutamato plasmático a las 3 horas tras la oclusión de la arteria con respecto a animales no tratados (Figura 3).

Por otro lado, se comprobó que el tratamiento con riboflavina no indujo ninguna modificación en ratas en las que se indujo una hemorragia intracerebral, lo cual permite su administración previa, antes del diagnóstico por imagen para discriminar entre ictus isquémico e ictus hemorrágico (17).

Prueba de concepto clínica de atrapadores de glutamato plasmático en el tratamiento de ictus isquémico

El hecho de que la riboflavina fuese un fármaco usado en humanos con una formulación similar a la utilizada en los ensayos en animales de experimentación para la administración en un bolo intravenoso (Vitamin B2, Streuli) permitió la realización de un ensayo clínico de prueba de concepto en pacientes de ictus isquémico. Éste fue un ensayo intervencional unicéntrico aleatorizado y doble ciego de 18

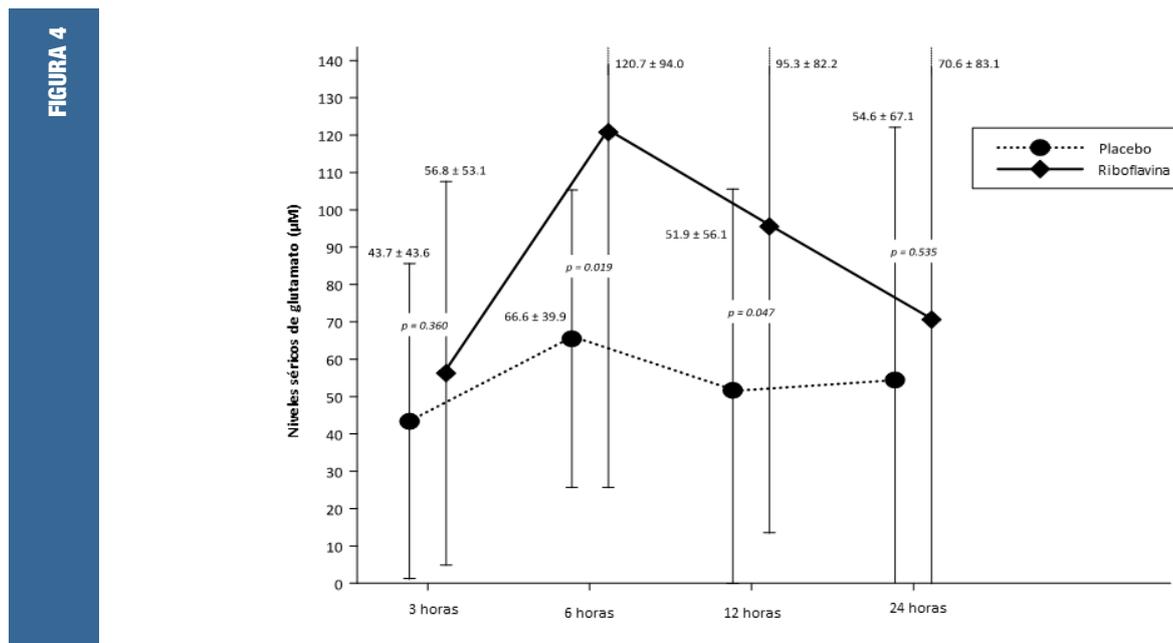


Figura 4. Efecto de la administración de riboflavina (1 mg/Kg), oxalacetato (35 mg/Kg) y la combinación de ambos en ratas Sprague-Dawley en las que se indujo una isquemia por oclusión de la arteria cerebral media sobre: A) tamaño de la región infartada y B) niveles de glutamato plasmático.

meses llevado a cabo en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (NCT02446977). En el ensayo se enrolaron un total de 50 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y bien ellos mismos o bien sus familiares firmaron el consentimiento informado. Los pacientes se asignaron bien a un grupo placebo (25 pacientes) a los que se administró un bolo de 4 ml de suero salino o a un grupo tratado (25 pacientes) a los que se administraron 20 mg de riboflavina en un bolo de 4 ml. Ambos grupos fueron tratados con t-PA siguiendo la práctica clínica habitual. En todos los pacientes se determinaron los niveles séricos de glutamato en el momento de la administración y a las 3, 6, 12 y 24 horas después.

Se observó un descenso en los niveles plasmáticos de glutamato a las 12 horas tras la administración que fue superior en el grupo tratado con riboflavina a la observada en el grupo de placebo (Figura 4). Aunque el tamaño muestral tan reducido no permitió observar diferencias significativas, se observó una mayor mortalidad en el grupo placebo que en el grupo control, así como una mejoría en las escalas de evaluación NIHSS y mRS (17), lo que apoya la realización de un estudio en Fase III para validar esta nueva aproximación terapéutica.

Conclusión

Los resultados obtenidos confirman la hipótesis de que la riboflavina reduce de forma segura los niveles de glutamato plasmático y muestra una tendencia hacia una mejor evolución clínica y estado funcional a los 3 meses del accidente isquémico.

Referencias

- Howard, G.: Population shifts and the future of stroke: forecast of the future burden of stroke. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2012; 1268: 14-20.
- Feigin, V.L.; Forouzanfar, M.H.; Krishnamurthi, R.; Mensah, G.A.; Connor, M.; Bennett, D.A.; Moran, A.E.; Sacco, R.L.; Anderson, L.M.; Truelsen, T.; O'Donnell, M.; Venketasubramanian, N.; Barker-Collo, S.; Lawes, C.M.; Wang, W.; Shinohara, Y.; Witt, E.; Ezzati, M.; Naghavi, M.; Murray, C.; on behalf of the Global Burden of Diseases, Injuries, Risk Factors Study 209109 (GBD2010) and the GBD Stroke Experts group: Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2014; 383: 245-254.
- Appireddy, R.M.; Demchuck, A.M.; Goyal, M.; Menon, B.K.; Eesa M.; Choi, P.; Hill, M.D. Endovascular therapy for ischemic stroke. *Journal of Clinical Neurology*, 2015; 11: 1-8.
- Heiss, W.D. and Rosner, G. Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Annals of Neurology*, 1983; 14: 294-301.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*, 1995; 333: 1581-1587.
- Hacke, W.; Kaste, M.; Bluhmki, E.; Brozman, M.; Dávalos, A.; Guidetti, D.; Larrue, V.; Lees, K.R.; Medeghri, Z.; Machnig, T.; Schneider, D.; von Kummer, R.; Wahlgren, N.; Toni, D.; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*, 2008; 359: 1317-1329.
- Danbolt, N.C. Glutamate uptake. *Progress in Neurobiology*, 2001; 65: 1-105.
- O'Kane, R.L.; Martínez-López, I.; DeJoseph, M.R.; Viña, J.R.; Hawkins, R.A. Na(+)-dependent glutamate transporters (EAAT1, EAAT2 and EAAT3) of the blood-brain barrier. A mechanism for glutamate removal. *Journal of Biological Chemistry*, 1999; 274: 31891-31895.
- Jia, M.; Njapo, S.A.N.; Rastogi, V.; Hedna, V.S. Taming glutamate excitotoxicity: strategic pathway modulation for neuroprotection. *CNS Drugs*, 2015; 29: 153-162.
- Castillo, J.; Loza, M.I.; Mirelman, D.; Brea, J.; Blanco, M.; Sobrino, T.; Campos, F. A novel mechanism of neuroprotection: blood glutamate grabber. *Journal of Cerebral Blood and Flow Metabolism*, 2016; 36: 292-301.
- Ogden, K.K.; Traynelis, S.F. New advances in NMDA receptor pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2011; 32: 726-733.
- Castillo, J.; Dávalos, A.; Noya, M. Progression of ischaemic stroke and excitotoxic aminoacids. *Lancet*, 1997; 349: 79-83.
- Ikonomidou, C.; Turski, L. Why did NMDA receptor antagonist fail clinical trials for stroke and traumatic brain injury?. *Lancet Neurology*, 2002; 1: 383-386.
- Teichberg, V.I.; Cohen-Kashi-Malina, K.; Cooper, I.; Zlotnik, A. Homeostasis of glutamate in brain fluids: an accelerated brain-to-blood efflux of excess glutamate is produced by blood glutamate scavenging and offers protection from neuropathologies. *Neuroscience*, 2009; 158: 301-308.
- Nagy, D.; Marosi, M.; Kis, Z.; Farkas, T.; Rakos, G.; Vecsei, L.; Teichberg, V.I.; Toldi, J. Oxaloacetate decreases the infarct size and attenuates the reduction in evoked responses after photothrombotic focal ischemia in the rat cortex. *Cell Molecular Neurobiology*, 2009; 29: 827-835.
- Campos, F.; Sobrino, T.; Ramos-Cabrer, P.; Argibay, B.; Agulla, J.; Pérez-Mato, M.; Rodríguez-González, R.; Brea, D.; Castillo, J. Neuroprotection by glutamate oxaloacetate transaminase in ischemic stroke: an experimental study. *Journal of Cerebral Blood and Flow Metabolism*, 2011; 31: 1378-1386.
- Da Silva-Candal, A.; Pérez-Díaz, A.; Santamaría, M.; Correa-Paz, C.; Rodríguez-Yáñez, M.; Ardá, A.; Pérez-Mato, M.; Iglesias-Rey, R.; Brea, J.; Azuaje, J.; Sotelo, E.; Sobrino, T.; Loza, M.I.; Castillo, J.; Campos, F. Clinical validation of blood/brain glutamate grabbing in acute ischemic stroke. *Annals of Neurology*, 2018; 84: 260-273.

Terapias biológicas en asma

^{1,4}Inés Roger, ^{1,2,3}Javier Milara, ^{1,4,5}Julio Cortijo[¶].

¹CIBERES, Instituto de Salud Carlos III, Valencia, España. ²Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Jaime I, Castellón de la Plana, España. ³Servicio de Farmacia, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España. ⁴Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universitat de Valencia, España. ⁵Unidad de docencia e investigación, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España.

Resumen

El asma es una enfermedad de obstrucción del flujo reversible caracterizada clínicamente por sibilancias, dificultad respiratoria y tos. En un porcentaje elevado de pacientes el asma no está controlado, incluso a pesar de seguir el tratamiento que recomiendan las guías clínicas. A raíz de la necesidad de proporcionar alternativas terapéuticas a los pacientes que no responden al tratamiento, han surgido nuevas líneas de investigación cuyo objetivo es realizar una terapia dirigida según el fenotipo de cada paciente. Anticuerpos monoclonales contra IL-5, IL-5RA, IgE y IL-4RA han mostrado resultados favorables en ensayos clínicos, disminuyendo las exacerbaciones y mejorando la sintomatología. El objetivo de este artículo es recapitular los avances en las terapias biológicas y la eficacia clínica de esta nueva estrategia terapéutica.

Palabras clave

Asma, terapia biológica, anticuerpo.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Asthma is a disease of reversible flow obstruction characterized clinically by wheezing, respiratory distress and cough. In a high percentage of patients asthma it is not controlled, even in spite of following the treatment recommended by the clinical guidelines. Following the need to provide therapeutic alternatives to patients who do not respond to treatment, new lines of research have emerged whose objective is to conduct a targeted therapy according to the phenotype of each patient. Monoclonal antibodies against IL-5, IL-5RA, IgE and IL-4RA have shown favorable results in clinical trials, reducing exacerbations and improving symptomatology. The objective of this article is to recapitulate the advances in biological therapies and the clinical efficacy of this new therapeutic strategy.

Key words

Asthma, biological therapy, antibody.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias en la cual células del sistema inmunitario innato y adaptativo actúan junto con células epiteliales causando hiperreactividad bronquial, sobreproducción de moco, remodelado y estrechamiento de las vías respiratorias. En pacientes susceptibles esto conduce a dificultad respiratoria, sibilancias y opresión en el pecho (Lambrecht et al., 2015). La enfermedad es muy común en países desarrollados, en los cuales del 5 al 10% de la población se ve afectada, lo que resulta en una morbilidad sustancial y un gasto anual considerable en atención médica (Diver et al., 2018). El asma afecta tanto a niños como a adultos. La etiología de esta enfermedad reside en la interacción entre factores genéticos del individuo y diversos componentes ambientales como alérgenos, patógenos (virus, bacterias y hongos) o contaminantes como el tabaquismo.

Fenotipos del asma

El campo del diagnóstico y tratamiento clínico del asma ha experimentado grandes cambios conceptuales, es por ello que, a pesar de que el asma se ha considerado como una enfermedad única durante años, los estudios recientes se han centrado en su heterogeneidad (Wu et al., 2014). La caracterización de esta heterogeneidad ha promovido el concepto de que el asma consiste en múltiples fenotipos o agrupaciones consistentes de características (Wenzel., 2012). El fenotipo del asma empezó décadas atrás con el concepto de extrínseca (alérgica) o intrínseca (no alérgica) (Rackemann, 1947). La población con asma extrínseca desarrollaron la enfermedad en etapas tempranas de la vida, tenían desencadenantes alérgicos identificables y otras enfermedades alérgicas como rinitis o eccema o antecedentes familiares de enfermedad alérgica. El asma intrínseco se desarrolla en etapas más tardías (después de los 40 años) y no está asociada a sensibilización alérgica.

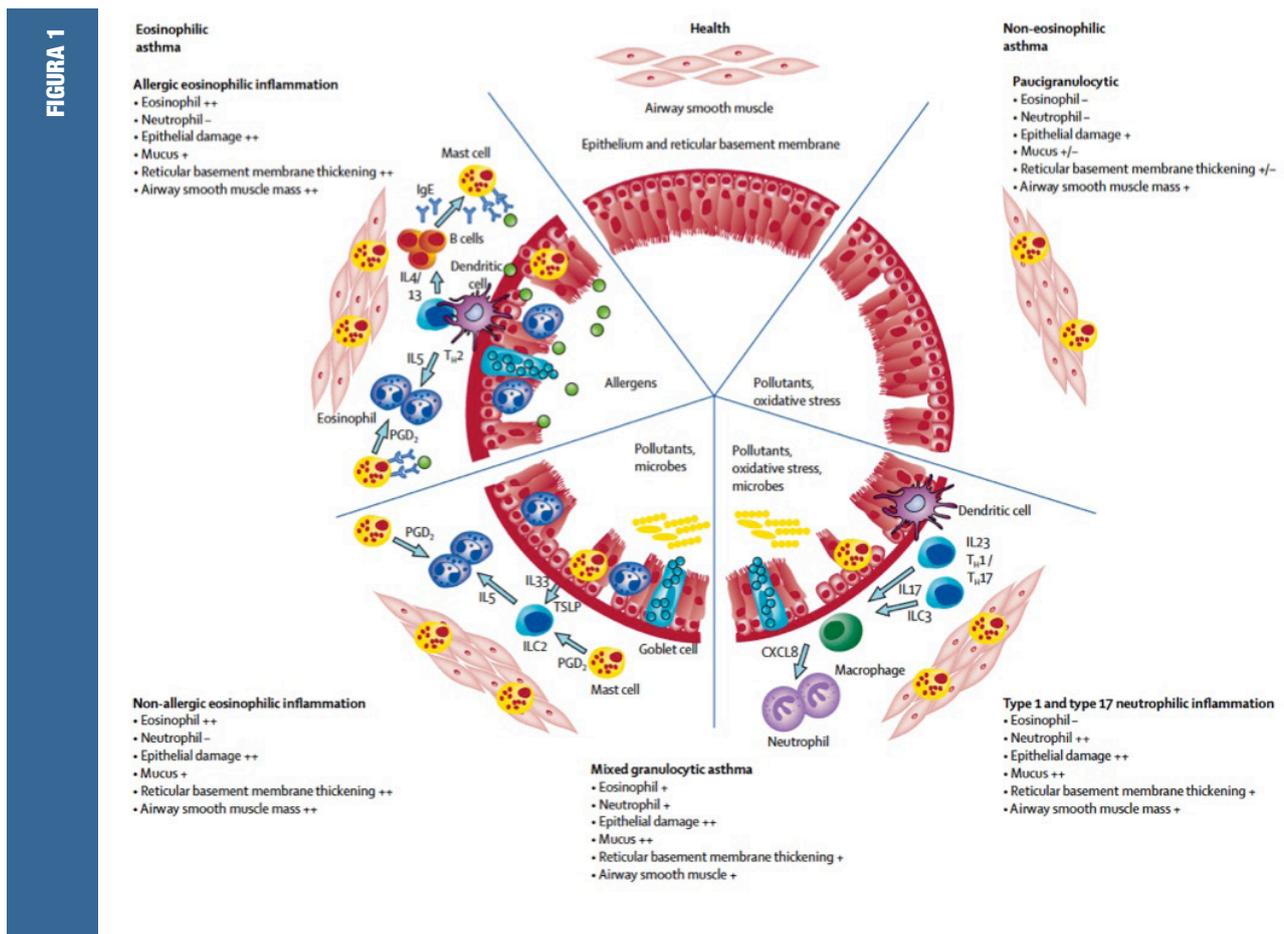


Figura 1. Mecanismos y características patológicas de la inmunopatología de asma. Las características se dividen en eosinofílicas (alérgica y no alérgica), no eosinofílica (neutrofílica tipo 1 y tipo 17 y paucigranulocítica) e inflamación granulocítica mixta. Adaptada de Papi et al., 2018.

Se han realizado progresos en nuestra comprensión de la heterogeneidad de la inmunología en el asma (Fig. 1). Por un lado, la citología del esputo proporciona evidencia de eosinófilos, neutrófilos así como células inflamatorias (Simpson et al., 2006). Por otro lado, perfiles transcriptómicos de muestras de broncoscopia han llevado a identificar fenotipos moleculares consistentes en una inmunidad Th2 alta y inmunidad Th2 baja (Woodruff., 2009)(Kuo et al., 2017). Recientemente, se ha propuesto el término T2 en lugar de Th2. El motivo de este cambio en la nomenclatura se debe a que las IL-5 e IL-13 no son producidas únicamente por los linfocitos Th2, sino también por los mastocitos, eosinófilos, basófilos y los linfocitos innatos tipo 2 (ILC2) (McKenzie, 2014) (Parulekar et al., 2016). De todas formas, la inflamación eosinófila del tipo 2 es la más frecuente, estando presente en alrededor del 50% de los adultos con asma (Kulkarni et al., 2010).

Para catalogar a los pacientes en un grupo u otro se utilizan dos variables: los niveles de IgE total y de eosinófilos. Si el paciente presenta una $IgE \geq 100$ UI/L y

≥ 140 eosinófilos/mm³ se le clasificará como T2 alto; si, por el contrario, no cumple alguno de estos criterios se clasificará como T2 bajo. Dentro del endotipo T2 alto se pueden distinguir dos grupos: de aparición temprana y de aparición tardía. El primero se asocia con mayor frecuencia a rinitis alérgica, atopia y dermatitis atópica; mientras que el segundo se relaciona más con sinusitis, pólipos nasales e intolerancia al AAS u otros AINE. El endotipo T2 alto de aparición temprana presenta mayores niveles de IgE, mientras que el de aparición tardía se caracteriza por una mayor persistencia de eosinófilos en el esputo ($\geq 2\%$ del recuento celular total). Finalmente, otra diferencia entre ambos grupos es que la respuesta a corticoides suele ser inferior en el grupo de aparición temprana (Woodruff et al., 2009). Respecto al endotipo T2 bajo, aunque se ha estudiado menos, se ha comprobado su relación con la enfermedad no atópica de aparición tardía así como con una peor respuesta al tratamiento con corticoides en relación al endotipo T2 alto. Además, este subgrupo se asocia con una enfermedad más benigna y con menor tasa de exacerbaciones (Moore et al., 2014).

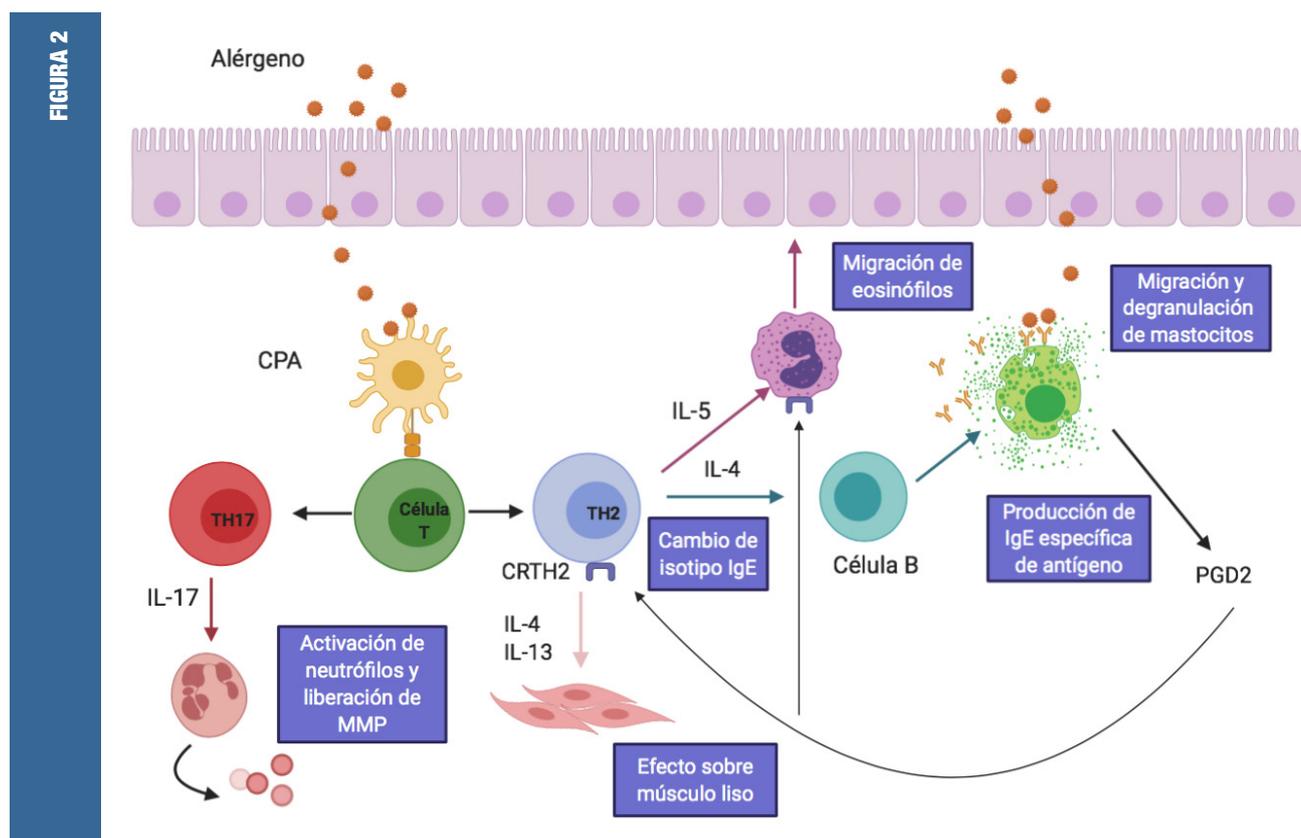


Figura 2. Procesos inmunes en las vías respiratorias de personas con asma. La vía comienza con el desarrollo de las células TH2 y su producción de las citocinas IL-4, IL-5 y IL-13. Estas citocinas estimulan la alergia e inflamación eosinófila, así como cambios epiteliales y de músculo liso que contribuyen a la patobiología del asma. CPA, célula presentadora de antígeno; CRTH2, molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en células TH2; PGD2, prostaglandina D2; MMP, metaloproteinasas de matriz.

TABLA 1. Terapias biológicas para el asma severo.

Terapias actuales	Mecanismo de acción	Grupos de tratamiento primario	Dosis	Principales beneficios	Estadío de desarrollo
Omalizumab	Bloquea la IgE con su receptor	Niveles elevados de IgE. Pacientes con elevado feNO y niveles de eosinófilos en sangre >300 células por μL	Subcutáneo 150-375mg cada Q2-4	Disminuye las exacerbaciones de asma	La FDA aprobó la indicación para asma severo en 2003
Mepolizumab	Antagonista IL-5	Asma eosinofílico severo ≥ 300 células por μL	Subcutáneo, 100 mg, Q4 semanas	Considerable mejora en las exacerbaciones de asma y sus síntomas; leve mejora en VEF_1 , y reducción de esteroides	La FDA aprobó la indicación para asma severo eosinofílico en 2015
Reslizumab	Antagonista IL-5	Desde asma eosinofílico moderado a severo (≥ 400 células por μL)	Intravenoso, 3,0 mg/kg, Q4 semanas	Considerable mejora en exacerbaciones del asma; leve mejora en VEF_1 , y síntomas	La FDA aprobó la indicación para asma severo eosinofílico en 2016
Benralizumab	Antagonista IL-5RA	Asma eosinofílico severo (≥ 300 células por μL)	Subcutáneo, 30 mg, Q8 semanas	Considerable mejora en las exacerbaciones de asma y sus síntomas; leve mejora en VEF_1 , y reducción de esteroides	La FDA aprobó la indicación para asma severo eosinofílico en 2017
Lebrikizumab	Antagonista IL-13	Asma severo con concentraciones de periostina (POSTN) ≥ 50 ng/mL o eosinófilos en sangre ≥ 300 células por mL	Subcutáneo, 38-125 mg, Q4 semanas	Leve mejora en exacerbaciones del asma	No se desarrolla actualmente para asma
Pitrakinra	Antagonista IL-4RA	Asma atópico	Subcutáneo, 25 mg al día, o 60 mg nebulizados dos veces al día	Notable eficacia en el modelo en asma alérgico	No se desarrolla actualmente para asma
Dupilumab	Antagonista IL-4RA (Inhibe IL-13 y IL-4)	Desde asma eosinofílico moderado a severo (≥ 300 células por μL)	Subcutáneo, 200 o 300 mg, Q4 semanas	Considerable mejora en exacerbaciones del asma, VEF y síntomas; leve mejora en reducción de esteroides	La FDA aprobó la indicación para asma eosinofílico moderado a severo, o asma dependiente de corticosteroides orales en 2019
Tezepelumab	TSLP	Desde asma moderado a severo	Subcutáneo, 70 mg Q4 semanas; 210 mg Q4 semanas; o 280 mg Q2 semanas)	Considerable mejora en exacerbaciones del asma; leve mejora en VEF_1 , y síntomas	Actualmente en ensayos de Fase III
REGN3500	Antagonista IL-33	Desde asma eosinofílico moderado a severo (≥ 300 células por μL)	Subcutáneo, dosis por determinar	Leve mejora en pérdida de control asmático y VEF_1	Recientemente completados ensayos de Fase IIB

VEF_1 = Volumen de espiración forzada en 1 segundo. FDA = US Food and Drug Administration. Q2 = cada dos semanas. Q4 = cada 4 semanas. Q8 = cada 8 semanas.

El estado actual del conocimiento de la inmunología en el asma permite indicar que tras la presentación del antígeno por parte de las células presentadoras de antígeno (CPA) los linfocitos T innatos inducen su diferenciación a linfocitos Th2 y Th1.

Los linfocitos Th2 producen IL-4, IL-5 y IL-13 entre otras. La IL-5 participa en la maduración y migración de los eosinófilos. La activación de los eosinófilos provoca daños directos sobre el epitelio bronquial, además de broncoconstricción a través de la liberación de cisteinil leucotrienos. La IL-4 impulsa el cambio de isotipo de células B y la síntesis de IgE, que se une a los receptores de IgE de alta afinidad de mastocitos y basófilos, lo que promueve su activación. Los mastocitos liberan productos granulados, eicosanoides y citoquinas, generando así una reacción inflamatoria además de una activación de células estructurales del epitelio bronquial, glándulas mucosas, células caliciformes y músculo liso de las vías respiratorias. La IL-13 también aumenta la respuesta del músculo liso de las vías respiratorias y participa en la hipersecreción de moco. En cuanto a los linfocitos Th1 y Th2 secretan IL-17, corroborando así la idea que han demostrado diversos estudios de que sus niveles se encuentran elevados en pacientes asmáticos. Esta interleuquina promueve la activación de macrófagos y neutrófilos y la liberación de citoquinas (Fig. 2). No obstante otras funciones que ejerce esta interleucina en la enfermedad alérgica está en investigación (Del Giacco et al., 2017) (Green et al., 2002).

Por otro lado, los mecanismos alérgicos dependientes y alérgicos independientes que impulsan la inflamación eosinófila y no eosinófila pueden ocurrir paralelamente lo que lleva a inflamación granulocítica mixta o cambios en el perfil inflamatorio con el tiempo (Fig. 1).

El remodelado de las vías respiratorias puede aparecer en edades tempranas sugiriendo que no es una simple consecuencia de la inflamación (O'Reilly et al., 2013). El remodelado está caracterizado por un daño epitelial, disfunción cilial, aumento de la vascularidad y incremento subepitelial de miofibroblastos, fibrocitos y células del músculo liso (Brightling et al., 2002). Estas características de remodelado conducen al engrosamiento de la pared de la vía aérea, estrechamiento luminal y taponamiento con moco (Brightling et al., 2012) (Hartley et al., 2016).

Tratamiento

El objetivo del tratamiento del asma en niños y adultos trata de minimizar la sintomatología diaria (sueño perturbado, limitación de la actividad...) así como de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción cró-

nica al flujo aéreo y reducir al máximo su mortalidad. Los corticoides inhalados (CSI) constituyen el tratamiento de elección para el control a largo plazo del asma. En los casos más graves, se emplean dosis elevadas de CSI junto con agonistas adrenérgicos β_2 de corta o larga duración (LABA). Sin embargo en el 5 al 10% de los pacientes la enfermedad es refractaria al tratamiento con corticoesteroides y a menudo conduce a ingresos hospitalarios (Diver et al., 2018).

A estos casos se le denomina asma grave no controlada debido a que la enfermedad asmática persiste mal controlada a pesar de recibir tratamiento con una combinación de CSI junto con LABA. A raíz de la necesidad de proporcionar alternativas terapéuticas a los pacientes que no responden al tratamiento surgieron nuevas líneas de investigación cuyo objetivo era realizar una terapia dirigida según el fenotipo de cada paciente (Tabla 1).

Alrededor de un 10% de los pacientes asmáticos no logran controlar la enfermedad con los tratamientos habituales. A raíz de la necesidad de proporcionar alternativas terapéuticas a estos enfermos nacen los tratamientos biológicos, que son fármacos dirigidos contra mecanismos fisiopatológicos específicos. Es en este punto donde cobra importancia el concepto de medicina de precisión, que consiste en el tratamiento y prevención de enfermedades teniendo en cuenta las características individuales de cada paciente (genes, entorno, estilo de vida...) (Chung, 2018). En el caso del asma, la medicina de precisión es importante puesto que evitaría el uso de tratamientos modificadores de la respuesta inmune, que son mucho más costosos y presentan mayor número de efectos adversos. Con ello se favorecerán unas mejores respuestas terapéuticas así como un incremento de la adhesión terapéutica (Stokes et al., 2016).

Inspirados por observaciones de que la inflamación alérgica en los ratones fue impulsada por la actividad de citoquinas liberadas por Th2 (Grünig et al., 1998) (Brusselle et al., 1995) y que los niveles de estas citoquinas se encontraban sobreexpresados en ciertos pacientes asmáticos (Kotsimbos et al., 1996) (Woodruff et al., 2007), se decidió desarrollar múltiples anticuerpos monoclonales que inhibieran citoquinas liberadas por Th2.

Al reconocer que no todos los pacientes presentan el mismo fenotipo asmático, los estudios de la inhibición de citoquinas tipo 2 comenzó a dirigirse a pacientes que tenían sobreexpresados biomarcadores de tipo 2. Por ejemplo un medicamento anti-eosinófilo (anti IL-5) no era eficaz en todos los pacientes sino únicamente en aquellos que tenían elevado recuento de eosinófilos en el esputo (Halder et al., 2009) (Nair et al., 2009). Este éxito fue seguido de estudios con el

anticuerpo IL-13 en los que las respuestas a la terapia fueron más marcadas en aquellos pacientes con los niveles de periostina elevados en suero y FeNO exhalado (Corren et al., 2011). Hasta el momento, hay cuatro fármacos aprobados que inhiben específicamente citoquinas de tipo 2. Tres de estos agentes, mepolizumab, benralizumab y reslizumab inhiben la citoquina IL-5 o su receptor (IL-5RA), mientras que el cuarto fármaco, dupilumab, tiene como diana a IL-4RA, receptor de IL-4 y IL-13 (Peters et al., 2020).

A pesar de que los avances más marcados están orientados sobre terapias biológicas de tipo 2, el primer fármaco biológico aprobado para el asma fue omalizumab, dirigido a la inmunoglobulina E (IgE). La IgE libre se une con una elevada afinidad a los receptores de IgE (FcεRI) expresados en la superficie de basófilos y mastocitos, lo que promueve su activación. Omalizumab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a la IgE circulante e inhibe la unión de la IgE a FcεRI. El beneficio clínico más consistente de este tratamiento es la reducción de las exacerbaciones.

Marcadores de respuesta al tratamiento

La American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) recomiendan que los ensayos clínicos que estudian la repercusión de los fármacos biológicos sobre el control del asma deben evaluar sus resultados a través de unas medidas determinadas, como, por ejemplo, el control de los síntomas, el número de exacerbaciones, la función pulmonar o los efectos secundarios (Farne et al., 2017). Las tres primeras, que se explican a continuación, son las que utilizaremos en esta revisión para comparar la efectividad de los anticuerpos monoclonales.

Las exacerbaciones son episodios de agravamiento de la situación basal del paciente que precisan de modificaciones en el tratamiento. Los pacientes presentan un empeoramiento tanto a nivel clínico como funcional, lo que en ocasiones podría provocar la necesidad de aumentar el tratamiento de mantenimiento durante al menos 3 días (Plaza et al., 2008). Son responsables de la mayor parte de la morbilidad, la mortalidad y los costes de atención médica relacionados con el asma (Juniper et al., 2005).

Podemos hablar de dos tipos de exacerbaciones: de instauración lenta (ocurren a lo largo de días o semanas) y de instauración rápida (ocurren en menos de 3 horas). Las primeras son las más frecuentes (>80%), generalmente están desencadenadas por infecciones o incumplimiento terapéutico, además, al igual que su instauración, presentan una respuesta lenta al tratamiento. Las exacerbaciones de instauración

rápida se relacionan con alérgenos inhalados, fármacos o alimentos, y, generalmente, su respuesta al tratamiento es más rápida y efectiva.

La prueba de elección para la evaluación de la función pulmonar es la espirometría. Los parámetros más importantes que se determinan con ella son la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1). Estos valores dependen de factores externos como la edad o la etnia del paciente. Se considera que hay una obstrucción del flujo respiratorio cuando el cociente VEF1/FVC es menor de 0,726.

El VEF1 mide el volumen de aire exhalado por el paciente en un segundo tras una inspiración máxima. Se considera normal si el resultado es mayor del 80% del valor teórico; si es menor es indicativo de obstrucción. Es la medida de función pulmonar que se utiliza con mayor frecuencia por varias razones: es objetiva, reproducible y se asocia con el número de exacerbaciones (Plaza et al., 2008).

En los pacientes con sospecha de asma y con un VEF1 < 80% del valor teórico se les realiza una prueba de broncodilatación. Consiste en administrar al paciente inhalaciones de salbutamol, o de su equivalente la terbutalina, y repetir la espirometría a los 15 minutos. Si el VEF1 que se obtiene es $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml se dice que la prueba ha sido positiva. Esto es bastante característico del asma; no obstante, un valor de VEF1 normal, así como una falta de respuesta al tratamiento broncodilatador, no excluye el diagnóstico de asma (Farne et al., 2017).

Respecto al control de los síntomas, se utilizan diferentes cuestionarios con el fin de estandarizar y clasificar de la manera más objetiva posible el manejo de la enfermedad. Entre estos cuestionarios podemos encontrar: Cuestionario de control del asma (ACQ), o el Cuestionario sobre la calidad de vida del asma (AQLQ).

El ACQ es un cuestionario de 7 preguntas sobre cinco tipos de síntomas (despertar nocturno, síntomas al despertar, limitación de la actividad, dificultad para respirar, sibilancias), el uso de broncodilatador de rescate y el VEF1. Existen versiones abreviadas de este cuestionario, una de ellas evalúa únicamente los síntomas (5 preguntas), mientras que la otra evalúa los síntomas y el VEF1 (6 preguntas). Pese a estas pequeñas variaciones de un cuestionario a otro, se comprobó que los resultados de las mediciones con las distintas versiones son muy similares, y que, por lo tanto, se podían usar indistintamente en grandes ensayos clínicos sin que éste perdiese validez o requiriese de cambios en su interpretación (Juniper et al., 2005). Se puntúa de 0 a 6 cada pregunta, de manera que las puntuaciones más altas representan un

peor control del asma. La puntuación final se calcula como la media de los 7 ítems. Hablamos de asma bien controlada cuando $ACQ \leq 0.75$; asma parcialmente controlada si el resultado está entre 0.75 y 1.5 y, finalmente, consideraremos asma no controlada si $ACQ \geq 1.526$.

En cuanto al AQLQ es un inventario diseñado originalmente en Australia por Marks et al. (Marks et al., 1992) y adaptado al español por Perpiñá et al. En 1995. Esta compuesto por 20 ítems, que el sujeto califica, según su grado de acuerdo. Las preguntas hacen referencia a las últimas 4 semanas y se agrupan en cuatro dimensiones que recogen sendos aspectos de la calidad de vida relacionada con la salud: sensación de ahogo (5 cuestiones relacionadas con situaciones ligadas a dificultad de respiración, disnea y limitación física), estado de ánimo (5 ítems), restricción social (7 ítems que registran comportamientos restrictivos de tipo social debidos al asma) y preocupación (7 ítems relacionados con ideas negativas respecto a la propia salud). La puntuación de cada dimensión se obtiene sumando la calificación de cada ítem, dividiendo por el número de ítems y multiplicando por 2,5. El mismo procedimiento se sigue para obtener la puntuación total de la escala. De este modo, el rango posible de puntuaciones oscila entre 0 y 10, siendo las puntuaciones más bajas las que indican una buena calidad de vida relacionada con la salud (Marks et al., 1992).

Terapia anti IgE

La sensibilización alérgica está presente en la mayoría de pacientes con asma con una prevalencia que oscila entre el 80 y el 95% (Pelaia et al., 2018) (Humbert et al., 2018) los cuales presentan niveles elevados de IgE. Dado su asociación íntima con la patogénesis y progresión del asma, la molécula de IgE es un objetivo natural para la terapia biológica. Omalizumab, fue la primera terapia biológica aprobada para el asma alérgico. Es un anticuerpo monoclonal inyectable (de forma subcutánea) dirigido contra el dominio epsilon C3 de IgE evitando así la interacción con el receptor de IgE de alta afinidad (FcεRI) en mastocitos, basófilos, eosinófilos, células de Langerhans, y células dendríticas. De esta forma se inhibe la desgranulación de mastocitos, disminuye la presentación del antígeno a las células T, se inhibe la supervivencia de los eosinófilos y la síntesis de IgE, así como la liberación de factores de crecimiento por parte de las células epiteliales y la producción de proteínas de la matriz extracelular por las células del músculo liso. Tomados en conjunto, estos efectos dan como resultado una inhibición clínicamente significativa de la inflamación alérgica y la remodelación de las vías respiratorias (Pelaia et al., 2018).

Actualmente, está aprobado para su uso en pacientes pediátricos (edades 6-12 años con un rango de IgE de 30– 1.300 UI / ml) y pacientes adultos (edad > 12 años con una IgE rango de 30 a 700 UI / ml) con asma alérgica.

El beneficio clínico más consistente de este tratamiento es la reducción de exacerbaciones. Es importante destacar que no se ha demostrado que los biomarcadores empleados inicialmente en los ensayos clínicos (presencia de IgE total y específica) sean efectivos para predecir la respuesta clínica. Análisis retrospectivos sugieren que biomarcadores de tipo 2, incluidos los niveles de eosinófilos sanguíneos y la cantidad de FeNO exhalado son más efectivos (Normansell et al., 2014). Por lo tanto, aunque inicialmente no se pensó como una terapia dirigida al fenotipo tipo 2, hay una fuerte superposición, aún así todavía no se ha realizado un estudio en dicha población. El estudio STELLAIR tuvo como objetivo determinar la importancia del recuento de eosinófilos en sangre como medida predictiva para la respuesta al omalizumab. Este estudio retrospectivo se realizó empleando registros médicos de pacientes tratados con omalizumab. La respuesta al tratamiento se evaluó mediante tres criterios: evaluación médica, reducción del $\geq 40\%$ en la tasa de exacerbación anual y una combinación de ambos. La tasa de respuesta se calculó de acuerdo con el recuento sanguíneo de eosinófilos medido en el año anterior al inicio del omalizumab. Se incluyeron 872 pacientes que habían sido tratados con omalizumab (723 adultos (edad ≥ 18 años) y 149 menores (edad 6-17 años)). Entre los 723 adultos, 377 tenían un recuento eosinofílico ≥ 300 células/ μ L mientras que 346 tenían un recuento eosinofílico < 300 células/ μ L. La reducción de las exacerbaciones y las tasas de respuesta combinadas al tratamiento con omalizumab fueron similares independientemente del recuento de eosinófilos en sangre en adultos. Este estudio, por tanto, muestra que una gran proporción de pacientes con asma severo no controlado tienen un recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μ L, y sugiere que la efectividad del omalizumab es similar independientemente del recuento de eosinófilos (Humbert et al., 2018).

En un análisis agrupado de 25 ensayos controlados aleatorios (en pacientes que solo cumplieron con los criterios de IgE total y específica), el omalizumab redujo el número de pacientes con exacerbaciones del 26% en el grupo placebo al 16% en el grupo de tratamiento con omalizumab durante 48 semanas (Normansell et al., 2014). Aunque el efecto es menor que el producido con terapias anti-IL-5 o anti-IL-4RA, cabe destacar algunas diferencias clave en los diseños de los (Hanania et al., 2011) (Busse et al., 2019). Principalmente, en los ensayos con omalizumab no se restringió la participación exclusivamente a pacientes con asma eosinofílica y

los criterios de inclusión para estos ensayos no incluyó el requisito de haber tenido una exacerbación en el año anterior (Chung et al., 2014). Por lo tanto, actualmente se precisarían de nuevos ensayos clínicos para poder comparar los efectos entre omalizumab versus los nuevos agentes biológicos tipo 2 (Casale et al., 2018).

Efectos adversos de la inhibición de IgE

Omalizumab se caracteriza por tener muy buen perfil de seguridad y tolerabilidad. De hecho, los eventos adversos más frecuentes incluyen reacciones locales confinado a los sitios de inyección de la terapia. Dolor de cabeza, náuseas o fatiga también han sido ocasionalmente reportados (Pelaia et al., 2018). De todos modos, a modo general el patrón observado en cuanto a efectos adversos relacionados con omalizumab es bastante similar al que ocurre en pacientes tratados con placebo (Holagate et al., 2005). Sin embargo, eventos anafilácticos han sido observados de forma esporádica, en menos del 0,1% de los pacientes. La anafilaxia relacionada con omalizumab se ha descrito como una combinación de cualquiera de las siguientes sintomatologías: angiodema de garganta o lengua, broncoespasmo, hipotensión, síncope y/o urticaria. En la actualidad, no existe consenso sobre los mecanismos subyacentes a la anafilaxia asociada a omalizumab. Sin embargo, se han propuesto varias hipótesis entre las que se incluye un posible anticuerpo anti-idiotípico preexistente (IgE o IgG) contra el omalizumab. Alternativamente, también se piensa que dicho anticuerpo puede desarrollarse después de la exposición inicial o como respuesta a la exposición acumulativa al fármaco.

Terapia anti IL-5

Los eosinófilos son granulocitos que liberan una gran variedad de mediadores proinflamatorios (Hogan et al., 1997). Como hemos mencionado, algunos pacientes con asma muestran altos niveles de eosinófilos en las vías respiratorias (Brown et al., 1958) (McFadden et al., 2004), los cuales instigan la disfunción en las vías respiratorias a través de la degranulación y liberación de especies reactivas del oxígeno que promueve daño en la barrera epitelial (Frigas et al., 1991). La IL-5 es requerida para la maduración y migración de los eosinófilos a la circulación sistémica. Por lo tanto, la inhibición de la señalización de IL-5 podría ser una diana terapéutica en el asma (Martínez-Moczygomba wet al., 2003). Cuando estos fármacos se emplean en pacientes con evidencia de eosinófilos, medicamentos que inhiben la unión del ligando a su receptor IL5RA reducen el recuento de eosinófilos, disminuye el engrosamiento de la membrana basal y el remodelado

de las vías respiratorias (Flood-Page et al., 2003) (Dunican et al., 2018).

Mepolizumab y reslizumab son dos anticuerpos que bloquean la unión de IL-5 a su receptor. De esta manera, impide la unión de la IL-5 a la superficie de los eosinófilos, lo que da lugar a una reducción en su producción y supervivencia.

MEPOLIZUMAB

El programa de desarrollo clínico en fase III del mepolizumab incluyó tres estudios pivotales. Dos de ellos evaluaron el efecto de mepolizumab sobre la frecuencia de las exacerbaciones DREAM (Pavord et al. 2012) y MENSA (Ortega et al., 2014)). El tercero, estudio SIRIUS, (Bel et al., 2014) analizó el efecto de mepolizumab en la reducción en el uso de corticoesteroides orales (CSO). Además se presentaron 2 extensiones de los estudios pivotales cuyo objetivo principal fue evaluar la seguridad a largo plazo de mepolizumab.

- Pavord et al. 2012: se realizó un ECC en fase 2 con un total de 616 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en cuatro grupos: el primer grupo, con 155 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl); los otros tres grupos, con 153, 152 y 156 pacientes cada uno, recibieron dosis de 75, 250 o 750 mg de mepolizumab i.v respectivamente. Las dosis se administraban cada 4 semanas durante 1 año. El grupo que recibió la dosis de 75mg presentó una reducción de las exacerbaciones del 48%, un aumento del FEV1 de 61 ml y un descenso de 0,16 puntos en el cuestionario ACQ.
- Ortega et al., 2014: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 576 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en tres grupos: el primer grupo, con 191 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl); el segundo grupo, con 191 pacientes, recibió 75mg de mepolizumab i.v.; el tercer grupo, con 194 pacientes, recibió 100mg de mepolizumab s.c. Todas las dosis se administraron cada 4 semanas durante 32 semanas. El grupo que recibió la dosis de 100mg redujo las exacerbaciones en un 53% respecto a los que recibieron placebo, y aumentó el FEV1 a 98 ml y hubo un descenso de 0,44 puntos en el cuestionario ACQ. El grupo que recibió la dosis de 75mg de mepolizumab i.v. obtuvo un 47% menos de exacerbaciones, un aumento del FEV1 de 100ml y una reducción de 0,42 puntos en el cuestionario ACQ.

- Bel et al., 2014: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 135 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en dos grupos: en el primer grupo, con 66 pacientes, se administró placebo (100mL 0,9% NaCl); y, en el segundo grupo, con 69 pacientes, se administraron dosis 100 mg de mepolizumab s.c. Las dosis se administraron cada 4 semanas durante 20 semanas. El grupo que recibió mepolizumab presentó un descenso del 32% en las exacerbaciones, un aumento de 114 ml en el FEV1 y una disminución de 0,52 puntos en el cuestionario ACQ.
- Chupp et al., 2017: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 551 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en dos grupos: el primer grupo, con 277 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl); y el segundo grupo, con 274 pacientes, recibió 100 mg de mepolizumab s.c. Las dosis se administraron cada 4 semanas durante 24 semanas. El grupo que recibió el mepolizumab presentó un descenso del 58% en las exacerbaciones, un aumento de 120 ml en el FEV1 y una disminución de 0,40 puntos en el ACQ.

Dichos estudios concluyeron en que mepolizumab muestra una reducción relativa del riesgo de exacerbaciones graves de aproximadamente el 50% en pacientes no adecuadamente controlados a pesar de recibir dosis elevadas de CSI y/o CSO en los estudios pivotaes DREAM y MENSA (Fig. 3 A). En términos absolutos, las diferencias en las tasas anualizadas de exacerbaciones con respecto al placebo fueron de 1,16 exacerbaciones/paciente/año en el primer estudio y de 0,91 exacerbaciones/paciente/año en el segundo. En un análisis del estudio MENSA se observó una mayor reducción (73%) en la frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes en los subgrupos de pacientes con niveles plasmáticos basales de eosinófilos más elevados ($\geq 500/\mu\text{L}$) con respecto a los pacientes con cifras basales de eosinófilos entre 300-500/ μL y $< 300/\mu\text{L}$ con reducciones del 40% y 30% respectivamente, lo cual es consistente con el mecanismo de acción de mepolizumab y la gravedad de la enfermedad. En cuanto al volumen expiratorio forzado (VEF) se observaron pequeñas mejoras respecto al placebo en el VEF de 98 ml (Fig. 3B). Estos resultados se consideran clínicamente relevantes, teniendo en consideración que en la actualidad no existe ningún tratamiento específico para pacientes con asma grave de fenotipo eosinofílico que continúan no controlados a pesar del tratamiento con dosis elevadas de CSI+LABA y/o CSO por lo que mepolizumab podría considerarse una última línea de tratamiento en es-

tos pacientes con asma grave no controlada a pesar del tratamiento recomendado por la guías actuales (GINA, 2020) (GEMA, 2020) y cuyo fenotipo eosinofílico haya sido caracterizado adecuadamente. En cuanto a la calidad de vida, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en dos (MENSA y SIRIUS) de los tres ensayos clínicos, debido a la menor dependencia de CSO, las cuales pueden considerarse clínicamente relevantes, de acuerdo a datos de la literatura (Jones, 2004) (Juniper et al., 1999). Por tanto, se constató que mepolizumab reducía las exacerbaciones en pacientes con un recuento superior de 300 eosinófilos/ μL , lo cual apuntaba a la conveniencia de considerar el recuento de eosinófilos como un buen biomarcador para la elección del tratamiento. Además se ratificó que el mepolizumab ayudaba a mejorar el control de los síntomas. En cuanto a VEF1 se observó un incremento pero no significativo.

RESLIZUMAB

El éxito de mepolizumab fue superior con reslizumab, un anticuerpo monoclonal anti IL-5. Los criterios de inclusión para los ensayos de reslizumab difirieron ligeramente de los estudios de mepolizumab con la inclusión de pacientes con una dosis de media a alta de CSI y niveles de eosinófilos en sangre con un umbral sutilmente más alto (> 400 células/ μL).

- Castro et al., 2011: se realizó un ECC en fase 2 con un total de 106 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en dos grupos con 53 pacientes cada uno. El primer grupo recibió placebo (100mL 0,9% NaCl) y el segundo grupo recibió 3 mg/kg de reslizumab i.v. Las dosis se administraron cada 4 semanas durante 15 semanas. El grupo que recibió mepolizumab presentó un descenso del 42% en las exacerbaciones, un aumento de 260ml en el FEV1 y una disminución de 0,40 puntos en el ACQ.
- Castro et al., 2015: se trata de un ECC en fase 3 con dos estudios simultáneos en pacientes con asma eosinofílica grave. El primer estudio repartió a sus pacientes (n=489) de manera aleatorizada en dos grupos. El primer grupo (n=244) recibió placebo (100mL 0,9% NaCl) y el segundo grupo (n=245) recibió 3 mg/kg de reslizumab i.v. En el segundo estudio se procedió de la misma manera, pero en esta ocasión había un total de 464 pacientes, y cada grupo (placebo y mepolizumab) recibió 232 pacientes. Las dosis se administraron cada 4 semanas durante 1 año. Los resultados de ambos estu-

dios se analizaron de manera conjunta. En los pacientes que recibieron reslizumab las exacerbaciones se redujeron un 54%, el FEV1 aumentó 120ml y la puntuación del ACQ se redujo en 0,23 puntos (Fig 3A, B).

- Corren et al., 2016: se trata de un ECC en fase 3 con un total de 488 pacientes con asma eosinofílica grave. Se repartió a los pacientes de manera aleatorizada en dos grupos. El primer grupo (n=95) recibió placebo (100mL 0,9% NaCl) y el segundo grupo (n=393) recibió 3 mg/kg de reslizumab i.v. Dentro de cada grupo, se dividió a los participantes según la cifra de eosinófilos, de manera que en el grupo placebo teníamos 76 personas con ≤ 400 eosinófilos/ μL , y a 19 con ≥ 400 eosinófilos/ μL . En el grupo que recibió reslizumab teníamos 316 personas con ≤ 400 eosinófilos/ μL , y a 77 con ≥ 400 eosinófilos/ μL . Las dosis se administraron cada 4 semanas durante 16 semanas. En pacientes con ≥ 400 eosinófilos/ μL , el FEV1 aumentó 270 ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,49 puntos, ambos respecto al grupo que recibió placebo; en pacientes con ≤ 400 eosinófilos/ μL , el aumento del FEV1 fue de 33 ml y la reducción en el ACQ fue de 0,12 puntos respecto al grupo placebo. En este EC no se estudió el número de exacerbaciones.
- Bjerner et al., 2016: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 315 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en tres grupos: el primer grupo, con 105 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl); el segundo grupo, con 106 pacientes, recibió 3.0mg/kg de reslizumab i.v.; el tercer grupo, con 104 pacientes, recibió 0.3mg/kg de reslizumab i.v. Todas las dosis se administraron cada 4 semanas durante 16 semanas. El grupo que recibió la dosis de 3.0mg/kg de reslizumab i.v. presentó un aumento del FEV1 de 160 ml y un descenso de 0,35 puntos en el cuestionario ACQ. El grupo que recibió la dosis de 0.3mg/kg de reslizumab i.v. obtuvo un aumento del FEV1 de 115ml y una reducción de 0,22 puntos en el cuestionario ACQ. En este EC no se estudió el número de exacerbaciones.

En este caso se comprobó que el reslizumab administrado vía intravenosa reducía de manera significativa la cifra de eosinófilos en el esputo junto con una mejora del FEV1, de la tasa de exacerbaciones y de la puntuación en el ACQ, siempre que el recuento de eosinófilos fuese mayor 400 eosinófilos/ μL .

BENRALIZUMAB

El tercer inhibidor de la ruta de IL-5 que muestra eficacia clínica fue benralizumab. A diferencia de mepolizumab y del reslizumab, benralizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 dirigido a la subunidad α del receptor de IL-5. Se trata de un anticuerpo monoclonal antieosinófilo humanizado y alfa-glucosilado que se une con elevada afinidad y especificidad a la subunidad α de los receptores para IL-5 (IL-5RA) que se expresan específicamente en la superficie de eosinófilos y basófilos. La ausencia de fucosa en el dominio Fc de benralizumab determina una gran afinidad por los receptores Fc γ RIII en células efectoras inmunitarias como las células NK. Esto causa apoptosis de eosinófilos y basófilos mediante un refuerzo de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, que reduce la inflamación eosinofílica. Benralizumab ha sido autorizado como tratamiento adicional en pacientes adultos con asma eosinofílica grave que no están adecuadamente controlados a pesar del tratamiento con dosis altas de CSI y agonista $\beta 2$ de acción prolongada.

La evaluación de la eficacia de benralizumab procede de los siguientes estudios:

- Castro et al., 2014: se trata de un ECC en fase 2 con un total de 606 pacientes: 324 con asma eosinofílica y 282 con asma no eosinofílica. Con los primeros se crearon cuatro subgrupos: el primero recibió placebo (n=80); el segundo recibió 2mg de benralizumab s.c. (n=81), el tercero recibió 20mg de benralizumab s.c. (n=81), y, finalmente, el cuarto grupo recibió 100mg de benralizumab s.c. (n=82). En los pacientes con asma no eosinofílica se formaron dos grupos, uno que recibió placebo (n=142) y otro que recibió 100mg de benralizumab s.c. (n=140). Las dosis se administraron cada 4 semanas durante las primeras 12 semanas, y, posteriormente, cada 8 semanas durante un año. En los pacientes con asma eosinofílica el número de exacerbaciones se redujo un 36%, el FEV1 aumentó 150 ml y la puntuación del ACQ se redujo 0,36 puntos (siempre respecto al placebo). En los pacientes con asma no eosinofílica el número de exacerbaciones se redujo un 22%, el FEV1 aumentó 70 ml y la puntuación del ACQ se redujo 0,31 puntos (siempre respecto al placebo).
- Bleecker et al., 2016: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 1204 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en tres grupos: el primer grupo, con 407 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl); el segundo grupo, con 399 pacientes, recibió 30mg de benralizumab cada 4 semanas s.c.; el tercer grupo, con 398

pacientes, recibió 30mg de benralizumab cada 8 semanas. La duración del tratamiento fue de 48 semanas. Para cada grupo se dividió a los pacientes según su cifra de eosinófilos (≥ 300 y ≤ 300). En pacientes con ≥ 300 eosinófilos/ μL , el número de exacerbaciones se redujo un 51%, el FEV1 aumentó 159 ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,29 puntos (respecto al grupo que recibió placebo). En pacientes con ≤ 300 eosinófilos/ μL , el número de exacerbaciones se redujo un 17%, el FEV1 aumentó 102 ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,22 puntos.

- Fitzgerald et al., 2016: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 1205 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en tres grupos: el primer grupo, con 370 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl); el segundo grupo, con 357 pacientes, recibió 30mg de benralizumab cada 4 semanas s.c.; el tercer grupo, con 364 pacientes, recibió 30mg de benralizumab cada 8 semanas. La duración del tratamiento fue de 56 semanas. Para cada grupo se dividió a los pacientes según su cifra de eosinófilos (≥ 300 y ≤ 300). En pacientes con ≥ 300 eosinófilos/ μL , el número de exacerbaciones se redujo un 28%, el FEV1 aumentó 116 ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,24 puntos (siempre respecto al grupo que recibió placebo). En pacientes con ≤ 300 eosinófilos/ μL , el número de exacerbaciones se redujo un 40%, el FEV1 aumentó 15 ml y la puntuación en el cuestionario ACQ permaneció igual (respecto al grupo placebo).
- Nair et al., 2017: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 220 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en tres grupos: el primer grupo, con 75 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl); el segundo grupo, con 72 pacientes, recibió 30mg de benralizumab cada 4 semanas s.c.; el tercer grupo, con 73 pacientes, recibió 30mg de benralizumab cada 8 semanas. La duración del tratamiento fue de 28 semanas. En los pacientes que recibían el tratamiento cada 8 semanas el número de exacerbaciones se redujo un 70%, el FEV1 aumentó 222ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,55 puntos (respecto al grupo que recibió placebo).
- Ferguson et al., 2017: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 211 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en dos grupos: el primer grupo, con 105 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl), y, el segundo grupo, con 106 pacientes, recibió 30mg de benralizumab cada 4 semanas

s.c. La duración del tratamiento fue de 12 semanas. En aquellos pacientes que recibieron benralizumab el número de exacerbaciones se redujo un 50%, el FEV1 aumentó 216 ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,17 puntos (respecto al grupo que recibió placebo).

Particularmente en pacientes con asma eosinofílica (definida por ≥ 300 células por μL) y antecedentes de 3 o más exacerbaciones en el año anterior benralizumab disminuía las exacerbaciones en un 28% en uno de los ensayos y en un 51% en el otro ensayo (Fig. 3A) en comparación con el placebo (FitzGerald et al. 2016) (Bleecker et al., 2016). Por otro lado se observaron pequeñas mejoras en VEF (159ml, 116ml) (Fig. 3B) y en la sintomatología según el ACQ-6 y el AQLQ. Además en el estudio ZONDA, en el cual los pacientes tenían que tener un recuento de eosinófilos de 150 células por μL o más, los pacientes tratados con benralizumab fueron capaces de disminuir la dosis de prednisona oral en un 75% en comparación con el 25% del grupo placebo (Bleecker et al., 2016).

Benralizumab, a diferencia del mepolizumab y del reslizumab, es capaz de disminuir el número de eosinófilos tanto en sangre periférica como en médula ósea. Esta característica se debe a su mecanismo de acción, ya que es capaz de inducir la apoptosis de las células que expresan el receptor de IL-5 (eosinófilos, células precursoras de eosinófilos en la médula ósea y basófilos). Sin embargo, a pesar de estas supuestas ventajas, no se ha hallado una superioridad con respecto al resto de anticuerpos monoclonales anti-IL5 (Caban et al., 2017).

No existen datos comparativos que permitan concluir que existan diferencias significativas en el perfil de eficacia y seguridad de benralizumab frente a mepolizumab y reslizumab en asma grave eosinofílica no controlada (Goldman et al., 2017) (Informe posicionamiento) ni frente a omalizumab en aquellos pacientes que cumplen a la vez con criterios de asma eosinofílica y asma alérgica persistente mediada por IgE (García, 2019).

En general, estos hallazgos respaldan la eficacia clínica de los tres antagonistas de la vía IL-5, ya que mostraron similar capacidad para reducir las exacerbaciones en el asma. Por otro lado también se observaron pequeñas mejoras en VEF así como en la sintomatología y en la calidad de vida ya que se reduce la dependencia a los corticosteroides. Sin embargo reslizumab administrado de forma subcutánea no mostró una disminución en la dependencia a los corticosteroides. Es importante destacar que el efecto de anti-IL-5 la terapia para la exacerbación del asma se mantuvo incluso después de múltiples años de tratamiento (Khatri et al., 2019).

FIGURA 3

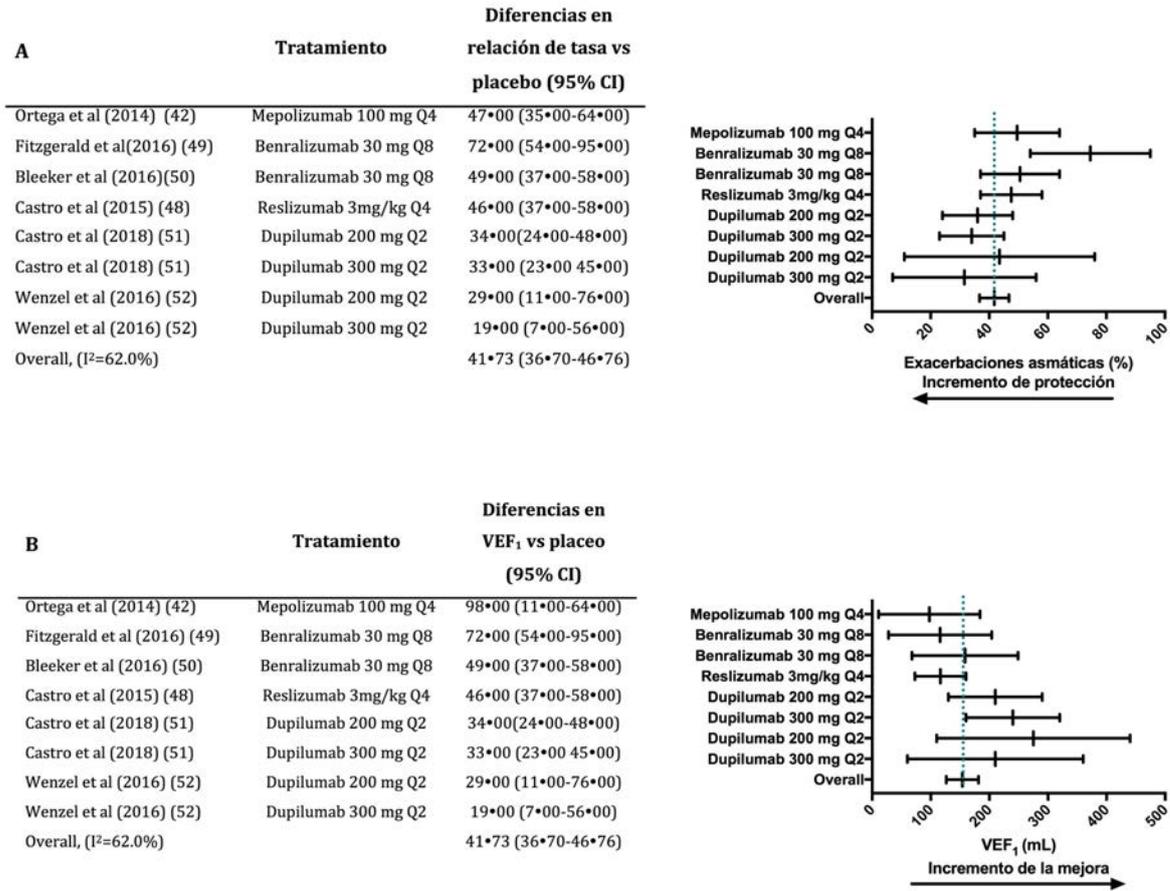


Figura 3. Blobbograma donde se muestra el efecto de los agentes biológicos tipo 2 en pacientes con asma eosinofílica. A. Efecto de los agentes biológicos sobre las exacerbaciones del asma. B. Efecto de los agentes biológicos sobre los volúmenes espiratorios forzados en 1 segundo (VEF1). La media estandarizada se representa con una línea discontinua Q2 = dosis cada 2 semanas. Q4 = dosis cada 4 semanas. Q8 = dosis cada 8 semanas. (Adaptada de Peters, 2020).

Efectos adversos de la inhibición de IL-5

La anafilaxia fue la reacción adversa más grave observada con los inhibidores de IL-5. Esta reacción fue más común con el reslizumab administrado por vía intravenosa que los otros antagonistas de IL-5 y ocurrieron en 0-3% de pacientes (Hom et al., 2017). Esta frecuencia es similar a la vista con el anticuerpo monoclonal anti-IgE subcutáneo (omalizumab) (Kim et al., 2010). Otro aspecto a destacar fue que pacientes a los que se les administraba mepolizumab se infectaron con herpes zoster sin embargo esta infección no se detectó en pacientes con placebo.

Por último, dos hipótesis adicionales surgen cuando se trata a los pacientes con inhibidores de IL-5. La primera hipótesis es la existencia de una correlación inversamente proporcional entre los niveles de eosinófilos en sangre y mucosas y el riesgo de cáncer de colon (Prizment et al., 2011) (Harbaum et al., 2015). Estos hallazgos sugieren que la disminución de los

niveles de eosinófilos podría aumentar el riesgo de ciertos cánceres de mucosas. La segunda se basa en que los eosinófilos tienen un papel crucial en el mantenimiento del metabolismo del tejido adiposo (Molofsky et al., 2013) por lo que una disminución de estos conduciría a obesidad y disfunción metabólica. No obstante, ninguna de las terapias parece disminuir suficientemente los niveles de eosinófilos como para generar estas patologías, sin embargo se necesitan de estudios a largo tiempo.

Terapia anti IL-4 y anti IL-13

Las citocinas, IL-4 e IL-13, son complementarias tanto en sus roles biológicos como en la cascada de señalización. Como bien es conocido, el receptor de IL-4 es IL-4RA, el cual se une a IL-4 y junto con γc desencadenan la señal intracelular a través de JAK1 o JAK3 (receptor tipo I) (Oh et al., 2010).

FIGURA 4

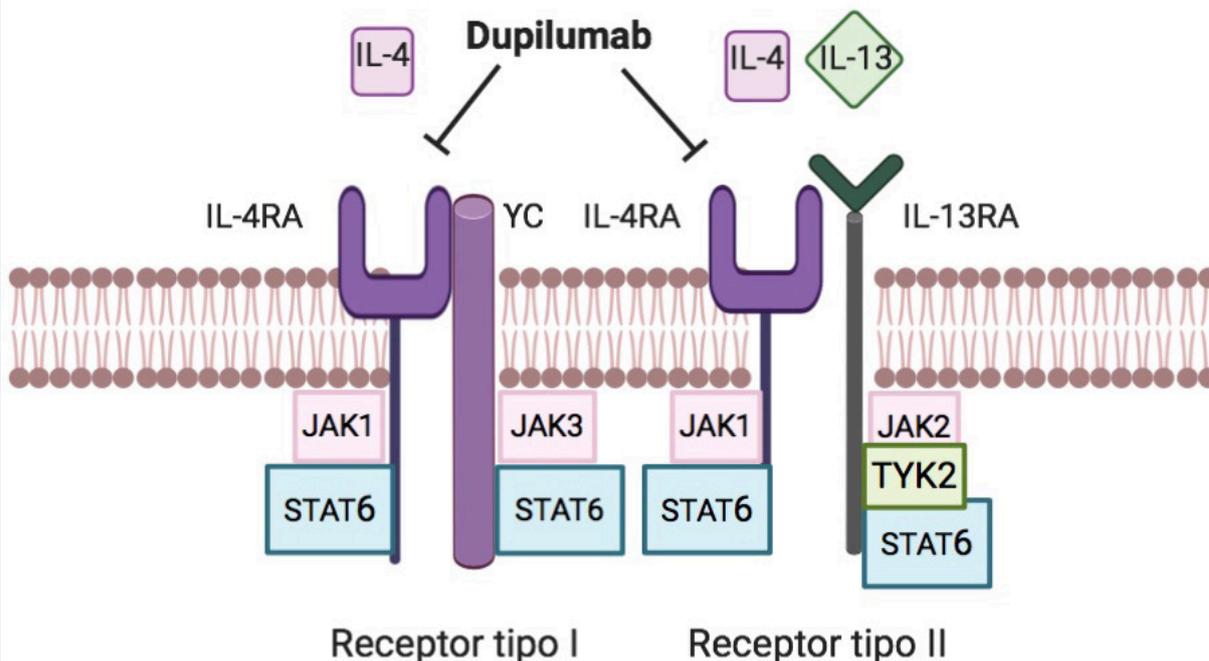


Figura 4. Mecanismo de acción del dupilumab.

IL-13 también emplea como receptor a IL-4RA a través de una heterodimerización con IL-13RA que promueve la señalización a través de JAK1, JAK2 y TYK2 (receptor tipo 2) (Fig. 4) (Oh et al., 2010). Por lo tanto, el bloqueo de IL-4RA inhibe la señalización de Il-4 e Il-13 (Vatrella et al., 2014). Ambas citocinas promueven que los linfocitos B produzcan anticuerpos IgE en lugar de anticuerpos IgM (Cohn et al., 1998), los cuales induce hiperreactividad del músculo liso de las vías aéreas y promueve la quimiotaxis de eosinófilos a través de la expresión de la VCAM-1 y numerosas citoquinas (Nakajima et al., 1994)(Fig 2). Muchas moléculas se han desarrollado dirigidas contra el IL-4RA, siendo la más destacada y prometedora dupilumab.

DUPILUMAB

- Castro et al., 2018: se realizó un ECC en fase 3 con 947 pacientes. 317 de ellos recibieron placebo y los 630 restantes recibieron 200 mg de dupilumab s.c. Las dosis se administraban cada 2 semanas y durante 52 semanas. Se clasificó a los pacientes en tres grupos según el número de eosinófilos/ μ l: ≥ 300 ; >150 - <300 y <150 . La reducción del número de exacerbaciones en pa-

cientes que recibieron dupilumab y tenían ≥ 300 eosinófilos fue de un 65,8%; en los que tenían entre 150 y 300 eosinófilos fue de un 35.6%, y, en los que tenían menos de 150 eosinófilos fue de un 7,8% (Fig 3A). El aumento del FEV1 en pacientes que recibieron dupilumab y tenían ≥ 300 eosinófilos fue de 210 ml; en los que tenían entre 150 y 300 eosinófilos fue de un 110 ml; y, en los que tenían menos de 150 eosinófilos fue de un 60 ml (Fig 3B). La puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,39 puntos respecto al grupo que recibió placebo (no se especifican diferencias entre los grupos de pacientes en función de su número de eosinófilos).

- Rabe et al., 2018: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 210 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en dos grupos. Uno de ellos, con 107 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl), y, el otro, con 103 pacientes, recibió 300mg de dupilumab s.c. cada 2 semanas. La duración del tratamiento fue de 24 semanas. En los pacientes que recibieron dupilumab el número de exacerbaciones se redujo un 59%, el FEV1 aumentó 220ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,47 puntos (respecto al grupo placebo).

En suma, dupilumab testado en dos subgrupos de pacientes, pacientes eosinofílicos con más de 300 células por μL de sangre y en pacientes no-eosinofílicos con menos de 300 células por μL de sangre. El efecto fue más marcado en pacientes con niveles de eosinófilos altos (Wenzel et al., 2016). Al igual que con mepolizumab y con benralizumab, dupilumab también disminuye la dependencia a los CSO en un 70% (similar a la disminución observada con benralizumab) (Rabe, et al 2018) en comparación a un 42% en pacientes tratados con placebo (Rabe et al., 2018). Por tanto, se constató que mejoraba tanto la función pulmonar como la tasa de exacerbaciones frente al placebo. Sin embargo, la característica más destacable de este fármaco es el hecho de que dichos efectos fueron observados en pacientes que presentaban tanto cifras normales como elevadas de eosinófilos, al contrario que los anticuerpos anti-IL5, que únicamente fueron eficaces en pacientes con ≥ 300 eosinófilos/ μl .

TRALOKINUMAB

Finalmente, tralokinumab es un anticuerpo IgG4 que actúa neutralizando la IL-13 evitando la interacción de la interleucina con las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del receptor de IL-13. Esta interleucina juega un rol fundamental en las características patológicas del asma (producción de moco, hiperreactividad bronquial y deposición de colágeno) (Sastre et al., 2018).

- Piper et al., 2013: se trata de un ECC en fase 2 con 194 pacientes que presentan asma severa a los cuales se distribuyó en 4 grupos de manera aleatorizada. El primer grupo (n=48) recibió placebo; el segundo (n=47) recibió 150mg de tralokinumab s.c.; el tercero (n=51) recibió 300 mg de tralokinumab s.c., y, el cuarto (n=48) recibió 600mg de tralokinumab s.c. Todas las dosis fueron administradas cada 2 semanas durante 12 semanas. En el grupo de pacientes que recibió la dosis de 600mg, el número de exacerbaciones se redujo un 60% respecto al grupo placebo, pero no se especifican diferencias entre los efectos según la dosis. En los pacientes que recibieron tralokinumab 600mg el FEV1 aumentó 200 ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,25 puntos; con tralokinumab 300mg el FEV1 aumentó 150 ml y el ACQ disminuyó 0.09 puntos, y, con tralokinumab 150mg el FEV1 aumentó 90 ml y el ACQ disminuyó 0,12 puntos (respecto al grupo placebo).
- Brightling et al., 2015: se realizó un ECC en fase 2 con 452 pacientes con asma severa a los cuales se distribuyó de manera aleatorizada en tres grupos: el primero (n=151) recibió placebo, el

segundo (n=150) recibió 300mg de tralokinumab cada 2 semanas, y, el tercero (n=151) recibió 300mg de tralokinumab cada 4 semanas. En los pacientes que recibieron tralokinumab cada 2 semanas el número de exacerbaciones disminuyó un 6%, el FEV1 aumentó 130 ml y la puntuación del ACQ disminuyó 0,19 puntos. En los que recibieron tralokinumab cada 4 semanas el porcentaje de exacerbaciones aumentó un 2%, el FEV1 aumentó 50 ml y el ACQ disminuyó 0,13 puntos (siempre respecto al placebo).

- Russell et al., 2018: se realizó un ECC en fase 2 con un total de 79 pacientes con asma grave. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en dos grupos. Uno de ellos, con 40 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl), y, el otro, con 39 pacientes, recibió 300mg de tralokinumab s.c. cada 2 semanas. La duración del tratamiento fue de 12 semanas. En los pacientes que recibieron dupilumab el FEV1 aumentó 70ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,08 puntos (respecto al grupo placebo). En este ensayo clínico no se estudió el número de exacerbaciones.
- Panettieri et al., 2018 (STRATOS 2): se trata de un ECC en fase 3 donde se realizaron dos estudios: STRATOS 1 y STRATOS 2. El STRATOS 2, incluía a 837 pacientes en total, los cuales fueron distribuidos de manera aleatoria en dos grupos: uno con 417 pacientes, que recibieron placebo, y, otro con 420 pacientes, que recibieron 300mg de tralokinumab s.c. cada 2 semanas. La duración del tratamiento fue de 52 semanas. Al comparar los resultados entre un grupo y otro se comprueba que en el grupo de los que habían recibido tralokinumab el número de exacerbaciones disminuyó un 15,8%; el FEV1 aumentó 67ml y la puntuación del ACQ permaneció igual (Panettieri, et al., 2018).

Efectos adversos de la inhibición de IL-4 y IL-13

Dupilumab es relativamente bien tolerado y el efecto adverso más común es la reacción en el sitio de la inyección. Por otro lado, el tratamiento con dupilumab incrementó la frecuencia de conjuntivitis mal caracterizada en aproximadamente un 10% de los pacientes con dermatitis atópica, pero este efecto no fue observado en los pacientes con asma (Akinlade, et al., 2019). Similar a la terapia anti-IL-5, existen preocupaciones teóricas con respecto al aumento del riesgo de infecciones parasitarias y aumentos potenciales de obesidad y disfunción metabólica. Finalmente mencionar que existen efectos secundarios dependientes de dosis y que la dosis de 300mg se

asocia con una mayor frecuencia de eventos adversos. Por lo tanto, la dosis más baja, de 200 mg, es la recomendada en la mayoría de pacientes con asma moderada.

Nuevas terapias para asma no eosinofílico o tipo 2-baja

Las opciones de tratamiento para pacientes con asma tipo 2-bajo sigue siendo muy limitada. Un ensayo de fase 2B temprano con un inhibidor de la citocina linfopoyetina estromal tímica (TSLP) derivada de células epiteliales, tezepelumab, ha tenido resultados positivos. Ha conseguido disminuir las exacerbaciones del asma en un 60–70% (Corren et al, 2017). Los resultados fueron similares independientemente del recuento de eosinófilos. En cuanto al VEF también aumentó (de 0,12 a 0,15 litros en función de la dosis) en los pacientes tratados con tezepelumab. Es decir, existe evidencia clínica de que la inhibición de TSLP con tezepelumab conduce a una disminución de exacerbaciones independiente del recuento eosinofílico y muestra mejores resultados que pacientes con asma no controlada que están recibiendo broncodilatadores y glucocorticoides. No obstante se precisas estudios con poblaciones más grandes para verificar dichos hallazgos.

Los efectos adversos más comunes asociados al tratamiento con tezepelumab se describieron bronquitis y dolor de cabeza. Además también se describió neumonía y accidente cerebrovascular en algunos de los pacientes (Corren et al, 2017). En cuanto a los inhibidores de IL-33, REGN3500, un miembro de la familia de citocinas IL-1 las cuales promueven la activación de células linfoides innatas tipo 2, mostró alguna eficacia clínica pero inferior a las observadas con dupilumab (Sanofi and Regeneron, 2019). No obstante aún faltan resultados de dicho ensayo para poder confirmar los hallazgos. Por lo que se puede pensar que tezepelumab e inhibidores de IL-33 pueden resultar eficaces en poblaciones que incluyan pacientes con inmunología Th2 alta o baja.

Evaluación económica

Un 10% de las personas asmáticas no responden al tratamiento habitual (corticoides inhalados y agonistas β_2 de acción prolongada). El cuidado sanitario de estos pacientes supone un elevado gasto económico, lo que ha conducido a una situación en la que se requieren alternativas terapéuticas eficaces para tratar la enfermedad. Entre estos nuevos tratamientos tenemos los anticuerpos monoclonales, no obstante, son tratamientos muy

costosos cuyos precios se alejan mucho de los tratamientos habituales.

En el año 2018, la ICER (Institute For Clinical And Economic Review) realizó una revisión económica sobre cinco anticuerpos monoclonales empleados en el tratamiento del asma severa: omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab. Este informe demostró que los cinco fármacos reducían modestamente las exacerbaciones del asma y mejoraban la calidad de vida diaria. Sin embargo, los cinco tratamientos biológicos necesitarían descuentos de al menos el 50% para alcanzar los umbrales de rentabilidad más comunes. Todas estas terapias tienen un precio similar, y una reducción en el precio en uno o en todos los agentes mejoraría el valor en cuanto a calidad-precio y probablemente mejoraría el acceso al paciente (ICER, 2018).

Análisis comparativo

Los ensayos clínicos realizados con anticuerpos monoclonales con actividad anti-IL5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab), así como los tratamientos biológicos dirigidos contra la IL4 e IL-13 (dupilumab y tralokinumab) en pacientes diagnosticados de asma severa, muestran los siguientes resultados:

Tras analizar y reunir todos los resultados obtenidos sobre los diferentes anticuerpos monoclonales, comprobamos que tanto mepolizumab, benralizumab reslizumab omalizumab y dupilumab, mejoraron de manera significativa tanto la función pulmonar como el control de los síntomas, medidos por el VEF1 y el ACQ respectivamente. Entre ellos, dupilumab es el tratamiento que mayor efecto tuvo sobre la mejoría de estos parámetros.

En lo referente a la tasa de exacerbaciones, mepolizumab, benralizumab y dupilumab disminuyeron su porcentaje respecto al placebo, aunque dupilumab se asoció con reducciones mayores. Probablemente, la razón por la que dupilumab destaca sobre el resto de fármacos sea su efecto dual sobre la IL-4 y la IL-13 (actúa sobre la subunidad alfa común a los receptores de las dos interleucinas), a diferencia de los fármacos anti-IL5 o anti-IL13 que actúan selectivamente sobre sus respectivas vías. Además, el hecho de que mejorase la función pulmonar y la tasa de exacerbaciones en paciente con cifras normales de eosinófilos lo convierte en una opción interesante en pacientes donde los fármacos anti-IL5 no han demostrado ser realmente efectivos.

En conclusión, estos fármacos suponen una alternativa terapéutica eficaz en el tratamiento del asma severo. No obstante, presentan unos precios excesivos.

vamente elevados para los beneficios que ofrecen, por lo que se necesitaría un descuento de al menos un 50% para que llegasen a ser realmente rentables (ICER, 2018). Finalmente, cabe destacar que a día de hoy no se ha realizado ningún ensayo clínico que compare al mismo tiempo los diferentes anticuerpos, de manera que las únicas comparaciones de las que disponemos son indirectas. De cara a los próximos años, y con el fin de aumentar la evidencia científica sobre este tema, sería necesario realizar ensayos clínicos donde se compare de forma directa estos anticuerpos. No obstante, dicho ensayo es difícil de llevar a cabo no solo porque se requiera de muchos pacientes sino porque el planteamiento difiere mucho en función de la terapia a testar. Por ejemplo, el umbral para discriminar el asma eosinofílico del no eosinofílico difiere sustancialmente entre los ensayos. La fase III del ensayo con mepolizumab requiere que los pacientes tengan un recuento de eosinófilos en sangre de más de 150 células por μL , mientras que los ensayos con reslizumab requieren que los pacientes muestren un recuento de eosinófilos en sangre de 400 células por μL . Además en el caso de mepolizumab y benralizumab requerían un historial de al menos dos exacerbaciones tratada con corticoides sistémicos en el último año, mientras que relizumab y dupilumab requirieron al menos una exacerbación tratada con corticoides sistémicos en el último año. Estas diferencias menores son importantes porque restringen los criterios de inclusión.

Proyecciones futuras

Aunque los resultados en los ensayos clínicos no aportan evidencia de que la inhibición de IL-5 es superior o inferior a la inhibición de IL-4RA hay pistas de que la heterogeneidad en procesos inflamatorios inmunes tipo 2 podrían eventualmente definir subgrupos patobiológicos que respondieran mejor a la inhibición de una de las rutas. Por ejemplo, la eosinofilia puede ser inducida por la activación de células Th2 o por la activación de células ILC2. La activación de ILC2 genera una cantidad considerablemente mayor de IL-5 que de IL-4, mientras que las células Th2 tienen elevados los niveles de IL-4, IL-5 y IL-13 (Fig. 1). Por lo que en el caso de la activación de ILC2 la inhibición de IL-5 debería de ser suficiente para mejorar el avance de la enfermedad. Mientras que en los procesos conducidos por células Th2 (fenotipo de asma alérgico) la inhibición de IL-4 y IL-13 podría resultar más eficaz (Mindt, et al., 2018). Esto podría explicar las diferencias observadas en los patrones de respuesta a IL-4RA versus terapias dirigidas a la vía IL-5. Por ejemplo las terapias dirigidas a IL-4RA inhiben la broncoconstricción, mientras que mepolizumab no tuvo ningún efecto en esta respuesta a pesar de que reducía los niveles de eosinófilos en sangre (Gauvreau et al., 2011) (Leckie, et al., 2000).

Por otro lado, análisis post-hoc de ensayos anti IL-5 han sugerido que a pesar de contar con niveles de eosinófilos similares, reslizumab y benralizumab son más efectivos en aquellos pacientes que han desarrollado asma en la edad adulta o en pacientes con polipos nasales, los cuales tienen niveles bajos de IgE.

El objetivo fundamental de la investigación es asma es encontrar la cura. Es probable que múltiples defectos biológicos contribuyan al inicio y mantenimiento en la inflamación de las vías aéreas. Por tanto, el desarrollo de la cura requerirá una comprensión más profunda de cómo se desarrolla y que provoca que persista la inflamación. A pesar de que esta nueva terapia biológica cambio fundamentalmente la vida de muchos pacientes con asma severa se plantean preguntas sobre la clínica. ¿Cuál es la seguridad a largo plazo de estos medicamentos? ¿Ciertos subgrupos de pacientes responden preferentemente a una terapia biológica concreta? ¿Tendrá la misma eficacia en niños? Cuestiones como esta requieren de una investigación más profunda para identificar y entender los mecanismos moleculares que contribuyen a la patogénesis del asma.

Conclusiones

Mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab mejoran de manera significativa tanto la función pulmonar como el control de los síntomas. Además se ha comprobado que Mepolizumab, benralizumab y dupilumab disminuyen la tasa de exacerbaciones respecto al placebo, siendo dupilumab el fármaco más efectivo tanto en la reducción de la tasa de exacerbaciones como en la mejora de la función pulmonar y el control de los síntomas. Además dupilumab, a diferencia de los anti-IL5, produce sus efectos en pacientes que presentan tanto cifras elevadas como normales de eosinófilos mientras que los anticuerpos anti-IL5 son efectivos sobre todo en pacientes con un recuento alto de eosinófilos.

Es por tanto, que la aparición de productos biológicos tipo 2 para el tratamiento de el asma severo es un avance bienvenido y muy necesario en el manejo de pacientes con asma. Aunque la cura para el asma sigue siendo difícil, muchos pacientes con asma grave muestra una respuesta robusta y sostenida a esta nueva clase de medicamentos. Las necesidades clínicas más urgentes residen en la identificación de biomarcadores que permitan identificar la respuesta a estos tratamientos. Por otro lado, también se hace necesario el desarrollo de nuevos tratamientos para pacientes con asma no tipo 2.

Bibliografía

1. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol*. 2019 Sep;181(3):459–73.
2. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1189–97.
3. Bjerner L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J and Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest*. 2016;150:789-798.
4. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROC-CO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 29;388(10056):2115–27.
5. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med*. 2002 May 30;346(22):1699–705.
6. Brightling CE, Chanez P, Leigh R, O'Byrne PM, Korn S, She D, May RD, Streicher K, Ranade K and Piper E. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3:692-701.
7. Brightling CE, Gupta S, Gonem S, Siddiqui S. Lung damage and airway remodelling in severe asthma. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2012 May;42(5):638–49.
8. Brown HM. Treatment of chronic asthma with prednisolone; significance of eosinophils in the sputum. *Lancet Lond Engl*. 1958 Dec 13;2(7059):1245–7.
9. Brusselle G, Kips J, Joos G, Bluethmann H, Pauwels R. Allergen-induced airway inflammation and bronchial responsiveness in wild-type and interleukin-4-deficient mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995 Mar;12(3):254–9.
10. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(1):46–59.
11. Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P, et al. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2017;47(1):129–38.
12. Casale TB, Chipps BE, Rosén K, Trzaskoma B, Haselkorn T, Omachi TA, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*. 2018;73(2):490–7.
13. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, Ford L, Sher L, FitzGerald JM, Katelaris C, Tohda Y, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Khan A, Chao J, Martincova R, Graham NMH, Hamilton JD, Swanson BN, Stahl N, Yancopoulos GD and Tepper A. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2486-2496.
14. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, Wilkins HJ, Henkel T, Nair P and Res-5- Study G. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1125-32.
15. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, Gossage DL, Ward CK, Wu Y, Wang B, Khatri DB, van der Merwe R, Kolbeck R, Molfino NA and Raible DG. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med*. 2014;2:879-890.
16. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015 May;3(5):355–66.
17. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014 Feb;43(2):343–73.
18. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, Trevor JL, Magnan A and Ten Brinke A. 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.
19. Cohn L, Tepper JS, Bottomly K. IL-4-independent induction of airway hyperresponsiveness by Th2, but not Th1, cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1998 Oct 15;161(8):3813–6.
20. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*. 2011 Sep 22;365(12):1088–98.
21. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2017 07;377(10):936–46.
22. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J and Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest*. 2016;150:799-810.
23. Del Giacco SR, Bakirtas A, Bel E, Custovic A, Diamant Z, Hamelmann E, et al. Allergy in severe asthma. *Allergy*. 2017 Feb;72(2):207–20.
24. Diver S, Russell RJ, Brightling CE. New and emerging drug treatments for severe asthma. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2018;48(3):241–52.
25. Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS, Nagle SK, Schiebler ML, Newell JD, et al. Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest*. 2018 01;128(3):997–1009.
26. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2017 Sep 21 [cited 2020 Mar 22];2017(9). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6483800/>
27. Ferguson GT, FitzGerald JM, Bleecker ER, Laviolette M, Bernstein D, LaForce C, Mansfield L, Barker P, Wu Y, Jison M, Goldman M and Investigators BS. Benralizumab for patients

- with mild to moderate, persistent asthma (BISE): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5:568-576.
28. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 29;388(10056):2128-41.
 29. Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest*. 2003 Oct;112(7):1029-36.
 30. Frigas E, Motojima S, Gleich GJ. The eosinophilic injury to the mucosa of the airways in the pathogenesis of bronchial asthma. *Eur Respir J Suppl*. 1991 Apr;13:123s-35s.
 31. Garcia H. Informe de Posicionamiento Terapéutico de benralizumab (Fasenra®) como tratamiento adicional en el asma grave no controlada eosinofílica. 2019.
 32. Gauvreau GM, Boulet L-P, Cockcroft DW, Fitzgerald JM, Carlsten C, Davis BE, et al. Effects of interleukin-13 blockade on allergen-induced airway responses in mild atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Apr 15;183(8):1007-14.
 33. GEMA 4.3 - Guía española para el manejo del asma [Internet]. [cited 2020 Mar 3]. Available from: <https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/279-gema-4-3-guia-espanola-para-el-manejo-del-asma>
 34. Global Initiative for Asthma - Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [cited 2020 Mar 3]. Available from: <https://ginasthma.org/>
 35. Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG, Newbold P, Xu X. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(9):1605-13.
 36. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*. 2002 Oct;57(10):875-9.
 37. Grünig G, Warnock M, Wakil AE, Venkayya R, Brombacher F, Rennick DM, et al. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science*. 1998 Dec 18;282(5397):2261-3.
 38. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009 Mar 5;360(10):973-84.
 39. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011 03;154(9):573-82.
 40. Harbaum L, Pollheimer MJ, Kornprat P, Lindtner RA, Boke-meyer C, Langner C. Peritumoral eosinophils predict recurrence in colorectal cancer. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2015 Mar;28(3):403-13.
 41. Hartley RA, Barker BL, Newby C, Pakkal M, Baldi S, Kajekar R, et al. Relationship between lung function and quantitative computed tomographic parameters of airway remodeling, air trapping, and emphysema in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A single-center study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1413-1422.e12.
 42. Hogan SP, Koskinen A, Foster PS. Interleukin-5 and eosinophils induce airway damage and bronchial hyperreactivity during allergic airway inflammation in BALB/c mice. *Immunol Cell Biol*. 1997 Jun;75(3):284-8.
 43. Holgate ST, Djukanović R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2005 Apr;35(4):408-16.
 44. Hom S, Pisano M. Reslizumab (Cinqair): An Interleukin-5 Antagonist for Severe Asthma of the Eosinophilic Phenotype. *P T Peer-Rev J Formul Manag*. 2017 Sep;42(9):564-8.
 45. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J [Internet]*. 2018 May 10 [cited 2020 Mar 22];51(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6383600/>
 46. ICER, 2018. Provides Policy Recommendations for Biologic Treatments for Uncontrolled Asthma [Internet]. ICER. [cited 2020 Mar 22]. Available from: <https://icer-review.org/announcements/icer-provides-policy-recommendations-for-biologic-treatments-for-uncontrolled-asthma/>
 47. Informe de Posicionamiento Terapéutico de reslizumab (Cinqaero®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica grave no controlada. :7.
 48. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD*. 2005 Mar;2(1):75-9.
 49. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999 May;115(5):1265-70.
 50. Juniper EF, Svensson K, Mörk A-C, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*. 2005 May;99(5):553-8.
 51. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspiero J, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 May;143(5):1742-1751.e7.
 52. Kim HL, Leigh R, Becker A. Omalizumab: Practical considerations regarding the risk of anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec 3;6(1):32.
 53. Kotsimbos TC, Ernst P, Hamid QA. Interleukin-13 and interleukin-4 are coexpressed in atopic asthma. *Proc Assoc Am Physicians*. 1996 Sep;108(5):368-73.
 54. Kulkarni NS, Hollins F, Sutcliffe A, Saunders R, Shah S, Siddiqui S, et al. Eosinophil protein in airway macrophages: a novel biomarker of eosinophilic inflammation in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jul;126(1):61-69.e3.
 55. Kuo C-HS, Pavlidis S, Loza M, Baribaud F, Rowe A, Pandis I, et al. A Transcriptome-driven Analysis of Epithelial Brushings and Bronchial Biopsies to Define Asthma Phenotypes in U-BIOPRED. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Feb

- 15;195(4):443–55.
56. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*. 2015 Jan;16(1):45–56.
 57. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet Lond Engl*. 2000 Dec 23;356(9248):2144–8.
 58. Marks GB, Dunn SM, Woolcock AJ. A scale for the measurement of quality of life in adults with asthma. *J Clin Epidemiol*. 1992 May;45(5):461–72.
 59. Martinez-Moczygomba M, Huston DP. Biology of common beta receptor-signaling cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Oct;112(4):653–65; quiz 666.
 60. McFadden ER. A century of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Aug 1;170(3):215–21.
 61. McKenzie AN. Type-2 innate lymphoid cells in asthma and allergy. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11 Suppl 5:S263-70.
 62. Mindt BC, Fritz JH, Duerr CU. Group 2 Innate Lymphoid Cells in Pulmonary Immunity and Tissue Homeostasis. *Front Immunol*. 2018;9:840.
 63. Molofsky AB, Nussbaum JC, Liang H-E, Van Dyken SJ, Cheng LE, Mohapatra A, et al. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. *J Exp Med*. 2013 Mar 11;210(3):535–49.
 64. Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, Jarjour NN, Wenzel SE, Peters SP, Meyers DA, Bleecker ER, National Heart L and Blood Institute's Severe Asthma Research P. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1557-63 e5.
 65. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009 Mar 5;360(10):985–93.
 66. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman M and Investigators ZT. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376:2448-2458.
 67. Nakajima H, Sano H, Nishimura T, Yoshida S, Iwamoto I. Role of vascular cell adhesion molecule 1/very late activation antigen 4 and intercellular adhesion molecule 1/lymphocyte function-associated antigen 1 interactions in antigen-induced eosinophil and T cell recruitment into the tissue. *J Exp Med*. 1994 Apr 1;179(4):1145–54.
 68. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 13;(1):CD003559.
 69. O'Reilly R, Ullmann N, Irving S, Bossley CJ, Sonnappa S, Zhu J, et al. Increased airway smooth muscle in preschool wheezers who have asthma at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Apr;131(4):1024–32, 1032.e1-16.
 70. Oh CK, Geba GP, Molfino N. Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2010 Mar;19(115):46–54.
 71. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1198–207.
 72. Panettieri RA, Sjöbring U, Péterffy A, Wessman P, Bowen K, Piper E, et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med*. 2018;6(7):511–25.
 73. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet Lond Engl*. 2018 24;391(10122):783–800.
 74. Parulekar AD, Diamant Z and Hanania NA. Role of T2 inflammation biomarkers in severe asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22:59-68.
 75. 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 Lond Engl*. 2012 Aug 18;380(9842):651–9.
 76. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, de Blasio F, Vatrella A, Pelaia G. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis [Internet]*. 2018 Nov 7 [cited 2020 Mar 22];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6236630/>
 77. Perpifá M, de Diego A, Compte L, Belloch A, Pascual LM. Calidad de vida en el asma: validación del cuestionario AQLQ para su utilización en población española. *Arch Bronconeumol*. 1995 May 1;31(5):211–8.
 78. Peters MC, Wenzel SE. Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma. *The Lancet*. 2020 Feb 1;395(10221):371–83
 79. Piper E, Brightling C, Niven R, Oh C, Faggioni R, Poon K, She D, Kell C, May RD, Geba GP and Molfino NA. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J*. 2013;41:330-8.
 80. Plaza V, Bolívar I, Giner J, Llauger MA, López-Viña A, Quintano JA, et al. [Knowledge of and attitudes and adherence to the Spanish Guidelines for Asthma Management (GEMA) among Spanish health care professionals: the GEMA test Project]. *Arch Bronconeumol*. 2008 May;44(5):245–51.
 81. Prizment AE, Anderson KE, Visvanathan K, Folsom AR. Inverse association of eosinophil count with colorectal cancer incidence: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2011 Sep;20(9):1861–4.
 82. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018 28;378(26):2475–85.
 83. Rackemann FM. A working classification of asthma. *Am J Med*. 1947 Nov;3(5):601–6.
 84. Russell RJ, Chachi L, FitzGerald JM, Backer V, Olivenstein R, Titlestad IL, Ulrik CS, Harrison T, Singh D, Chaudhuri R, Leaker B, McGarvey L, Siddiqui S, Wang M, Braddock M, Nordenmark LH, Cohen D, Parikh H, Colice G, Brightling CE and investigators Ms. Effect of tralokinumab, an interleukin-13 neutralising monoclonal antibody, on eosinophilic airway inflammation in uncontrolled moderate-to-severe asthma (MESOS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6:499-510.
 85. Sanofi and Regeneron announce positive topline Phase 2 results for IL-33 antibody in asthma - MarketWatch [Internet].

[cited 2020 Mar 4]. Available from: <https://www.marketwatch.com/press-release/sanofi-and-regeneron-announce-positive-topline-phase-2-results-for-il-33-antibody-in-asthma-2019-06-21>

86. Sastre J, Dávila I. Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018 Jun;28(3):139–50.
87. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirol Carlton Vic*. 2006 Jan;11(1):54–61.
88. Stokes JR and Casale TB. Characterization of asthma endotypes: implications for therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117:121-5.
89. Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, Maselli R, Pelaia G. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Allergy*. 2014;7:123–30.
90. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 Jul 2;388(10039):31–44.
91. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, Pirozzi G, Sutherland ER, Evans RR, Joish VN, Eckert L, Graham NM, Stahl N, Yancopoulos GD, Louis-Tisserand M and Teper A. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388:31-44.
92. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, Wang L, Kirkesseli S, Rocklin R, Bock B, Hamilton J, Ming JE, Radin A, Stahl N, Yancopoulos GD, Graham N and Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368:2455-66.
93. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012 May;18(5):716–25.
94. Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, Barker CS, Yang YH, Donnelly S, et al. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Oct 2;104(40):15858–63.
95. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Sep 1;180(5):388–95.
96. Wu W, Bleeker E, Moore W, Busse WW, Castro M, Chung KF, et al. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 May;133(5):1280–8.

Probióticos, paraprobióticos y obesidad infantil

¹Ana Terrén, ^{1,2}Antonio M. G. de Diego, ^{1,2}Antonio G. García[¶], ¹Marcos Maroto[¶]

¹Instituto Fundación Teófilo Hernando. ²Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

Resumen

Los estudios epidemiológicos en niños y adolescentes revelan el enorme impacto socio-sanitario y económico de la obesidad infantil. Ello se explica sobre la base de la persistencia de la obesidad en el adulto y su mayor riesgo de padecer síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares. La secuenciación del microbioma intestinal humano, ha posibilitado la emergencia de nuevas estrategias profilácticas y terapéuticas basadas en la suplementación de productos alimentarios con determinadas subespecies bacterianas que colonizan fisiológicamente el intestino humano, bien con células vivas (probióticos) o inactivas (paraprobióticos). Estas estrategias se utilizan, cada vez con más frecuencia, para corregir las disbiosis intestinales que se producen en varias enfermedades pediátricas como las diarreas, infecciosas o no, la alergia a la proteína de la leche de vaca o la dermatitis atópica. Es interesante que los paraprobióticos conserven las propiedades funcionales de los probióticos: ejercen acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras y contribuyen al mantenimiento de la integridad de la mucosa gastrointestinal. La obesidad se ha asociado a una disbiosis intestinal, tanto en niños como en adultos. De ahí derivan las estrategias basadas en el uso de probióticos y paraprobióticos para su prevención o tratamiento. Debido a los hallazgos encontrados en recientes estudios, el paraprobiótico *Bifidobacterium animalis subsp. lactis CECT8145* resulta particularmente atractivo porque mejora varios parámetros relacionados con la obesidad y el síndrome metabólico a saber, aumento del gasto energético, reducción del tejido adiposo mesentérico, aumento de la sensibilidad tisular a la insulina y disminución del colesterol LDL/VLDL en sangre, tanto en modelos experimentales animales como en seres humanos obesos. Como conclusión, cabe destacar que existen varios preparados de fórmulas infantiles suplementadas con probióticos y solo uno suplementado con el más seguro paraprobiótico *Bifidobacterium animalis subsp. lactis CECT8145*. Estas formulaciones son el resultado del creciente interés por la utilización de estos productos alimentarios para mejorar la salud de los niños, incluida la prevención de la obesidad infantil.

Palabras clave

Obesidad infantil; disbiosis intestinal y obesidad; probióticos y obesidad; paraprobióticos y obesidad.

Summary

Epidemiological studies in infants and adolescents reveal the huge social, sanitary, and economical impact of pediatric obesity. This is based on the permanent obesity state in the adulthood and the higher risk of suffering metabolic syndrome and cardiovascular diseases. The sequencing of the human gut microbiome is giving rise to new prophylactic and therapeutic strategies based in the diet supplementation with colonic bacteria subspecies, using live cells (probiotics) or inactivated cells (paraprobiotics). These strategies are increasingly being used to restore the gut dysbiosis found in various pediatric diseases namely, diarrhea associated or not to infections, cow milk protein allergy, or atopic dermatitis. Of interest is the fact paraprobiotics keep the functional properties of probiotics, exerting anti-inflammatory and immunomodulatory activities, thereby contributing to maintain the integrity of the gut mucosa. Obesity has been associated to a gut dysbiosis both, in children and adults. This is the basis for the use of probiotics and paraprobiotics to prevent or to treat obesity. Based on safety concerns, the paraprobiotic *Bifidobacterium animalis subsp. lactis CIT18145* is particularly interesting as it improves various obesity-related parameters namely, increase of energetic expenditure, reduction of mesenteric adipose tissue, increase of tissue sensitivity to insulin and decrease of blood cholesterol LDL/VLDL, both in obese experimental animal models and obese humans. In conclusion, now there are various infant formula supplemented with probiotics, and a single infant formula supplemented with the safer paraprobiotic *Bifidobacterium animalis subsp. lactis CECT8145*, indicating the growing interest for the use of these food products to improve the infant health, including the prevention of pediatric obesity.

Key words

Pediatric obesity; gut dysbiosis and obesity; probiotics and obesity; paraprobiotics and obesity.

Conflict of interests

This article has been written in the frame of "Cátedra Nutrinfant UAM-Alter", Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain.

Conflicto de intereses

Este artículo se ha confeccionado en el marco de la Cátedra Nutrinfant UAM-Alter, Universidad Autónoma de Madrid.

Introducción

La obesidad infantil constituye un problema social y sanitario que requiere atención, tanto desde el punto de vista profiláctico como terapéutico. Un vasto análisis realizado en nada menos que 128,9 millones de niños, adolescentes y adultos revela el enorme impacto sociosanitario de la obesidad a nivel mundial (NCD-RisC, 2017). Un ejemplo que lo ilustra se relaciona con el mayor riesgo de padecer el síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares (Kohut y col., 2019; Oluwagbemigun y col. 2019). Los adipocitos de los individuos obesos liberan adipoquinas que reclutan macrófagos y dan lugar a un estado inflamatorio crónico. Las adipoquinas alteran el perfil lipídico que conduce a la arteriosclerosis, con disfunción endotelial, hipertensión y aumento de la resistencia a la insulina (Figura 1). Todo ello se acentúa cuando, como en el obeso, existe un exceso de tejido adiposo que da lugar a la disregulación de la producción o la secreción de adipoquinas; así se explicaría el mayor riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares en el sujeto obeso (Bastien y col., 2014; Jung y Choi, 2014; Juonala y col., 2011; Reilly y Kelly, 2011; Van Gaal y col., 2006).

Por otra parte, un estudio reciente revela que la obesidad infantil cursa con un prematuro estado inflama-

torio (Margineau y col., 2019). Es más, un estudio realizado en 689 niños y adolescentes (4-18 años de edad) demuestra la existencia de una asociación entre la evolución del índice de masa corporal (IMC), durante el desarrollo hasta la tardo-adolescencia, y la aparición de marcadores de riesgo cardio-metabólico durante el periodo de adolescencia tardía y el adulto (Oluwagbemigun y col., 2019). En otro estudio se analizaron los factores que afectaban la maduración del sistema óseo desde la infancia hasta la adolescencia; se encontró que la obesidad infantil era uno de ellos (Foley y col., 2009). Además, la obesidad infantil se asocia con una pobre adaptación psicosocial del niño que incluye su insatisfacción por el aspecto de su cuerpo, depresión, alteraciones en la ingesta alimentaria, conducta obsesiva con el control del peso, pobre relación social y, en general, una disminución de su calidad de vida (Güngör, 2014).

Una de las estrategias que están emergiendo con fuerza para tratar este problema socio-sanitario se relaciona con las fórmulas infantiles suplementadas con probióticos. Particularmente interesantes parecen las fórmulas con probióticos inactivados por calor, pues mantienen sus efectos funcionales y poseen menos riesgos en comparación con los probióticos vivos. Desarrollamos seguidamente este tema.

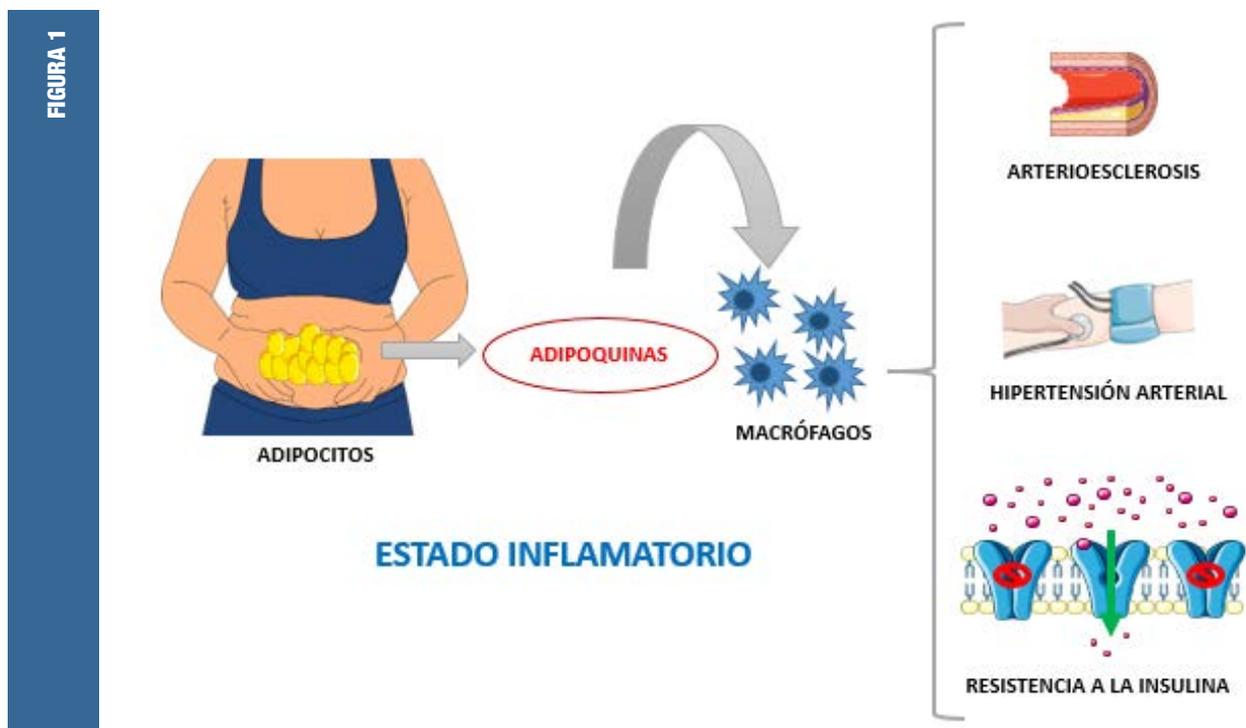


Figura 1. Estado inflamatorio crónico provocado por las adipoquinas liberadas por el tejido adiposo de sujetos obesos y sus consecuencias sobre la salud del individuo

Probióticos y salud

La FAO (del inglés, "Food and Agriculture Organization") y la OMS (Organización Mundial de la Salud) definen a los probióticos como microorganismos vivos no patógenos que cuando se administran en dosis adecuadas, ejercen efectos beneficiosos en el huésped. En la mayoría de los casos, los probióticos contienen cepas de las especies *Bifidobacterium* o *Lactobacillus* procedentes de la microbiota intestinal de sujetos sanos o de productos lácteos (Linares y col., 2017).

Entre los efectos más relevantes que los probióticos ejercen sobre la salud destacan el balance y la restauración de la microbiota intestinal, la protección frente a patógenos, la inmunomodulación y el mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial intestinal (Zyrek y col., 2007; Wang y col., 2004; Wang y col., 2006). Por ello, han demostrado ser una eficaz opción terapéutica sobre todo en las enfermedades gastrointestinales (diarrea asociada o no a antibióticos, infecciones agudas, síndrome de colon irritable, colitis ulcerosa, enterocolitis necrotizante, enfermedades funcionales gastrointestinales) aunque también han mostrado eficacia en patologías extraintestinales, caso de la encefalopatía hepática (Draper y col., 2017; Wilkins y Sequoia, 2017).

Los probióticos se administran como complementos alimentarios en diversos preparados como cápsulas y comprimidos, productos lácteos y yogures, así como en alimentos fortificados no lácteos tipo cereales, zumos, productos de soja, alimentos precocinados o fermentados e incluso en dispositivos médicos (Bermúdez-Brito y col., 2012; Pamer, 2016; Vijaya y col., 2015). Uno de los retos técnicos de los probióticos vehiculados en productos lácteos es la conservación de la viabilidad celular; ello es así porque el estrés por calor producido durante la preparación de las formulaciones lácteas produce una elevada mortalidad y la consiguiente inactivación de los microorganismos (Haffner y col., 2016).

El uso de probióticos, que no son más que cepas vivas de microorganismos, ha generado inquietud en torno a su seguridad. Tal ha sido el caso en neonatos (Boyle y col., 2006; Ohishi y col., 2010) y en pacientes vulnerables, tanto en adultos como en niños (Goldenberg y col., 2017), debido a la posibilidad de que las bacterias se trasloquen desde el intestino a la circulación sistémica. De ahí el creciente interés por el uso de probióticos inactivados.

Paraprobióticos y salud

Los paraprobióticos se definen como células microbianas no viables o inactivadas que, administradas en cantidades suficientes, confieren beneficios al huésped (Aguilar-Toalá y col., 2018; Wegh y col., 2019; Piqué y col., 2019). Los paraprobióticos ofrecen varias ventajas sobre microorganismos vivos: (1) transformación de los probióticos en ingredientes activos, facilitando así su dosificación; (2) evitan el reto de la colonización errática de bacterias vivas; (3) no poseen la dificultad técnica inherente al mantenimiento de microorganismos vivos en altas dosis, cuando se utilizan como complementos alimenticios; (4) ello facilita la liberación de los ingredientes activos en la localización intestinal deseada; (5) mejoran su estabilidad en la formulación del complemento alimenticio o del alimento fortificado; y (6) simplifican su producción industrial y el transporte.

Estos probióticos inactivados, también llamados paraprobióticos (Deshpande y col., 2018; Adams, 2010; Taverniti y Guglielmetti, 2011), conservan los efectos biológicos relevantes similares a los observados con microorganismos vivos en lo que concierne a la restauración de la homeostasia de la microbiota intestinal normal. Ello se debe al hecho de que tras su inactivación, las células no viables conservan los componentes bacterianos que ejercen efectos inmunomoduladores cruciales, así como efectos que antagonizan a otros microorganismos patógenos. Algunos componentes bacterianos responsables de esos efectos son los ácidos lipoteicoicos, péptidoglicanos o exopolisacáridos (Matsuguchi y col., 2003; Taverniti y Guglielmetti, 2011; Sarkar y Mandal, 2016; Castro-Bravo y col., 2018).

Para entender el mecanismo de acción de los paraprobióticos, es preciso recordar que la microbiota (en el colon con mucosa íntegra) se localiza en la capa mucosa más externa. En consecuencia, cabe asumir que los paraprobióticos ingeridos con los suplementos ejercerán sus efectos sobre los enterocitos localizados en capas más profundas de la barrera intestinal, mediante la liberación de productos bacterianos; estos productos pueden atravesar la capa mucosa y estimular las células epiteliales más directa y eficazmente que las propias células vivas de los probióticos (De Marco y col., 2018). Cabe concluir, por tanto, que en comparación con los probióticos, los paraprobióticos proporcionan células lisadas y componentes bacterianos que podrían reproducir más eficazmente in vivo las condiciones fisiológicas de la luz intestinal y la capa externa mucosa; ello facilitaría que los componentes relevantes alcanzaran las células eucariotas aumentando así la integridad de la mucosa intestinal (Figura 2).

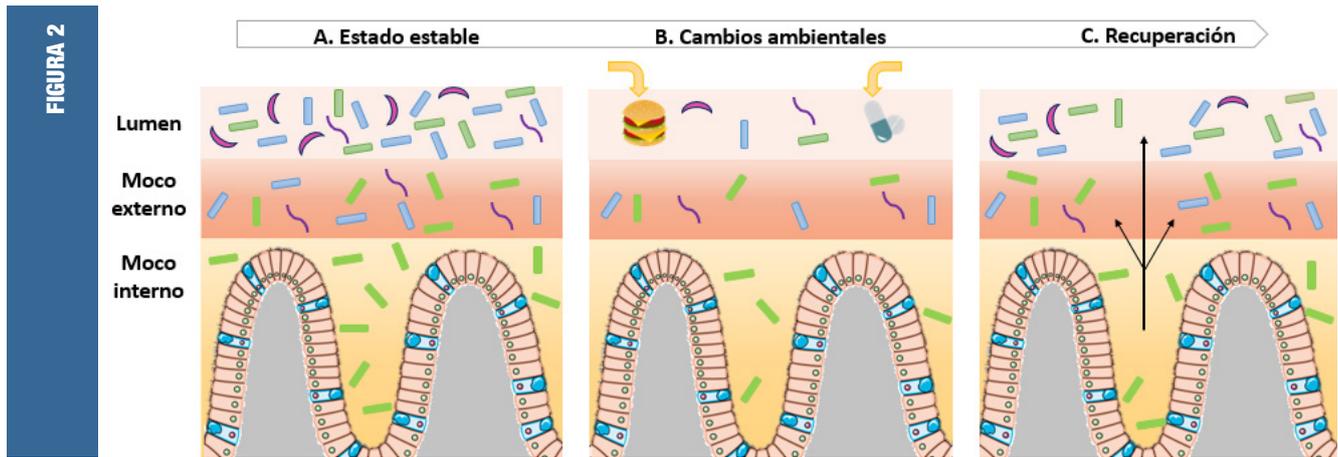


Figura 2. Localización de la microbiota intestinal. A. Con una microbiota intestinal estable un subconjunto de especies bacterianas (en verde) puede atravesar la capa interna de moco y poblar las criptas de las vellosidades intestinales. B. Ante cambios medioambientales, por ejemplo, cambios dietéticos o el consumo de antibióticos, se producen alteraciones microbianas a nivel del lumen y mucosa, aunque esta última se mantiene más estable protegiendo a las especies bacterianas que habitan en ella. C. Cuando la situación vuelve a la normalidad, las bacterias de las criptas sirven para repoblar la microbiota intestinal. (Adaptado de Piqué y cols., 2019).

TABLA 1	Seguridad	Efectos Fisiológicos	Ventajas galénicas y comerciales
	Sin traslocación bacteriana desde lumen a sangre, sobre todo en personas vulnerables	Liberan moléculas activas que son capaces de atravesar las capas de moco, permitiendo una estimulación más directa de las células epiteliales	Más fáciles de estandarizar, transportar y almacenar
	No provocan resistencia a antibióticos	Producen más efectos beneficiosos y más complejos	No se degradan durante la preparación de fórmulas infantiles de leche
No interfieren en la colonización normal de la microbiota intestinal en neonatos			

Tabla 1. Ventajas de los paraprobióticos frente a los probióticos. (Adaptado de Piqué y cols. 2019).

Algunos componentes activos responsables de los efectos funcionales de los paraprobióticos son los exopolisacáridos (Liu y col., 2017), los ácidos teicoico y lipoteicoico (Kim y col., 2017), péptidoglicanos y metabolitos (De Marco y col., 2018). Estos compuestos ejercen efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, estimulando el sistema inmune innato (Adams, 2010), la inmunidad adquirida (Hirose y col., 2016) y mediante sus efectos beneficiosos sobre la integridad de la membrana mucosa intestinal (Bermúdez-Brito y col., 2012; Kim y col., 2017). Además, los paraprobióticos también son capaces de antagonizar a ciertos patógenos, compitiendo con ellos en la adhesión y la colonización (Kim y col., 2017; Liu y col., 2017). Las ventajas de los paraprobióticos frente a los probióticos se resumen en la tabla 1.

Obesidad y probióticos

La disbiosis del microbioma intestinal constituye un relevante factor patogénico común para el desarrollo de obesidad, de inflamación crónica y de enfermedades cardiometabólicas asociadas (Griffiths y col., 2004; Turnbaugh y col., 2006; Turnbaugh y col., 2009). La obesidad se relaciona particularmente con algunas especies dominantes de bacterias presentes en la microbiota intestinal, según lo atestiguan varios estudios preclínicos y clínicos. De ahí ha surgido la estrategia del uso de probióticos y paraprobióticos en la obesidad (Delzenne y col., 2011).

En lo que se refiere a los estudios básicos, cabe resaltar que los ratones obesos ob/ob poseen un 50% menos de *Bacteroidetes* y un aumento proporcional de *Firmicutes* (Ley y col., 2005). Por otra parte, en ratones alimentados con una dieta rica en

grasas hay una disminución de *Bifidobacterium* (B) 5pp. (Cani y col., 2007). En este modelo de ratón obeso se ha observado una disminución del peso cuando su dieta se suplementaba con *B. breve* B-3 (Kondo y col., 2010), *B. animalis strains* (Wang y col., 2015) o con *B. animalis subsp. lactis* 420 (Stenman y col., 2014). En el modelo de obesidad del gusano *Caenorhabditis elegans* (Asharafi y col., 2003; Jones y col., 2009; Martorell y col., 2012) se exploró una colección de bacterias aisladas de las heces de bebés saludables alimentados con lactancia natural; los autores de este estudio encontraron que el probiótico *B. animalis subsp. lactis* CECT8145 (BPL1) poseía gran eficacia para reducir el depósito de grasa en el nematodo, tanto si se administraba solo como con leche. Los autores de este estudio destacaron que el BPL1 era un probiótico adecuado para utilizarlo como suplemento dietético en formulaciones diseñadas para combatir la obesidad (Martorell y col., 2016). Finalmente, en un estudio realizado en ratas obesas Zucker, se encontró que el probiótico BPL1 administrado con leche desnatada en edades comprendidas entre 5 semanas y la semana 17 de edad, redujo la ganancia de peso y los marcadores de obesidad (López-Carreras y col., 2018)

Algunos estudios clínicos también demuestran que los sujetos obesos poseen una baja proporción *Bacteroidetes /Firmicutes*, en comparación con sujetos de peso normal; curiosamente, esta proporción aumenta cuando los obesos adelgazan como consecuencia de una dieta hipocalórica. Este elegante estudio clínico (Ley y col., 2006) constituye una demostración palpable acerca del impacto que sobre la patogénesis de la obesidad tiene la distorsión de la ecología microbiana enteral. Otros dos estudios clínicos también sugieren la existencia de una correlación inversa entre las concentraciones intestinales de *B. animalis* y el IMC (Million y col., 2012; Million y col., 2013). Además, cabe resaltar la eficacia del *B. animalis subsp. lactis* para reducir la inflamación sistémica, la hipercolesterolemia y la obesidad en pacientes con síndrome metabólico (Bernini y col., 2016; Stenman y col., 2016). En otro estudio adicional se ha observado que la inclusión en la dieta de suplementos a base de probióticos se relaciona con una menor incidencia de obesidad e hipertensión (Lau y col., 2019). Otro estudio clínico reciente utilizando *B. animalis subsp. lactis* CECT8141 (BPL1) como suplemento alimenticio, demuestra una mejoría de marcadores de obesidad en adultos con obesidad abdominal (Pedret y col., 2019). En esa dirección van otros estudios que llegan a conclusiones en el sentido de que los probióticos ayudan al manejo clínico de la obesidad del adulto (Dror y col., 2017; Ahmadi y col., 2017; Sánchez y col., 2017).

Obesidad y paraprobióticos

Hasta la fecha se han realizado un escaso número de estudios para establecer la relación entre paraprobióticos y obesidad. Un estudio preclínico realizado en ratas obesas alimentadas con un suplemento del paraprobiótico *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* CECT8145 inactivado por el calor (BPL1-IC), mejoró el síndrome metabólico en los aspectos siguientes: aumento del gasto energético, reducción del tejido adiposo mesentérico, aumento de la sensibilidad a la insulina y disminución de ácidos grasos libres y colesterol LDL/VLDL en sangre (Caimari y col., 2017). En el modelo *C. elegans* de obesidad, la alimentación con el paraprobiótico BPL1- también redujo la deposición de grasa (Martorell y col. 2016).

En un ensayo clínico que incluyó 135 participantes que tomaron el mismo paraprobiótico BPL1 (h-k Ba8145, en el artículo) durante 3 meses, se apreció una mejoría de los marcadores antropométricos de obesidad, particularmente en mujeres (Pedret y col., 2019).

Probióticos, paraprobióticos y obesidad infantil

Como se ha analizado en las secciones 4 y 5, la relación entre la obesidad en el adulto y el desequilibrio de la microbiota intestinal goza de un apoyo experimental relevante, tanto a nivel preclínico como clínico. Ello ha despejado el camino para el uso de probióticos y paraprobióticos para mejorar los parámetros antropométricos de la obesidad, los marcadores inflamatorios, los triglicéridos y colesterol sanguíneos, todo ello acompañado de un aumento de la sensibilidad tisular a la insulina; ello se traduce en la mejoría del cuadro clínico inherente al síndrome metabólico. Por otra parte, en la sección 1 introductora se documenta la estrecha relación existente entre obesidad infantil y obesidad del adulto, con rasgos fenotípicos y marcadores comunes. Sin embargo, los estudios fisiopatológicos son limitados en lo que concierne a la microbiota y el uso de probióticos y paraprobióticos con fines profilácticos o terapéuticos, en la obesidad que acontece en edades pediátricas.

En un estudio observacional se estableció la existencia de una correlación positiva entre la composición de la microbiota intestinal y el IMC de niños de edades comprendidas entre 0 y 3 años (Vael y col., 2011). Esta correlación parece estar vinculada a los ácidos grasos de cadena corta producidos por especies bacterianas específicas de la microbiota intestinal (lactato, acetato, butirato...) que poseen efectos funcionales beneficiosos para el huésped, vía proteínas G (Samuel y col., 2008).

TABLA 2	Seguridad	Probiótico	Paraprobiótico
	Blemil Plus Optimum 1	<i>Bifidobacterium infantis</i> IM1	-
	Nan Supreme 1	<i>Lactobacillus reuteri</i>	-
	Novalac Premium Plus 1	<i>Bifidobacterium lactis</i>	-
	Damira Natur 1	<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	-
	Nidina Premium 1	<i>Bifidobacterias</i>	-
	Almirón Prosyneo	<i>Bifidobacterium breve</i>	-
	Nutribén Innova 1	-	<i>Bifidobacterium lactis</i> (BPL1)

Tabla 2. Fórmulas infantiles suplementadas con probióticos o paraprobióticos comercializadas en España.

En algunas enfermedades pediátricas se están utilizando paraprobióticos preparados de varias cepas de la microbiota intestinal, por ejemplo, *L. Paracasei*, *Lactofidus*, *B. breve*, *L. helveticus*, *S. thermophilus*, *L. rhamnosus*, *L. pentosus*, o *L. acidophilus*. Estos paraprobióticos generalmente inactivados por calor, o los probióticos a base de células vivas, se vehiculan en formulaciones de leches u otros preparados dietéticos infantiles. Se utilizan, entre otras indicaciones, en la alergia a la proteína de la leche de vaca, diarrea o eczema atópico, según se describe en dos excelentes, extensas y recientes revisiones sobre paraprobióticos (Piqué y col., 2019; Wegh y col., 2019).

Las formulaciones de leches infantiles con suplementos de probióticos o paraprobióticos, disponibles en España, aparecen en la tabla 2. Obsérvese que la única formulación con suplemento de probiótico inactivo es la leche INNOVA.

Conclusiones

Del análisis bibliográfico realizado aquí, cabe extraer las siguientes conclusiones:

1. La obesidad tiene hoy un impacto sociosanitario y económico abrumador.
2. El niño obeso tiene un alto riesgo de continuar siéndolo en la edad adulta, con el consiguiente mayor riesgo cardiovascular.
3. Se ha demostrado que existe una correlación positiva entre obesidad y disbiosis intestinal, tanto en el niño como en el adulto.
4. Los probióticos vivos y los probióticos inactivos por calor (paraprobióticos), administrados como complementos de la dieta, mejoran los parámetros antropométricos y los marcadores de la inflamación en la obesidad, tanto en modelos animales como en humanos.
5. Las formulaciones de leches infantiles disponibles en España que contienen en su fórmula probióticos o paraprobióticos, son potencialmente útiles para la prevención y el tratamiento de la obesidad infantil; los ensayos clínicos en vías de realización revelarán el grado de utilidad de las mismas.
6. Los paraprobióticos con células inactivas conservan las propiedades funcionales de los probióticos con células vivas; son más seguros y fáciles de manejar desde el punto de vista de su manufactura y estabilidad tras la preparación con calor de las fórmulas infantiles.

Bibliografía

1. Adams CA. The probiotic paradox: live and dead cells are biological response modifiers. *Nutr Res Rev.* 2010;23:37-46.
2. Aguilar-Toalá, J; García-Varela, R; García, H; Mata-Haro, V; González-Córdova, A; Vallejo-Córdoba, B; Hernández-Mendoza, A. Postbiotics: An evolving term with the functional foods field. *Trends Food Sci. Technol.* 2018, 25,105-114.
3. Ahmadi S, Jamilian M, Karamali M, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Asemi Z. Probiotic supplementation and the effects on weight loss, glycaemia and lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hum Fertil (Camb).* 2017 c;20:254-261.
4. Asharafi K, Chang FY, Watts JL, Fraser AG, Kamath RS, Ahringer J, Runkun G. Genome-wide RNAi analysis of *Caenorhabditis elegans* fat regulatory genes. *Nature* 2003; 421: 268-272.
5. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56:369-381.
6. Bermúdez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012;61:160-174
7. Bernini LJ, Simão ANC, Alfieri DF, Lozovoy MAB, Mari NL, de Souza CH, Dichi I, Costa GN. Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: A randomized trial. Effects of probiotics on metabolic syndrome. *Nutrition.* 2016;32:716-719.
8. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1256-1264.
9. Caimari A, del Bas JM, Boqué N, Crescenti A, Puiggros F, Chenoll E, Martorell P, Ramón D, Genovés S, Arola L. Heat killed *Bifidobacterium animalis* subs. *Lactis* CECT8145 increases lean mass and ameliorates metabolic syndrome in cafeteria-fed obese rat. *J Funct Foods,* 2017; 38: 251-263.
10. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, Gibson GR, Delzenne NM. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia.* 2007;50:2374-2383.
11. Castro-Bravo N, Wells JM, Margolles A, Ruas-Madiedo P. Interactions of surface exopolysaccharides from *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* Within the intestinal environment. *Front Microbiol.* 2018;9:2426.
12. De Marco S, Sichert M, Muradyan D, Piccioni M, Traina G, Pagiotti R, Pietrella D. Probiotic cell-free supernatants exhibited anti-inflammatory and antioxidant activity on human gut epithelial cells and macrophages stimulated with LPS. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018:1756308.
13. Delzenne NM, Neyrinck AM, Bäckhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:639-646.
14. Deshpande Ga, Athalye-Jape G, Patole S. Para-probiotics for preterm neonates. *Nutrients* 2018; 10 (7). Pii: e871.
15. Draper K, Ley C, Parsonnet J. Probiotic guidelines and physician practice: a cross-sectional survey and overview of the literature. *Benef Microbes.* 2017;8:507-519.
16. Dror T, Dickstein Y, Dubourg G3, Paul M. Microbiota manipulation for weight change. *Microb Pathog.* 2017;106:146-161.
17. Foley S, Quinn S, Jones G. Tracking of bone mass from childhood to adolescence and factors that predict deviation from tracking. *Bone.* 2009;44:752-757.
18. Goldenberg JZ1, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, Johnston BC. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Dec 19;12:CD006095.
19. Griffiths EA, Duffy LC, Schnbacher FL, Qiao H, Dryja D, Leavens A, Rossman J, Rich G, Dirienzo D, Ogra PL. A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome. *Digest Dis Sci* 2004; 49: 579-589.
20. Güngör NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014 ;6:129-143.
21. Haffner F, B Diab, R., & Pasc A. (2016). Encapsulation of probiotics: Insights into academic and industrial approaches. *Aims Materials Science,* 2016;3: 114-136.
22. Hirose Y, Murosaki S, Yamamoto Y, Yoshikai Y, Tsuru T. Daily intake of heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 augments acquired immunity in healthy adults. *J Nutr.* 2006;136:3069-3073.
23. Jones KT, Ashrafi K. *Caenorhabditis elegans* as an emerging model for studying the basic biology of obesity. *Dis Models Amp Mech.* 2009; 2: 224-229.
24. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2014;15:6184-6223.
25. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, Srinivasan SR, Daniels SR, Davis PH, Chen W, Sun C, Cheung M, Viikari JS, Dwyer T, Raitakari OT. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med.* 2011;365:1876-1885.

27. Kim KW, Kang SS, Woo SJ, Park OJ, Ahn KB, Song KD, Lee HK, Yun CH2, Han SH.. Lipoteichoic acid of probiotic *Lactobacillus plantarum* attenuates poly I:C-induced IL-8 production in porcine intestinal epithelial cells. *Front microbiol.* 2017;8:1827.
28. Kohut T, Robbins J, Panganiban J. Update on childhood/adolescent obesity and its sequela. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31:645-653.
29. Kondo S, Xiao JZ, Satoh T, Odamaki T, Takahashi S, Sugahara H, Yaeshima T, Iwatsuki K, Kamei A, Abe K. Antiobesity effects of *Bifidobacterium breve* strain B-3 supplementation in a mouse model with high-fat diet-induced obesity. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2010;74:1656-1661.
30. Lau E, Neves JS, Ferreira-Magalhães M, Carvalho D, Freitas P. Probiotic ingestion, obesity, and metabolic-related disorders: results from NHA-NES, 1999-2014. *Nutrients.* 2019;11. pii: E1482.
31. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:11070-11075.
32. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444:1022-1023.
33. Linares DM, Gómez C, Renes E, Fresno JM, Tornadijo ME, Ross RP, Stanton C. Lactic acid bacteria and Bifidobacteria with potential to design natural biofunctional health-promoting dairy foods. *Front Microbiol.* 2017;8:846.
34. Liu Z, Zhang Z, Qiu L, Zhang F, Xu X, Wei H, Tao X. Characterization and bioactivities of the exopolysaccharide from a probiotic strain of *Lactobacillus plantarum* WLPL04. *J Dairy Sci.* 2017;100:6895-6905.
35. López-Carreras N, Martorell P, Chenoll E, Genovés S, Ramón D, Aleixandre A. Anti-obesity properties of the strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT8145 in Zucker fatty rats. *Benef Microbes.* 2018; 4:629-641.
36. Margineau CO, Meliğ LE, Ghiga DV, Margineau MO. Early inflammatory status related to pediatric obesity. *Front Pediatr.* 2019;7:241.
37. Martorell P, Llopis S, González N, Montón F, Ortiz P, Genovés S, Ramón D. *Caenorhabditis elegans* as a model to study the effectiveness and metabolic targets of dietary supplements used for obesity treatment: the specific case of a conjugated linoleic acid mixture (tonalin). *J Agric Food Chem* 2012; 60: 11071-11079.
38. Martorell P, Llopis S, González N, Chenoll E, López-Carreras N, Aleixandre A, Chen Y, Karoly ED, Ramón D, Genovés S. Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT8145 reduces fat content and modulates lipid metabolism and antioxidant response in *Caenorhabditis elegans*. *J Agric Food Chem.* 2016; 64: 3462-3472
39. Matsuguchi T, Takagi A, Matsuzaki T, Nagaoka M, Ishikawa K, Yokokura T, Yoshikai Y. Lipoteichoic acids from *Lactobacillus* strains elicit strong tumor necrosis factor alpha-inducing activities in macrophages through Toll-like receptor 2. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003;10:259-266.
40. Million M, Maraninchi M, Henry M, Armougon F, Richet H, Carrieri P, ... Raoult D. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *Int J Obes* 2012; 36:817-825.
41. Million M, Angelakis E, Maraninchi M, Henry M, Giorgi R, Valero R... Raoult D. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter Smithii* and *Escherichia coli*. *Int J Obes* 2013; 37: 1460-1466.
42. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390:2627-2642.
43. Ohishi A, Takahashi S, Ito Y, Ohishi Y, Tsukamoto K, Nanba Y, Ito N, Kakiuchi S, Saitoh A, Morotomi M, Nakamura T. *Bifidobacterium* septicemia associated with postoperative probiotic therapy in a neonate with omphalocele. *J Pediatr.* 2010;156:679-681.
44. Oluwagbemigun K, Buyken AE, Alexy U, Schmid M, Herder C, Nöthlings U. Developmental trajectories of body mass index from childhood into late adolescence and subsequent late adolescence-young adulthood cardiometabolic risk markers. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:9
45. Pamer EG. Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. *Science.* 2016;352:535-538.
46. Pedret A, Valls RM, Calderón-Pérez L, Llauredó E, Companys J, Pla-Pagà L, Moragas A, Martín-Luján F, Ortega Y, Giralt M, Caimari A, Chenoll E, Genovés S, Martorell P, Codoñer FM, Ramón D, Arola L, Solà R. Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond).* 2019;43:1863-1868.
47. Piqué N, Berlanga Miñana-Galbis D. Health benefits of heat-killed (Tyndallized) probiotics: an overview. *Int J Mol Sci.* 2019; 20,2534.
48. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2011;35:891-898.
49. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, Hammer RE, Williams

- SC, Crowley J, Yanagisawa M, Gordon JI. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:16767-16772.
51. Sánchez M, Darimont C, Panahi S, Drapeau V, Murette A, Taylor VH, Doré J, Tremblay A. Effects of a diet-based weight-reducing program with probiotic supplementation on satiety efficiency, eating behaviour traits, and psychosocial behaviours in obese individuals. *Nutrients*. 2017 Mar 15;9(3). pii: E284.
 52. Sarkar A, Mandal S. Bifidobacteria-Insight into clinical outcomes and mechanisms of its probiotic action. *Microbiol Res.*;192:159-171.
 53. Stenman LK, Lehtinen MJ, Meland N, Christensen JE, Yeung N, Saarinen MT, Courtney M, Burcelin R, Lähdeaho ML, Linros J, Apter D, Scheinin M, Kloster Smerud H, Rissanen A, Lahtinen S. Probiotic with or without fiber controls body fat mass, associated with serum zonulin, in overweight and obese adults-randomized controlled Trial. *EBioMedicine*. 2016 ;13:190-200.
 54. Stenman LK, Waget A, Garret C, Klopp P, Burcelin R, Lahtinen S. Potential probiotic *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* 420 prevents weight gain and glucose intolerance in diet-induced obese mice. *Benef Microbes*. 2014;5:437-445.
 55. Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr*. 2011;6:261-274.
 56. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated
 57. gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444:1027-1031.
 58. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457:480-484.
 59. Vael C, Verhulst SL, Nelen V, Goossens H, Desager KN. Intestinal microflora and body mass index during the first three years of life: an observational study. *Gut Pathog*. 2011;3:8.
 60. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444:875-880.
 61. Vijaya Kumar B, Vijayendra SVN, Reddy OVS. Trends in dairy and non-dairy probiotic products - a review. *J Food Sci Technol*. 2015;52:6112-6124.
 62. Wang X, Feng J, Yu C, Shen QW, Wang Y. Alterations in oral [1-(14)C] 18:1n-9 distribution in lean wild-type and genetically obese (ob/ob) mice. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0122028
 63. Wang ZT, Yao YM, Xiao GX, Sheng ZY. Risk factors of development of gut-derived bacterial translocation in thermally injured rats. *World J Gastroenterol*. 2004;10:1619-1624.
 64. Wang Z, Xiao G, Yao Y, Guo S, Lu k, Sheng Z. The role of bifidobacteria in gut barrier function after termal injury in rats. *J Trauma*. 2006; 61:650-657.
 65. Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C. Postbiotics and their potential applications in early life nutrition and beyond. *Int J Mol Sci* 2019; 20, 4673.
 66. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for gastrointestinal conditions: a summary of the evidence. *Am Fam Physician*. 2017;96:170-178.
 67. Zyrek AA, Cichon C, Helms S, Enders C, Sonnenborn U, Schmidt MA. Molecular mechanisms
 68. underlying the probiotic effects of *Escherichia coli* Nissle 1917 involve ZO-2 and PKCzeta redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. *Cell Microbiol*. 2007;9:804-816.

Síntomas musculoesqueléticos asociados a inhibidores de aromatasa

¹Esther Martín Auriolles, ²José P. de la Cruz Cortés², ²José A. González Correa¹.

¹UGC La Roca, Distrito Sanitario Málaga Guadalhorce, Consejería de Salud y Familias. ²Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, IBIMA-Universidad de Málaga.

Presentación

Paciente de 50 años que acude a consulta refiriendo que desde hace tres meses presenta dolor e inflamación en la base del pulgar de la mano izquierda y últimamente tiene dificultad para mover la muñeca al intentar coger algún objeto o al cerrar el puño, junto a sensación de pinchazos a nivel de pulgar y muñeca, incluso estando en reposo, y que a veces le impide dormir. En las últimas semanas estos mismos síntomas están comenzado también en la muñeca derecha.

Entre sus antecedentes destaca haber padecido un carcinoma ductal infiltrante de mama con receptores hormonales positivos, del que fue intervenida hace cuatro años y tratada posteriormente con tamoxifeno tres años y con inhibidores de la aromatasa en el último año, al inicio con lezotrol (que se retiró por dolores musculares incapacitantes) y desde hace cuatro meses con exemestano. Sometida a histerectomía con doble anexectomía hace tres años.

La clínica es compatible con el diagnóstico de tendinitis de De Quervain, esta tendinitis, junto al síndrome del túnel carpiano y el dedo en martillo son consideradas patologías de sobreuso y son más frecuentes en mujeres. La tendinitis de De Quervain suele aparecer en personas que realizan diversos movimientos o reciben traumatismos repetitivos que producen compresión excesiva de los ligamentos laterales del primer metacarpiano, que afectan a la movilidad del pulgar. Es típica de personas que tienen a su cargo niños pequeños, también en deportistas que usan raquetas o palos y en aquellos trabajos que hacen movimientos repetitivos con la mano como carpinteros, cocineros, pianistas o por el uso excesivo del móvil.

Nuestra paciente es diestra, trabaja como abogada y no practica ningún deporte que implique el uso de raquetas o similar. La aparición de esta tendinitis podría estar en relación con el tratamiento con exemestano.

Discusión

Los inhibidores de la aromatasa de tercera generación (lezotrol, exemestano y anastrozol) se han convertido en el tratamiento de elección en el cáncer de mama con receptores hormonales positivos tanto temprano como avanzado en mujeres postmenopáusicas. En las mujeres postmenopáusicas, los estrógenos proceden principalmente de la acción de la enzima aromatasa que convierte los andrógenos (principalmente androstenediona y testosterona) en estrona y estradiol. La supresión de la biosíntesis de estrógenos en los tejidos periféricos y en el propio tejido neoplásico puede conseguirse por tanto mediante una inhibición específica de la aromatasa.

Varios ensayos demuestran un aumento de supervivencia libre de enfermedad, así como un perfil de tolerancia más favorable que tamoxifeno, con menor incidencia de tromboembolismo y cáncer de endometrio. Si bien, los efectos indeseables a nivel musculoesquelético son muy frecuentes, apareciendo entre un 35-50% de las pacientes. Además de las artalgias, se incluyen otras entidades como síndrome del túnel carpiano, parestesias y rigidez articular.

Las articulaciones afectadas con más frecuencia son manos y muñecas, rodillas, cuello, hombros, pies y espalda. La fatiga, los trastornos del sueño, la disfunción sexual y la depresión se asocian a los síntomas musculoesqueléticos, y con frecuencia producen un impacto negativo sobre la calidad de vida, haciendo que, según algunos estudios, una de cada cuatro mujeres abandone el tratamiento.

En cuanto a la etiología de estas patologías en pacientes sometidas a tratamiento con inhibidores de la aromatasa, sigue siendo desconocida.

Entre los mecanismos implicados podríamos destacar:

- Como decíamos, la privación de estrógenos se considera un factor clave en el proceso patológico, aunque el mecanismo exacto sigue sin estar claro. El uso previo de la terapia de reemplazo hormonal, la transición menopáusica reciente, la obesidad, el bajo índice de masa corporal y la quimioterapia previa han demostrado ser factores de riesgo para los síntomas musculoesqueléticos asociados a inhibidores de aromatasa.
- Varios estudios han establecido un papel analgésico y modulador del dolor del estrógeno a través de un efecto directo sobre las fibras opioides del dolor en el sistema nervioso central. Asimismo, se ha sugerido un efecto protector del estrógeno en la artritis y en las citocinas proinflamatorias.
- La interferencia de los inhibidores de aromatasa en el eje de la hormona de crecimiento / insulina, como el factor de crecimiento I (GH / IGF-I), puede presentarse con una variedad de manifestaciones reumáticas asociadas en el sistema musculoesquelético, incluyendo movilidad articular limitada, dedo en gatillo, y síndrome del túnel del carpo.

Bibliografía

1. Din OS, David Dodwell D, Wakefield RJ, Coleman RE . Aromatase inhibitor-induced ar-thralgia in early breast cancer: what do we know and how can we find out more? *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 525–538.
2. Lintermans A, Neven P. Pharmacology of arthralgia with estrogen deprivation. *Steroids* 2011;76: 781–785.
3. Lønning PE, Eikesdal HE. Aromatase inhibition 2013: clinical state of the art and questions that remain to be solved. *Endocrine-Related Cancer* 2013; 20: R183–R201.
4. Po-Chuan S, Ping-Hui W, Po-Ting W, Kuo-Chen W, Jeng-Long H, I-Ming J. Estrogen Receptor- Expression in De Quervain's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16: 26452–26462.
5. Sheng JY, Blackford AL, Bardia A, Venkat R, Rosson G, Giles J. Prospective evaluation of finger two-point discrimination and carpal tunnel syndrome among women with breast cancer receiving adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Breast Cancer Research and Treatment* 2019; 176:617–624.

Paradigmas

por **Francisco Sala Merchán**

Hace unas semanas, cuando el mundo todavía no (nos) había cambiado, el Profesor Zabala que este año está de sabático en mi Instituto, hablándome de su tema favorito, las tubulinas, comentaba la profusión del uso del término paradigma. Los ejemplos son numerosos y se pueden encontrar en casi todos los campos científicos.

Dar “ejemplos paradigmáticos” es redundante pues la RAE dice que paradigma ya es un ejemplo

Valgan unos pocos ejemplos: “El nuevo **paradigma** de autoensamblaje de los microtúbulos...”, “Los nuevos agonistas opioides sensibles al pH que se activan selectivamente en el sitio de la inflamación y el dolor, constituyen un nuevo **paradigma**...”, “El descubrimiento de varios receptores de membrana que siguen actuando tras su internización supone un cambio de **paradigma**...”, “Usamos un **paradigma** experimental que puede servir para estudiar los mecanismos de la epilepsia...”.

Si uno acude al diccionario de la RAE, se encuentra con que, al margen de algunos usos específicos en lingüística, paradigma significa:

1. Ejemplo o ejemplar.
2. Teoría o conjunto de teorías cuyo núcleo central se acepta sin cuestionar y que suministra la base y modelo para resolver problemas y avanzar en el conocimiento. *El paradigma newtoniano.*

La primera acepción es la más común y la empleamos todos con cierta frecuencia. Así decimos que “el estafilococo dorado

resistente a los antibióticos es un **paradigma** de capacidad adaptativa...”, y nos referimos a que es quizás el ejemplo más representativo de bacteria capaz de sobrevivir a la acción de prácticamente todos los antibióticos disponibles. A veces incluso caemos en redundancia, para dar más énfasis, y hablamos de “ejemplos paradigmáticos” ...

Por otra parte, la segunda acepción es la empleada por Khun en su fundamental “La estructura de las revoluciones científicas” (1), a su vez un auténtico paradigma en la epistemología contemporánea.

Nos damos cuenta rápidamente de que ninguna de las dos acepciones encaja del todo con el supuesto significado que se le puede atribuir al término paradigma en las frases del primer párrafo. Y creer que quizás estemos ante una traducción demasiado literal del término inglés *paradigm* (al fin y al cabo, ambos términos comparten origen en el griego), tampoco nos aclara el asunto, ya que los significados en inglés son exactamente los mismos que en español (2).

Parece que en todos los casos anteriores se están proponiendo nuevas hipótesis, métodos o sistemas para “resolver problemas

Usamos un paradigma experimental” puede mejor formularse como “usamos un diseño/ modelo/ método

y avanzar en el conocimiento”, pero de ningún modo se refieren a “teorías que se aceptan sin cuestionar”, más bien al contrario, porque precisamente se proponen para su discusión y evaluación. Por lo tanto, quizás deberíamos sustituir el término ‘paradigma’ por otros no tan rimbombantes, menos pretenciosos, más humildes, pero también más acordes con lo que se quiere expresar. Ahí van algunas alternativas: “La nueva **hipótesis** de autoensamblaje de los microtúbulos...”, “Los nuevos agonistas opioides (...) constituyen un nuevo **sistema...**”, “El descubrimiento de varios receptores de membrana (...) supone un cambio de **modelo...**”, “Usamos un **diseño/ modelo/método** experimental que puede servir para estudiar los mecanismos de la epilepsia...”.

El mundo en que nos ha metido este coronavirus acentúa la importancia de la ciencia en nuestras vidas cotidianas; solo por esa parte, sea bienvenido. En la parte que incumbe a esta sección, la de las palabras, hagamos dos apuntes breves con lecturas divergentes. El malo es que nos estamos saturando con “evidencias” (datos) cuya interpretación precisamente no es tan evidente (véase artículo de esta sección en AFT **16**(3): 226). El bueno es que el uso de la palabra ‘paradigma’, referido a las hipótesis o modelos que se están usando para interpretar los datos, no se ha extendido (contagiado) mucho: prudentemente se está usando la expresión ‘modelo matemático’. En todo caso, cuídense; en todos los aspectos.

Bibliografía

1. Thomas S. Kuhn. La estructura de las revoluciones científicas (1962). Fondo de Cultura Económica.
2. Véase cualquier diccionario decente de lengua inglesa.

Del “Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM”

por **Antonio García García**

Don Teófilo Hernando, el adelantado de la farmacología española, decía que “hasta la palabra es un fármaco que puede contribuir a consolar e incluso curar al paciente”. ¡Qué razón tenía! Y si esa palabra reviste forma de poesía, tendrá incluso más impacto.

Hasta la palabra es un fármaco que puede contribuir a consolar e incluso curar al paciente, decía Don Teófilo Hernando

El Grupo de Poesía que coordino desde hace una década en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, está formado por una treintena de estudiantes de medicina que van y vienen. Algunos vinieron y se quedaron, incluso ahora que ya son residentes de alguna especialidad médica. En nuestras reuniones quincenales, los miembros del Grupo leemos las poesías que cada cual ha seleccionado y comentado. Luego, una vez aceptadas se van incorporando al manuscrito que adoptará su formato impreso en una serie de volúmenes (tres hasta el momento, y el cuarto que está en preparación) con el título de “Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM”. Con el apoyo del director de la Fundación Teófilo Hernando, don Arturo García de Diego, y de nuestro ex decano profesor Juan Antonio Vargas, hemos editado 2.000 ejemplares de cada uno de los tres volúmenes, que se han distribuido gratuitamente a todos los estudiantes de medicina de la UAM, a los profesores y a estudiantes de otros grados.

Tradicionalmente, JAMA y otras revistas médicas tienen una sección de poesía, más o menos directamente enfocada a la enfermedad, la empatía del médico con su paciente, el dolor o el sufrimiento de la persona acosada por una determinada patología. Quizás es hora de que abramos la puerta de la poesía a nuestra revista AFT. La nueva etapa que se inicia con la presidencia del profesor Valentín Ceña, su nueva Junta Directiva y el nuevo Consejo de Redacción de AFT, quizás sea propicia para esta apertura poética, que puede completar la ya clásica sección, también de humanidades, del “Fármaco y la palabra”. Naturalmente que la sección está abierta a las contribuciones poéticas de cualquier miembro de la SEF, tenga su poesía seleccionada enfoque médico o no.

Para hacer boca, me permito ofrecerles una primera poesía publicada en el Recetario Poético III, páginas 32 y 33, 2019. Se titula “La planta quinta”; la escribió Andrés Aberasturi y la comentó el médico del Hospital Puerta de Hierro, Arturo José Ramos:

LA PLANTA QUINTA**(Andrés ABERASTURI)**

LA PLANTA 5.^a
no es ningún paraíso
aunque la luz lechosa
artificial
tiña todo de blanco.

El blanco aquí,
en esta 5.^a planta,
es un color amenazante;
el blanco no es la paz
sino la guerra inútil
casi perdida de antemano,
la guerra desigual
de cada día
en esta 5.^a planta
entre la nada blanca
del ayer
y el incierto mañana.

Todo
aquí
es blanco:
los tubos,
los pañales,
el miedo,
los sudarios.
Porque la planta 5.^a
es un contrato en blanco con la muerte
que también es blanca
lo mismo que esa luz artificial
que, fríamente,
calienta unos cuerpos diminutos,
incuba vidas para un vivir incierto
y nunca se apaga.
Esas vidas inciertas
no conocen el tiempo,
no distinguen el día de la noche,
el ayer del mañana;
ignoran si aquello
sigue siendo el vientre de la madre
o es otra cosa parecida a la vida
pero que no es la vida exactamente.

La luz aquí
nunca se apaga, blanca.

La luz
llena siempre la nada.
Y el blanco no es la paz.

La soledad es blanca.

El miedo es blanco.

Blanco el silencio que vuela
sobre las grandes alas
blancas de la muerte.

DEFINITIVAMENTE
la planta 5.^a
no es el paraíso sino una estrecha franja,
una frontera blanca
que divide y separa:
a un lado está la vida
y en el otro la nada;
la vida que se esponja,
la vida que se agita y grita o calla.
Pero la vida aquí,
en esta 5.^a planta
no tiene dimensiones
ni colores.

En esta 5.^a planta
a un lado está la vida
-que es un hilo casi transparente-
y en el otro la nada
-ese filo que primero no es
y luego se llama muerte-.

La vida aquí
siempre está a punto de convertirse en nada.

El Dr. Arturo José Ramos, médico del Hospital Puerta de Hierro, hizo el siguiente comentario sobre esta poesía:

Andrés Aberasturi (Madrid, 1948) es periodista y escritor. Publicó el poemario “Un blanco deslumbramiento (Palabras para Cris)”, del que forma parte La planta quinta, dieciocho años después de que naciera su hijo Cris con parálisis cerebral. El libro recoge de forma estremecedora las vivencias del autor el tiempo que su hijo estuvo ingresado en la UVI Neonatal del Hospital Infantil “La Paz”. Tiene el mérito de haber estado 16 semanas como número uno, con 20.000 ejemplares vendidos, inaudito para un libro de poesía en el mercado español. La poesía de Andrés Aberasturi es sentimiento en estado puro. Andrés no escribe, transcribe y transpira lo que su ser siente y padece. La Quinta Planta es la primera de las cuatro partes que constituyen el poemario, en el que Aberasturi nos abre su corazón para volcar en un papel la amarga experiencia de haber engendrado un niño con parálisis cerebral. El propio poeta, responde a la pregunta, en un programa de televisión: “¿Qué es Cris en tu vida?: “La pasión, el amor, un dolor, una alegría... Un montón de antibióticos, un montón de caricias, un montón de noches sin dormir, un montón de sonrisas, un montón de tantas cosas y tan contradictorias”. Además de su riqueza poética y su catarata de imágenes, el libro debería ser de lectura y práctica obligatoria para todos los estudiantes de medicina y

residentes de Pediatría. Se inicia el libro con un desconcertante título que enfrenta el alumbramiento de un hijo –que debería ser un motivo siempre de alegría y esperanza - con el deslumbramiento que siente el autor, frente a las luces blancas de la planta de neonatología, por el nacimiento del suyo, y que ha estado en su retina durante dieciocho años cegando su vida, con rabia contenida, hasta su publicación. Nótese en la lectura cómo lo que es habitual para el profesional sanitario, el blanco, la asepsia, la luz siempre encendida, los pañales y hasta la muerte, resuenan de forma diferente en el corazón de un padre que ve a diario como otros padres pierden a sus hijos, y la vida y la muerte se confunden en “un hilo transparente”. Hay que leer todo el libro para entender en primera persona el sufrimiento, lo que sin duda es imprescindible para desarrollar nuestra profesión con empatía por el ser sufriente.

El libro de Aberasturi “Un blanco deslumbramiento” debería ser de lectura obligatoria para estudiantes de Medicina y residentes de Pediatría

la SEF informa

LA SEF INFORMA



Sociedad Española de Farmacología

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Depto. de Farmacología. Pabellón III, 1ª Planta
Facultad de Medicina. Universidad Complutense
de Madrid

Avda. Complutense, s/n

28040 - Madrid

Telf. +34 647 987 722

socesfar@socesfar.es

Socios Corporativos

· FARMAINDUSTRIA · ALMIRALL · AMGEN · ASTELLAS ·
BIOIBERICA · CHIESI · GRUPO FERRER · LILLY · FUNDACIÓN DR.
ESTEVE · MSD · LILLY · ROVI · SALVAT ·

La SEF informa

Durante este primer trimestre, la actividad de la Sociedad Española de Farmacología se ha centrado en la reorganización funcional de la sociedad, así como en la convocatoria de diversas ayudas, premios y en la convocatoria de las elecciones parciales a la Junta Directiva

Durante este primer trimestre del año, la actividad más importante de la Sociedad Española de Farmacología se ha centrado en la convocatoria de ayudas y premios, así como en preparar la convocatoria de elecciones parciales también se ha puesto en marcha. Las principales actuaciones llevadas a cabo comprenden:

Convocatorias de ayudas de la Sociedad.

Se ha publicado en la web e informado individualmente a través de un correo electrónico de la apertura del periodo de solicitud de las **Convocatoria de solicitud de ayudas para la financiación de cursos y reuniones en el ámbito de Farmacología 2020** que permanecerá abierta hasta el 15 de mayo de 2020.

Premio Joven Investigador.

Desde 1985, la SEF otorga un premio a los jóvenes investigadores socios de la misma. Durante el mes de febrero se publicó la Convocatoria del **XXXVI Premio Joven Investigador de la Sociedad Española de Farmacología**, que nuestra Sociedad concede a aquellos miembros menores de 35 años con mejor trayectoria científica. Las solicitudes deberán de enviarse por correo electrónico a la Secretaría de la SEF **antes del 31 de mayo de 2020**. En relación esta convocatoria, desde el año pasado la evaluación se realiza en base a baremos aprobados por la Junta Directiva, que son públicos y se pueden consultar en el apartado correspondiente de la página web.

Renovación de cargos de la Junta Directiva.

Por último, este año se debe renovar una parte de la Junta, (el tesorero y 3 vocales). Se ha ya enviado por correo electrónico la convocatoria de elecciones que incluirá la solicitud de candidaturas, que pueden ser individuales o cerradas. En este último caso, la candidatura deberá incluir los candidatos a cada uno de los cargos. Todos los socios que quieran optar a uno de los cargos renovables deberán enviar su candidatura. El **plazo para enviar las candidaturas finalizará el 6 de junio**. Las elecciones, como se ha venido haciendo durante los últimos años, se celebrarán durante el congreso anual de la Sociedad, aunque podrán emitirse votos por correo según estipulan los estatutos de la SEF.

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. Depto. de Farmacología. Pabellón III, 1ª Planta. Facultad de Medicina, UCM. Avda. Complutense s/n, 28040 Madrid. (socesfar@socesfar.es)

Nuevas normas para los autores (actualizados en marzo de 2020)

Perfil y objetivos

La revista "Actualidad en Farmacología y Terapéutica" (AFT) se creó en 2002. Es el órgano portavoz de la Sociedad Española de Farmacología (SEF). Se edita conjuntamente por la SEF y por el Instituto Fundación Teófilo Hernando de la Universidad Autónoma de Madrid (IFTH). Se gestiona, edita y distribuye desde el IFTH, y sus costes de edición se cubren a partes iguales por la Fundación Española de Farmacología (FEF) y por la Fundación Teófilo Hernando.

AFT es una revista de formación continuada, dirigida a todos los profesionales sanitarios relacionados con el uso de medicamentos para prevenir y tratar las enfermedades humanas. Se trata, pues, de una revista de actualización farmacoterápica, cuyos rigurosos contenidos se elaboran a partir de fuentes bibliográficas internacionales de calidad contrastada. Se edita en lengua española y tiene como diana fundamental, pero no exclusiva, a los profesionales sanitarios de España y Latinoamérica. A partir de 2020, los artículos de farmacoterapia incorporan también un resumen en inglés.

Tipos de colaboraciones

La mayoría de los artículos que se publican en AFT se elaboran por los miembros de su Consejo de Redacción y sus colaboradores. Sin embargo, también se considerarán las colaboraciones que lleguen a la Redacción de forma espontánea. Las secciones de AFT y sus objetivos, son como sigue:

1. Editorial del presidente de la SEF (1.500 palabras). Incluye comentarios de la sociedad y sus actividades, u otros aspectos farmacoterápicos que considere oportuno destacar.
2. Editorial del director de AFT (1.500 palabras). Temas relacionados con el medicamento, la ciencia farmacológica, la educación continuada, y la cultura relacionada con los fármacos.
3. Editorial invitado (1.500 palabras). Comentario de personalidades relacionadas con el medicamento (Sanidad, Industria Farmacéutica, fundaciones, sociedades científicas).
4. Revisión de farmacoterapia (10.000 palabras, excluyendo tablas, figuras y bibliografía). Actualiza-

ción de un tema frontera relacionado con la I+D+i del medicamento, con un medicamento recientemente comercializado o con el tratamiento de una determinada enfermedad.

5. Casos farmacoterápicos (1.500 palabras). Comentario de casos clínicos reales con orientación farmacológico-terapéutica.
6. Cultura y fármacos. En esta sección se recogen artículos sobre aspectos culturales o históricos relacionados con un determinado fármaco o con un científico de renombre. También se comenta el uso inapropiado de anglicismos y términos relacionados con los fármacos, si como comentarios sobre novedades editoriales relacionadas con la farmacología y la terapéutica (textos, monografías). La sección de "Poesía y medicina" también incluida aquí.
7. La SEF informa. Esta sección incluye Noticias de la SEF, congresos, simposios, premios y otras actividades.

Redacción de las colaboraciones

Los tipos de colaboraciones son muy variados. Por ello, se describen aquí unas normas generales válidas para todas y, posteriormente, se describirán unas normas más específicas para los artículos de más extensión. Las normas de estilo general son las siguientes:

- 1ª Redacción en forma clara y concisa.
- 2º Utilizar solo los nombres genéricos de los fármacos, aceptados internacionalmente, en minúscula ("La adrenalina" y no "La Adrenalina").
- 3º Recurrir al artículo que precede al fármaco ("La adrenalina eleva la frecuencia cardiaca". Es incorrecto escribir "Adrenalina eleva la frecuencia cardiaca"; en este caso se hace una defectuosa traducción del inglés: "Adrenaline augments the cardiac frequency", en inglés no hay artículo, en español sí).
- 4ª Poner el título de cada artículo en letras mayúsculas.
- 5º Autores y filiación. Escribir nombre de cada autor, seguido de su apellido o apellidos, y el centro de trabajo de cada uno, debajo del título de cada colaboración.

Para los **artículos originales** de Revisiones de Farmacoterapia y otros artículos más extensos, se seguirán las normas siguientes (además de las anteriores):

- Los artículos monográficos sobre un fármaco tratarán todos los aspectos relacionados con el mismo: grupo farmacológico, estructura química, mecanismo de acción, farmacocinética, eficacia (sustentada en ensayos clínicos irreprochables), y efectos adversos e indicaciones.
- Los artículos con referencias al tratamiento de enfermedades concretas, harán énfasis en el tratamiento farmacológico, farmacocinético 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, y los ensayos clínicos que las sustenten.
- La extensión de los artículos será de 10.000 palabras y no más de 5 figuras o tablas.
- **Portada:** Contendrá el título del trabajo en letras mayúsculas, el nombre de cada autor seguido 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.
- **Resumen:** Se iniciará su redacción en hoja aparte y su extensión no será superior a las 200 palabras. Esta página debe ir al principio. El resumen se redactará en español e inglés.
- **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.
- **Bibliografía:** Se citará en el texto mediante el primer apellido y año de publicación (en paréntesis); por ejemplo, (Alonso et al., 1961). En la relación bibliográfica, que se ubicará al final del texto principal, las referencias aparecerán, por orden alfabético. Las citas bibliográficas deben seleccionarse escrupulosamente sin que la necesaria limitación (por razones de espacio) merme la calidad y el rigor científico de los trabajos.
- **Las referencias de artículos y revistas seguirán el estilo Vancouver e incluirán:** apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, publicación (con abreviaturas), año, volumen, primera y última página. Ejemplo:

Baron, EJ, Gates, JW. Primary plate identification of group A beta-hemolytic streptococci utilizing a two-disk technique. *J. Clin Microbiol*, 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, LD, Masten, JM. Análisis de los agentes antimicrobianos. En: Lennett, E. H, Spaulding, EH, 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 pulgadas).
- **Nota importante:** no pegar las imágenes en un documento de Word, puesto que reduce notablemente su calidad. Enviar siempre en los formatos anteriormente especificados.

Remisión de las colaboraciones

Los trabajos deben ser inéditos y no estar en fase de publicación, o haberse publicado, en ninguna otra revista. La carta y el Ms. debe enviarse por correo electrónico en la que se especifique que el trabajo es original y no se ha publicado en otra revista.

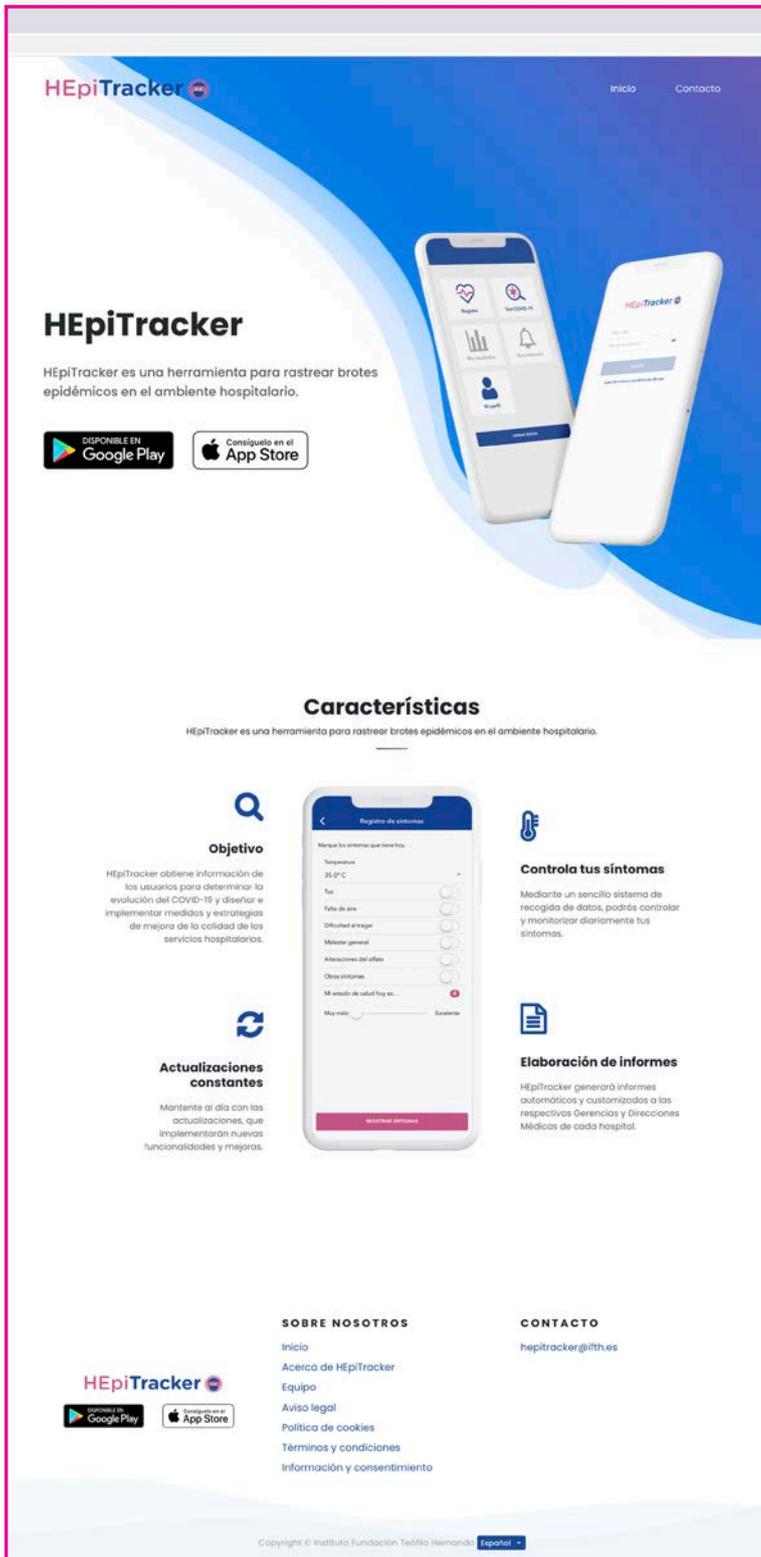
Redacción

Actualidad en Farmacología y Terapéutica
Instituto Fundación Teófilo Hernando
Parque Científico de Madrid
Campus de Cantoblanco, UAM, Madrid
c.e: maria.fagoaga@ifth.es

La secretaria del IFTH, doña María Fagoaga, acusará recibo de la colaboración y el Redactor Jefe prof. Luis Gandía, gestionará la evaluación del manuscrito y su eventual aceptación.

HEpiTracker

¿Trabajas en un hospital? Ponte en contacto con nosotros y **¡¡¡Descárgate HEpiTracker!!!**



HEpiTracker es una herramienta para **determinar la extensión de COVID19, controlar brotes epidémicos y planificar las actuaciones y respuestas por parte del sistema de salud**, a través de la gestión de la información de los trabajadores hospitalarios (sanitarios y no sanitarios) en relación con la afectación de la enfermedad.

Su finalidad es la de gestionar los datos de salud y de geolocalización, determinando la evolución de la enfermedad Covid19 entre los trabajadores, para la gestión en tiempo real por parte de informes automáticos y customizados a las respectivas Gerencias y Direcciones Médicas de cada hospital, investigación y estadística. Además, también es objetivo de HEpiTracker la realización de estudios en relación con el coronavirus y la elaboración de estadísticas de evolución de la enfermedad tanto cuantitativa como cualitativa.

Más información:

www.hepitracker.es

 **TEÓFILO HERNANDO**
I+D del Medicamento / Drug Discovery

ASELCIS 
consulting

La aplicación App HEpiTracker (en inglés Rastreador de Epidemias en el Hospital) ha sido desarrollada en el marco del estudio AMADIICH, o Estudio de monitorización activa y determinantes de infección incidente de COVID-19 en población hospitalaria, (por sus siglas en inglés Active Monitoring And Determinants of Incident Infection of COVID-19 in a Hospital population study). El estudio AMADIICH ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario de la Princesa en reunión de su Comisión Permanente del 17-03-20 (acta COMISIÓN PERMANENTE CEIm 01/20, N° de Registro: 4061), que actúa como centro de referencia del resto de hospitales participantes

El Promotor del estudio es la Fundación Teófilo Hernando (FTH-UAM) y la App ha sido desarrollada por Aselcis Consulting, S.L.

XL

National Meeting of the Spanish Society of Pharmacology

Madrid, 8-10 october 2021

