

actualidad en
farmacología
y terapéutica

aft

VOL.18 Nº4
REVISTA
TRIMESTRAL

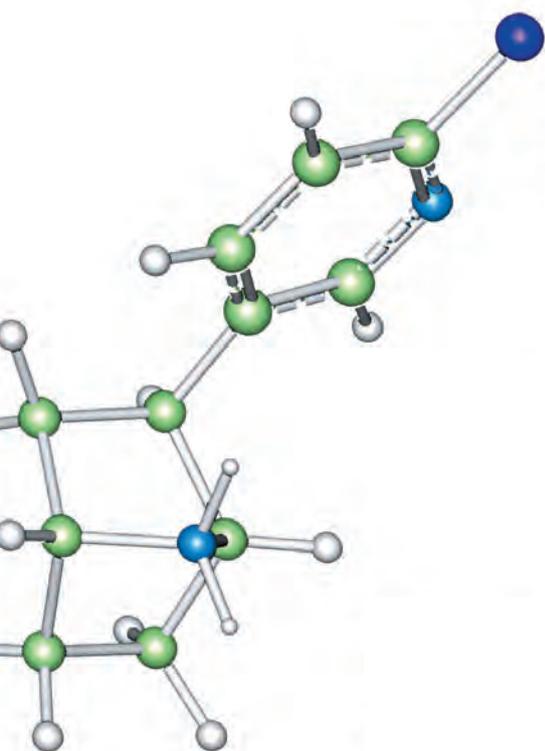
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Dolor y analgésicos



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

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

I F 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: socesfar@socesfar.com
<http://www.socesfar.com>

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

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

actualidad en farmacología y terapéutica

CONSEJO DE REDACCIÓN

DIRECTOR

Antonio García García
Universidad Autónoma de Madrid
c.e. ag@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

Jorge Fuentealba Arcos
Universidad de Concepción, Chile
c.e. jorgefuentealba@udec.cl

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

Secretaría:

Mercè Pallàs Lliberia

Vocales:

José Manuel Brea Floriani
Andrés Fernández García
Rosario Jiménez Moleón
Antonio Rodríguez Artalejo

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

Secretaría:

Mercè Pallàs Lliberia

Tesorero:

Juan Manuel Duarte Pérez

Vocales:

Catalina Alarcón de la Lastra
Jorge Beleta Supervia
Eva Delpón Mosquera
Joaquín Mateos Chacón
Teresa Millán Rusillo

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 Inieta
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

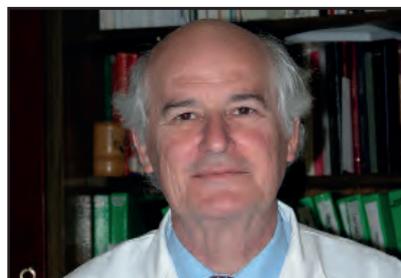
aft

VOL.18 Nº4
REVISTA
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA



209



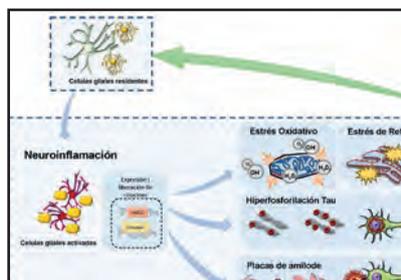
211



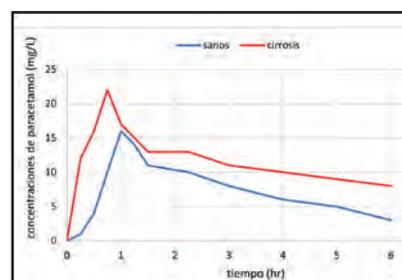
214



218



221



247

234. Dolor y analgésicos





Vol 18 N°4

Índice

Diciembre 2020

209. EDITORIAL DEL PRESIDENTE

La Farmacología que viene

211. EDITORIAL DEL DIRECTOR

Aducamumab y alzheimer: ¿nueva incertidumbre?

214. EDITORIAL INVITADO

214. ¿Hacia dónde va la inmunoterapia del cáncer?

218. Vaccines for COVID-19 may require a pharmacologic booster in elderly populations

221. INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

La epóxido hidrolasa soluble: una nueva diana terapéutica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer?

234. REVISIONES EN FARMACOTERAPIA

234. Dolor y analgésicos

247. El tratamiento del dolor en el paciente cirrótico

255. CULTURA Y FÁRMACOS

‘Concretalizando...’

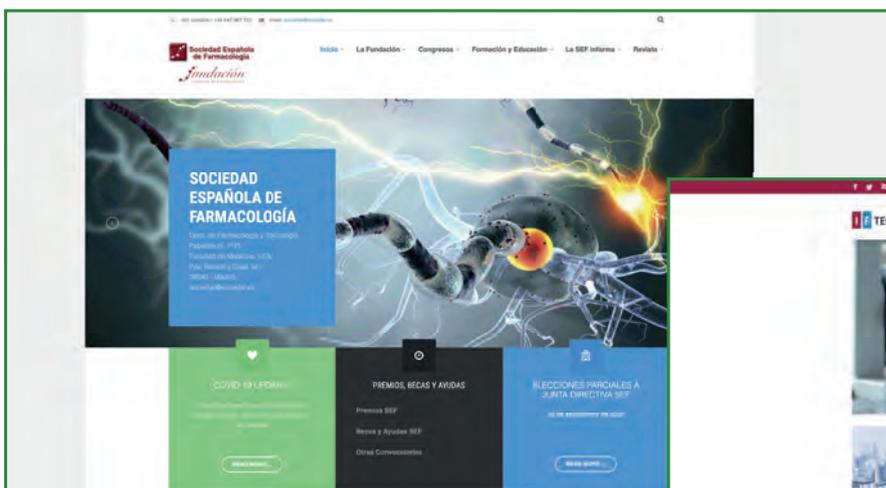
257. NUEVAS NORMAS PARA LOS AUTORES

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 Farmacología que viene

Los comienzos de un nuevo año son momentos apropiados para analizar lo ocurrido durante el año anterior y visualizar los distintos escenarios que se nos ofrecen, tanto en nuestra vida personal como profesional, con el objeto de planificar adecuadamente nuestras actividades. Dentro del campo de la Farmacología es importante reflexionar sobre las direcciones más probables que puede seguir el desarrollo de nuevas moléculas que aborden diversos problemas terapéuticos que aún no tienen una respuesta eficaz.

Durante los últimos años, hemos asistido al desarrollo y comercialización de medicamentos cuyos principios activos se basan en moléculas obtenidas a partir de investigación básica rompedora realizada en distintos campos durante el decenio precedente. De todos ellos, voy a centrarme en tres grupos que albergan promesas de poder cambiar los conceptos terapéuticos en algunos campos.

El primero de ellos es la terapia con RNA. Actualmente las vacunas frente a COVID basadas en RNA mensajero (mRNA) son una realidad que está recibiendo una gran atención científica y mediática. Las vacunas basadas en mRNA podrían cambiar radicalmente el método de generar vacunas y, de hecho, ya se está explorando la posibilidad de generar vacunas basadas en moléculas de mRNA que codifiquen antígenos de diversos gérmenes patógenos para inducir una respuesta inmune. No obstante, hay otro apartado de la terapia basada en RNA que me parece extraordinariamente innovador: la terapia basada en el uso de RNA de interferencia. La posibilidad de eliminar, utilizando bien oligonucleótidos antisentido o RNA de interferencia de pequeño tamaño (siRNA), una proteína que participe en la patogénesis de una enfermedad al inactivar de forma selectiva su mRNA con un elevado nivel de especificidad ha saltado de los laboratorios de investigación básica a los ensayos clínicos. Así, mipomersen que inactiva el mRNA que codifica la proteína Apolipoproteína B se ha utilizado con éxito

para tratar la hipercolesterolemia familiar reduciendo los niveles de LDL-colesterol incluso en pacientes en los que las dosis máximas toleradas de estatinas solo tenían un efecto terapéutico limitado. Otro ejemplo es inclisiran que inactiva el mRNA de la proproteína convertasa subtilina-kexina tipo 9, la cual regula negativamente los niveles hepáticos del receptor de LDL. En los ensayos clínicos ORION-10 y ORION-11 realizados en pacientes con hipercolesterolemia familiar, inclisiran redujo los niveles de LDL-colesterol en un 50%, un efecto que fue aditivo al obtenido con las concentraciones máximas toleradas de estatinas. Los resultados positivos con terapias basadas en RNA no se ciñen al campo de la hipercolesterolemia, sino que se extienden a otras áreas. Así, givosiran, un siRNA que es capaz de disminuir los niveles del enzima sintasa 1 del ácido δ -aminolevulinico que es el enzima responsable de los ataques de porfiria aguda intermitente redujo la frecuencia y la gravedad de dichos ataques. Otros dos fármacos, inotersén y patisirán, que han sido recientemente comercializados en España, inhiben la síntesis de transtiretina al inactivar su mRNA y han producido mejoría en la polineuropatía que sufren los pacientes afectados por amiloidosis familiar o hereditaria causada por transtiretina. Una muestra del interés que este nuevo abordaje terapéutico viene despertando en la industria farmacéutica es que actualmente hay más de 60 ensayos clínicos en marcha utilizando siRNA u oligonucleótidos antisentido en diversas patologías que van desde enfermedades

Es esperable que la terapia basada en RNA, CAR-T o CRISP-Cas9 abra nuevas vías terapéuticas en los próximos años

neurológicas a diversos tipos de cáncer lo que indica que, en los próximos años, es muy posible que el arsenal terapéutico frente a patologías que actualmente presentan una escasa respuesta terapéutica a los fármacos disponibles se incremente marcadamente, ya que la terapia basada en RNA puede permitir abordar dianas terapéutica para las que, actualmente, no existen fármacos que ofrezcan una relación efectividad/seguridad adecuadas.

El segundo gran grupo terapéutico que veremos eclosionar en los próximos años es el que está basado en la modificación genética *ex vivo* de células de pacientes. Dentro de este grupo se encuentra la tecnología CAR en linfocitos T (*Chimeric antigen receptor*; CAR-T). El concepto terapéutico es innovador: se modifican linfocitos T del propio paciente mediante la infección con un lentivirus para que expresen un antígeno quimérico que permita a las células del sistema inmune reconocer aquellas células patológicas que expresen el antígeno y destruirlas. Actualmente hay varios ensayos clínicos en marcha utilizando esta tecnología, aunque ya se han comercializado en España dos compuestos: Tisagenlecleucel indicado en leucemia linfoblástica aguda y en linfoma difuso de células grandes de tipo B y Axicabtagén ciloleucel indicado en linfomas de células B, tanto en el difuso de células grandes como en el mediastínico primario. Esta metodología presenta un gran potencial, ya que se podrían transfectar en linfocitos T del paciente antígenos quiméricos que hicieran que el sistema inmune reconociera marcadores de superficie específicos de células patológicas, por ejemplo, de células tumorales, ayudando a eliminarlas. Una amplia revisión sobre esta tecnología, realizada por Francisco Zaragoza y Lucinda Villaescusa ha sido publicada en esta revista (vol 18, pg. 92). Dentro del gran grupo de la modificación genética de células de pacientes se encuentra la posible aplicación terapéutica de la metodología CRISP-Cas9, acrónimo de las palabras inglesas *clustered regularly interspaced short palindromic repeats* asociada a la proteína Cas9 de *Streptococcus pyogenes*. Dicha tecnología consiste en la edición genética del DNA basada en el corte y reparación del mismo en determinadas secuencias predeterminadas utilizando un molde de RNA. Dicha reparación puede ir en dos direcciones: la posible inactivación de un gen o en la reparación de un defecto genético. Los estudios preclínicos en animales indican que esto es posible *in vivo*. La innovación y las posibles aplicaciones terapéuticas que tiene la tecnología CRIPS-Cas9 ha llevado

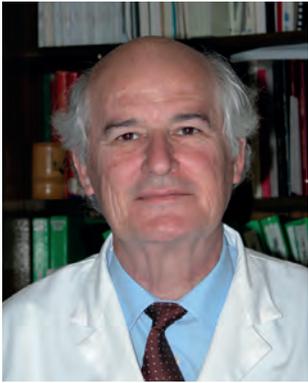
a la concesión del Premio Nobel de Química de 2020 a Emmanuelle Charpentier y Jennifer Douda.

El tercer gran grupo terapéutico que veremos desarrollarse, aún más, en los próximos años es el de los anticuerpos monoclonales. Este grupo terapéutico no es nuevo, pero el perfeccionamiento en las técnicas de producción de los mismos y la selectividad alcanzada sobre las proteínas dianas ha hecho que el número de ensayos clínicos utilizando como molécula terapéutica anticuerpos monoclonales se haya disparado en los últimos años. Los campos terapéuticos en los que se utilizan anticuerpos monoclonales abarcan prácticamente la totalidad de la terapéutica, siendo la hematología oncológica y la inmunoterapia dos de los más importantes en cuanto a número de compuestos utilizados. En cualquier caso, es presumible que el número de patologías en las que los anticuerpos monoclonales serán una opción terapéutica se incrementará marcadamente durante los próximos años.

No quiero terminar este editorial sin resaltar el papel determinante que ha tenido la investigación básica en el desarrollo de los compuestos terapéuticos mencionados anteriormente. El conocimiento de los mecanismos básicos de funcionamiento celular y de aquellos implicados en la génesis de diversas patologías ha sido la base para el desarrollo de dichos grupos terapéuticos innovadores. Por ejemplo, el sistema CRISP se describió inicialmente como un mecanismo de defensa de las bacterias frente a las infecciones por fagos y desde ese descubrimiento inicial, muy alejado de la terapéutica, se ha llegado al comienzo del estudio de sus posibles aplicaciones en el tratamiento de diversas patologías. Es importante resaltar el papel seminal que juega la investigación básica en el avance de la terapéutica especialmente en esta época donde, por parte de un amplio sector de gestores científicos, se considera que toda investigación debe tener una aplicabilidad más o menos inmediata para que sea relevante. La ciencia biomédica básica es la genera el cuerpo de conocimiento necesario para que, en una fase posterior, se puedan aplicar dichos resultados al desarrollo de elementos diagnósticos y/o terapéuticos que mejoren nuestro abordaje de las diversas patologías.

Valentín Ceña Callejo
valentin.cena@gmail.com

La ciencia biomédica básica es la que genera el cuerpo de conocimiento necesario para que, en una fase posterior, se puedan aplicar dichos resultados al desarrollo de elementos diagnósticos y/o terapéuticos



Antonio García García

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

Aducamumab y alzheimer: ¿nueva incertidumbre?

En la búsqueda de un fármaco neuroprotector capaz de mitigar la pérdida de neuronas, agudamente en el ictus o crónicamente en las enfermedades neurodegenerativas, se sigue la siguiente pauta: 1º, explorar su capacidad para proteger las neuronas en cultivos primarios, frente a distintos insultos (hipoxia, radicales libres, sobrecarga de calcio); 2º, si el resultado es positivo, se estudia si el fármaco en cuestión también ejerce esas acciones neuroprotectoras en modelos de animales de isquemia cerebral (por ejemplo la ligadura de la arteria cerebral media o los ratones transgénicos portadores de una mutación en un gen relacionada con una determinada enfermedad neurodegenerativa), 3º, si esta prueba de concepto *in vivo* es positiva, se realizan los preceptivos estudios preclínicos de seguridad y farmacocinética; y 4º, demostrados estos criterios, la agencia reguladora dará luz verde a los ensayos clínicos fases I, II y III.

La búsqueda de fármacos neuroprotectores para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y frenar su progresión ha sido un decepcionante fracaso durante las dos últimas décadas

En los años de 1990, los Laboratorios Janssen-Cilag habían obtenido datos positivos con el lubeluzol en las tres fases primeras del desarrollo. El doctor Marcel Borgers, que por entonces coordinaba la investigación en sistema nervioso central en Janssen (Beerse, Bélgica) pidió a nuestro grupo que investigáramos el mecanismo de acción del lubeluzol; esta actividad suele discurrir en paralelo con el desarrollo preclínico y clínico de un nuevo fármaco. Encontramos que su mecanismo neuroprotector estaba vinculado a su capacidad para reducir la sobrecarga celular de sodio y calcio; estos datos los publicamos en la revista *British Journal of Pharmacology*.

Si los estudios preclínicos definen la eficacia y seguridad de un fármaco, los clínicos tienen la última palabra. En un ensayo clínico fase III Dinier y colaboradores demostrarían que

el lubeluzol también exhibía efectos neuroprotectores en pacientes de ictus agudo isquémico, datos que publicaron en la revista *Stroke* en 1963. Ello despertó la lógica expectativa que condujo a la planificación de dos estudios fase III, uno en estados unidos y otro en Europa. Uno mostró cierta eficacia y el otro fue negativo, lo que condujo a la suspensión del desarrollo del lubeluzol en el ictus.

Esta secuencia en el desarrollo de un fármaco han seguido muchas pequeñas moléculas y anticuerpos monoclonales que durante las dos últimas décadas, se han estudiado en cientos de ensayos clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Hoy continuamos con el yermo panorama terapéutico, sin que se haya encontrado un fármaco que frene la progresión imparable del alzheimer. Un ejemplo que ilustra este ambivalente duo de esperanza y fracaso es el caso del solanezumab.

Inhibir la síntesis o el depósito de amiloide beta ha sido el foco principal en el desarrollo de fármacos neuro-protectores

En 2014 apareció un artículo en la revista "The New England Journal of Medicine" sobre los ensayos clínicos fase III con solanezumab, un anticuerpo monoclonal anti-amiloide beta desarrollado por Pfizer. Concluía que el fármaco no mejoró la cognición ni la actividad funcional en pacientes con alzheimer leve-moderado. En 2015 apareció otro artículo en la revista "Alzheimer's and Dementia" argumentando que un análisis posterior demostró que el solanezumab era eficaz en un subgrupo de pacientes con alzheimer leve. Ello generó una serie de comentarios sensacionalistas generados en el marco del Congreso Mundial de Alzheimer de julio de 2015 y por prestigiosos medios de difusión como la BBC británica: <<El anticuerpo monoclonal solanezumab podría ser el principio del fin del alzheimer>>. Ello impulsó a Pfizer a realizar nuevos estudios de fase III que, en 2018, condujeron a resultados negativos. Estos frustrantes resultados llevaron a Pfizer a la interrupción de su línea de investigación en alzheimer.

¿Va a seguir el mismo camino el más reciente aducamumab, otro anticuerpo monoclonal anti-amiloide beta que desarrolla Biogen?. En 2016, un artículo de J. Sevigni y col. publicado en Nature, contaba que en un ensayo clínico con 164 pacientes con alzheimer leve, tratados con 1 a 10 mg/kg del anticuerpo, se redujeron las placas de amiloide beta cerebral, medidas con técnica de imagen PET ("positron emission tomography"): también se obtuvo una respuesta cognitiva positiva. Estos resultados preliminares impulsaron la realización de dos ensayos clínicos fase III en pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia leve, con niveles elevados de amiloide beta en cerebro, visualizados con PET. En marzo de 2019, Biogen comunicaba en una nota de prensa que había suspendido los dos estudios debido a falta de eficacia. Sorprendentemente, en octubre de ese mismo año Biogen comunicaba, en otra nota de prensa, que un análisis posterior de los datos revelaba la eficacia del aducamumab en los dos ensayos "EMERGE" and "ENGAGE" a

la dosis más alta de 10 mg/kg. En base a estos datos, en julio de 2020 Biogen depositó una solicitud de evaluación y eventual aprobación de aducamumab para el tratamiento de pacientes con alzheimer. Pero, una vez más, la polémica está servida.

La historia no termina aquí. La agencia estadounidense reguladora de medicamentos (FDA, del inglés "Food and Drug Administration") tiene un Comité Asesor de Fármacos para el Sistema Nervioso. A él pertenece el doctor David S. Knopman, del Departamento de Neurología de la Clínica Mayo. El 6 de noviembre pasado, la FDA organizó una sesión, abierta al público, para discutir el tema de la eficacia y seguridad del aducamumab en el tratamiento de los pacientes de alzheimer. El doctor Knopman fue recusado y no pudo participar en la citada sesión. Quizás, ello se debió al hecho de que había participado como investigador en los estudios con aducamumab y además participa en un comité de asesoramiento en temas de seguridad en otro ensayo clínico con una terapia anti-tau de Biogen.

El doctor Knopman, junto con los doctores David T. Jones (también de la Clínica Mayo) y Michael D. Greicius (del Departamento de Neurología, Universidad de Stanford) acaban de publicar un artículo en "Alzheimer's and Dementia", analizando los estudios EMERGE and ENGAGE. Argumentan que la eficacia del aducamumab para tratar la disfunción cognitiva en la enfermedad de Alzheimer no puede establecerse sobre la base de dos ensayos clínicos con variables divergentes. También sostienen que los análisis posteriores en subgrupos de pacientes no tienen el valor del análisis de los datos globales de todos los pacientes, relacionados con la variable principal, en este caso la cognición. Pero si reconocen que este análisis de subgrupos si que tiene valor para orientar la realización de un tercer estudio fase III, con una gran muestra de pacientes y la dosis más alta de aducamumab.

El aducamumab está ahora en plena ebullición, como lo estuvo en su día el solanezumab. ¿Seguirá la ruta de este o lo veremos pronto en la clínica? El debate está servido

Entrar en los detalles de la acerba crítica realizada por Knopman, Jones y Greicius sería tedioso. Pero si conviene resaltar dos de sus críticas: 1ª, el beneficio del aducamumab en subgrupos de pacientes tiene una explicación alternativa no relacionada con la dosis; 2ª no se presenta evidencia sobre la correlación entre el amiloide beta y el beneficio cognitivo.

Las noticias sobre nuevos y eficaces tratamientos para la enfermedad de Alzheimer se reiteran con frecuencia en los medios de comunicación. El ejemplo del solanezumab antes mencionado es uno más de su dualidad expectación-decepción que sufren los enfermos, sus familiares, los médicos y los inversores. Si se aprueba el aducamumab en el marco de la controversia científica que ha generado, causaría una verdadera revolución en las unidades de demencia de los hospitales, y en los sistemas nacionales de salud que tienen que financiar el medicamento. Estamos esperando el milagro de un fármaco verdaderamente eficaz y seguro, que traiga consuelo y esperanza a pacientes y familiares, a la sociedad en general. ¿Es el aducamumab ese fármaco? Creo que podría serlo si, como ocurrió con el solanezumab, se realiza un tercer ensayo clínico que consolide la eficacia del aducamumab para tratar a los pacientes que sufren un alzheimer incipiente leve.

Antonio García García
agg@uam.es

¿Hacia dónde va la inmunoterapia del cáncer?

Eduardo Díaz-Rubio

Catedrático Emérito de Oncología Médica. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

La Oncología Médica, dedicada por excelencia al tratamiento médico del cáncer, ha dado un gran salto en los últimos años, pudiéndose distinguir fundamentalmente tres etapas: 1) El gran desarrollo de la quimioterapia en la última parte del siglo XX con la aparición de nuevos fármacos y un mejor control de sus efectos secundarios. Esta etapa corresponde a un periodo que va desde el año 1960 hasta el momento actual en que sigue siendo el pilar de muchos tratamientos. 2) La implementación de lo que conocemos hoy en día como medicina de precisión, que incluye la identificación de dianas moleculares, y lo que es más importante la generación de fármacos; ya anticuerpos monoclonales o inhibidores de tirosín quinasa, que dirigidos frente a esas dianas ha cambiado el modo y manera en que hoy en día se tratan muchos tumores. Esta etapa iniciada a comienzos del siglo XXI está en el momento actual en su pleno apogeo. y 3) La nueva inmunoterapia con la introducción a partir de 2013 de los inhibidores de los “checkpoints inmunológicos”, y que está cambiando el paradigma terapéutico del cáncer.

La introducción de los inhibidores de los “checkpoint” inmunológicos ha supuesto un nuevo paradigma terapéutico en cáncer

Sin embargo, la inmunoterapia del cáncer no es nueva. Ya en 1890 Willian Coley intentó el desarrollo de la primera vacuna antitumoral. Poco después, en 1973, se descubren la células dendríticas, lo que dio paso a una fase de entusiasmo entre 1975 y 1985 con el desarrollo de la BCG terapia y la transferencia adoptiva de células T, que determinaron algunos éxitos que se mostraron anecdóticos y parciales. Desde 1985 a 1997 se entra en una fase de escepticismo. Aparece el IFN y la IL2, con pocos adeptos y escasa ilusión, y a partir de ahí se produce un cierto renacimiento de la inmunoterapia celular y sobre todo con la aparición en 1997 del primer anticuerpo monoclonal aprobado en cáncer. Pero el gran salto comienza en 2013 gracias a la aparición de los “inhibidores de los checkpoints” y

más tarde de las “CAR-T cells”. Así, la inmunoterapia resurge en el siglo XXI y se convierte en la gran esperanza en el tratamiento del cáncer.

El hecho en sí, es que la inmunoterapia se basa en la premisa de que el sistema inmunológico tiene la habilidad de reconocer a través de los linfocitos T los antígenos presentes en las células tumorales, lo que genera la producción de granzimas y perforinas, que destruyen la célula tumoral en un proceso que se conoce como el “beso de la muerte”. Lamentablemente esta eliminación tumoral no siempre se produce, lo que es debido a fenómenos de escape inmunológico que pueden ser debidos a una baja antigenicidad; a la existencia de células supresoras (mieloides,

células T reguladoras, macrófagos); a la presencia de moléculas inhibitoras en el microambiente; a una disregulación en la sinapsis inmunológica; al bloqueo de oncogenes canónicos; e incluso a alteraciones de la microbiota (1).

Aunque la inmunidad antitumoral puede ser de tipo innata mediante la interacción de las células NK, su eficacia es limitada y desde luego muy inferior en potencia a la inmunidad adaptativa, mucho más compleja, y que se enmarca dentro del conocido como “ciclo inmunidad y cáncer” descrito por Ira Mellman y Daniel Chen en 2013 (2) (3). En este ciclo existen diversas etapas que comienza con la suelta de antígenos tumorales que son reconocidos por las células presentadoras de antígenos o células dendríticas especializadas, las cuales a su vez transmiten esta información a los linfocitos T CD4+. Esta fase de “priming” o fase inicial es crucial y necesita del complejo mayor de histocompatibilidad que aporta la información antigénica en la células dendríticas y que se transmite al receptor de la célula T. Para ello es esencial que haya moléculas colaboradoras como B7 y CD28 presentes en las células dendríticas y en la célula T respectivamente. Así se inicia la respuesta inmune. Sin embargo, esta respuesta inmune puede estar inhibida sino se produce la adecuada colaboración entre B7 y CD28, lo que puede ocurrir por la existencia de moléculas inhibitoras competitivas como CTLA4, lo que puso de manifiesto James Allison en 1990. De seguir adelante el ciclo inmunidad-cáncer, el paso siguiente es la producción de linfocitos CD8+ que circulan en la sangre y llegan a los órganos dianas para destruir las células tumorales en la fase efectora. Esta interacción linfocito T CD8+ y célula tumoral puede a su vez ser silenciada por moléculas PD-1 (en el linfocito) o PDL-1 (en la célula tumoral) y generar tolerancia inmunológica. Tasuku Honjo en 1992 identificó la PD-1. Lo más importante es que estos frenos inmunológicos de la fase de “priming” (CTLA-4) y de la fase efectora (PD-1 y PDL-1), pueden ser levantados utilizando anticuerpos monoclonales que revierten el escape de la inmunidad. Por

todos estos descubrimientos James Allison y Tasuku Honjo recibieron en 2018 el Premio Nobel de Medicina (4).

A partir del año 2013, el desarrollo de los inhibidores de “checkpoints” que actúan a nivel de CTLA-4, PD-1 y PDL-1 ha sido exponencial (5), y lo más importante con unos resultados en tumores sólidos verdaderamente sorprendentes, por lo que esta aproximación terapéutica ha sido catalogada como un cambio de paradigma. Este gran avance ha sido objeto de portadas en la revista Science en 2013 y 2015 y en Nature en 2014, y ha sido reconocido como el avance del año en 2016 y 2017 por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) (6).

En el momento actual hay al menos 7 fármacos catalogados como inhibidores de los “checkpoints” inmunológicos: un anti-CTLA4 (Ipilimumab), varios anti-PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab y Cemilumab) y tres anti-PDL-1 (Atezolizumab, Avelumab y Durvalumab); con un total de 15 indicaciones terapéuticas de acuerdo a la FDA, que incluye tumores como: melanoma, cáncer de pulmón no célula pequeña, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma urotelial, cáncer renal, cáncer de cérvix, cáncer hepatocelular, tumores cutáneos, cáncer gástrico, cáncer de colon, tumor de células de Merckel, linfomas, enfermedad de Hodgkin, y todos aquellos tumores que presenten alteraciones en los genes reparadores del DNA o inestabilidad de microsatélites (MSI). En general el beneficio es consistente en muchos tumores con largas supervivencias en los pacientes respondedores. No obstante, este beneficio se limita a un porcentaje determinado de pacientes, alrededor del 20%, por lo que el reto está en identificar este grupo y así seleccionar únicamente los pacientes que se van a beneficiar.

Muchos han sido los intentos para encontrar biomarcadores predictivos, siendo el más prometedor la expresión inmunohistoquímica de PDL-1 (7), bien medido exclusivamente en células tumorales o TPS (“tumor proportion score”)

El beneficio de la inmunoterapia se limita a un 20% de los pacientes tratados, por lo que el reto está en identificar marcadores predictivos de respuesta

o simultáneamente en células tumorales y células inmunes o CPS (“combine positive score”). Diferentes estudios han puesto de manifiesto que expresiones por encima del 50% se correlacionan con más posibilidades de respuesta, pero en todo caso pacientes con porcentajes tan bajos como el 1% también pueden responder, aunque su probabilidad sea menor. Por lo tanto, PDL-1 no obedece a la ley del todo o nada y aunque orienta clínicamente no es discriminativo. Otro marcador de interés es la carga mutacional (TMB o “tumor mutational burden”) (8), lo que puede estar relacionado con la expresión antigénica ya que a mayor carga mutacional mayor cantidad de neoantígenos (9). No obstante, su determinación implica llevar a cabo estudios de NGS lo que no siempre está al alcance del clínico. De manera interesante la combinación de la determinación de PDL-1 y de la alta carga mutacional podría discriminar los pacientes que más se van a beneficiar (10).

En aquellos tumores en que se pueden presentar alteraciones en los genes reparadores del DNA (dMMR) o inestabilidad de microsatélites (MSI), la determinación de uno de estos dos marcadores es esencial, ya que estos pacientes pueden tener un gran beneficio de la inmunoterapia (11) (12).

Otros marcadores de interés que se encuentran en exploración, son determinadas firmas genómicas de inflamación, el análisis de las células TIL en los tumores y la determinación de ctDNA en biopsia líquida (13).

Un hecho importante son los efectos secundarios que estos fármacos pueden producir como consecuencia de reacciones inmunitarias, lo que es lógico al levantar el freno del reconocimiento antigénico de las propias células del huésped (14). Estos efectos autoinmunes pueden presentarse en cualquier órgano: piel, hígado, sistema gastrointestinal, riñón, pulmón, sistema endocrino, cardiovascular y sistema nervioso. Dichos efectos se presentan en forma de grado 3-4 en el 10-15% de los casos tratados con un anti-CTLA4 y tan solo entre

el 1-2% con los anti PD-1 o anti-PDL-1. No obstante cuando se combinan ambos tipos de fármacos estos efectos G3-4 pueden subir del 50% de los casos. A pesar de todo hay que añadir que sus efectos indeseables son menores y desde luego diferentes de los que produce la quimioterapia.

Las respuestas clínicas y de imagen a estos inhibidores de los “checkpoints” habitualmente se producen en los primeros ciclos de tratamiento, y cuando ocurren son profundas y persistentes, obligando a continuar la terapéutica cuando menos un año; si bien esto es algo que está por definir en futuros ensayos. Por otro lado, no olvidemos que cada paciente es un mundo y a veces se producen fenómenos de hiperrespuesta, de pseudoprogresión o incluso de hiperprogresiones, por lo que la sagacidad del clínico es de gran importancia (15).

Es importante resaltar que los fenómenos de resistencia a los inhibidores de los “checkpoints” pueden ser debidos a diversos motivos (1), ya por resistencia primaria y presentarse “d’emblée”, o por resistencia adquirida o secundaria inducida por el propio tratamiento inmunoterapico. A su vez la resistencia puede estar relacionada con fenómenos intrínsecos de la célula tumoral o extrínsecos y por tanto de naturaleza microambiental (16).

Para vencer este escape inmunológico son muchas las vías abiertas (13). La fase de “priming” puede ser abordada utilizando antígenos quiméricos mediante una reprogramación con un vector viral con el objeto de que las células T puedan reconocer las células tumorales. Es lo que se conoce como “CAR-T-Cells” (6) (17) y que está dando resultados muy interesantes en tumores como leucemias agudas linfoblásticas y en las células B. Para estos casos la condición es que las células tumorales expresen CD19, lo que ocurre en este tipo de tumores hematológicos. Ya hay fármacos comercializados como el Tisagenlecleucel o el Axicabtagene-ciloleucel, además de CAR académicos desarrollados en distintos hospitales. En

Los fenómenos de resistencia a la inmunoterapia pueden ser primarios o secundarios y están relacionados con aspectos intrínsecos o extrínsecos micro-ambientales.

los tumores sólidos, al no existir CD19 el problema es más arduo y aunque en estado muy inicial se están investigando modificaciones genéticas de los receptores linfocitarios (TCR) o incluso la asociación de células TIL con IL2 y un antiPD-1 (18) (19).

Otras estrategias para revertir la resistencia se refieren, a la depleción de células supresoras de la inmunidad, lo que incluye las células miéloides, las células T reguladoras y los macrófagos. En cuanto al microambiente son muchas las moléculas inhibitorias que favorecen el escape inmunológico como la IL-10, el TGF-B, el VEGF, la PGE2, la arginasa, ROS, NO y la indolamina (20). También la sinapsis inmunológica esta siendo objeto de numerosos estudios, utilizando no solo moléculas frente a los antagonistas sino también estimuladores de los agonistas. En cuanto a la microbiota, son muchos los secretos que esconde y que son necesarios explorar por su papel en la estimulación o en la inhibición de la respuesta inmunitaria (21). Por último, señalar que las combinaciones terapéuticas pueden potenciar el efecto de los inhibidores de los

“checkpoints”, de modo que la asociación con la quimioterapia, la radioterapia y los fármacos anti-diana son objeto de estudio en el momento actual. Por otro lado, la utilización simultánea de diversos inhibidores de los “checkpoints” presenta datos clínicos con un alto potencial (22).

En suma, que la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer ha sufrido un impresionante cambio gracias a la introducción en la clínica de los inhibidores de los “checkpoints”, lo que se ha trasladado en un nuevo paradigma terapéutico. No obstante, es preciso tener presente que, aunque los casos que responden son espectaculares, la mayoría de los pacientes no tienen un beneficio, por lo que la selección de los pacientes es crucial. No olvidemos por otro lado que estos tratamientos pueden inducir toxicidad y que el coste económico es elevado.

En cualquier caso, se ha abierto una avenida terapéutica en cáncer que en los próximos años deparará éxitos que aún no somos capaces de adivinar (23).

Referencias

- Kim JM, Chen DS.- Immune scape to PD-L1/PD-1 blockade: seven steps to success (or failure). *Ann Oncol* 2016, 27 (8): 1492-504
- Chen DS, Mellman I.- Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39: 1-10.
- Chen DS, Melmann I.- Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017, 541: 321-330.
- Ledford H, Else H, Warren M.- Cancer immunologists scoop medicine Nobel Prize. *Nature* 2018, 562: 20-21.
- Postow M, Callahan M, Wolchok JD.- Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015, 33 (17): 1974-82.
- Heymach J, Krylov L, Alberg A et al.- Clinical Cancer Advances 2018: Annual Report on Progress against cancer from the American Cancer Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2018, 36: 1020-1044.
- Filipovic A, Miller G, Bolen J.- Progress toward identifying exact proxies for predicting response to immunotherapies. *Frontiers in Cell and Development Biology* 2020, 17 (8): 155
- Samstein RM, Lee CH, Shoustari AN et al.- Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet* 2019; 51 (2): 202-206.
- Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge D et al.- Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013, 500 (7463): 415-21.
- Sha D, Jin Z, Budczies J et al.- Tumor mutational burden as a predictive biomarker in solid tumors. *Cancer Discovery* 2020; 10 (12): 1808-1825.
- Andre T, Shiu K, Kim TW et al.- Pembrolizumab in Microsatellite Instability High. *Advanced Colorectal Cancer*. *New Eng J Med* 2020, 383 (23): 2207-2218.
- Le DT, Uram JN, Wang H et al.- PD-1 Blockade in tumors with Mismatch Repair Deficiency. *N Eng J Med* 2015; 372 (26): 2509-20
- Kruger S, Ilmer M, Kobold S et al.- Advances in cancer immunotherapy 2019- latest trends. *J Exp and Clin Cancer Res* 2019; 38: 268: 1-11
- Kennedy LB, Salama AK.- A review of Cancer Immunotherapy Toxicity. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 86-104.
- Fuentes-Antras J, Provencio M, Diaz-Rubio E.- Hyperprogression as a distinct outcome after immunotherapy. *Cancer Treat Rev* 2018, 70: 16-21.
- Fares C, Van Allen E, Drake C et al.- Mechanism of resistance to immune checkpoint blockade: why does checkpoint inhibitor immunotherapy not work for all patients? *ASCO Educational Book* 2019: 147-164.
- Mohanty R, Chowdhury CR, Arega S et al.- CART Cell therapy: A new era for cancer treatment (Review). *Oncol Rep* 2019, 42 (6): 2183-2195.
- Sharma P, Allison J.- The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015, 348 (6230), 56-61.
- Rosenberg S, Restifo N.- Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science* 2015, 348 (6230), 62-68.
- Kalbasi A, Ribas A.- Tumour-intrinsic resistance to immune checkpoint blockade. *Nature Reviews Immunology* 2020; 20: 25-39.
- Garret WS.- Cancer and microbiota. *Science* 2015, 348: 80-86.
- Sznol M, Melero I.- Revisiting Anti-CTLA-4 antibodies in combination with PD-1 blockade for cancer immunotherapy. *Ann Oncol* 2020: S0923-7534 (20) 43173-4
- Shadid K, Khalife M, Dabney R, Phan AT.- Immunotherapy and targeted therapy. The new roadmap in cancer treatment. *Ann Transl Med* 2019; 7 (20): 595.

Vaccines for COVID-19 may require a pharmacologic booster in elderly populations

Wilson C. Santos^{1,2}

¹Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil. ²Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, Universidad Autónoma de Madrid, España.

Resumen

Los adultos mayores y los inmunodeprimidos o que viven en centros de atención a largo plazo se han visto muy afectados por la pandemia de COVID-19. El plan para una vacuna COVID-19 debe considerar las alteraciones del sistema inmunológico en estas poblaciones para lograr los resultados esperados. Debe considerarse la adición de un agente farmacológico como método para mejorar la respuesta inmune de la vacuna..

Palabras clave

COVID-19, mTOR, rapamicina, vacunas.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

The COVID-19 pandemic is still devastating the world. According to data obtained from the World Health Organization website (<https://covid19.who.int>) on December 31, 2020 there were 81.484.663 cases and 1.798.159 deaths.

A recent report by Cassandra Willyard, published in *Nature*, raised some important questions about the effectiveness of a COVID-19 vaccine in the elderly population, as these individuals account for the majority of serious COVID-19 cases and associated deaths. The loss of activity of the immune system with age is a phenomenon known as immunosenescence, which can leave the body susceptible to infections and may also impair the response to vaccines. Thus, it is necessary to find tools to address this issue and provide the elderly with the best treatment options for COVID-19.

The search for a COVID-19 vaccine is being pursued by many pharmaceutical companies, and

Summary

Older adults and those who are immunosuppressed or living in long-term care facilities have been greatly affected by the COVID-19 pandemic. The plan for a COVID-19 vaccine must consider the immune system alterations in these populations in order to achieve the expected results. The addition of a pharmacological agent as an approach to improve the immune response of the vaccine should be considered.

Key words

COVID-19, mTOR, rapamycin, vaccines.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

there is a consensus that the COVID-19 vaccine would have to protect at least half of vaccinated individuals to be considered effective. However, it remains unclear whether it will be possible to achieve this goal in the special elderly population considering the immunosenescence observed in these individuals. Thus, the testing of SARS-CoV-2 vaccine candidates in older populations is of critical importance. Every component of the immune system can be naturally affected by age, and some cell types can even be depleted in older individuals. Therefore, it is of great importance to potentiate the immune system response to a SARS-CoV-2 vaccine in this population.

In a press release from November 16, 2020, the biotech company Moderna, based in Cambridge, Massachusetts, reported that its vaccine candidate mRNA1273 is more than 94% effective at preventing COVID-19 based on an analysis of 95 cases in its ongoing phase III efficacy trial. However, whether

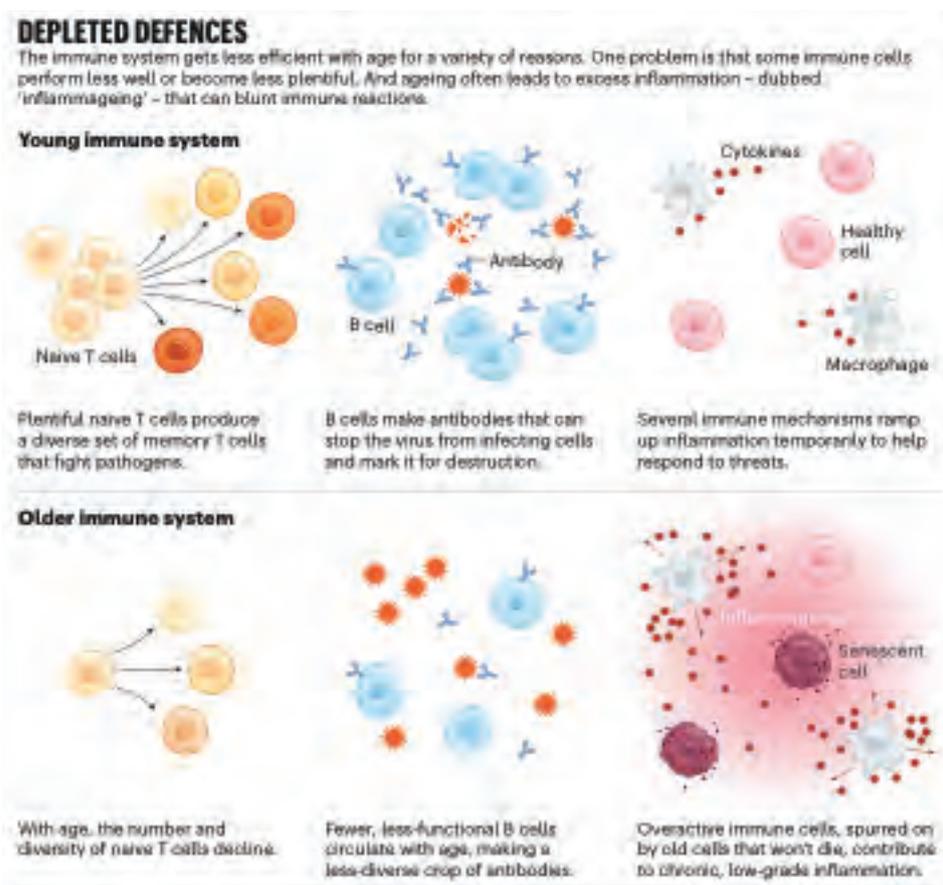


Figure 1. Comparison of the immune systems of younger and older people. Figure reproduced from Cassandra Willyard, *Nature*, volume 586, 15 October 2020, page 352.

the vaccine works as well in higher-risk groups such as older adults is still an open question. The company reported that, of the 95 cases included in the analysis, 15 were aged over 65 years; however, they did not indicate which arm of the trial these participants were in.

A recently published paper by the consortium led by researchers at Oxford University, UK, reported the safety and immunogenicity of the chimpanzee adenovirus-vectored vaccine ChAdOx1 nCoV-19 in a wide range of participants, including adults aged 70 years and older. The authors reported that the vaccine appeared to be better tolerated by older adults than by younger adults, but that it has similar immunogenicity across all age groups. However, they pointed out that the results should be interpreted with caution as comorbidities in the older group were not assessed in the results presented.

According to Willyard, scientists all over the world are devoting efforts to overcome the obstacle presented by immunosenescence for the development of vaccine candidates for SARS-CoV-2. The current strategy is focused on the development or testing of drugs that could ameliorate the reduced response of older adults to vaccines in order to obtain a better immune response. The mechanistic target of rapamycin (mTOR) protein has been proposed as a putative target to act in synergy with SARS-CoV-2 vaccines to enhance their therapeutic effect. mTOR is a 289-kDa serine/threonine protein kinase encoded by the *FRAP1* gene. The mTOR signalling pathway is a critical pathway involved in the regulation of cellular metabolism, development, survival, senescence, tumorigenesis and inflammation. mTOR is recognised as a classic anti-ageing target, among others. It is well known that the protein plays a role in the changes that occur with ageing that

lead to inflammation (Teixeira and Santos, 2020). Therefore, researchers believe that inhibiting the mTOR pathway is the most promising putative therapy for anti-ageing effects and to overcome immunosenescence (Mannick et al., 2018). Specifically, the drug rapamycin (sirolimus), which is an effective inhibitor of the mTOR pathway, has been proposed as an important therapeutic approach for treating COVID-19 or even as a booster to enhance the effects of a SARS-CoV-2 vaccine.

Considering that vaccine development is costly and time-intensive, the strategy of developing a pharmacologic booster for COVID-19 vaccines appears to be a promising alternative. Time is running out, and more and more people all over the world are being affected by SARS-CoV-2. Furthermore, the healthcare systems and the economy of countries may not support an extended recovery from the pandemic. The need for a quick response to such an unknown virus really matters, and it potentiates the damage the world is facing. Based on such arguments, the need to support the older immune system should be a priority, and an immune-boosting medication for using with the COVID-19 vaccine represents a promising approach. Can rapamycin be such the medicine? Some authors have pointed out that in SARS-CoV-2 infection, the cytokine interleukin (IL)-37 produces an immunosuppressive response through mTOR and is capable of increasing the activity of AMPK (Maiese, 2020). IL-37 inhibits class II histocompatibility complex (MHC) molecules and inflammation by blocking IL-1beta, IL-6, TNF and chemokine (C-C motif) ligand (CCL). As a result, IL-37, with its ability to modulate mTOR and AMPK, could be considered a new target for controlling the hyperinflammatory state seen in viral infections such as SARS-CoV-2. Thus, it is reasonable to consider the use of rapamycin as an alternative therapeutic agent for COVID-19 (Pandey et al. 2020). The use of rapamycin by older adults, one of the risk populations for COVID-19, together with a future vaccine may confer health benefits by targeting multiple aspects of biological ageing and immunosenescence. Indeed, at least one researcher has pointed out that if rapamycin works in the same way

in humans as it does in mice, it could reduce COVID-19 mortality by 90% (Willyard, 2020). Thus, considering the vaccine race and our knowledge of the mTOR pathway, there are reasons to believe that an end to the detrimental effects of the pandemic may be achievable in the near future.

References

1. Willyard, C. Ageing and COVID vaccines. *Nature* 2020; 586: p352.
2. Teixeira, L.B. and Santos, W.C. The mTOR pathway as a target for SARS-COV-2: Rapamycin as a possible alternative pharmacological therapeutic for COVID-19. *Act Farma Terap.* 2020; 18(2):102-108.
3. Mannick, J. B. et al. TORC1 inhibition enhances immune function and reduces infections in the elderly. *Sci. Transl. Med.* 2018; 10 (eaaq1564).
4. Maiese, K. The Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR): Novel Considerations as an Antiviral Treatment. *Current Neurovascular Research*, 2020, 17, 1-6.
5. Pandey, A., Nikam, A.N., Shreya, A.B., Mutalik, S.P., Gopalan, D., Kulkarni, S., Padya, B.S., Fernandes, G., Mutalik, S., Prassl, R. Potential therapeutic targets for combating SARS-CoV-2: Drug repurposing, clinical trials and recent advancements, *Life Sciences*, 2020, 256 (117883).

La epóxido hidrolasa soluble: una nueva diana terapéutica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

Pallàs, M.; Griñán-Ferré, C.

Sección de Farmacología. Departamento de Farmacología, Toxicología y Química Terapéutica, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Instituto de Neurociencias, Universidad de Barcelona, Av. Joan XXIII, 27-31, 08028 Barcelona, España.

Presentación

El envejecimiento de la población implica un aumento de las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer. Durante décadas se ha avanzado poco en su tratamiento. Actualmente los fármacos comercializados son eficaces para tratar los síntomas, pero no modifican su desarrollo o progresión. Por tanto, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer es una clara necesidad no cubierta que precisa de nuevas estrategias farmacológicas que permitan frenar el avance de una enfermedad con graves consecuencias en los pacientes, los familiares y en el sistema sanitario. La inhibición de los procesos neuroinflamatorios, como los mediados por la enzima epóxido hidrolasa soluble, podría ser un punto de inflexión en la terapéutica de la enfermedad.

Resumen

La enfermedad de Alzheimer es una patología multifactorial, progresiva e irreversible que causa deterioro cognitivo y pérdida de memoria. Las principales características histopatológicas que van ligadas al deterioro cognitivo son la acumulación de β -amiloide y la hiperfosforilación de tau. Otros cambios moleculares que causan la neurodegeneración, incluyen la neuroinflamación y el estrés oxidativo que conllevan la muerte neuronal.

Los fármacos disponibles actualmente únicamente tienen una acción paliativa sobre la sintomatología y no modifican la progresión de la enfermedad. Por tanto, descubrir y validar nuevas dianas farmacológicas que puedan dar lugar a nuevas aproximaciones terapéuticas es de vital importancia. En este sentido, sabemos que la neuroinflamación y la activación microglial preceden al daño neuronal en la enfermedad de Alzheimer

Recientemente, la epóxido hidrolasa soluble (sEH) ha sido validada como una nueva diana terapéutica que estaría implicada en la reducción de la inflamación. La inhibición farmacológica de la sEH potencia la acción antiinflamatoria mediada por los ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs). Se ha demostrado la participación de los EETs en la función cerebral, en particular su acción neuroprotectora y de mejora del flujo sanguíneo. Resultados de diferentes estudios en modelos animales muestran la solidez y la idoneidad de la inhibición de sEH como una nueva estrategia para luchar contra la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave

Neuroinflamación, neurodegeneración, Alzheimer, citocinas, estrés oxidativo, lípidos bioactivos.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Alzheimer's disease is a multifactorial, progressive, and irreversible illness that causes cognitive impairment and memory loss. The main histopathological hallmarks underlying this cognitive impairment are the accumulation of β -amyloid and hyperphosphorylation of Tau. Likewise, other molecular events that cause neurodegeneration are involved, such as neuroinflammation and oxidative stress ending with neuronal death.

Nowadays, current pharmacology only produces palliative effects and does not stop disease progression, so discover and validate new pharmacological targets that can offer new therapies is of vital importance. In this sense, inflammation processes have been established as causal factor of Alzheimer's disease. Specifically, some studies show how neuroinflammation and microglial activation precede neuronal damage.

Recently, soluble epoxide hydrolase (sEH) has been validated as a new therapeutic target based on the reduction of inflammation. Pharmacological inhibition of sEH potentiates the anti-inflammatory action mediated by epoxyeicosatrienoic acids (EETs), epoxy fatty acids derived from arachidonic acid after cytochrome p450 oxidative activity. Several reports demonstrated the participation of EETs in the correctness of brain, including neuroprotective action or improvement in blood flux. A robust string of evidence has been reported and data from different studies in animal models indicated the suitability of sEH inhibition as a new avenue to fight against Alzheimer's disease.

Key words

Neuroinflammation, neurodegeneration, Alzheimer, cytokines, oxidative stress, bioactive lipids.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Demencia y enfermedad de Alzheimer

La demencia es una patología grave caracterizada por un deterioro cognitivo progresivo que afecta la capacidad de realizar normalmente las actividades habituales de la vida diaria (Cunningham et al., 2015). La incidencia de la demencia aumenta con la edad, lo que la convierte en una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores en todo el mundo. Según *The World Alzheimer Report* (Martin Prince et al., 2015), en 2015, había 46,8 millones de personas en el mundo que padecían demencia, cifra que aumenta año tras año en paralelo con el envejecimiento de la población. De hecho, en la revisión realizada por los mismos autores en 2017, incrementaba a casi 50 millones de personas con demencia y preveían que el número de pacientes alcance los 152 millones en 2050.

La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia en los ancianos (Goedert y Spillantini, 2006). Concretamente, la Sociedad Española de Neurología afirma que el 15% de la población mayor de 65 años padece un deterioro cognitivo leve y que el 50% de estos pacientes desarrollará enfermedad de Alzheimer. Además, indica que el 34% de la población mayor de 85 años está diagnosticada de enfermedad de Alzheimer y que cada año se diagnostican 40.000 nuevos casos en España (Molinuevo y Peña-Casanova, 2009).

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo multifactorial caracterizado por la pérdida progresiva de neuronas que se traduce en una

disminución de la capacidad de aprendizaje, pérdida de memoria y deterioro de otras funciones cognitivas (Goedert y Spillantini, 2006). Las características patológicas más importantes de la enfermedad de Alzheimer son la producción excesiva de placas seniles extracelulares de amiloide beta ($A\beta$) y la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares de la proteína tau hiperfosforilada. A nivel de señalización neuronal, la disminución de la neurotransmisión colinérgica y el aumento de la liberación de glutamato son los principales cambios que se han descrito en el desarrollo de la enfermedad (De Paula et al., 2012).

La acumulación de placas seniles está relacionada con la sobreproducción y acumulación de péptido $A\beta$ en los tejidos cerebrales. El péptido $A\beta$ se deriva de la proteólisis de una proteína transmembrana conocida como proteína precursora amiloide (APP). La APP se sintetiza en el retículo endoplásmico y luego se transporta a la red trans-Golgi hasta la membrana celular (Zang et al., 2011). La APP se metaboliza en dos vías exclusivas: la vía no amiloidogénica y la vía amiloidogénica (figura 1A). En la vía no amiloidogénica, la APP se transporta inicialmente a la superficie celular y es escindida por la α -secretasa, liberando un fragmento N-terminal soluble ($sAPP\alpha$) y un fragmento C-terminal (C38). Esta escisión ocurre en el fragmento extracelular del dominio amiloide y, por lo tanto, excluye la formación de péptido $A\beta$. Posteriormente, el fragmento C38 es escindido por la γ -secretasa y genera un fragmento C-terminal más pequeño, P3. Por tanto, esta vía forma pequeños fragmentos que no son tóxicos para las neuronas ni forman agregados. De hecho, son muy importantes en la super-

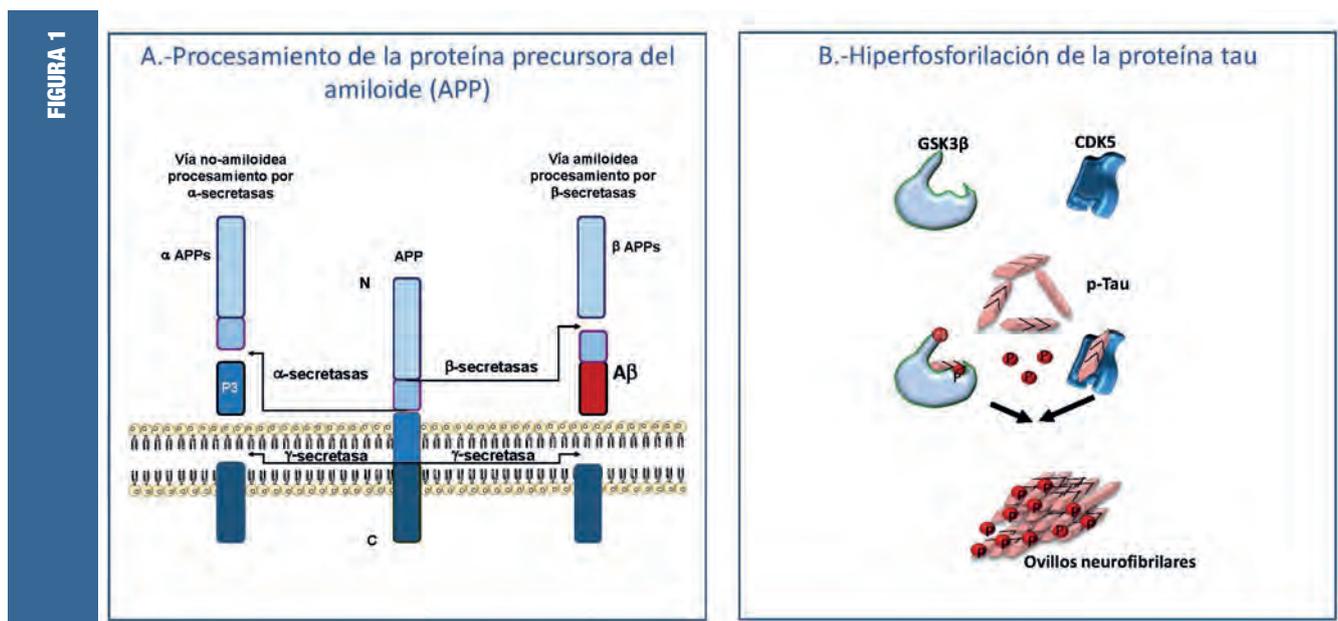


Figura 1. Gráficos del procesamiento de la proteína precursora del amiloide (A) y de la hiperfosforilación de tau (B). Ver texto para detalles.

vivencia neuronal, la plasticidad neuronal y protegen contra la excitotoxicidad (Zang et al., 2011). Alternativamente, en la vía amiloidogénica, la APP es escindida secuencialmente por β -secretasa, que libera un fragmento N-terminal más pequeño (sAPP β) y un fragmento C-terminal más largo (C9), y que sufre la acción proteolítica de la γ -secretasa. Este segmento C terminal, da lugar a los péptidos A β , concretamente a dos péptidos de 40 o 42 aminoácidos (A β ₄₀ y A β ₄₂), originando monómeros A β neurotóxicos, que se polimerizan en oligómeros y se agregan en placas amiloides seniles. A pesar de su similitud, A β ₄₂ es el péptido A β más neurotóxico porque es más susceptible a la agregación y oligomeración que el A β ₄₀ (Walsh y Selkoe, 2004). En condiciones fisiológicas, la APP se metaboliza principalmente por la vía no amiloidogénica y existe un equilibrio entre la producción de péptido A β y la eliminación del cerebro. Sin embargo, los factores de riesgo genéticos, los relacionados con la edad y ambientales, mencionados anteriormente, pueden contribuir a un cambio metabólico en esta homeostasis, impulsando la vía amiloidogénica y disminuyendo el aclaramiento de A β , facilitando su acumulación en los tejidos neurales (De Paula et al., 2012). Por ejemplo, las mutaciones de los genes Presenilina 1 y Presenilina 2 conducen a la agregación de A β al interferir con el procesamiento de la γ -secretasa (Zang et al., 2011).

Por otro lado, la formación de ovillos neurofibrilares se asocia a cambios del citoesqueleto debidos a la hiperfosforilación de la proteína tau en neuronas (Walsh y Selkoe, 2004). La tau es una proteína asociada a microtubulos y un componente esencial del citoesqueleto; su función principal es estabilizar los microtubulos axonales en las neuronas. Los microtubulos son importantes, no solo para el mantenimiento del citoesqueleto sino que son esenciales para el transporte intracelular de orgánulos y vesículas que contienen proteínas y neurotransmisores (Medeiros et al., 2011). En condiciones fisiológicas la proteína tau ejerce su función interactuando con la tubulina y promueve su estabilización y ensamblaje en microtúbulos. La actividad biológica de la tau está regulada por el grado de su fosforilación, que se necesita para estabilizar los polímeros de tubulina. Por lo tanto, los cambios en su estado de fosforilación permiten remodelar el citoesqueleto, lo que significa que el mecanismo regulador de la fosforilación de la tau es fundamental para promover la plasticidad sináptica (Lindwall y Cole, 1984). Sin embargo, en la enfermedad de enfermedad de Alzheimer, según algunas teorías debido a la agregación extracelular del péptido A β , o bien por un entorno inflamatorio y oxidativo, se produce una hiperfosforilación de la proteína tau que afecta su capacidad para unirse a la tubulina y promover el ensamblaje de microtúbulos (Bhadbha-

de Baglietto-Vargas y Laferla, 2011). Hay diferentes cinasas que pueden fosforilar la proteína tau, pero en la enfermedad de Alzheimer se consideran claves la cinasa dependiente de la ciclina 5 (CDK5, de su acrónimo en inglés, *cyclin dependent kinase*) y la glucógeno sintasa 3 β (GSK 3 β , de su acrónimo en inglés *Glycogen synthase kinase 3 β*) (figura 1B). Cuando la proteína tau se hiperfosforila, se produce la desestabilización de los microtúbulos y la formación de acumulaciones de éstos formando los denominados ovillos neurofibrilares en el interior de la neurona. Además, la fosforilación anormal altera el transporte axonal y el metabolismo sináptico, desestabilizando los microtúbulos y colapsando así el citoesqueleto (Medeiros et al., 2011). En conjunto, los cambios extracelulares e intracelulares descritos derivan en el déficit sináptico progresivo, la exacerbación de la respuesta neuroinflamatoria y oxidativa, que finalmente conduce a la muerte neuronal (Pimplikar, 2014).

Como se ha mencionado anteriormente, en la enfermedad de Alzheimer se observan alteraciones de la neurotransmisión colinérgica y glutamatérgica (De Strooper y Karran 2016). El sistema colinérgico participa en varios procesos fisiológicos, como la atención, el aprendizaje, la memoria, la respuesta al estrés y la información sensorial (Ferreira-Vieira et al., 2016). En la enfermedad de Alzheimer, la disminución de la neurotransmisión colinérgica se debe a una reducción del número de neuronas colinérgicas por la acción neurotóxica del A β y de la desestructuración del citoesqueleto por la hiperfosforilación de la tau. Esta interrupción puede afectar la atención, la codificación de la información y la memoria, provocando los síntomas característicos de la enfermedad de Alzheimer (Rogers y Kesner, 2004). Por otra parte, el glutamato es el neurotransmisor excitador más importante del cerebro ejerciendo su acción por activación de los receptores ionotrópicos y metabotrópicos a glutamato. En condiciones fisiológicas, el receptor ionotrópico N-metil-D-aspartato (NMDA) juega un papel importante en la transmisión sináptica y la plasticidad, siendo el responsable de los procesos de aprendizaje y memoria (Liu et al., 2019). Sin embargo, en la enfermedad de Alzheimer, los oligómeros A β reducen la captación y aumentan la liberación de glutamato, provocando una elevación de los niveles de este neurotransmisor en la hendidura sináptica que resulta en una sobreestimulación de sus receptores. Esta estimulación crónica del receptor NMDA genera excitotoxicidad mediada por una entrada excesiva de Ca²⁺, y como consecuencia la muerte por excitotoxicidad de las neuronas que es la causa principal del deterioro cognitivo característico de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (Wang et al., 2017).

Actualmente, los tratamientos farmacológicos aprobados para tratar el deterioro cognitivo leve o la enfermedad de Alzheimer se pueden clasificar en dos familias. Una de ellas son los inhibidores de la colinesterasa, como donepezilo, rivastigmina y galantamina, que inhiben la enzima acetilcolinesterasa, aumentando los niveles de acetilcolina y mejorando la neurotransmisión colinérgica (Colovic et al., 2013). El otro grupo de fármacos son los antagonistas del receptor NMDA, como la memantina, que bloquea el receptor NMDA de manera no competitiva, permitiendo el funcionamiento del receptor de forma más fisiológica y evitando la excitotoxicidad (Briggs et al., 2016). Sin embargo, estos fármacos solo ralentizan y atenúan la progresión de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer durante un período de tiempo corto, por lo que solo proporcionan un efecto terapéutico limitado. Por ello, es importante encontrar alternativas farmacológicas para frenar la neurodegeneración, prevenir la enfermedad, reducir la tasa de incidencia, su gravedad y restaurar o disminuir el deterioro cognitivo asociada a su progresión.

Durante los últimos 20 años, los diferentes fármacos nominados como candidatos para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer han sufrido una notable tasa de fracaso (99,8%) durante el proceso de desarrollo, sobre todo en lo que respecta a eficacia clínica (Cummings et al., 2020). Si bien es cierto, que la mayoría de los candidatos evaluados en ensayos clínicos tenían como dianas preferentes aquellas relacionadas con la producción de placas de amiloide o con la formación de ovillos neurofibrilares. El último fracaso ha sido el aducanumab (BIIB037), anticuerpo monoclonal humanizado contra el A β que no ha conseguido la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) por falta de eficacia en la pérdida de memoria, aunque mejoraba otros indicadores secundarios.

Estos enfoques tan específicos han demostrado no ser los más adecuados, dado el desconocimiento de la/s causa/s iniciales de la enfermedad de Alzheimer. Los criterios de selección de la diana para afrontar el tratamiento de una determinada enfermedad deben considerar el análisis de la etiopatogenia de la enfermedad, que en este caso es múltiple. En este sentido, algunos expertos argumentan que probablemente la futura terapia para enfermedad de Alzheimer puede que no encaje unívocamente en la vía amiloide, tau o amiloide-tau sino que se debería buscar una estrategia más holística (Bennett et al., 2014).

Sabemos que en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer participan factores genéticos y ambientales, se caracteriza por la aparición de placas amiloides y de los ovillos neurofibrilares, pero también son comunes las alteraciones neurovasculares y

neuroinflamatorias que van apareciendo en función del tiempo. Por tanto, centrarse en las alteraciones que están ligadas a la neurodegeneración, como la neuroinflamación, puede ser una alternativa viable para el desarrollo de nuevas terapias. Sin embargo, solo el 16% de la inversión en ensayos clínicos en curso para la enfermedad de Alzheimer está relacionada con la inflamación (Cummings et al., 2020). Entre éstos, se pueden encontrar ensayos clínicos con fármacos dirigidos a diferentes vías de la inflamación como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), con otros compuestos que inhiben la activación del inflammasoma, con inhibidores del mediador TNF- α (Etanercept) o con resveratrol (polifenol con actividad antioxidante) (Cummings et al., 2020).

La neuroinflamación en la enfermedad de Alzheimer

La neuroinflamación es una respuesta celular y bioquímica compleja del sistema nervioso a una lesión o infección, entre otras señales dañinas para el cerebro. Algunas de ellas se postulan como causa subyacente del deterioro cognitivo leve o de diversas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (Heneka et al., 2015).

La neuroinflamación se caracteriza por la activación de las células gliales del sistema nervioso central. La glía está formada por la astrogliya y la microglía, que constituyen las células inmunes residentes del parénquima cerebral. La función principal de la microglía es proteger las neuronas de los patógenos y eliminar los restos celulares y los patógenos mediante la realización del proceso de fagocitosis (Thawkar et al., 2019). Cuando se produce un daño o un cambio en la homeostasis cerebral se activan las células gliales lo que conduce a la liberación de mediadores inflamatorios, como citocinas y quimiocinas, proteína C reactiva, entre otras, además de la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. Las citocinas y quimiocinas liberadas proporcionan señales a las células periféricas en la entrada del sistema nervioso central, contribuyendo así a la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, comprometiendo la función vascular, incrementado el estrés oxidativo y, en última instancia, provocando daño cerebral. Esta cascada de acontecimientos son los que se constituyen el ciclo de sobreactivación de la neuroinflamación, que provocará más daño celular en el cerebro y la pérdida de funciones neuronales.

En la enfermedad de Alzheimer parece ser que la formación de placas de A β inicia un proceso inflamatorio mantenido por la microglía. La activación tiene efectos duales sobre la progresión de la en-

fermedad de Alzheimer porque inicialmente provoca una disminución en la acumulación de A β al aumentar su fagocitosis, aclaramiento y degradación (Wang et al., 2015). Sin embargo, la activación crónica origina la liberación de citocinas proinflamatorias como la interleucina-1 β , la interleucina-18 o la quimiocina CXCL12. La activación de citocinas inflamatorias induce además otras reacciones inflamatorias como la liberación de especies reactivas de oxígeno, sustancias citotóxicas y aminoácidos excitadores (Heneka et al., 2015). Además, las citocinas, pueden modificar la actividad de diferentes cinasas como la GSK 3 β , una de las cinasas responsable de la fosforilación de Tau.

Por tanto, la presencia de A β puede inducir una mayor activación de la microglía, que producirá una mayor liberación de citocinas, que al producir neuroinflamación puede fomentar la acumulación de A β y la hiperfosforilación de la proteína Tau, estableciéndose un ciclo pernicioso y dañino para el funcionamiento neuronal. Además, la inflamación persistente produce una disfunción de la barrera hematoencefálica. Finalmente, este espectro de procesos inflamatorios contribuye a la pérdida neuronal, la neurodegeneración y el deterioro cognitivo (Wang et al., 2015).

Lípidos bioactivos e inflamación

El papel de los lípidos bioactivos está bien establecido en la fisiopatología de la inflamación (Schauberger et al., 2016). Un rasgo característico de los procesos inflamatorios agudos es un aumento generalizado de los niveles de los eicosanoides proinflamatorios clásicos (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos). Las acciones proinflamatorias de las prostaglandinas formadas por la ciclooxigenasa a partir del ácido araquidónico, son bien conocidas (Spector y Kim, 2015) y la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) es el mecanismo de acción de los AINE, como el naproxeno y celecoxib. Sin embargo, hay otros metabolitos formados a partir de sustratos de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga como el ácido araquidónico que presentan acciones antiinflamatorias y por tanto equilibran de manera fisiológica la acción de las prostaglandinas. Concretamente, las prostaglandinas y el tromboxano son producidos por las COX, los leucotrienos, lipoxinas y ácidos hidroxieicosatetraenoicos (HETE) por la lipoxigenasa, el 20-HETE por citocromo (CYP) hidroxilasas y finalmente los epoxiácidos (EpFA de su acrónimo en inglés, *epoxyfatty acids*), como los ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs de su acrónimo en inglés *epoxyeicosatrienoic acids*), por CYP450, incluidas las epoxigenasas (Figura 2). Concretamente, las epoxigenasas CYP450

FIGURA 2

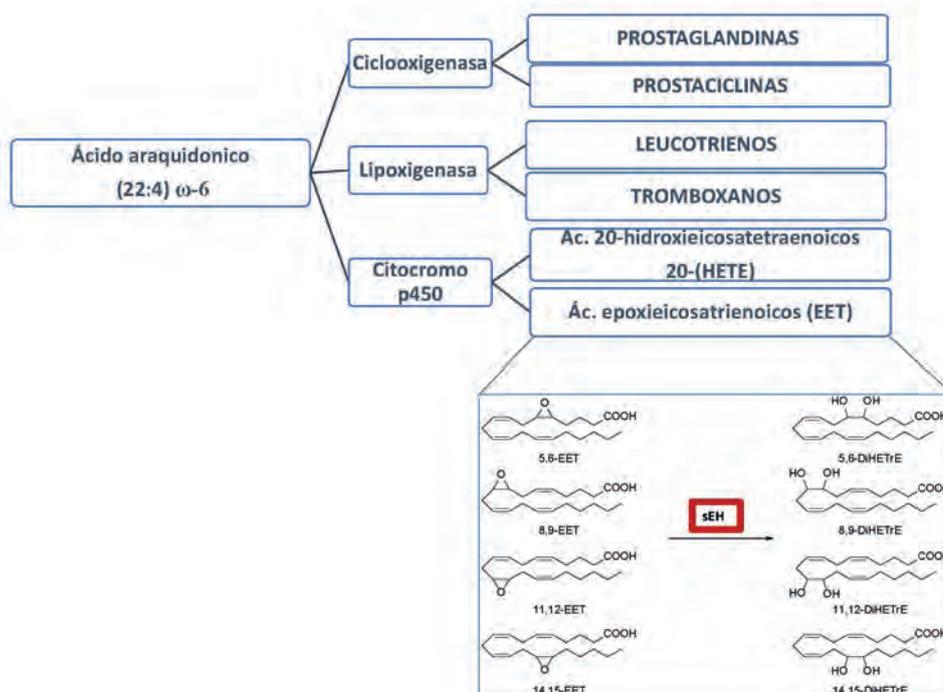


Figura 2. Esquema del metabolismo del ácido araquidónico. Detalle de la generación de los ácidos epoxieicosatrienoicos y la participación de la epóxido hidrolasa soluble (sEH) en su degradación a los correspondientes dioles.

producen cuatro regioisómeros de EETs, 5,6-, 8,9-, 11,12- y 14,15-EETs, todos ellos tienen una bioactividad similar, aunque de potencia variable (Morisseau et al., 2010). Los EpFA, y en particular EETs, son activos en la inflamación, la hipertensión y el dolor inflamatorio y neuropático (Schmelzer et al., 2005; Imig JD. 2005; Wagner et al., 2013; Inceoglu et al., 2015). Además, los EETs también tienen propiedades antioxidantes, son efectivos en la disfunción mitocondrial (Liu et al., 2011), el estrés de retículo, la apoptosis y mejoran el flujo sanguíneo cerebral (Iloff et al., 2010).

La acción antiinflamatoria mediada por los EETs se pierde rápidamente cuando se metaboliza gracias a la epóxido hidrolasa soluble (sEH de su acrónimo en inglés, *Soluble epoxyde hydrolase*), a los correspondientes dioles (ácidos dihidroecosatrienoicos (DHET de su acrónimo en inglés, *Dihydroecosatrienoic*) que tienen propiedades proinflamatorias.

La proteína sEH está codificada en el gen *EPHX2* y se expresa en diferentes tejidos, incluidos el hígado, el corazón, el bazo, la vejiga urinaria, el endotelio vascular, los pulmones, la placenta, la piel, los riñones y el cerebro (Sura et al., 2008). La sEH es una enzima bifuncional de 62kD localizada tanto en el citosol como en los peroxisomas de las células. El dominio N-terminal tiene una actividad fosfatasa que hidroliza los fosfolípidos, mientras que el dominio C-terminal presenta la actividad epóxido hidrolasa que convierte los epoxiácidos en los correspondientes metabolitos dioles que son más solubles en agua y, por lo tanto, se excretan fácilmente (Inceglou et al., 2013; Spector y Kim, 2015).

Como se ha mencionado la sEH se expresa en el cerebro de diversas especies así como en humanos. En ratas, se ha demostrado su expresión en neuronas y células de músculo liso arteriolar en el cerebro, que corroboran su función en la regulación del tono vascular (Iloff et al., 2007). En ratones, la sEH también se expresa en astrocitos, concretamente en las terminales astrocíticas (Marowsky et al., 2009).

En el cerebro se observa una expresión más elevada en la corteza, el hipocampo, la amígdala y el cuerpo estriado (Marowsky et al., 2009). En cerebro humano la sEH se expresa en neuronas, oligodendrocitos, astrocitos y células del epéndimo (Sura et al., 2008) De manera similar, en el cerebro humano de individuos con deterioro cognitivo vascular se demostró un incremento de la expresión de la sEH en astrocitos y neuronas (Nelson et al., 2014). El papel de sEH en la regulación en la neuroinflamación en particular se ha establecido en varios modelos animales. Su actividad *in vivo* ha sido investigada en los últimos años gracias a una serie de compuestos que inhiben la sEH (Rose et al., 2010) (Figura 3). La inhibición de la sEH ha demostrado la capacidad de mantener niveles endógenos de EpFA, que permite su actividad biológica (Inceoglu et al., 2006).

Los efectos antiinflamatorios de los EETs naturales se han descrito en diferentes modelos animales de diversas patologías. Se han evaluado para tratar la diabetes, la hipertensión, el accidente cerebrovascular, la lesión cerebral traumática, la epilepsia, el deterioro cognitivo, la demencia, la depresión, la enfermedad de Parkinson y el dolor neuropático (Pallàs et al., 2020). Hace algunas décadas, se describió que

FIGURA 3

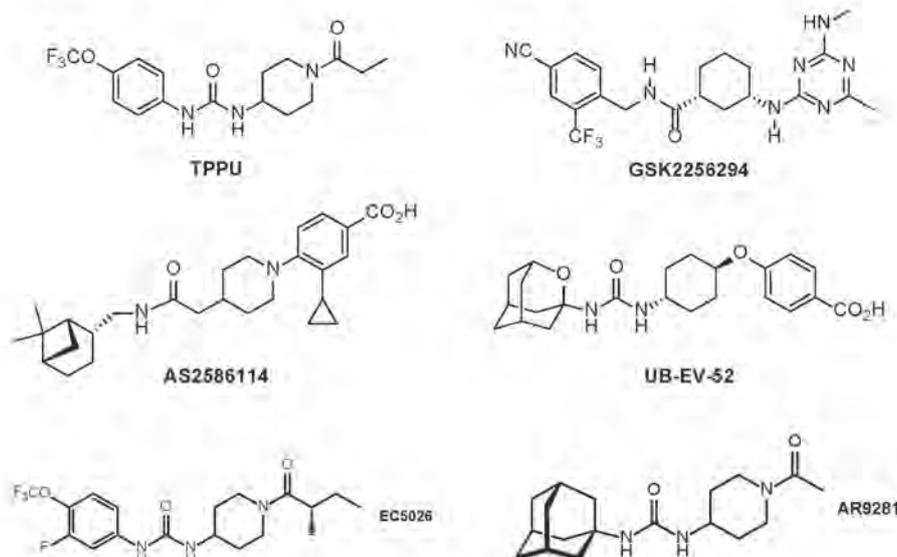


Figura 3. Estructuras químicas de los principales inhibidores de la epóxido hidrolasa soluble utilizados en estudios preclínicos y en ensayos clínicos.

la inhibición de sEH podría ser una estrategia terapéutica en algunas enfermedades relacionadas con la edad a través de la mayor disponibilidad de EETs (Zarriello et al., 2019) (Figura 4). Diferentes trabajos han relacionado el efecto antiinflamatorio de los inhibidores de sEH con el aumento de los niveles de EET que previenen la amplificación de las citocinas proinflamatorias y los niveles de metabolitos del óxido nítrico (Schmelzer et al., 2005; Zarriello et al., 2019).

Específicamente, varios trabajos han demostraron los efectos beneficiosos de la inhibición de la sEH en modelos de lesión cerebral inducida por isquemia (Prakash y Carmichael, 2005; Westphal, et al., 2015). Como ejemplo, en las células endoteliales vasculares, la lesión arterioesclerótica causa inflamación al reducir la actividad de PPAR- γ que se evita mediante cambios en los procesos de flujo laminar vascular. La presencia de EETs en la preparación de las células endoteliales vasculares condujo a un efecto antiinflamatorio al aumentar la actividad de PPAR- γ (Liu et al., 2005). Los autores sugirieron que los EET son reguladores clave de la salud neuronal y el flujo cerebrovascular en condiciones isquémicas, señalando así que el sEHi tiene una función neuroprotectora en esas condiciones patológicas (Zhang et al., 2007, 2013; Wang et al. 2013; Iliff y Alkayed, 2009).

Otros estudios sugieren que los EETs mejoran del deterioro cognitivo inducido por la alteración vascular, además de la isquemia, por ejemplo, el deterioro cognitivo vascular relacionado con la edad (Nelson et al., 2014). También está bien documentado que los EETs producidos por los nervios perivascuales median la vasodilatación neurogénica (Iliff y Alkayed,

2009). La participación de los EETs y cambios en la actividad de sEH se observó también en modelos de convulsiones en roedores (Inceoglu et al., 2013; Hung et al., 2015). Los efectos beneficiosos que se observaron en esos modelos incluyeron tanto las propiedades antiinflamatorias de los EETs como del tratamiento con inhibidores de la sEH. Curiosamente, los ratones sEH-KO y los ratones tratados con el inhibidor muestran una reducción de las crisis convulsivas, una disminución del edema cerebral, una reducción del daño del tejido cerebral y de la apoptosis y una recuperación de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica después de una lesión cerebral postraumática (Hung et al., 2017).

Asimismo, la delección del gen *Ephx2* en ratones y la inhibición farmacológica de la sEH redujo el tamaño del infarto después de un accidente cerebrovascular isquémico y tuvo un efecto neuroprotector a través de mecanismos no vasculares (Dorrance et al., 2005; Zang et al., 2013) porque se previno la degradación de EETs. Además, los efectos beneficiosos de los EETs y los inhibidores de sEH también se describen en modelos animales de plegamiento incorrecto de proteínas (Poli et al., 2013).

Por todo lo anterior, los EETs se consideran potenciales agentes neuroprotectores por sus efectos antiinflamatorios, antipiréticos, antitrombóticos y proangiogénicos, y mejoran la función mitocondrial y la biogénesis (Lliff and Alkayed, 2009). Los inhibidores de sEH bloquean la degradación de EET y estabilizan sus niveles *in vivo*. Recientemente se ha demostrado que la delección o modificación genética de la sEH reduce la neuroinflamación tras hemorragia

FIGURA 4

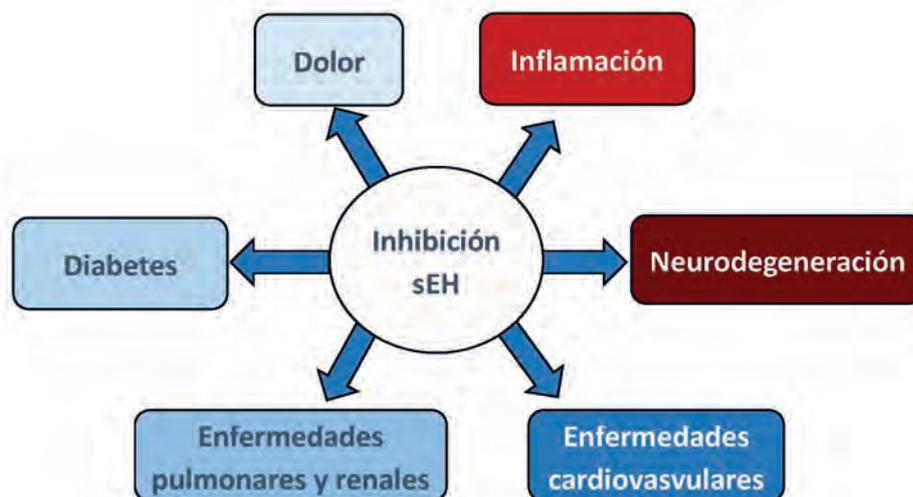


Figura 4. Indicaciones clínicas potenciales para los inhibidores de la epóxido hidrolasa soluble (sEH).

intracraneal (Wu et al., 2017) y la gliosis (Chen et al., 2020).

En un paradigma de exposición a un compuesto proconvulsivo, la inhibición de la sEH evitó la neuroinflamación (activación microglial) en el hipocampo (Vito et al., 2014). Esta estrategia ha sido probada en varios modelos de inflamación y patologías asociadas con la inflamación, incluidos los modelos de dolor inducido por carragenina, de hipertensión inducida por angiotensina en ratas y de neuroinflamación después de una convulsión (Morisseau et al., 2010; Imig et al., 2005; Inceoglu et al., 2013). La administración de inhibidores de la sEH también mostraron efecto antiinflamatorio en un modelo de ratón scrapie con neuroinflamación (Poli et al., 2013), o efectos neuroprotectores en modelos de isquemia y paro cardíaco (Iliff et al., 2009; Wang et al., 2013) (figura 4).

Dos inhibidores de sEH estructuralmente diferentes han demostrado ser seguros en ensayos clínicos en humanos para otras indicaciones periféricas (AR9281 para hipertensión y GSK2256294 para diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y hemorragia subaracnoidea) (Rose et al., 2010; Lazaar et al., 2016) (figura 3). Un tercer inhibidor, EC5026 (figura 3), se encuentra en ensayos clínicos de Fase I para el dolor crónico. Este hecho, sin duda, acelera el desarrollo de nuevas sEH para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y evita incertidumbres sobre la posibilidad de efectos angiogénicos al inhibir la sEH.

Recientemente se ha demostrado que la delección o modificación genética de sEH reduce la inflamación neuronal después de hemorragia intracraneal (Wu et al., 2017) y gliosis (Chen et al., 2020). Además, la inhibición de la sEH muestra un potente efecto vasodilatador en el cerebro.

En resumen, se ha demostrado que la inhibición farmacológica de la sEH tiene efectos beneficiosos en enfermedades cardiovasculares, renales, metabólicas e inflamatorias en modelos murinos. Los efectos beneficiosos se deben a que la inhibición de sEH estabiliza los EETs y otros epoxyácidos al evitar su conversión en DHET u otros dioles de los ácidos grasos correspondientes (figura 2). Por lo tanto, la inhibición de la enzima preserva el efecto antiinflamatorio de los EETs, beneficiando la función cerebral (Wang et al., 2013). Este efecto antiinflamatorio es de particular interés para otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer caracterizadas por la acumulación de proteínas aberrantes en el cerebro.

Recientemente, se ha validado la sEH como una nueva diana siendo un enfoque novedoso en el descubrimiento y desarrollo de fármacos eficaces para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, fo-

calizando su actividad terapéutica en el proceso de neuroinflamación que acontece en el desarrollo de la enfermedad (Griñán-Ferré et al., 2020; Chen et al., 2020).

Validación de la epóxido hidrolasa soluble como diana para la enfermedad de Alzheimer

Como se mencionó, se ha propuesto que la inhibición de sEH puede tener efectos terapéuticos en diversas enfermedades inflamatorias. De hecho, se han descubierto varios inhibidores potentes de sEH biodisponibles por vía oral, y dos de ellos han demostrado ser seguros en ensayos clínicos en humanos. El AR9281 inhibidor de la sEH que se postuló para el tratamiento de la hipertensión por sus efectos vasodilatadores, y que se abandonó en fase II; el GSK2256294, que es un inhibidor de la sEH que no atraviesa la barrera hematoencefálica y que se ha estudiado para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y actualmente está en fase II para el tratamiento de fase inflamatoria en la hemorragia subaracnoidea; y el EC5026 que está siendo estudiado en fase II para el tratamiento del dolor neuropático.

Curiosamente, estudios muy recientes apoyan a la sEH como una nueva diana para la enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, Lee et al. (2019) mostraron que los niveles de sEH están aumentados en el cerebro de ratones transgénicos APP/PS1 (modelo murino de enfermedad de Alzheimer, que sobreexpresa APP y la presenilina 1). El mismo autor y otros han demostrado que la ablación genética de sEH en ese modelo retrasaba la progresión de la enfermedad de Alzheimer, mejorando los resultados de niveles de cognición y la reducción de la placa amiloide (Lee et al., 2019; Cheng et al., 2020). Asimismo, se ha demostrado que la sEH se expresa diferencialmente en cerebro de modelos de ratón de enfermedad de Alzheimer familiar (5XFAD) y esporádico (SAMP8) (Griñán-Ferré et al., 2020). Finalmente, y de forma muy significativa para validar la sEH como diana terapéutica para la enfermedad de Alzheimer se ha demostrado que los niveles proteicos de sEH se encuentran incrementados en cerebro de pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer (Braak II / IV) (Griñán-Ferré et al., 2020).

La validación de la diana se ha refrendado también a través de la evaluación de la implicación directa de la inhibición de la sEH con la interacción de ésta con los inhibidores específicos como TPPU, AS-2586114 o UB-EV-52, (figura 3) (Rose et al., 2010; Miura et al., 2011; Vazquez et al., 2017), demostrando que el

tratamiento *in vivo* con los inhibidores estabiliza la proteína ante un choque térmico y con la evaluación del cambio de los niveles de mediadores de lípidos reguladores en la corteza de los ratones SAMP8 (Griñán-Ferré et al., 2020). Asimismo, se demostró que el nivel de mediadores de lípidos proinflamatorios corteza como la prostaglandina D2 y tromboxano B2 se reduce en el cerebro de ratones tras el tratamiento con diversos inhibidores de la sEH en referencia al grupo de control. Al mismo tiempo, los ácidos grasos epoxi antiinflamatorios, incluidos los del ácido γ -linoleico y otros ácidos grasos polinsaturados son elevados en los grupos tratados verificando la inhibición de la sEH *in vivo* por diferentes compuestos (Griñán-Ferré et al., 2020).

Por otra parte, se ha demostrado que la administración oral de inhibidores de la sEH previene la pérdida de memoria a corto y largo plazo en modelos murinos de enfermedad de Alzheimer. Esta mejora cognitiva se correlaciona con la reducción del procesamiento amiloidogénico de la APP y en la disminución del número de placas en los cerebros de los animales tratados con inhibidores de la sEH. Además, los inhibidores de la sEH redujeron también la hiperfosforilación de la tau. Las evidencias publicadas muestran que diferentes inhibidores de la sEH, a través de la interacción con este enzima, son eficaces en reducir los dos principales marcadores histopatológicos de la enfermedad de Alzheimer además de mejorar la cognición en modelos murinos (Griñán-Ferré et al., 2020; Cheng et al., 2020).

Así mismo, Chen et al. demostraron que inhibiendo sEH con el TPPU o tratando con el 14,15-EET (uno de los epoxiácidos más estudiado) se mejoraba la biogénesis lisosomal y el aclaramiento de A β en cultivos de astrocitos. Estos mismos autores encontraron que la delección genética de *Ephx2* (que codifica para la sEH) reduce la deposición de A β en los cerebros de ratones modelo 5XFAD y que esta mejora también se produce si los animales se tratan con el TPPU o mediante la infusión del 14,15-EET en el hipocampo de ratones 5XFAD. Es este último caso se previno la agregación de A β y también revirtió la deposición de A β (Cheng et al. 2020).

Hemos expuesto anteriormente como en las enfermedades neurodegenerativas existe una inflamación basal, crónica y silente mediada por las células gliales que está relacionada con un desequilibrio de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. El tratamiento de modelos animales de enfermedad de Alzheimer con inhibidores de la sEH fue eficaz en modificar los niveles de estas citocinas, como la IL-1 β , la CCL3 y el TNF α . Es importante destacar que el amiloide activa el inflammasoma que, a su vez, media la maduración de la IL-1 β en células microgliales

(Couturier et al., 2016) y que actúa sobre diferentes mecanismos implicados en la neurodegeneración como el aumento del estrés oxidativo o el estrés de retículo. En el caso de los inhibidores de la sEH también se redujeron los marcadores de estrés de retículo y de estrés oxidativo en modelos murinos de la enfermedad de Alzheimer (Griñán-Ferré et al., 2020).

En resumen, los niveles de sEH están alterados en modelos de ratón y, lo que es más importante, en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La delección de la sEH, la administración de los EET o la inhibición farmacológica de la sEH produce una serie de efectos beneficiosos a nivel cerebral, como la reducción de la inflamación, de los marcadores de estrés oxidativo, de la carga amiloide y de la patología de la tau, mejorando el estado cognitivo en modelos animales de neurodegeneración y de enfermedad de Alzheimer (figura 5 en página siguiente). Todo ello apunta a que los inhibidores de la sEH podrían representar una opción nueva como tratamiento modificador de la progresión de la enfermedad de Alzheimer, en monoterapia o como un tratamiento combinado con la actual terapia sintomática, como por ejemplo el donepezilo.

FIGURA 5

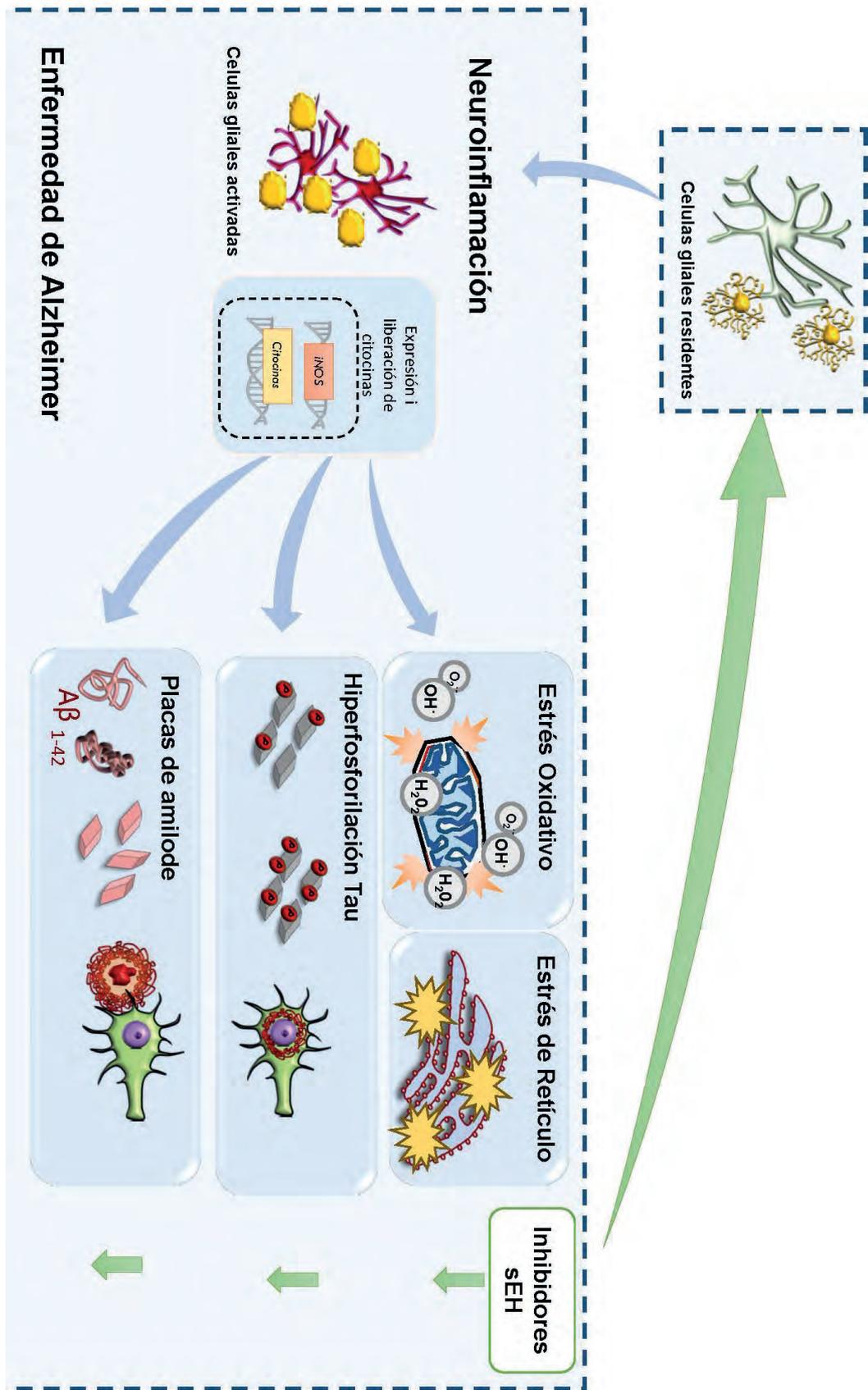


Figura 5. Principales cambios moleculares e histopatológicos relacionados con la neuroinflamación en la enfermedad de Alzheimer. Papel de la inhibición de la epóxido hidrolasa soluble (sEH).

Referencias

- Bennett DA, Yu L, De Jager PL. Building a pipeline to discover and validate novel therapeutic targets and lead compounds for Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol*. 2014 Apr 15;88(4):617-30.
- Bhadbhade Baglietto-Vargas D, Laferla FM. The Role of Tau in Alzheimer's Disease and Related Disorders. Vol. 17, *CNS Neuroscience and Therapeutics*. Wiley-Blackwell; 2011. p. 514-24.
- Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2016;16(3):247-53.
- Chen W, Wang M, Zhu M, Xiong W, Qin X, Zhu X. 14,15-Epoxyeicosatrienoic Acid Alleviates Pathology in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Neurosci*. 2020 14;40(42):8188-8203.
- Colović MB, Krstić DZ, Lazarević-Pašti TD, Bondžić AM, Vasić VM. Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Curr Neuropharmacol*. 2013;11(3):315-335.
- Couturier J, Stancu IC, Schakman O, Pierrot N, Huaux F, Kienlen-Campard P, Dewachter I, Octave JN. Activation of phagocytic activity in astrocytes by reduced expression of the inflammasome component ASC and its implication in a mouse model of Alzheimer disease. *J Neuroinflammation*. 2016 27;13:20.
- Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2020;6(1):e12050.
- Cunningham EL, McGuinness B, Herron B, Passmore AP. Dementia. *Ulster Med J*. 2015;84(2):79-87.
- De Paula VJ, Radanovic M, Diniz BS, Forlenza O V. Alzheimer's disease. *Subcell Biochem*. 2012;65:329-52.
- De Strooper B, Karran E (2016) The cellular phase of Alzheimer's disease. *Cell* 164:603-615.
- Dorrance AM, Rupp N, Pollock DM, Newman JW, Hammock BD, Imig JD. An epoxide hydrolase inhibitor, 12-(3-adamantan-1-yl-ureido) dodecanoic acid (AUDA), reduces ischemic cerebral infarct size in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc. Pharmacol*. 2005, 46, 842.
- Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(1):101-15.
- Goedert M, Spillantini MG. A century of Alzheimer's disease. *Science*. 2006 Nov 3;314(5800):777-81.
- Griñán-Ferré C, Codony S, Pujol E, Yang J, Leiva R, Escolano C, Puigoriol-Illamola D, Companys-Aleman J, Corpas R, Sanfeliu C, Pérez B, Loza MI, Brea J, Morisseau C, Hammock BD, Vázquez S, Pallàs M, Galdeano C. Pharmacological Inhibition of Soluble Epoxide Hydrolase as a New Therapy for Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*. 2020 doi: 10.1007/s13311-020-00854-1.
- Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. Molinuevo JL, Peña-Casanova J, editores. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones. Barcelona: Prous; 2009.
- Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, Jacobs AH, Wyss-Coray T, Vitorica J, Ransohoff RM, Herrup K, Frautschy SA, Finsen B, Brown GC, Verkhratsky A, Yamanaka K, Koistinaho J, Latz E, Halle A, Petzold GC, Town T, Morgan D, Shinohara ML, Perry VH, Holmes C, Bazan NG, Brooks DJ, Hunot S, Joseph B, Deigendesch N, Garaschuk O, Boddeke E, Dinarello CA, Breitner JC, Cole GM, Golenbock DT, Kummer MP. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2015 Apr;14(4):388-405.
- Hung TH, Shyue SK, Wu CH, Chen CC, Lin CC, Chang CF, Chen SF. Deletion or inhibition of soluble epoxide hydrolase protects against brain damage and reduces microglia-mediated neuroinflammation in traumatic brain injury. *Oncotarget*. 2017;8(61):103236-103260.
- Hung YW, Hung SW, Wu YC, Wong LK, Lai MT, Shih YH, Lee TS, Lin YY. Soluble epoxide hydrolase activity regulates inflammatory responses and seizure generation in two mouse models of temporal lobe epilepsy. *Brain Behav Immun*. 2015 :118-29.
- Iliff JJ, Alkayed NJ. Soluble Epoxide Hydrolase Inhibition: Targeting Multiple Mechanisms of Ischemic Brain Injury with a Single Agent. *Future Neurol*. 2009;4(2):179-99.
- Iliff JJ, Close LN, Selden NR, Alkayed NJ. A novel role for P450 eicosanoids in the neurogenic control of cerebral blood flow in the rat. *Exp Physiol*. 2007;92(4):653-8.
- Iliff, J.J.; Jia, J.; Nelson, J.; Goyagi, T.; Klaus, J.; Alkayed, N.J. Epoxyeicosanoid signaling in CNS function and disease. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2010, 91, 68-84.
- Imig JD, Zhao X, Zaharis CZ, Olearczyk JJ, Pollock DM, Newman JW, Kim IH, Watanabe T, Hammock BD. An orally active epoxide hydrolase inhibitor lowers blood pressure and provides renal protection in salt-sensitive hypertension. *Hypertension*. 2005;46(4):975-81.
- Imig JD. Epoxide hydrolase and epoxygenase metabolites as therapeutic targets for renal diseases. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(3):F496-503.
- Inceoglu B, Bettaieb A, Trindade da Silva CA, Lee KS, Haj FG, Hammock BD. Endoplasmic reticulum stress in the peripheral nervous system is a significant driver of neuropathic pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(29):9082-7.
- Inceoglu B, Jinks SL, Schmelzer KR, Waite T, Kim IH, Hammock BD. Inhibition of soluble epoxide hydrolase reduces LPS-induced thermal hyperalgesia and mechanical allodynia in a rat model of inflammatory pain. *Life Sci*. 2006;79(24):2311-9.
- Inceoglu B, Zolkowska D, Yoo HJ, Wagner KM, Yang J, Hackett E, Hwang SH, Lee KS, Rogawski MA, Morisseau C, Hammock BD. Epoxy fatty acids and inhibition of the soluble epoxide hydrolase-selectively modulate GABA mediated neurotransmission to delay onset of seizures. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e80922.
- Lazaar AL, Yang L, Boardley RL, Goyal NS, Robertson J, Baldwin SJ, Newby DE, Wilkinson IB, Tal-Singer R, Mayer RJ, Cheriyan J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and adverse event profile of GSK2256294, a novel soluble epoxide hydrolase inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 May;81(5):971-9.
- Lee, H.-T.; Lee, K.-I.; Chen, C.-H.; Lee, T.-S. Genetic deletion of soluble epoxide hydrolase delays the progression of Alzheimer's disease. *J. Neuroinflammation* 2019, 16, 267.
- Lindwall G, Cole RD. Phosphorylation affects the ability of tau protein to promote microtubule assembly. *J Biol Chem*. 1984;259(8):5301-5
- Liu J, Chang L, Song Y, Li H, Wu Y. The role of NMDA receptors in Alzheimer's disease. Vol. 13, *Frontiers in Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2019.
- Liu, L.; Chen, C.; Gong, W.; Li, Y.; Edin, M.L.; Zeldin, D.C.; Wang, D.W. Epoxyeicosatrienoic acids attenuate reactive oxygen species level, mitochondrial dysfunction, caspase activation, and apoptosis in carcinoma cells treated with arsenic trioxide. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2011, 339, 451-463.
- Liu, Y.; Zhang, Y.; Schmelzer, K.; Lee, T.-S.; Fang, X.; Zhu, Y.;

- Spector, A.A.; Gill, S.; Morisseau, C.; Hammock, B.D. The anti-inflammatory effect of laminar flow: the role of PPAR γ , epoxyeicosatrienoic acids, and soluble epoxide hydrolase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2005, 102, 16747–16752
33. Marowsky A, Burgener J, Falck JR, Fritschy JM, Arand M. Distribution of soluble and microsomal epoxide hydrolase in the mouse brain and its contribution to cerebral epoxyeicosatrienoic acid metabolism. *Neuroscience.* 2009;163(2):646-61.
34. Martin Prince A, Wimo A, Guerchet M, Gemma-Claire Ali M, Wu Y-T, Prina M, et al. World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia An Analysis of prevalence, Incidence, cost and Trends.
35. Miura M, Sato I, Kiyohara I, et al. Cyclic amino compound, or salt thereof. JP2011016743 (2011).
36. Morisseau C, Inceoglu B, Schmelzer K, Tsai HJ, Jinks SL, Hegedus CM, Hammock BD. Naturally occurring monoepoxides of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid are bioactive antihyperalgesic lipids. *J Lipid Res.* 2010;51(12):3481-90.
37. Nelson JW, Young JM, Borkar RN, Woltjer RL, Quinn JF, Silbert LC, Grafe MR, Alkayed NJ. Role of soluble epoxide hydrolase in age-related vascular cognitive decline. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2014;113-115:30-37.
38. Pallàs M, Vázquez S, Sanfeliu C, Galdeano C, Grifán-Ferré C. Soluble Epoxide Hydrolase Inhibition to Face Neuroinflammation in Parkinson's Disease: A New Therapeutic Strategy. *Biomolecules.* 2020 1;10(5):703.
39. Pimplikar SW. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: from pathogenesis to a therapeutic target. *J Clin Immunol.* 2014 Jul;34 Suppl 1:S64-9.
40. Poli, G.; Corda, E.; Martino, P.A.; Dall'Ara, P.; Bareggi, S.R.; Bondiolotti, G.; Iulini, B.; Mazza, M.; Casalone, C.; Hwang, S.H. Therapeutic activity of inhibition of the soluble epoxide hydrolase in a mouse model of scrapie. *Life Sci.* 2013, 92, 1145–1150.
41. Prakash, R.; Carmichael, S.T. Blood-brain barrier breakdown and neovascularization processes after stroke and traumatic brain injury. *Curr. Opin. Neurol.* 2015, 28, 556
42. Rogers JL, Kesner RP. Cholinergic Modulation of the Hippocampus during Encoding and Retrieval of Tone/Shock-Induced Fear Conditioning. *Learn Mem.* 2004;11(1):102–7.
43. Rose TE, Morisseau C, Liu JY, Inceoglu B, Jones PD, Sanborn JR, Hammock BD. 1-Aryl-3-(1-acylpiperidin-4-yl)urea inhibitors of human and murine soluble epoxide hydrolase: structure-activity relationships, pharmacokinetics, and reduction of inflammatory pain. *J Med Chem.* 2010;53(19):7067-75.
44. Schauburger E, Peinhaupt M, Cazares T, Lindsley AW. Lipid Mediators of Allergic Disease: Pathways, Treatments, and Emerging Therapeutic Targets. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(7):48
45. Schmelzer, K.R.; Kubala, L.; Newman, J.W.; Kim, I.-H.; Eiserich, J.P.; Hammock, B.D. Soluble epoxide hydrolase is a therapeutic target for acute inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2005, 102, 9772–9777.
46. Spector AA, Kim HY. Cytochrome P450 epoxygenase pathway of polyunsaturated fatty acid metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1851(4):356-65.
47. Sura P, Sura R, Enayetallah AE, Grant DF. Distribution and expression of soluble epoxide hydrolase in human brain. *J Histochem Cytochem.* 2008;56(6):551-9.
48. Thawkar BS, Kaur G. Inhibitors of NF- κ B and P2X7/NLRP3/Caspase 1 pathway in microglia: Novel therapeutic opportunities in neuroinflammation induced early-stage Alzheimer's disease. Vol. 326, *Journal of Neuroimmunology.* Elsevier B.V.; 2019. p. 62–74.
49. Vázquez S, Valverde E, Leiva R, Vázquez-Carrera M, Codony D, Analogs of adamantylureas as soluble epoxide hydrolase inhibitors. WO 2017017048 (2017).
50. Vito ST, Austin AT, Banks CN, Inceoglu B, Bruun DA, Zolkowska D, Tancredi DJ, Rogawski MA, Hammock BD, Lein PJ. Post-exposure administration of diazepam combined with soluble epoxide hydrolase inhibition stops seizures and modulates neuroinflammation in a murine model of acute TETS intoxication. *Tox. App. Pharmacol.* 2014;281(2):185-94.
51. Wagner K, Inceoglu B, Dong H, Yang J, Hwang SH, Jones P, Morisseau C, Hammock BD. Comparative efficacy of 3 soluble epoxide hydrolase inhibitors in rat neuropathic and inflammatory pain models. *European journal of pharmacology.* 2013;700(1-3):93-101.
52. Walsh DM, Selkoe DJ. Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer's disease. Vol. 44, *Neuron.* Elsevier; 2004. p. 181–93.
53. Wang J, Fujiyoshi T, Kosaka Y, Raybuck JD, Lattal KM, Ikeda M, Herson PS, Koerner IP. Inhibition of soluble epoxide hydrolase after cardiac arrest/cardiopulmonary resuscitation induces a neuroprotective phenotype in activated microglia and improves neuronal survival. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* 2013;33(10):1574-81.
54. Wang R, Reddy PH. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1041-1048.
55. Wang WY, Tan MS, Yu JT, Tan L. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease. Vol. 3, *Annals of Translational Medicine.* AME Publishing Company; 2015.
56. Westphal, C.; Konkkel, A.; Schunck, W.-H. Cytochrome p450 enzymes in the bioactivation of polyunsaturated fatty acids and their role in cardiovascular disease. In *Monooxygenase, Peroxidase and Peroxygenase Properties and Mechanisms of Cytochrome P450*; Springer, 2015; pp. 151–187.
57. Wu CH, Shyue SK, Hung TH, Wen S, Lin CC, Chang CF, Chen SF (2017) Genetic deletion or pharmacological inhibition of soluble epoxide hydrolase reduces brain damage and attenuates neuroinflammation after intracerebral hemorrhage. *J Neuroinflammation* 2017 v 25;14(1):230.
58. Zarriello, S.; Tuazon, J.P.; Corey, S.; Schimmel, S.; Rajani, M.; Gorsky, A.; Incontri, D.; Hammock, B.D.; Borlongan, C. V. Humble beginnings with big goals: Small molecule soluble epoxide hydrolase inhibitors for treating CNS disorders. *Prog. Neurobiol.* 2019, 172, 23–39.
59. Zhang YW, Thompson R, Zhang H, Xu H. APP processing in Alzheimer's disease. Vol. 4, *Molecular Brain.* BioMed Central; 2011. p. 3.
60. Zhang, W.; Davis, C.M.; Edin, M.L.; Lee, C.R.; Zeldin, D.C.; Alkayed, N.J. Role of endothelial soluble epoxide hydrolase in cerebrovascular function and ischemic injury. *PLoS One* 2013, 8. Z (4):e61244.
61. Zhang, W.; Koerner, I.P.; Noppens, R.; Grafe, M.; Tsai, H.-J.; Morisseau, C.; Luria, A.; Hammock, B.D.; Falck, J.R.; Alkayed, N.J. Soluble epoxide hydrolase: a novel therapeutic target in stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2007, 27, 1931–1940.

Dolor y analgésicos

Matilde Yáñez Jato y Reyes Laguna Francia.

Departamento de Farmacología, Farmacia e Tecnología Farmacéutica
Facultade de Farmacia - Universidade de Santiago de Compostela.

Resumen

El dolor es tan antiguo como el ser humano. Las civilizaciones clásicas atribuían la sensación dolorosa a castigos naturales o divinos, y de hecho, los primeros “tratamientos” aplicados para calmarlo tenían un importante componente mágico.

El comienzo de la farmacología moderna a mediados del siglo XIX y el desarrollo paralelo de una poderosa industria farmacéutica trajo consigo la comercialización y el uso generalizado de los primeros principios activos con actividad analgésica. Desde entonces, el consumo de analgésicos ocupa una parte muy importante del gasto sanitario global. Su uso se ha popularizado debido al amplio surtido de fármacos disponibles, para algunos de los cuales no se necesita prescripción médica. Paralelamente a este consumo masivo se han multiplicado también el número de reacciones adversas asociadas. Por ello, se hace cada vez más necesario conocer bien el arsenal terapéutico del que disponemos, así como participar en una labor educativa de los pacientes.

Para el abordaje del dolor crónico la OMS propone una escala analgésica, pensada en principio para el dolor crónico asociado a tumores, pero que posteriormente se ha extendido a dolores de múltiple etiología. En una primera fase se propone el uso de antiinflamatorios no esteroideos, a los que se irán sumando coadyuvantes para terminar tratando el dolor con opioides. La estrategia bien planteada permitirá controlar el dolor con una posología que minimice sus efectos adversos.

Palabras clave

AINE, analgésicos opioides, escala analgésica.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Pain is as old as the human beings. Classical civilizations attributed the painful sensation to natural or divine punishments, and in fact, the first “treatments” applied to calm it did have an important magical component.

The beginning of modern pharmacology in the mid-nineteenth century together with the development of a powerful pharmaceutical industry propelled the commercialization and widespread use of the first active ingredients with analgesic activity. Since then, the consumption of painkillers occupies a very important part of global health spending. Its use has become popular due to the wide assortment of drugs available, for some of which no prescription is required. Parallel to this massive consumption, the number of associated adverse reactions has also multiplied. For this reason, it is becoming increasingly necessary to know well the therapeutic arsenal that we have, as well as educating patients in analgesic medicines optimisation.

For the approach to chronic pain, the WHO proposes an analgesic scale, originally intended for chronic pain associated with tumours, but which has subsequently been extended to pain of diverse etiology. As a first step, the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs is proposed, to which coadjuvants can be added, to end up treating the pain with opioids. A well-planned strategy will allow pain control with a dosage that minimizes its adverse effects.

Key words

NSAIDs, opioid analgesics, analgesic scale.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

PRESENTACIÓN

El consumo global de analgésicos en España se ha disparado en la última década. El amplio arsenal de fármacos disponibles junto a la variada colección de formas farmacéuticas comercializadas hacen que su uso se haya popularizado en la sociedad actual. Los avances en el conocimiento de los mecanismos que producen el dolor han permitido desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas a mitigar la sensación dolorosa haciendo un uso racional de los analgésicos más adecuados.

1. UN POCO DE HISTORIA....

Milord,

Entre los muchos descubrimientos útiles de esta era, hay muy pocos que merezcan más la atención de la opinión pública que el que voy a someter a vuestra consideración. Hay un árbol inglés cuya corteza he descubierto por experiencia que posee propiedades astringentes y que es muy eficaz en la cura de las fiebres palúdicas y otras afecciones relacionadas con ellas. Hace unos seis años, la probé accidentalmente y me quedé sorprendido de su extraordinario amargor, lo cual me hizo pensar inmediatamente en que acaso podía tener propiedades parecidas a las de la corteza peruana de la que se extrae la quinina [...] Pronto tuve la oportunidad de poner a prueba el remedio, pero, desconociendo totalmente su naturaleza, empecé a administrarlo en pequeñas cantidades...lo hice con mucho cuidado y prestando la mayor atención a sus efectos: los ataques remitieron considerablemente, pero no cesaron del todo. No observando efectos negativos, fui aumentando la dosis y las fiebres pronto desaparecieron. Administré luego el remedio a varias personas, con el mismo éxito, y comprobé que cumplía mejor su propósito si administraba una copita con el remedio cada cuatro horas en los intervalos entre los accesos [...] No me mueve ninguna otra razón para dar a conocer este valioso específico que el deseo de que el mismo tenga una oportunidad justa para ser puesto a prueba de una forma imparcial en toda una variedad de circunstancias y situaciones, para que el mundo pueda cosechar todos los beneficios que de él pueden derivarse [...] Con la más profunda sumisión y respeto se despide de su Señoría su más humilde y obediente servidor,

Edward Stone

Oxfordshire, 25 de abril de 1763.

Con esta prometedora carta, el reverendo inglés Edward Stone presentaba sus avances científicos ante

el presidente de la Royal Society (Jeffreys, 2004). La corteza de sauce, descrita como analgésico ya por la civilización egipcia, había sido utilizada por el médico romano Celso para aliviar lo que él describía como los cuatro signos clásicos de la inflamación (rubor, calor, dolor y tumor). Posteriormente, su recomendación por médicos tan influyentes como Dioscórides, Plinio el Viejo y Galeno, hicieron que su uso como tratamiento para el dolor moderado fuera ampliamente conocido en el mundo civilizado. Sin embargo, tras varios siglos en el olvido, es a finales del siglo XVIII cuando, de forma fortuita, se recupera su conocimiento. El desarrollo posterior de las grandes compañías farmacéuticas surgidas en toda Europa, permitió que un químico alemán llamado Felix Hoffman preparara una forma modificada del ácido salicílico aislado de la corteza de sauce, creando así el principio activo más conocido y utilizado en los últimos siglos. A pesar de que se han introducido numerosos fármacos con posterioridad, el ácido acetilsalicílico, comercializado por Bayer como Aspirina es el analgésico más consumido y se utiliza como patrón de referencia para evaluar nuevos fármacos. Se estima que diariamente se consumen cerca de 200 millones de aspirinas a nivel mundial, y todavía a día de hoy, después de más de un siglo en el mercado, siguen atribuyéndosele nuevas propiedades terapéuticas. El ácido acetilsalicílico encabeza la serie de los analgésicos conocidos como AINE, donde se engloba un grupo de fármacos químicamente heterogéneo caracterizado por compartir propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas.

La utilización de opioides para aliviar el dolor es una farmacoterapia milenaria aún muy usada en la actualidad.

La adormidera es la fuente del opio crudo, del que, en 1805, el farmacéutico alemán Friedrich W. Ser-türner aisló un alcaloide bencilisoquinoleínico al que denominó morfina en honor a Morfeo, el dios griego de los sueños. Los primeros indicios del cultivo de la amapola del opio, de acuerdo con algunos datos arqueológicos, se sitúan en Sumeria en los años 3000-4000 antes de Cristo. Desde Oriente Medio se propaga hacia el resto de Asia y Europa mediterránea. La cultura griega sintetizó el conocimiento del dolor y sus remedios; la propia palabra opio procede del término griego opos, jugo. En La Odisea, siglo VIII aC., Homero cita el uso de una sustancia proveniente de Egipto para eliminar el sufrimiento que posteriormente ha sido identificada como opio. En el siglo XVI Paracelso promovió el uso del láudano, bebida que contenía opio a la que calificó como "piedra de la inmortalidad". En el siglo XVII en Inglaterra y en Holanda el opio era considerado como una panacea para todos los males.

Acompañando a su uso médico, se conoce desde hace siglos el consumo de opio con fines lúdicos. En el siglo XVI ya hay descritos casos de dependencia física y psicológica. Paralelamente, se fue desarrollando un interés económico en torno al mismo. En el siglo XIX existía un sistema comercial bien definido que desencadenó la denominada Guerra del Opio entre China e Inglaterra. En China el abuso del opio era un grave problema y en Inglaterra se usaba profusamente para combatir diversos dolores e, incluso, para tranquilizar a niños y bebés (Esteve de Sagrera, 2005).

El opio es el látex desecado obtenido tras realizar incisiones en la cápsula inmadura de la planta herbácea *Papaver somniferum*. Aunque el opio contiene otros muchos alcaloides, como codeína, tebaína, noscapina o papaverina, la morfina es el más abundante y representativo de la droga. La estructura de la morfina se determina en 1902 y esto permite desarrollar compuestos semisintéticos y sintéticos, con la finalidad de mejorar las propiedades analgésicas y eliminar sus efectos indeseables.

La similitud entre los términos opiáceo y opioide causa con frecuencia cierta confusión por lo que conviene aclararlos. Al hablar de opiáceos se hace referencia a los alcaloides del opio. Por extensión, también se denominan opiáceos los productos químicos derivados de la morfina. Los opioides son aquellas sustancias, endógenas o exógenas, con efecto análogo a la morfina, que presentan actividad intrínseca sobre receptores opioides del SNC o del tracto GI.

De lo dicho se puede apreciar que todos los opiáceos son opioides pero solo algunos opioides son opiáceos, por lo que lo más correcto sería utilizar el término analgésicos opioides para referirnos a esos compuestos, ya que este los incluye a todos.

El tratamiento del dolor a lo largo de la historia ha sido una combinación de factores culturales, sociales y científicos. Debido al carácter subjetivo que presenta existe una gran dificultad para valorarlo de forma adecuada desde una posición objetiva. Por ello, es fundamental el conocimiento y el correcto manejo de las escalas y evaluaciones apropiadas. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada o similar a la asociada a un daño tisular, real o potencial, o descrita en términos de dicho daño” (Blanco et al., 2004). A día de hoy, el dolor crónico está considerado una enfermedad en sí misma y no solo un síntoma. Su prevalencia en la actualidad es tan elevada, que cuando el reverendo Stone se mostraba ilusionado ante el descubrimiento que había hecho, nunca se pudo imaginar lo que realmente se estaba fraguando.

2. ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

La transmisión del dolor es el resultado del balance entre numerosos sistemas de transmisores, tanto excitatorios como inhibitorios, periféricos y centrales, que convergen en la médula espinal. Ante una lesión tisular, se genera una reacción instintiva, que activa el SNC y prepara al organismo para la huida y/o búsqueda de ayuda para aliviarlo. Los nociceptores son estimulados directa o indirectamente por sustancias algógenas como pueden ser algunos iones (K⁺, H⁺), neurotransmisores (histamina y serotonina), mediadores (prostaglandinas, bradicinina...), metabolitos (ácido láctico, ATP, ADP) y péptidos (sustancia P y CGRP). Tras alcanzarse el umbral de excitación, el impulso eléctrico generado se propaga al SNC a través del asta posterior de la médula espinal. La señal es conducida desde el tálamo a las diferentes áreas de la corteza cerebral: el lóbulo parietal concentra la localización e interpretación del dolor, el lóbulo temporal se encarga de mantener la memoria, el lóbulo frontal evalúa la respuesta emocional mientras que el sistema límbico está involucrado en la respuesta afectiva y autónoma (Marhuenda, 2005). Múltiples factores ambientales, físicos, culturales y psicológicos pueden modificar la percepción sensorial del dolor, ya sea aumentándola o disminuyéndola (Tabla 1).

Existen distintos criterios a la hora de hacer una clasificación del dolor. Podemos clasificarlo en base a su evolución en dolor agudo o dolor crónico, en base a su etiología en dolor nociceptivo o neuropático y en base a su localización en dolor somático o dolor visceral. En la práctica clínica estas definiciones no son excluyentes, sino que muchas veces se complementan.

DOLOR AGUDO. Hace referencia al dolor de corta duración, que se presenta de forma rápida y generalmente se asocia a un desencadenante lesivo concre-

Tabla 1. Factores que modifican el umbral del dolor

FACTORES QUE AUMENTAN EL UMBRAL DEL DOLOR	FACTORES QUE DISMINUYEN EL UMBRAL DEL DOLOR
Sueño reparador	Insomnio
Reposo	Cansancio
Comprensión	Tristeza
Reducción de la ansiedad	Ansiedad
Estado de ánimo elevado	Aburrimiento
Entretenimiento	Aislamiento
Solidaridad	

to. Aunque también tiene un importante componente psicológico, en la mayor parte de las ocasiones es fácil de controlar.

DOLOR CRÓNICO. Se define como el que se extiende más de 3 meses desde su aparición o que se extiende más allá del período de curación de una lesión tisular, o bien está asociado a una condición médica crónica. Comprende un amplio abanico de sensaciones, constituye una enfermedad en sí mismo y su remisión completa es difícil de alcanzar en todas las personas que lo padecen.

DOLOR NEUROPÁTICO. Es el dolor que se origina como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial. Su intensidad suele ser desproporcionada y persiste en ausencia de estímulo. Se presenta como una sensación basal quemante, punzante, dolorosa, espasmódica u opresiva que no tiene utilidad beneficiosa para el organismo, por lo que se considera un “dolor patológico” (Mesas, 2012).

DOLOR NOCICEPTIVO. Está causado por la activación de los nociceptores en respuesta a un estímulo lesivo concreto. Es una respuesta fisiológica a la agresión desencadenante, que alerta al organismo del peligro al que se ve sometido. A su vez, engloba el dolor somático y el dolor visceral.

DOLOR SOMÁTICO. Aparece cuando se lesionan los tejidos de la piel, los músculos o las articulaciones. Se caracteriza por ser bien localizado y suele acompañarse de inflamación.

DOLOR VISCERAL. Se origina por una lesión o disfunción en alguna víscera y suele estar mediado por receptores de estiramiento, isquemia e inflamación. Puede ser difuso cuando afecta a neuronas que llevan información de varios órganos y suele verse acompañado de síntomas vegetativos.

3. TRATAMIENTO DEL DOLOR

El tratamiento farmacológico del dolor ha experimentado una gran evolución en las últimas décadas, debida, en parte, a la consideración de dolor como un objetivo terapéutico, y no como un mero síntoma o consecuencia de una enfermedad. La respuesta de los fármacos al dolor depende del mecanismo fisiopatológico que la origine. De cara a unificar criterios y proporcionar una herramienta útil para el abordaje del dolor, en 1982 una comisión interdisciplinaria de expertos de la OMS diseñó una herramienta conocida como “escala analgésica” que propone un tratamiento coordinado para abordar el dolor oncológico, pero que ha sido trasladado por los profesionales para el alivio de dolencias

de diversa índole. En 2006, esta escala analgésica fue reevaluada, debatiéndose su origen, su vigencia, sus éxitos y sus limitaciones, y se constató que su difusión ha mejorado sustancialmente el tratamiento del dolor. En los últimos años la escalera ha ido creciendo y ha sufrido diferentes modificaciones, pretendiendo abarcar todo tipo de dolor. A los tres escalones iniciales se ha sumado un cuarto escalón para el tratamiento del dolor intenso. Además se han diseñado rampas paralelas y soportes específicos para situaciones especiales. El amplio surtido de analgésicos disponibles a día de hoy, junto a un mejor conocimiento de los mecanismos etiopatológicos que causan el dolor, permite un abordaje integral y una mejora en la calidad de vida del paciente (Romero et al., 2008). De hecho, entre el 85 y el 90% de los pacientes, podrán ser controlados siguiendo este protocolo. El porcentaje restante, necesitará la colaboración de una Unidad de Dolor. La idea de la OMS es proponer un tratamiento escalonado, comenzando con fármacos de potencia analgésica baja que se irá incrementando si el dolor no remite hasta llegar a la administración de opioides potentes (Figura 1). El tratamiento ha de seguir un ascenso progresivo preestablecido, sin omitir ningún escalón. Solo en pacientes que refieran un intenso dolor inicial (p.ej, pacientes cancerosos) está indicado pasar directamente al tercer escalón, con el fin de evitar sufrimiento del paciente con dolor mal controlado.

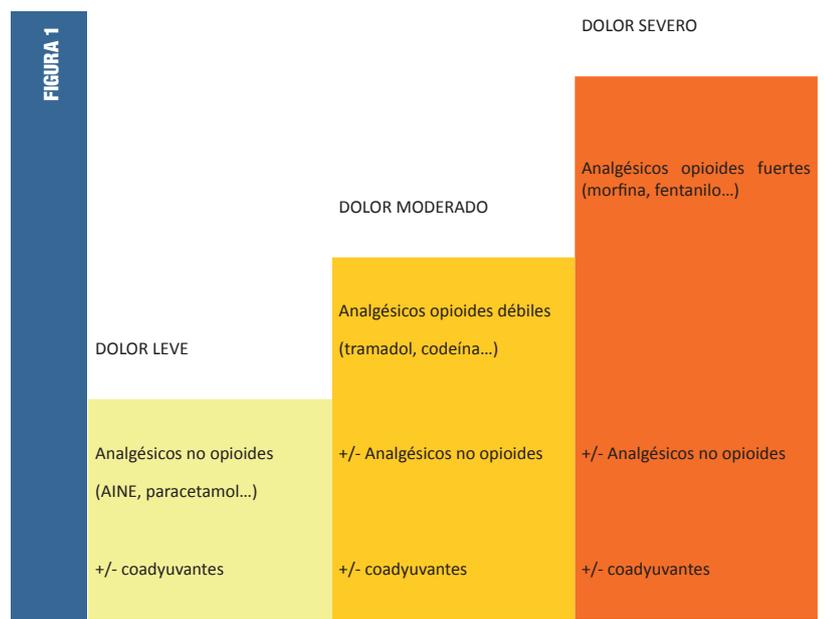


Figura 1. Escala analgésica propuesta por la OMS para el tratamiento

3.1. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

En el primer escalón para el abordaje del dolor estaría el grupo farmacológico de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos que comparten en diverso grado propiedades analgésicas y antipiréticas y cuyas ventajas radican en una actuación directa sobre la causa del dolor, repercutiendo menos sobre la conciencia y el estado general.

El uso de los AINE está muy extendido en la población en general, ya que además de los fármacos disponibles para prescripción facultativa, existen numerosas presentaciones de venta libre en farmacias, para las que no se requiere receta médica. Esto ha propiciado un aumento considerable de su consumo en la última década, con una tendencia ascendente (Figura 2).

La elección del analgésico ha de realizarse de forma individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta su sintomatología y sus características particulares. Debido al carácter subjetivo del dolor, la valoración ha de realizarse con escalas verbales que tratan de reflejar la intensidad y cuantificar esa percepción subjetiva para adaptar el tratamiento más adecuado. Como cuestionario de partida, deberíamos plantearnos conocer:

- 1- ¿Qué síntomas presenta?
- 2- ¿Cuándo comenzaron?
- 3- ¿Dónde se localizan?
- 4- ¿Cuál es su intensidad?
- 5- ¿Está tomando algún medicamento?
- 6- ¿Tiene alguna enfermedad?

El mecanismo de acción de los AINE convencionales consiste en una inhibición estereoespecífica y competitiva, reversible o no, de las dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX-1, constitutiva y COX-2, preferentemente inducible). Con esta inhibición se consigue una disminución en la síntesis de prostaglandinas que sensibilizan a los nociceptores frente a la inflamación periférica. Su actividad analgésica en el ámbito periférico es de intensidad leve o moderada, sin llegar a igualar en potencia antiálgica a los analgésicos opioides. Los AINE son especialmente eficaces en todos los dolores asociados a procesos inflamatorios con una mayor síntesis de prostaglandinas: bursitis, artritis, dismenorreas, dolores articulares, musculares y vasculares, dolor postoperatorio, dolor canceroso, dolor postraumático... ya que disminuyen el efecto hiperalgésico de los prostanoideos.

Conjuntamente a su acción periférica, poseen un efecto a nivel de sistema nervioso central, posiblemente a nivel de médula espinal y por mecanismos no bien conocidos actualmente. Las lesiones inflamatorias inducen la liberación de prostaglandinas en la médula, lo que facilita la transmisión de las fibras aferentes del dolor hacia neuronas de recambio en el asta dorsal (Ritter et al., 2020).

Los analgésicos antitérmicos (A/A) pueden ser considerados un subgrupo dentro de los AINE, con un perfil farmacológico y toxicológico muy similar pero sin actividad antiinflamatoria. Su efecto inhibitor sobre la COX es débil, aunque son capaces de inhibir la síntesis de NO tanto a nivel central como periférico.

La actividad analgésica se verá condicionada por el grado de difusión del fármaco hacia el sistema

FIGURA 2

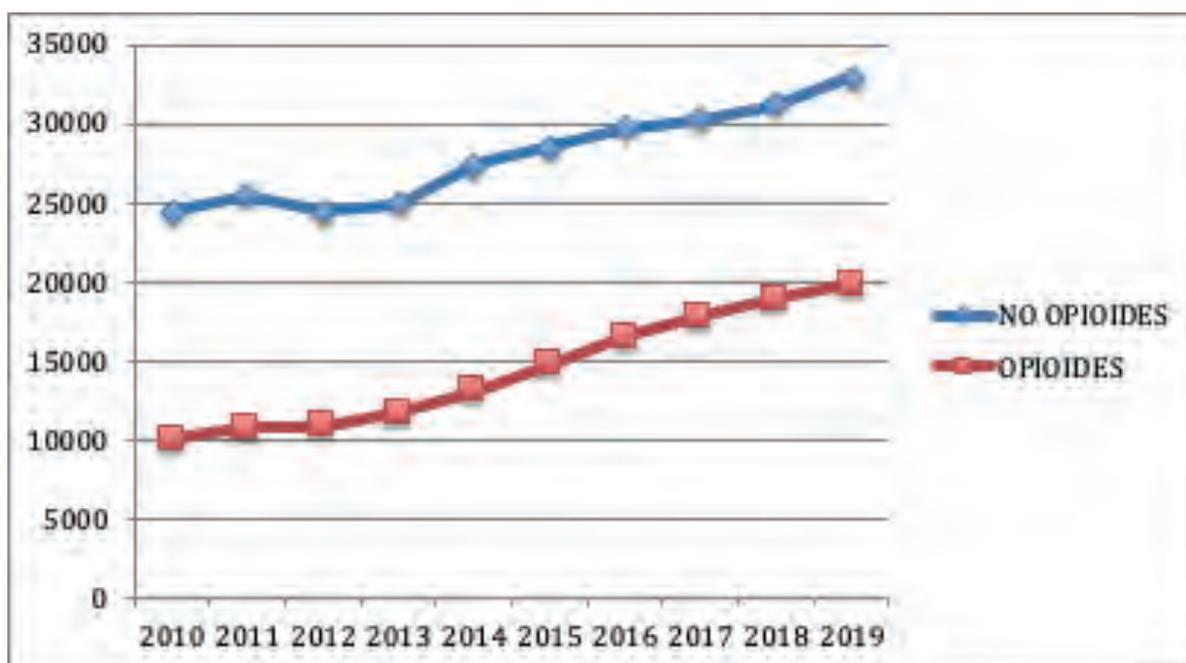


Figura 2. Evolución del consumo global de analgésicos opioides y no opioides en España durante la última década, expresado como DHD (Dosis diaria definida por mil habitantes y día).

Tabla 2. Propiedades farmacocinéticas y dosificación vía oral recomendada más habitual en adultos para conseguir efecto analgésico de algunos de los AINE más utilizados en la terapéutica actual.

FÁRMACO	DOSIS RECOMENDADA	BIODISPONIBILIDAD (%)	UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (%)	t _{1/2} (h)	Vd (L/Kg)	Metabolismo pre-sistémico	Aclaramiento (mL/Kg/min)
ÁCIDO ACETIL-SALICÍLICO	500 mg/4-6 h	> 80	50	0,2-0,3	0,15		9
PARACETAMOL	325-650 mg/4-6 h	70 - 90	< 20	1,5 - 3	0,95	20%	5
IBUPROFENO	400 mg/6-8 h	> 80	99	2 - 3	0,15	-	0,75
NAPROXENO	Dosis inicial de 500 mg seguidos de 250 mg/6-8 h	99	99	14	0,16	5%	0,13
METAMIZOL	575 mg/4-6 h	> 90	40 - 60	6 - 9	0,2	-	-
DICLOFENACO	50 mg/8-12 h	54	> 99	1 - 2	0,2	40%	4,2
MELOXICAM	7,5 mg/24 h	89	> 99	20	-	11%	0,11
CELECOXIB	200 mg/24 h	40 - 80	97	11	7	-	-

nervioso central. Diversos estudios bioquímicos demuestran un efecto serotoninérgico indirecto, al estimular las vías descendentes que inhiben la transmisión de las señales nociceptivas en la médula espinal (CGCOF, 2015).

En general todos los AINE se absorben rápidamente por vía oral y se metabolizan en el hígado, siendo eliminados en la orina sus metabolitos inactivos. Su unión a proteínas plasmáticas se aproxima, para muchos de ellos, al 90%. Las propiedades farmacocinéticas de algunos de los AINE más frecuentes en terapéutica se reflejan en la tabla 2 (Lorenzo et al., 2012).

La mayoría de los efectos adversos de estos fármacos derivan del bloqueo temporal de la síntesis de prostaglandinas y de la inhibición inespecífica de la COX. Tras la administración oral de un AINE se produce un daño estructural en el epitelio gástrico debido a la reducción de múltiples factores encargados de proteger la mucosa. Se observa disminución en la producción de moco epitelial, en la liberación de bicarbonato, en el flujo sanguíneo, en la proliferación epitelial y en la resistencia de la mucosa a erosiones, actividades derivadas de la actividad de la COX-1. Por ello, cuando a finales del siglo pasado aparecieron los inhibidores selectivos de COX-2 (coxibs) se

postularon como la alternativa ideal para lograr un efecto analgésico y antiinflamatorio sin complicaciones gástricas. Estudios posteriores demostraron un incremento en los eventos aterotrombóticos asociados a estos fármacos, particularmente del rofecoxib, motivo por el cual la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) procedió a la suspensión de su comercialización. Sin embargo, los problemas a nivel cardiovascular no son exclusivos de los coxibs, ya que algunos AINE convencionales también se relacionan con un incremento del riesgo aterotrombótico en tratamientos prolongados. A pesar de ello, la AEMPS considera que los fármacos que siguen comercializados tienen un perfil de seguridad alto y el cociente beneficio/riesgo sigue siendo muy favorable siempre que se respeten sus condiciones de uso autorizadas.

La nefrotoxicidad inducida por AINE también está directamente relacionada con la inhibición en la síntesis de prostaglandinas, derivando en un aumento del tono vascular y efectos antinatriurético, antirreninémico y antidiurético (CGCOF, 2015).

Existen diversos criterios de clasificación para este grupo tan heterogéneo, aunque el más aceptado parece aquel que toma su estructura química como base.

Derivados del ácido salicílico

Los salicilatos puros (ácido salicílico, salicilamida, diflunisal...) inhiben la ciclooxigenasa de forma inespecífica y reversible. Presentan un buen perfil analgésico y antipirético, pero no antiinflamatorio. Su acetilación da lugar a los acetilsalicilatos, que son inhibidores selectivos e irreversibles de la ciclooxigenasa. Entre ellos está el acetilsalicilato de lisina, el benorilato, el salsalato y su representante más conocido, el ácido acetilsalicílico, con actividad analgésica, antiinflamatoria, antipirética y a bajas dosis también antiagregante plaquetaria. El acetilsalicilato de lisina, que es la sal soluble micronizada del ácido acetilsalicílico, se absorbe más rápidamente y tiene mejor tolerancia gástrica, por lo que está especialmente indicado en el tratamiento de dolores agudos. El benorilato es un éster de acetilsalicílico y paracetamol, que al ser metabolizado libera los dos componentes analgésicos, potenciando así su acción y minimizando los efectos gastrointestinales. Algo similar ocurre con el salsalato o ácido salicilsalicílico, que se hidroliza en el intestino delgado liberando dos moléculas analgésicas.

Paraaminofenoles

El paracetamol, máximo representante de este grupo, no es un AINE en sentido estricto ya que aunque es un fármaco muy eficaz como analgésico y antipirético, carece de actividad antiinflamatoria. Comparte estructura química con el propacetamol y la fenazopiridina, fármacos no comercializados en España. El paracetamol es actualmente el tratamiento de elección en procesos febriles y en dolores de intensidad leve a moderada. Su discreta inhibición de la COX-1 y de la COX-2 posiciona a este fármaco como el analgésico más seguro y efectivo en pacientes con úlcera péptica, asmáticos, pacientes que estén siendo tratados con anticoagulantes orales y personas alérgicas a salicilatos u otros AINE. También es el analgésico de elección en mujeres embarazadas. Las dosis indicadas en adultos oscilan entre 325 y 1000 mg, dependiendo de la recomendación médica. Existe un reciente consenso internacional para recomendar dosis de 500 o 650 mg, ya que algunos estudios han demostrado efectos hepatotóxicos para dosis iguales o superiores a 3 g diarios (Pergolizzi et al., 2016).

Derivados del ácido propiónico

Es un grupo en el que se engloban numerosos fármacos, con acciones farmacológicas y efectos adversos muy similares, pero que difieren en su farmacocinética. Sustancias como el ibuprofeno, el flurbiprofeno, el naproxeno, el ketorolaco, el ketoprofeno y el dexketoprofeno tienen una potencia similar a los de-

rivados del ácido salicílico y presentan un mejor perfil de seguridad (Chawla et al., 2017). Poseen actividad antiinflamatoria, antitérmica, analgésica y antiagregante plaquetaria similar a la aspirina a dosis medias, pero con menos incidencia de efectos adversos. El ibuprofeno se está convirtiendo en el AINE de elección en los cuadros incipientes o predominantemente dolorosos. Su dosis eficaz en pacientes adultos es de 400 mg (Pergolizzi et al., 2016). El naproxeno es algo más potente y permite una pauta de administración de dos veces al día. Se considera el AINE con un perfil de seguridad (reacciones adversas/efecto terapéutico) más favorable.

Derivados de las pirazolonas

Pertenece a este grupo la fenilbutazona, la propifenazona y el metamizol. Los dos últimos se emplean como antitérmicos y analgésicos, careciendo de actividad antiinflamatoria a dosis terapéuticas (parece que sí la tienen a dosis supraterapéuticas), por lo que tampoco deben ser clasificados como AINE. El metamizol es un profármaco, con un mecanismo de acción complejo y todavía no bien dilucidado, pero que parece relacionado con el sistema cannabinoide. Su actividad antipirética resulta eficaz también para la fiebre inducida por mecanismos independientes de la síntesis de prostaglandinas, lo que lo separa todavía más de los AINE clásicos (Jasiecka et al., 2014). El metamizol produce además un efecto relejante de la musculatura lisa, por lo que resulta especialmente apropiado en dolores de tipo cólico. Se absorben muy bien vía oral y como reacciones adversas, además de las comunes a todos los AINE, pueden producir agranulocitosis y anemia aplásica.

Derivados del ácido acético

Tomando como estructura base el ácido acético se sintetizaron principios activos como el aceclofenaco, el diclofenaco, el sulindaco, el ketorolaco y la indometacina. El diclofenaco tiene una potencia similar a la de los derivados propiónicos e interfiere en menor grado en el proceso de agregación plaquetaria. En la actualidad es uno de los AINE más prescritos, no solo en presentaciones para administración vía oral, sino también en formas farmacéuticas diseñadas para su administración tópica, especialmente pomadas y parches (Altman et al., 2015).

Derivados del ácido enólico (oxicams)

Fueron introducidos en terapéutica a finales de los años setenta del siglo pasado y su ventaja radica en su larga vida media, lo que permite administraciones únicas diarias. Entre ellos figuran el lornoxicam, el

meloxicam, el piroxicam y el tenoxicam. El meloxicam tiene un efecto muy prolongado en el tiempo, y es un inhibidor selectivo de la COX-2, por lo que presenta una menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales, pero se asocia a mayor riesgo de eventos vasculares.

Coxibs

Se comercializaron como los AINE ideales, al inhibir selectivamente la COX-2. Sin embargo, en 2004, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios comunicó la suspensión de la comercialización del rofecoxib a solicitud del laboratorio titular y en coordinación con el resto de agencias del medicamento de la Unión Europea. Esta decisión se tomó tras conocer los resultados de un ensayo clínico que demostraba un incremento del riesgo de accidentes cardiovasculares graves en pacientes tratados de forma prolongada con rofecoxib. La decisión de retirada no afectó a otros integrantes de este grupo como el celecoxib, el parecoxib o el etoricoxib, que siguen comercializados a día de hoy. Deben prescribirse con precaución en pacientes con riesgo cardiovascular, a las dosis más bajas efectivas y durante el menor tiempo posible. Además, están contraindicados en aquellos pacientes con enfermedad isquémica cardíaca o que hayan presentado un accidente isquémico cerebral (Bonet, 2004).

3.2. CONTRAIRRITANTES

Un grupo aparte, con un potente efecto antiálgico y comercializados exclusivamente para su administración por vía tópica está constituido por una serie de fármacos con estructuras químicas muy diferentes pero que tienen en común una anulación del dolor basada en la modulación fisiológica. Son los fármacos contrairritantes, que consiguen paliar la sensación dolorosa produciendo un cierto estímulo en la zona afectada para mitigar la percepción más intensa que existía. Su acción simula las maniobras automáticas que realizamos de manera espontánea al percibir un dolor, tal como morderse los labios o apretar fuertemente la zona afectada. Farmacológicamente, el organismo reacciona al estímulo externo de los agentes contrairritantes poniendo en marcha el mecanismo de control de apertura de la transmisión medular del dolor. Las neuronas encefalinérgicas del área gris periacueductal excitan a las neuronas serotoninérgicas del núcleo dorsal del rafo y estas a las del núcleo magno que conectan con la sustancia gelatinosa del asta dorsal de la médula espinal donde se ejerce la acción nociceptiva inhibitoria. El efecto irritante se ve potenciado por el efecto vasodilatador, con un aumento del flujo sanguíneo local. Su empleo

se limita a la vía de administración tópica y su efecto calmante se ve potenciado en presentaciones farmacéuticas que requieren de un pequeño masaje para su aplicación (CGCOF, 2015).

Dependiendo de las terminaciones cutáneas sobre las que ejerzan su acción, los fármacos contrairritantes se clasifican como:

1. Rubefacientes. Su efecto vasodilatador genera enrojecimiento y un aumento de la temperatura local. Principios activos como la trementina, el salicilato de metilo y el nicotinato de metilo forman parte de muchos preparados tópicos utilizados frecuentemente para lesiones y dolores musculares y articulares agudos.
2. Irritantes. La capsaicina y sus derivados provocan un eritema y una sensación de quemazón con o sin picor asociado al administrarse por vía tópica. Su mecanismo de acción se relaciona con la activación repetida del receptor vaniloide 1 de los canales de potencial receptor transitorio (TRPV1) presente en los nociceptores cutáneos hasta provocar su desensibilización.
3. Refrescantes. Estimulan directamente los receptores cutáneos sensibles al frío. La acción analgésica de principios activos como el mentol, el alcanfor, el cineol o el eucaliptol se ve potenciada por un efecto psicológico asociado a su poderoso y característico aroma.

3.3. ANALGÉSICOS OPIOIDES

En las últimas dos décadas se ha podido apreciar un cambio en el enfoque del uso de los opioides, pasando de una opiofobia, ocasionalmente injustificada, a una opiofilia causante en la actualidad de muchos problemas. La inflexión de este cambio de posiciones se produce en la década de los 90 a partir del momento en el que la Sociedad Americana del Dolor considera el dolor como el quinto signo vital. La salida al mercado de nuevos opioides, una potente campaña de marketing comercial y las recomendaciones de la OMS, ligando la tasa de prescripción de opioides con el grado de desarrollo asistencial de los países a la calidad en la atención al dolor, hicieron el resto. Si bien hace veinte años el problema de salud pública era el tratamiento subóptimo del dolor, actualmente podríamos estar ante un serio problema de prescripción excesiva de opioides, fundamentalmente en dolor crónico no oncológico (DCNO), con utilización a largo plazo de dosis elevadas de opioides.

En USA, el aumento desorbitado de la producción de opioides se ha visto acompañado de un incremento de la aparición de efectos secundarios y las compli-

caciones relacionadas como uso indebido, abuso y la adicción a opioides. Se habla de una epidemia silenciosa que ha multiplicado la mortalidad por sobredosis, las urgencias relacionadas con su utilización y los tratamientos por consumo de opioides.

En Europa la situación no es tan preocupante pero inquieta la constatación de un incremento en la prescripción de opioides y las complicaciones derivadas de su uso indebido y abuso.

En España también ha crecido notablemente el uso de los analgésicos en general y de los opioides en particular para el tratamiento de dolor, sobre todo del DCNO (Figura 2).

Como se ha comentado anteriormente el dolor presenta componentes sensoriales y emocionales. Los analgésicos opioides tienen un efecto analgésico único ya que pueden reducir ambos aspectos de la experiencia dolorosa. La somnolencia y la opacidad de la actividad mental, con poca o ninguna amnesia, es otro efecto común de la analgesia opioide.

Receptores opioides

En la década de los 50 del siglo pasado se plantea la posibilidad de que los efectos de los opioides se deban a su interacción con receptores específicos; se acepta esta hipótesis tras la aparición de moléculas antagonistas (naloxona). Posteriormente, los datos farmacológicos demuestran la existencia de varios tipos de receptores opioides.

En la actualidad se consideran cuatro receptores opioides: el receptor mu (μ), el receptor delta (δ), el receptor kappa (κ) y el receptor NOP (Nociceptin opioide peptide). Son receptores metabotrópicos, acoplados todos ellos a los mismos tipos de Proteínas G (Gi/Go).

La presencia de un receptor específico estereoselectivo en el tejido encefálico para sustancias de origen vegetal, con un potencial e importante papel fisiológico en la atenuación del dolor, dirigió a la comunidad científica hacia la búsqueda de un ligando endógeno. Hoy se sabe que los estímulos dolorosos pueden desencadenar la liberación de péptidos opioides endógenos en situaciones de estrés asociado a dolor y que esto atenúa su percepción. Estos ligandos endógenos se conocen colectivamente como endorfinas e incluyen diversos miembros: encefalinas (Leu-encefalina y Met-encefalina), β -endorfina, dinorfina y nociceptina (también designada como orfanina FQ).

Transmisión del dolor a los centros superiores

El dolor activa neuronas aferentes primarias (fibras A- δ y C) y como se indica en el epígrafe 2, tras alcan-

zarse el umbral de excitación, el impulso eléctrico generado se propaga al SNC a través del asta posterior (dorsal) de la médula espinal, enviando fibras largas hacia el lado contralateral de la médula espinal que hacen sinapsis con interneuronas del tracto espinotalámico (TET), porciones ventral y medial del tálamo, de las que parten proyecciones hacia la corteza somatosensitiva (Ritter et al., 2020).

Vías inhibitoras descendentes

La activación de las neuronas espinotalámicas en la médula espinal está modulada desde el SNC, por el mesencéfalo a través de las vías inhibitorias descendentes, y desde los tejidos periféricos, a través de las fibras sensoriales A- β . Ambos sistemas constituyen la base neurológica de la denominada hipótesis del control de la compuerta (Melzack et al., 2013).

Las fibras A β estimulan la liberación del péptido opioide endógeno Met-encefalina desde las interneuronas de la médula espinal. Estas fibras también parecen estar implicadas en la mediación del efecto analgésico producido por algunos tipos de estimulación tisular (acupuntura o estimulación nerviosa eléctrica) y podría explicar el alivio del dolor tras el masajeo en un tejido con una lesión leve (López-López, 2006).

Las vías inhibitorias descendentes surgen en el mesencéfalo desde la sustancia gris periacueductal (SGP), proyectando hacia los núcleos bulbares (zona rostro ventral BRRV) que, a su vez, transmitirán los impulsos a la médula espinal. Las neuronas bulbares incluyen fibras serotoninérgicas que se inician en el núcleo magno del rafe y fibras noradrenérgicas que surgen del locus coeruleus. La 5-HT y la NA liberadas por estas fibras inhiben las neuronas espinales posteriores responsables de la transmisión de los impulsos dolorosos a los centros supraespinales. Las fibras de la SGP también activan las interneuronas espinales que liberan Met-encefalina (Figura 3).

La SGP recibe impulsos de otras zonas del encéfalo como el hipotálamo, la amígdala y la corteza que seguirán el camino descendente indicado anteriormente hacia los núcleos bulbares (Figura 3).

La analgesia producida por los opioides se debe a su unión a receptores específicos localizados en regiones del encéfalo y la médula espinal implicadas en la transmisión y modulación del dolor. La activación de receptores opioides localizados en las terminaciones nerviosas sensoriales periféricas también pueden mediar algunos efectos (Figura 3).

El mecanismo de acción de los opioides a nivel celular se basa en su actuación sobre las Go/Gi. En general, la activación de los receptores opioides conduce a la inhibición de la adenililciclase,

FIGURA 2

■ Regiones que expresan el receptor μ

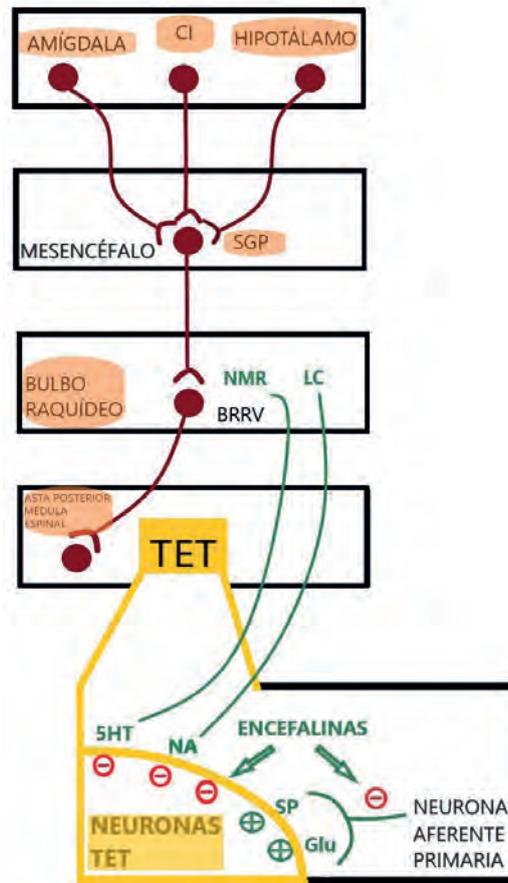


Figura 2. Representación esquemática de las vías aferentes y eferentes de la transmisión del dolor.

(CI: corteza, SGP; Sustancia Gris Periacueductal; NMR: Núcleo Magno del Rafe; LC: Locus Coeruleus; BRRV: Zona rostro ventral de los núcleos bulbares; TET: Tracto Espinotalámico; NA: Noradrenalina; SP: Sustancia P; GLU: Glutamato).

estimulación de los canales de K^+ e inhibición de los canales de Ca^{+2} controlados por voltaje. En la membrana se reducirá la excitabilidad neuronal, ya que al aumentar la conductancia de K^+ se induce la hiperpolarización de la misma, disminuyendo la probabilidad de activar potenciales de acción. Además, la inhibición de la entrada de Ca^{+2} disminuye la liberación de neurotransmisores (glutamato, ACh, NA, 5-HT y sustancia P) (Figura 3). En conjunto el efecto es inhibitorio, aunque la actividad aumenta en algunas vías neuronales al suprimir la actividad de interneuronas inhibitorias. Todos los receptores opioides inhiben la adenililciclase y activan la MAP cinasa (Ritter et al., 2020).

La vía descendente inhibitoria probablemente sea un importante lugar de acción de los analgésicos opioides. Es posible que actúen sobre circuitos neuronales regulados normalmente por péptidos opioides endógenos y parte de la acción analgésica de los opioides exógenos podría implicar la liberación de

péptidos opioides endógenos. Los efectos analgésicos también se han apreciado en lugares fuera del SNC para ambos opioides, endógenos y exógenos (Schumacher et al., 2019).

A nivel límbico y cortical no solo reducen la sensibilidad al estímulo doloroso, también atenúan la percepción del dolor y su aspecto desagradable o angustioso; en ocasiones lo sustituyen por una sensación placentera.

Los opioides pueden funcionar como agonistas, agonistas parciales o antagonistas en más de un tipo de receptor, de ahí la diversidad de efectos farmacológicos que son capaces de provocar. Casi todos los disponibles actúan principalmente sobre el receptor μ , principal responsable de la analgesia, la euforia, la depresión respiratoria y la dependencia física provocada por estos fármacos. Pero no se debe obviar la complejidad de los efectos analgésicos opioides y la participación en ellos de su interacción con los receptores δ y κ .

Tolerancia, Dependencia e Hiperalgnesia inducidas por opioides

La administración frecuente de dosis terapéuticas de morfina, o sus derivados, conduce a tolerancia y, junto a ella, se desarrolla la dependencia física. En la inducción y mantenimiento de ambas parece desempeñar un papel relevante la activación persistente de los receptores μ , situación que ocurre en el tratamiento del dolor crónico grave. Se ha intentado explicar a través de los conceptos de reciclaje o de desacoplamiento de receptores (Schumacher et al., 2019). En la retirada de un medicamento opioide o con la administración de un antagonista, la dependencia física conduce al síndrome de abstinencia.

Además, la administración continuada de analgésicos opioides puede incrementar la sensación de dolor, produciendo un estado de hiperalgnesia. Se implica a la dinorfina espinal y a la activación de receptores de bradicinina y de NMDA en la aparición de hiperalgnesia opioide. Esta situación se presenta con varios fármacos opioides usados frecuentemente en terapéutica como la morfina y el fentanilo. Sería un punto adicional de controversia para la utilización de opioides en dolor crónico (Higgins et al., 2019).

A continuación se describen tres analgésicos opioides muy utilizados en España y representativos de los distintos grupos de opioides de la escalera analgésica: tramadol, morfina y fentanilo.

Tramadol

El tramadol es un analgésico de acción central con un mecanismo de acción complejo que depende de su capacidad, y la de sus metabolitos, de bloquear la recaptación de 5-HT y NA. Está incluido en el grupo de analgésicos opioides menores. En España el tramadol es el principio activo opioide más utilizado en los últimos veinte años. La prescripción de medicamentos que contienen tramadol se está acercando a la de los AINE (AEMPS, 2019).

Morfina

La morfina fue el primer alcaloide aislado del opio, y tradicionalmente ha sido considerada como el opioide mayor de referencia. Se absorbe bien por vía oral, pero presenta un fuerte efecto de primer paso por lo que su biodisponibilidad es baja y muy variable entre individuos, lo que obliga a individualizar la dosis.

Los efectos de la morfina se deben principalmente a la activación de los receptores μ y aunque también actúa sobre receptores κ y δ , su aportación al efecto analgésico no está clara.

Existen presentaciones para administración subcutá-

nea, intramuscular, intravenosa y oral (de liberación inmediata y prolongada). La vía a elegir dependerá del paciente y del proceso causante del dolor, siempre a criterio médico. La preferida para muchos autores es la vía oral, al ser la primera alternativa recomendada por la OMS.

Es muy eficaz en la mayoría de los tipos de dolor agudo y en el dolor secundario al cáncer; es menos efectiva para tratar el dolor neuropático y otros dolores agudos crónicos. Su posición dentro de la escalera analgésica de la OMS es en el dolor severo. La morfina es la molécula patrón para elaborar tablas de referencia para calcular dosis equianalgésicas entre los distintos opioides. Su consumo se ha estabilizado en los últimos años, a la par que ha ido aumentando el de los nuevos opioides sintéticos.

Fentanilo

El fentanilo es uno de los analgésicos opioides sintéticos más utilizados en la actualidad. Su naturaleza lipofílica facilita su paso al SNC y la absorción por las mucosas. En el mercado terapéutico español aparecieron en 2001 diversos preparados de fentanilo transmucosa (FTM) en formulaciones de administración oral e intranasal. La ausencia de efecto de primer paso y la rápida absorción transmucosa las hacen muy útiles para tratar los picos de dolor irruptivo en oncología. La indicación exclusiva del FTM se restringe a esta situación.

En febrero de 2018 la AEMPS alertó a través de una nota informativa del uso inadecuado de los medicamentos que contienen fentanilo fuera de su indicación, debido al riesgo de abuso y dependencia asociados (AEMPS, 2018).

Rotación de opioides

Esta estrategia consiste en cambiar de opioide o de vía de administración cuando no se consigue una analgesia adecuada o aparecen efectos adversos limitantes. Está basada en la variación que se observa en la respuesta individual, tanto para la analgesia como para los efectos adversos, de un opioide a otro. La mayoría de las guías la aceptan, si bien es muy limitada la evidencia de su efectividad, sobre todo en el DCNO. Es utilizada frecuentemente en un contexto de dolor oncológico (INFAC, 2014).

Corolario opioides

No todos los tipos de dolor deben ser tratados con esta clase de analgésicos y siempre es conveniente empezar de forma escalonada, en función de la patología subyacente y utilizando el fármaco más adecuado en cada caso.

En general se recomienda la vía oral. Los parches transdérmicos debieran estar reservados para pacientes en los que la vía oral esté contraindicada o no se pueda usar.

Si la prescripción de analgésicos opioides está claramente indicada, como en el dolor agudo intenso o severo, dolor postquirúrgico o en el dolor oncológico, la utilización de guías de buenas prácticas puede evitar riesgos. Se recomienda su consulta.

La percepción del riesgo asociado a los opioides en España es baja, tanto entre los profesionales sanitarios como entre los pacientes.

En otros tipos de dolor, como cefaleas, fibromialgias o lumbalgias no se ha demostrado que los opioides sean más eficaces que los analgésicos comunes y es preferible usar los AINE, solos o asociados con fármacos coadyuvantes como anticomociales y antidepresivos duales junto a medidas higiénico-dietéticas, fisioterapia, ejercicio físico, técnicas de relajación, psicoterapias especializadas u otros procedimientos para aliviar el dolor.

3.4. COADYUVANTES

Con la finalidad de maximizar la analgesia y reducir los efectos adversos asociados a altas dosis de analgésicos se emplean los fármacos coadyuvantes. Estos fármacos no tienen un efecto analgésico por sí mismos pero complementan la actividad antiálgica al tiempo que actúan sobre otros factores asociados al dolor. Entre ellos encontramos distintos grupos terapéuticos:

Antidepresivos. Su efecto analgésico se manifiesta a dosis más bajas y con menor tiempo de latencia que el efecto antidepresivo. Los antidepresivos tricíclicos son los más utilizados en el tratamiento del dolor neuropático y su consideración como analgésicos de amplio espectro está avalada por numerosos ensayos clínicos (Moisset, 2020).

Ansiolíticos. El efecto relajante muscular de las benzodiazepinas complementa su acción sedante; la reducción de la ansiedad en el paciente también contribuye a que mejore su percepción del dolor y se reduzca su nivel de estrés (Richards, 2012).

Anticonvulsivantes. Producen un bloqueo de la hiperexcitabilidad neuronal característica del dolor neuropático, por lo que son de utilidad incluso en dolores resistentes a los analgésicos convencionales (Mathieson, 2020).

Anestésicos locales. Se utilizan en dolores agudos y crónicos con finalidad diagnóstica y terapéutica al bloquear los nervios centrales y periféricos.

Glucocorticoides. Son potentes antiinflamatorios útiles en el tratamiento del dolor asociado a una compresión nerviosa y en procesos reumáticos y tumorales.

Calcitonina y bifosfonatos. Han demostrado eficacia clínica actuando de forma indirecta, al disminuir la degeneración ósea.

4. PERSPECTIVAS

El dolor cumple una función protectora alertando al organismo de la presencia de un problema de salud; pese a esto, cuando se expresa descontroladamente conlleva con frecuencia una morbilidad y un sufrimiento muy relevantes. El alivio del dolor es un imperativo ético-asistencial y se ha establecido como un objetivo prioritario de la medicina del siglo XXI. La declaración de Montreal en 2010 de la Sociedad Internacional para el alivio del dolor (IASP) reclamó el tratamiento analgésico como un Derecho Humano Fundamental (IASP, 2010).

En la actualidad, debido probablemente al aumento en la esperanza y a la demanda de una mejor calidad de vida en los países desarrollados, la prevalencia del dolor crónico es bastante elevada. Se estima que alrededor de un 20% de europeos presentan dolor crónico que provoca una importante disminución de la calidad de vida, con las correspondientes implicaciones sociales y laborales. Este porcentaje se convierte en un 70% en personas mayores de 70 años. Es por ello, que el uso de analgésicos se ha disparado en las últimas décadas. La tabla 2 refleja cómo el consumo de analgésicos opioides se ha duplicado en apenas 10 años representando un porcentaje cada vez mayor de la cuota de mercado (AEMPS, 2020). El conjunto de analgésicos se sitúa a la cabeza de los fármacos más demandados y curiosamente, solo los protectores gástricos (frecuentemente asociados a prescripciones de AINE) le hacen una ligera sombra. Cabe preguntarse si estos altos índices de consumo reflejan una sociedad con menor presencia de dolor, algo difícil de evaluar dadas las implicaciones afectivas y psicológicas que esta evaluación conlleva. En cualquier caso, la tendencia actual se basa en la administración temprana y continua de la terapia analgésica con el fin de prevenir que este molesto síntoma tenga consecuencias mayores. La elección del fármaco se realizará de forma individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta su sintomatología y sus características particulares. Así mismo, y con el fin de mejorar la biodisponibilidad y minimizar los efectos adversos, se revisarán las dosis, adecuándose a las que sean menores para cumplir con su actividad analgésica.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [sede Web]. Madrid: Aemps.gob; [actualizada el 13 de marzo de 2019; acceso 2 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>. Utilización de medicamentos analgésicos no opiodes en España durante el periodo 2010-2018.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [sede Web]. Madrid: Aemps.gob; [actualizada el 20 de junio de 2019; acceso 2 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>. Utilización de medicamentos opiodes en España durante el periodo 2010-2018.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Notas informativas. Fentanilo de liberación retardada: la importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas. [Ref:MIJH(FV).5/2018]
4. Altman R, Bosch B, Brune K, Patrignani P, Young C. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs*. 2015;75(8):859-77.
5. Blanco E, Espinosa JM, Marcos H, Rodríguez MJ. Guía de buena práctica clínica en dolor y su tratamiento. International Marketing & Communications, S.A.; 2004.
6. Bonet R. Dolor y analgesia. *OFFARM*.2004;23(10):70-74.
7. Chawla G, Ranjan C, Kumar J, Siddiqui AA. Chemical Modifications of Ketoprofen (NSAID) in Search of Better Lead Compounds: A Review of Literature From 2004-2016. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2017;15(3):154-77.
8. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Punto farmacológico nº100: Dolor. Madrid;2015.
9. Esteva de Sagrera J. *Offarm*. 2005;24(10):97-110.
10. Higgins C, Smith BH, Matthews K. Evidence of opioid induced hiperalgesia in clinical populations after chronic opioid exposure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2019;122(6):e114-e126.
11. IASP Declaration of Montreal 2010. [consultado 8 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/DeclarationofMontreal>
12. Jasiocka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci*. 2014;17(1):207-14.
13. Jeffreys D. Aspirina, la extraordinaria historia de una droga maravillosa. Biblioteca Buridán; 2004.
14. López-López JA. La estimulación eléctrica del sistema nervioso central con finalidad analgésica. *Rev Soc Esp Dolor*. 2006;5:328-348.
15. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC et al. Manual de Farmacología Básica y Clínica. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2013.
16. Marhuenda E. Síndromes dolorosos. En: Bravo L, Marhuenda E. Manual de Farmacoterapia. Barcelona: Elsevier; 2005. p. 2-18.
17. Mathieson S, Lin CC, Underwood M, Eldabe S. Pregabalin and gabapentin for pain. *BMJ*. 2020;28:369.
18. Melzack R, Wall P. *Science*. 1965;150:971-9; Acevedo González JC. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2013;20(4):191-202
19. Mesas A. Dolor Agudo y Crónico. Clasificación del Dolor. Historia clínica en las Unidades de Dolor [monografía en Internet]. Barcelona: Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears; 2012 [acceso 3 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.academia.cat/files/425-11062-DOCUMENT/DolorAgutICronic.pdf>
20. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, Lanteri-Minet M, Lefaucheur JP, Mick G, Piano V, Pickering G, Piquet E, Regis C, Salvat E, Attal N. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(5):325-52.
21. Opioides en el manejo del dolor. *INFAC*.2014;22(5):23-28.
22. Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Nalamachu S, Taylor R Jr. Evolution to low-dose NSAID therapy. *Pain Manag*. 2016;6(2):175-89.
23. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Muscle relaxants for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 18(1).
24. Ritter J, Flower R, Henderson G, Loke YK, McEwN D, Rang H. Rang y Dale Farmacología 9º ed. Barcelona: Elsevier; 2020 Cap 43 Analgésicos
25. Romero J, Gálvez R, Ruiz, S. ¿Se sostiene la Escalera Analgésica de la OMS? *Rev Soc Esp Dolor*. 2008;15(1):1-4.
26. Schumacher MA, Basbaum AI, Naidu RK. Capítulo 31. Agonistas y antagonistas opiodes. *Farmacología Básica y Clínica LANGE* 14Ed. 2019 McGrawHill.

El tratamiento del dolor en el paciente cirrótico

Pedro Zapater Hernández.

Sección de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario de Alicante.

Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica. Universidad Miguel Hernández.

Resumen

En los pacientes con cirrosis aumenta la biodisponibilidad oral y se reduce la velocidad de eliminación de numerosos fármacos con un importante metabolismo hepático. Simultáneamente, pueden producirse cambios en el volumen de distribución y en la unión a proteínas plasmáticas. La mayoría de analgésicos sufren variaciones en su farmacocinética cuando se altera la función hepática. En el caso del paracetamol estos cambios farmacocinéticos se traducen en mayores concentraciones en pacientes con enfermedad hepática avanzada pero su uso es seguro a las dosis habituales con intervalos entre dosis iguales o mayores a 8 horas. El uso de los antiinflamatorios no esteroides debe evitarse en estos pacientes con la excepción del celecoxib o del metamizol y sólo si se usan durante períodos inferiores a 72 horas. Los opioides deben evitarse en estos pacientes, siempre que sea posible, y en caso de usarlos debe recurrirse a opioides como la hidromorfona que no sufran como consecuencia de los cambios en el metabolismo una disminución en su efecto analgésico ni presenten metabolitos potencialmente tóxicos.

Palabras clave

Cirrosis, dolor, farmacocinética, paracetamol, AINE, opioides.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

The oral bioavailability and rate of elimination of many drugs with a significant liver metabolism is increased in patients with cirrhosis. Also, changes in volume of distribution and protein binding plasmatic values can occur. Most drugs used in the treatment of pain suffer pharmacokinetics changes when liver function is altered. Patients with advanced liver disease show higher serum concentrations of paracetamol but its use is safe at the usual doses with intervals between doses equal to or greater than 8 hours. The use of Nonsteroidal anti-inflammatory drugs should be avoided in these patients with the exception of celecoxib or metamizole if they are used for a daily dosing period not more than 72 hours. Opioids should be avoided in these patients whenever possible. In the case that opioids must be used, drugs, such as hydromorphone, that do not suffer changes in its metabolism nor in its analgesic effect nor have toxic metabolites are the preferred.

Key words

Cirrhosis, pain, pharmacokinetics, paracetamol, NSAID, opioids.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Presentación

En esta revisión se analiza la farmacología y los principales factores que condicionan el uso de fármacos analgésicos en los pacientes con cirrosis hepática. Además de revisar los cambios farmacocinéticos que ocurren en estos pacientes se describen las principales consideraciones a tener en cuenta a la hora de usar en estos pacientes analgésicos habituales como el paracetamol, los antiinflamatorios no esteroideos incluyendo celecoxib y metamizol y los fármacos opioides.

El problema del tratamiento del dolor en el paciente cirrótico

La cirrosis representa el estadio final de la enfermedad hepática. Se ha calculado en varios estudios epidemiológicos realizados en Reino Unido y en Suecia, una incidencia anual de la enfermedad de 15,3 – 132,6 casos por 100.000 personas (Tsochatzis et al., 2014) mientras que la prevalencia en la población general, estimada a partir de estudios de autopsias, sería del 4,5-9,5% (Imani et al., 2014). Estos datos nos muestran que los pacientes con cirrosis hepática van a ser frecuentes en la consulta diaria de cualquier médico aunque no siempre se sea consciente de dicha condición ya que se ha estimado en un 10-40% el número de pacientes con cirrosis no diagnosticados (Falagas et al., 2007). Muchos de estos pacientes en algún momento van a demandar a su médico tratamiento para el dolor o bien van a consumir fármacos analgésicos por su cuenta.

La función hepática es fundamental en el metabolismo y la farmacocinética de un gran número de fármacos y por ello no es de extrañar que muchos médicos tengan dudas a la hora de prescribir medicamentos a pacientes con una función hepática gravemente alterada como ocurre en la cirrosis. Muchos médicos temen desencadenar o empeorar problemas ya existentes como el fracaso renal, la encefalopatía hepática o la hemorragia digestiva empeorando el pronóstico de los pacientes, ya de por sí muchas veces comprometido. La consecuencia de estas dudas es la evitación o el uso de dosis subterapéuticas de muchos fármacos en estos pacientes. Esta terapéutica insuficiente, cuando ocurre en situaciones como el dolor crónico, implica con frecuencia una pérdida importante en la calidad de vida del paciente (Imani et al., 2014).

En esta revisión se analiza la farmacología y los principales factores que condicionan el uso de los fármacos analgésicos en los pacientes con cirrosis hepática con un especial énfasis en aquellos fármacos que pueden usarse en estos pacientes y las recomendaciones para que el uso de estos fármacos sea seguro.

El hígado como órgano clave en el metabolismo y la farmacocinética de los analgésicos

El hígado es el órgano donde se metabolizan la mayoría de los fármacos y donde se produce la excreción biliar. Los medicamentos se metabolizan mediante una variedad de procesos químicos que ocurren en los hepatocitos e implican oxidación, reducción e hidrólisis (reacciones de fase I) y glucuronidación, sulfatación, acetilación y metilación (reacciones de fase II). Los pacientes con cirrosis muestran una reducción en la masa y actividad enzimática de los hepatocitos junto a una reducción del flujo sanguíneo hepático que se acompaña de la formación de derivaciones portosistémicas (Verbeeck, 2008).

En los pacientes con cirrosis aumenta la biodisponibilidad oral absoluta de los fármacos con un metabolismo de primer paso hepático elevado debido a la reducción del aclaramiento y a la existencia de derivaciones portosistémicas. Fármacos como la morfina, meperidina, o el midazolam pueden ver duplicada su biodisponibilidad lo que podría llevar a un aumento de sus efectos. Este efecto, es especialmente destacado en los pacientes a los que se implanta una derivación portosistémica intrahepática transyugular para manejar las complicaciones de la hipertensión portal como el sangrado por varices y la ascitis. En estos pacientes se ha descrito que una parte del aumento de biodisponibilidad que se observa es en realidad resultado de una disminución de la actividad del citocromo CYP3A a nivel intestinal que se suma a los cambios que se producen en la actividad enzimática hepática.

En el caso de profármacos administrados por vía oral, es frecuente que los cambios en la función hepática den lugar a un aumento de las concentraciones del fármaco original (muchas veces inactivo) y a una disminución de los niveles de metabolitos activos con la consiguiente disminución de la eficacia farmacológica (Pena et al., 2016).

En los pacientes cirróticos el volumen de distribución de los fármacos liposolubles puede disminuir por la pérdida de grasa corporal, mientras que en el caso de los fármacos hidrosolubles el volumen de distribución puede verse notablemente aumentado por la presencia de ascitis y/o edema. Importante también en la distribución de los fármacos en la cirrosis es la frecuente presencia de hipoalbuminemia y de concentraciones disminuidas de glucoproteína ácida $\alpha 1$ y el consiguiente aumento de la fracción libre de fármacos ácidos y neutros. Además, es frecuente la hiperbilirrubinemia que también puede interferir con la unión de ciertos fármacos a la albúmina (Pena et al., 2016).

La actividad del citocromo P450 puede aumentar o reducirse, dependiendo de la gravedad de la disfunción hepática. Las reacciones de conjugación de fase II no se alteran de forma importante en la mayoría de

las enfermedades hepáticas y solo disminuye cuando la masa de células hepáticas se reduce significativamente (Verbeeck, 2008). El consumo crónico de alcohol y la desnutrición, condiciones frecuentes en pacientes con cirrosis, son dos factores asociados con el agotamiento de los niveles de glutatión que resulta en una menor capacidad hepática para protegerse contra metabolitos tóxicos de fármacos como el paracetamol.

Estudios farmacocinéticos en pacientes con cirrosis

En la actualidad, durante el proceso de desarrollo de un nuevo fármaco es habitual que se realicen ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática diseñados para conocer la farmacocinética en esta población.

Las agencias reguladoras recomiendan realizar estos estudios farmacocinéticos cuando:

- 1) El metabolismo hepático representa más del 20% de la eliminación del fármaco o de su metabolito activo o
- 2) el fármaco tiene un rango terapéutico estrecho y es probable que se use en pacientes con cirrosis.

En estos ensayos se miden las concentraciones plasmáticas de los fármacos y sus metabolitos activos para calcular parámetros farmacocinéticos como el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC), la concentración plasmática máxima (C_{max}) y la vida media de eliminación. También suele determinarse el aclaramiento (CL) y puede ser necesario realizar estudios con dosis múltiples para calcular la concentración mínima (C_{min}) y el grado de fluctuación de las concentraciones una vez alcanzada la situación de equilibrio estacionario (Pena et al., 2016).

Debemos tener muy claro que las recomendaciones de dosificación en pacientes con cirrosis generalmente se basan en los resultados de estos estudios farmacocinéticos ya que no existen, salvo para tratamientos específicos de la cirrosis, ensayos clínicos que evalúen la eficacia y la seguridad de los fármacos en estos pacientes. En general, se recomiendan dosis menores del fármaco si en el estudio se observa una disminución del aclaramiento. Puede incluso contraindicarse el fármaco en insuficiencia hepática grave dependiendo de la magnitud de la disminución del aclaramiento y del uso y rango terapéutico del fármaco (Pena et al., 2016).

Farmacología y uso de los analgésicos en los pacientes con cirrosis

Los analgésicos que se utilizan con mayor frecuencia en los pacientes con cirrosis son el paracetamol, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los opioides. Todos ellos se metabolizan, en mayor o menor

medida, a través del hígado por lo que cabe esperar cambios en los parámetros farmacocinéticos que pueden llegar a ser importantes con algunos de estos fármacos. En muchos casos se desconocen las consecuencias terapéuticas y tóxicas de estas variaciones farmacocinéticas debido a la falta de estudios específicos.

Paracetamol: El uso del paracetamol en pacientes con cirrosis se suele evitar debido al conocido efecto hepatotóxico asociado a la sobredosis del fármaco. Sin embargo y en contradicción con esta creencia, hay observaciones que muestran que la reducción del metabolismo del paracetamol en pacientes con enfermedad hepática no tiene un impacto significativo en la frecuencia de aparición de hepatotoxicidad, con la excepción de pacientes con una ingesta excesiva de alcohol (Verbeeck, 2008) it can also affect plasma protein binding, which in turn could influence the processes of distribution and elimination. Portal-systemic shunting, which is common in advanced liver cirrhosis, may substantially decrease the presystemic elimination (i.e., first-pass effect).

Un estudio de casos y controles publicado en 2010 mostró que el paracetamol era el analgésico más utilizado por los pacientes con cirrosis como producto sin receta, pero este uso a dosis terapéuticas no se asoció con un mayor riesgo de ser hospitalizado por problemas hepáticos (Fenkel et al., 2010).

En las fichas técnicas del paracetamol en nuestro país se limita la dosis a tomar en caso de insuficiencia hepática o síndrome de Gilbert a un máximo de 2 gramos diarios y el intervalo mínimo entre dosis a 8 horas. Además, en las fichas se advierte de la necesidad de evitar los tratamientos prolongados por un riesgo aumentado de aparición de efectos adversos.

Varios estudios han analizado la farmacocinética del paracetamol en pacientes con enfermedad hepática crónica (Forrest et al., 1977, 1979; Benson, 1983), cirrosis (Andreasen et al., 1979; Villeneuve et al., 1983) y hepatitis vírica (Jorup-Rönström et al., 1986). En todos estos estudios se muestra una reducción en el aclaramiento del paracetamol en los pacientes con enfermedad hepática en comparación con voluntarios sanos. En ninguno de estos estudios se observaron signos clínicos o bioquímicos de hepatotoxicidad.

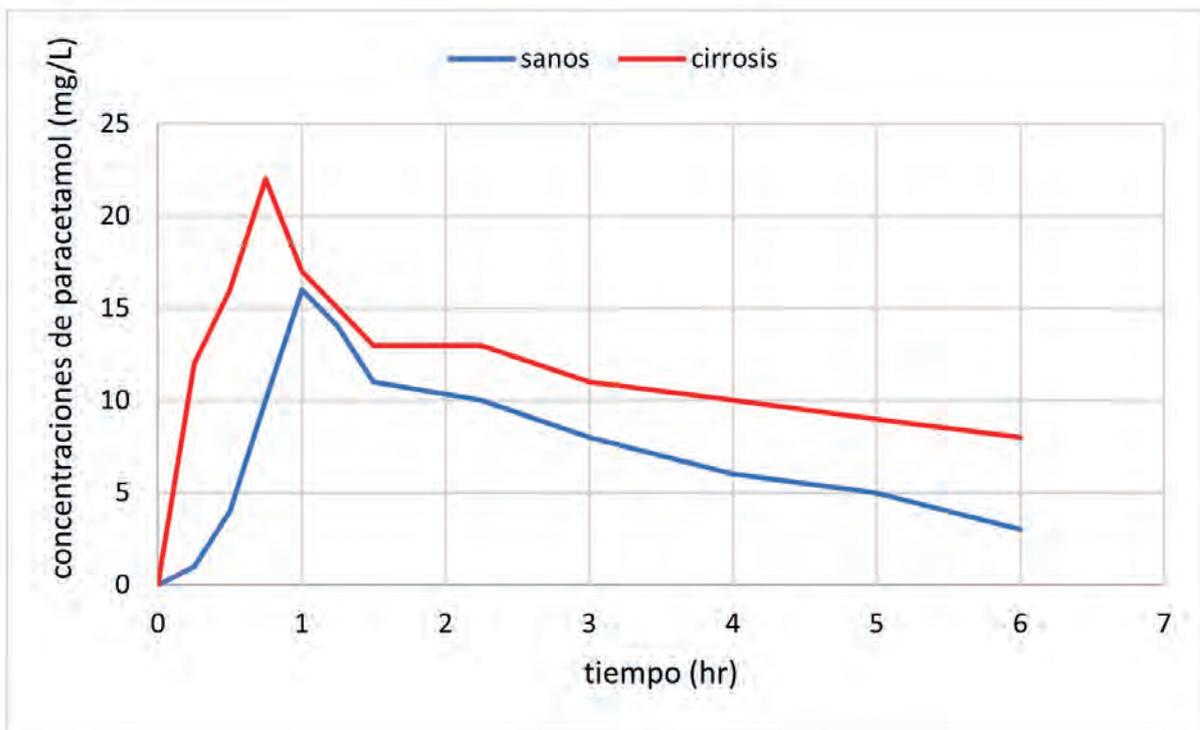
Los cambios en el aclaramiento del paracetamol se correlacionaron significativamente con el tiempo de protrombina y con las concentraciones plasmáticas de albúmina tanto en adultos (Andreasen et al., 1979) como en niños (Al-Obaidy et al., 1996) con enfermedad hepática crónica.

Nuestro grupo ha estudiado la farmacocinética y el metabolismo del paracetamol en pacientes con cirrosis (Zapater et al., 2004). En este estudio se administró una dosis de 1000 mg de paracetamol por

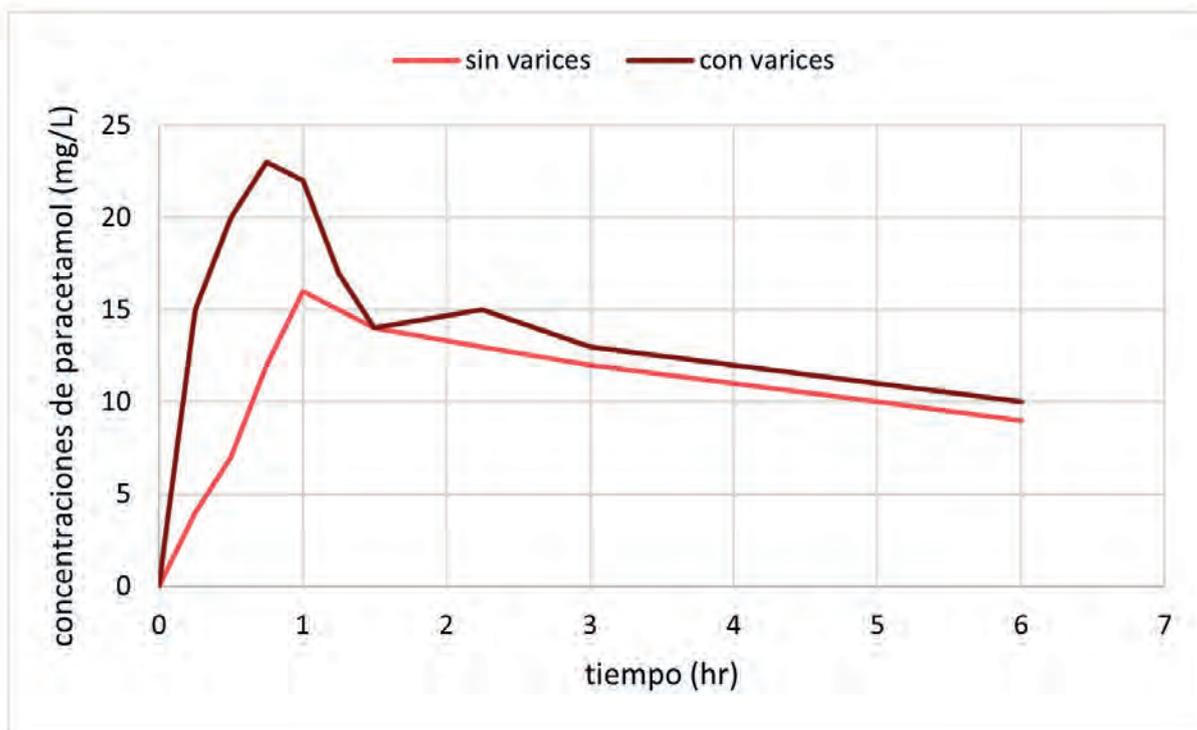
Figura 1. Concentraciones de paracetamol en voluntarios sanos y pacientes con cirrosis tras una dosis oral de 1000 mg.

FIGURA 4

A)



B)



vía oral a 7 voluntarios sanos y a 14 pacientes con cirrosis (nueve de ellos eran grado A o B según la clasificación Child-Pugh y cinco fueron grado C). En 9 de estos pacientes existían varices esofágicas. Se tomaron muestras de sangre antes de la ingesta del fármaco y a las 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 2,25, 3, 4, 5 y 6 horas tras la toma de la dosis de paracetamol. En cada una de estas muestras se determinaron las concentraciones plasmáticas de paracetamol y de sus metabolitos. Coincidiendo con trabajos previos, se observó en los pacientes valores de AUC que duplicaban a los observados en los voluntarios sanos ($67,4 \pm 22,4 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$ vs $38,8 \pm 4,3 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$) consecuencia de un aclaramiento menor del fármaco ($166,7 \pm 85,0 \text{ mL/min}$ vs $367,8 \pm 62,5 \text{ mL/min}$) y una vida media de eliminación superior ($3,8 \pm 1,1 \text{ h}$ frente a $2,0 \pm 0,4 \text{ h}$). Pero estas diferencias farmacocinéticas no fueron las mismas para todos los pacientes, sino que diferían dependiendo de la categoría Child-Pugh en que se encontrara el paciente y de la existencia o no de varices esofágicas. Concretamente y como se puede apreciar en la figura 1A, los pacientes con cirrosis alcanzaron más rápidamente unas concentraciones elevadas de paracetamol y eliminaron de forma más lenta el fármaco, de manera que a las 6 horas de administrada la dosis, las concentraciones de paracetamol eran el doble de las observadas en los voluntarios sanos.

No todos los pacientes se comportaron de la misma manera porque como se muestra en la figura 1B, el aumento y adelanto de las concentraciones de paracetamol se produce fundamentalmente en los pacientes con varices esofágicas y por tanto con un mayor grado de hipertensión portal.

Se considera que el mecanismo teórico a través del cual el paracetamol causaría hepatotoxicidad en los pacientes cirróticos es la alteración de la actividad del citocromo P450 acompañada de una disminución de los almacenes hepáticos de glutatión favoreciéndose la acumulación del metabolito intermedio hepatotóxico N-acetil-p-benzoquinonemina (NAPQI) (Imani et al., 2014). En nuestro estudio analizamos la aparición en sangre y la excreción urinaria de los diferentes metabolitos del paracetamol y observamos que no hubo diferencias significativas entre los pacientes cirróticos y los voluntarios sanos a pesar de los cambios farmacocinéticos (Zapater et al., 2004).

En conclusión, el paracetamol puede usarse en los pacientes cirróticos procurando no superar dosis diarias de 2-3 gramos y recomendando intervalos entre dosis de 8 horas. En los pacientes con varices esofágicas sería preferible usar dosis de no más de 2 gramos diarios. No existen datos acerca de la seguridad que puede tener el paracetamol en uso crónico más allá de 5-6 días de tratamiento.

AINE: Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se metabolizan de forma importan-

te por los citocromos P450 hepáticos y además la mayoría de los fármacos de este grupo se unen de forma importante a la albúmina plasmática. Los AINE bloquean la síntesis de prostaglandinas y del tromboxano A₂ al inhibir la enzima ciclooxigenasa (COX). Este efecto es especialmente importante a nivel renal lo que causa una reducción marcada del flujo sanguíneo renal, de la tasa de filtración glomerular y de la capacidad de los riñones para excretar sodio y agua.

Los pacientes con cirrosis avanzada muestran una circulación hiperdinámica, caracterizada por un incremento del flujo sanguíneo esplácnico, la existencia de vasodilatación arterial e hipervolemia y por un aumento de la reabsorción de sodio y agua. Esta situación de circulación hiperdinámica se acompaña de una marcada activación de sistemas vasoconstrictores neurohormonales como el sistema nervioso simpático y el sistema de la renina-angiotensina-aldosterona. La angiotensina II reduce el flujo sanguíneo renal y la función excretora renal al contraer directamente el músculo liso vascular renal y al facilitar el tono simpático renal. Este efecto perjudicial puede ser contrarrestado en parte por las prostaglandinas sintetizadas a nivel renal a través de sus efectos vasodilatadores locales. Este mecanismo protector de las prostaglandinas se ve comprometido cuando el paciente es tratado con AINE. Se han descrito numerosos casos de insuficiencia renal en pacientes cirróticos tratados con diferentes AINE, incluidos ibuprofeno, indometacina, aspirina, naproxeno y sulindaco (Imani et al., 2014).

Los efectos del celecoxib (un inhibidor selectivo de la COX-2) sobre la función renal de pacientes cirróticos se han estudiado en un ensayo clínico controlado con naproxeno (inhibidor no selectivo de la COX) y con placebo. En este estudio, se observó una reducción importante a corto plazo (48 horas) en la tasa de filtración glomerular, en el flujo plasmático renal y en la excreción urinaria de prostaglandina E₂ con el naproxeno pero no con celecoxib (Clària et al., 2005). Se desconoce si la seguridad de celecoxib se mantiene en un tratamiento crónico.

El metamizol es uno de los fármacos analgésicos y antipiréticos más consumidos sin receta en países como Brasil, Israel, México, Rusia y España, mientras que en otros países ha sido prohibido por su capacidad para inducir agranulocitosis y anemia aplásica, un efecto adverso que se ha relacionado con factores genéticos y es más frecuente en ciertas poblaciones (Mérida Rodrigo et al., 2009). Nuestro grupo realizó un ensayo clínico en el que se incluyeron 29 pacientes con cirrosis y a los que se aleatorizó a recibir paracetamol oral 500 mg tres veces al día (N = 15) o metamizol oral 575 mg tres veces al día (N = 14) durante 72 horas. Se obtuvieron de cada paciente muestras de suero y orina al inicio del estudio, y a las 48 y 72 h, en las que se midieron las concentraciones de cistatina C y creatinina como

marcadores de función renal y las concentraciones de 6-ceto-prostaglandina-F1 alfa y prostaglandina E2 para medir el grado de inhibición de la síntesis de prostaglandinas. No se observaron diferencias significativas en las concentraciones de cistatina C ni de creatinina entre los dos grupos de pacientes. Las concentraciones de prostaglandinas en orina y suero disminuyeron significativamente a las 72 h en los pacientes tratados con metamizol comparadas con las medidas en los pacientes tratados con paracetamol. Un paciente con ascitis tratado con metamizol requirió paracentesis y desarrolló insuficiencia renal (Zapater et al., 2015).

Estos datos nos sugieren que el metamizol no altera la función renal en los pacientes con cirrosis no descompensada cuando se usa por períodos cortos de tiempo (hasta 72 horas). Sin embargo, el metamizol inhibe la síntesis de prostaglandinas en mayor grado que el paracetamol lo que le convierte en un fármaco menos seguro de cara a preservar la función renal del paciente cirrótico. En el caso de pacientes cirróticos descompensados (con un episodio de ascitis, por ejemplo) sería preferible usar paracetamol y evitar el metamizol.

En conclusión, los AINE deben evitarse en los pacientes cirróticos con la excepción del celecoxib y el metamizol que podrían ser una alternativa como analgésicos usados por períodos cortos de tiempo (menores de 48-72 horas) y en pacientes compensados.

Opioides: La mayoría de los fármacos opioides se metabolizan en el hígado mediante oxidación, excepto en los casos de la morfina y la buprenorfina que se metabolizan fundamentalmente por glucuronidación, y en el caso del remifentanilo, que se metaboliza mediante hidrólisis de ésteres.

En los pacientes con cirrosis se observa una disminución del aclaramiento plasmático y consiguientemente una prolongación de la vida media de eliminación de la morfina y la hidromorfona. Estos cambios se traducen también en un incremento de la biodisponibilidad de estos fármacos (Hasselstrom et al., 1990; Pena et al., 2016). Uno de los metabolitos de la morfina, la normorfina puede desencadenar convulsiones si disminuye su aclaramiento renal lo que ha llevado a desaconsejar el uso de morfina en pacientes cirróticos con función renal alterada (Tegeder et al., 1999).

La farmacocinética de la hidromorfona se ha estudiado en un ensayo clínico en el que se administró el fármaco en dosis única a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Durnin et al., 2001). En este estudio se observó un incremento en los valores de concentración máxima de la hidromorfona reflejo del aumento de la biodisponibilidad pero no hubo cambios en la velocidad de eliminación del fármaco

lo que sumado al hecho de que los metabolitos de la hidromorfona tienen una neurotoxicidad mínima explica que numerosos autores recomienden la hidromorfona como el opioide de elección en casos de pacientes con disfunción renal y hepática.

En cirrosis, la codeína ve reducida su conversión en morfina lo que da lugar a una disminución de su efecto analgésico. De manera similar, la hidrocodona que se metaboliza a hidromorfona por el CYP2D6 y la oxycodona que se metaboliza a oximorfona a través del CYP3A4 muestran una reducción de su eficacia analgésica (Moradi et al., 2012).

La biodisponibilidad de la meperidina (un fármaco fuertemente unido a proteínas) aumenta en la cirrosis y su metabolito tóxico, la normeperidina, ve prolongada su vida media de eliminación lo que conlleva un riesgo de toxicidad neurológica grave consistente en irritabilidad neuromuscular y convulsiones. También se incrementa la biodisponibilidad y disminuye el aclaramiento de buprenorfina por la reducción de la actividad de CYP3A4 que se produce en la cirrosis (Imani et al., 2014).

Tanto la metadona como el fentanilo son fármacos fuertemente unidos a proteínas que requieren una reducción de la dosis en pacientes con hipoalbuminemia.

El fentanilo se metaboliza básicamente por el citocromo P450 con una alta tasa de extracción hepática por lo que se asume que su aclaramiento debe reducirse por la disminución del flujo sanguíneo hepático que ocurre en los pacientes con cirrosis. Curiosamente, un estudio de la farmacocinética del fentanilo administrado en dosis única a pacientes con cirrosis compensada y flujo sanguíneo hepático conservado en el contexto de la anestesia quirúrgica no encontró diferencias farmacocinéticas con controles sanos (Haberer et al., 1982). Estas observaciones no se pueden extrapolar a cirrosis descompensada ni al uso crónico del fármaco. Tampoco pueden extrapolarse estos datos a otras vías de administración como es la vía transdérmica ya que en pacientes cirróticos la absorción del fármaco por esta vía se ve incrementada (puede llegar a duplicarse el AUC tras la aplicación de un parche de fentanilo) si se compara a controles no cirróticos por lo que los parches transdérmicos de fentanilo deben evitarse en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Klinge et al., 2018).

El tramadol es un opioide del que se dispone de poca evidencia en pacientes cirróticos. El tramadol se metaboliza en el hígado por los citocromos CYP3A4 y CYP2D6 al metabolito activo O-desmetiltramadol que a su vez también se metaboliza por el CYP2D6. En el caso de los pacientes cirróticos con una actividad enzimática disminuida es posible que disminuya el efecto analgésico o sea muy variable. Además, se sabe que la vida media del metabolito activo O-desmetiltramadol se prolonga en la cirrosis hepática y

por tanto si se desea usar el tramadol en insuficiencias hepáticas moderadas debe tenerse la precaución de prolongar los intervalos entre dosis.

Debido a la falta de información no se recomienda en ficha técnica el uso del tramadol en el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave.

En conclusión, el uso de fármacos opioides como analgésicos en pacientes con cirrosis debe restringirse lo más posible y usarlos sólo cuando otras alternativas analgésicas resulten insuficientes. En el caso de tener que usarse son preferibles fármacos como la hidromorfona ya que no sufren una disminución en su efecto analgésico ni presentan metabolitos potencialmente tóxicos. El tratamiento del dolor con opioides en pacientes cirróticos debe hacerse a las dosis más bajas y más espaciadas entre sí que logren un control adecuado del dolor. Estos fármacos deben evitarse en pacientes con signos, aún mínimos, de encefalopatía y en pacientes que tomen otros fármacos o sustancias como el alcohol que aumentan los riesgos asociados al uso de los opioides. Debe realizarse un seguimiento muy estrecho de los pacientes cirróticos tratados con opioides para detectar de forma precoz cualquier signo de sedación, encefalopatía o estreñimiento y suspender inmediatamente el tratamiento.

Anticonvulsivantes y antidepresivos: el dolor neuropático es difícil de tratar y con frecuencia requiere un tratamiento adicional a los analgésicos tradicionales que suele hacerse con fármacos anticonvulsivantes o antidepresivos. Los anticonvulsivantes que más se usan en el tratamiento del dolor neuropático son la gabapentina y la pregabalina. Ambos fármacos apenas experimentan metabolismo hepático. Los dos fármacos pueden causar sedación y tiene potencial adictivo por lo que si se usan en pacientes con cirrosis debe iniciarse el tratamiento siempre a dosis bajas y realizando sucesivos incrementos de la dosis muy lentamente. La carbamacepina no debe usarse en pacientes cirróticos debido a su potencial hepatotóxico, a su riesgo de desarrollar un síndrome DRESS (erupción cutánea, fiebre, compromiso multisistémico y eosinofilia) y a sus efectos supresores de la médula ósea.

Los antidepresivos tricíclicos se han utilizado ampliamente para el tratamiento del dolor neuropático. Estos fármacos se metabolizan por el citocromo P450 hepático antes de su eliminación renal por lo que pueden acumularse en los pacientes con enfermedad hepática. Todos los antidepresivos tricíclicos tienen el potencial de inducir o exacerbar una encefalopatía lo que sumado al riesgo de sobredosis fatal hace que su uso no se recomiende en los pacientes con enfermedad hepática avanzada.

Los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y de norepinefrina también se han usado en el tratamiento del dolor neuropático, aunque su eficacia es menor que la mostrada por los antidepresivos tricíclicos. La duloxetina se ha asociado a numerosos casos de hepatotoxicidad por lo que no se recomienda en pacientes con enfermedad hepática. El metabolismo de la venlafaxina es fundamentalmente hepático y su utilización en enfermedad hepática requiere reducciones importantes de dosis.

Además, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se han asociado a un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal en la población general. Este mayor riesgo los convierte en fármacos potencialmente peligrosos en los pacientes cirróticos con varices esofágicas y antecedentes de hemorragia digestiva.

No existen evidencias de la efectividad de estos fármacos en el tratamiento del dolor crónico en pacientes cirróticos.

Referencias

- Al-Obaidy, SS., McKiernan, PJ., Li Wan Po, A., Glasgow, JFT., Collier, PS. Metabolism of paracetamol in children with chronic liver disease. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1996;50(1-2):69-76.
- Andreasen, PB., Hutter, L. Paracetamol (Acetaminophen) Clearance in Patients with Cirrhosis of the Liver. *Acta Med. Scand.* 1979;205(624 S):99-105.
- Benson, GD. Acetaminophen in chronic liver disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1983;33(1):95-101.
- Clària, J., Kent, JD., López-Parra, M., Escolar, G., Ruizdel-Arbol, L., Ginès, P., Jiménez, W., Vucelic, B., Arroyo, V. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in non-naotemic patients with cirrhosis and ascites. *Hepatology.* 2005;41(3):579-587.
- Durnin, C., Hind, ID., Ghani, SP., Yates, DB., Molz, KH. Pharmacokinetics of oral immediate-release hydromorphone (Dilaudid® IR) in subjects with moderate hepatic impairment. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 2001;44:83-84.
- Falagas, ME., Vardakas, KZ., Vergidis, PI. Under-diagnosis of common chronic diseases: Prevalence and impact on human health. *Int. J. Clin. Pract.* 2007;61(9):1569-1579.
- Fenkel, JM., Coron, RN., Daskalakis, C., Vega, M., Rossi, S., Herrine, SK., Navarro, VJ. Over-the-counter analgesics in cirrhotic patients: A case-control study examining the risk of hospitalization for liver-associated events. *Scand. J. Gastroenterol.* 2010;45(9):1101-1109.
- Forrest, JAH., Finlayson, NDC., Adjepon-Yamoah, KK., Prescott, LF. Antipyrine, paracetamol, and lignocaine elimination in chronic liver disease. *Br. Med. J.* 1977;1(6073):1384-1387.
- Forrest, JAH., Adriaenssens, P., Finlayson, NDC., Prescott, LF. Paracetamol metabolism in chronic liver disease. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1979;15(6):427-431.
- Haberer, JP., Schoeffler, P., Couderc, E., Duvaldestin, P. Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br. J. Anaesth.* 1982;54(12):1267-1270.
- Hasselstrom, J., Eriksson, S., Persson, A., Rane, A., Svensson, J., Sawe, J. The metabolism and bioavailability of morphine in patients with severe liver cirrhosis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1990;29(3):289-297.
- Imani, F., Motavaf, M., Safari, S., Alavian, SM. The Therapeutic Use of Analgesics in Patients with Liver Cirrhosis: A Literature Review and Evidence-Based Recommendations. *Hepat. Mon.* 2014;14(10):e23539.
- Jorup-Rönström, C., Beermann, B., Wåhlin-Boll, E., Melander, A., Britton, S. Reduction of Paracetamol and Aspirin Metabolism During Viral Hepatitis. *Clin. Pharmacokinet.* 1986;11(3):250-256.
- Klinge, M., Coppler, T., Liebschutz, JM., Dugum, M., Wassan, A., DiMartini, A., Rogal, S. The Assessment and Management of Pain in Cirrhosis. *Curr. Hepatol. Reports.* 2018;17(1):42-51.
- Mérida Rodrigo, L., Faus Felipe, V., Poveda Gómez, F., García Alegría, J. Agranulocitosis por metamizol: un potencial problema en la población británica. *Rev. Clin. Esp.* 2009;209(4):176-179.
- Moradi, M., Esmaeili, S., Shoar, S., Safari, S. Use of oxycodone in pain management. *Anesthesiol. Pain Med.* 2012;1(4):262-264.
- Pena, MA., Horga, JF., Zapater, P. Variations of pharmacokinetics of drugs in patients with cirrhosis. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2016;9(3):441-458.
- Tegeeder, I., Lötsch, J., Geisslinger, G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin. Pharmacokinet.* 1999;
- Tsochatzis, EA., Bosch, J., Burroughs, AK. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014;383(9930):1749-1761.
- Verbeeck, RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008;64(12):1147-1161.
- Villeneuve, JP., Raymond, G., Bruneau, J. Pharmacocinetique et metabolisme l'acetaminophene chez des sujets normaux, alcooliques et cirrhotiques. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1983;7(11):898-902.
- Zapater, P., Lasso De La Vega, MC., Horga, JF., Such, J., Frances, R., Esteban, A., Palazón, JM., Carnicer, F., Pascual, S., Pérez-Mateo, M. Pharmacokinetic variations of acetaminophen according to liver dysfunction and portal hypertension status. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004;20(1):29-36.
- Zapater, P., Llanos, L., Barquero, C., Bellot, P., Pascual, S., Carnicer, F., Palazón, JM., Gimenez, P., Esteban, A., Llorca, L., Francés, R., Horga, JF., Such, J. Acute effects of dipyron on renal function in patients with cirrhosis: A randomized controlled trial. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2015;116(3):257-263.

‘Concretalizando...’

por **Francisco Sala**

Escuchaba hace unas semanas en un programa radiofónico a una especie de ‘pandemiólogo’ que pontificaba con aplomo: “Respecto a la *problemática* de las vacunas, habría que *concretiz...*”. Ahí mismo, a media sílaba, se paró en seco y pensé que iba a retroceder, descartar el uso del estirado *concretizar* y recuperar el abandonado ‘concretar’. Tenía yo razón, pero solo en parte, porque el experto enseguida se corrigió triunfante: “... sí, habría que *concretalizar...*”.

Muchos de estos ‘requetesílabos’ ya están “consagrados” en el Diccionario...

Una vez repuesto pensé para consolarme que podría haber sido mucho peor si las vacunas hubieran acabado *concretizalizadas*, *concretabilizadas* o incluso *concretizabilizadas*, que todo parece caber hoy en día. Porque alargar las palabras sin añadirles nada más que sílabas es una costumbre antigua, pero se está extendiendo a gran velocidad en los últimos tiempos, y de manera preocupante.

Desde hace veinticinco años Aurelio Arteta, incansable coleccionista de lo que denomina archisílabos, nos viene deleitando en algunas de sus publicaciones con cientos de ejemplos extraídos de todas las áreas y disciplinas, especialmente de la política y economía (1). Muchos de estos ‘requetesílabos’ ya están “consagrados” en el Diccionario de la Academia de La Lengua, y otros lo serán próximamente, el uso obliga. Consecuentemente, emplearlos no debe ser considerado incorrecto, y lo que vamos a plantear es una cuestión de estilo... aunque quizás vaya algo más lejos. En todo caso, queremos hacer un pequeño homenaje al Profesor Arteta, glosando algunos de los archisílabos de uso más común en el ambiente científico y sanitario.

Por ejemplo: no hay duda de que la medicina general cobró importancia cuando se convirtió en *generalista*, y cuando sea necesario profundizar más, no se deje engañar, no se conforme con especialistas, busque a alguien *especializado*. Eso sí, solicite antes una *citación*, porque probablemente no le

valga solo con una cita, a menos que sea (redundantemente) previa.

Si usted es paciente, no se limite a decir lo que le ocurre o a relatar sus síntomas, sea valiente y cuente su *sintomatología*. Seguramente le harán una *analítica*, porque se merece mucho más que un sencillo análisis, y también le solicitarán exploraciones con *novedosas tecnologías* que aporten *evidencias*, ya que obtener datos mediante técnicas nuevas hoy parece muy anticuado. Todo ello ayudará a *diferenciar* unas enfermedades de otras, que es un proceso intelectualmente más laborioso y fructífero que simplemente distinguirlas; pero por favor, que se haga con *rigurosidad*, ya que el rigor más absoluto podría ser insuficiente. Como es fácil de entender, lo importante al final no es que todo quede claro, sino que quede *clarificada* cuál es su *problemática*, ya que el problema, de existir, se antojaría secundario.

Por supuesto que, antes de establecer un tratamiento, se tendrán muy en cuenta sus *condicionantes*, incluso sus *condicionamientos*, porque, no se haga ilusiones, no bastará con considerar sus condiciones. Tampoco crea que aquellos se van a valorar, porque siempre se preferirá *valorizarlos* o, más modernamente, *ponerlos en valor*. La terapia deberá ser *individualizada* o *personalizada* porque si solo fuera individual o personal podría quedar incompleta. Le darán un *listado* (una lista podría quedarse corta) de todos los fármacos que deberá tomar, no para ser medicado,

sino para estar *medicalizado*, aunque usted pueda sentirse a veces como si fuera un medio de transporte, tipo ambulancia o avión. Y si cree que va a haber un frío control de su *problemática*, anímese ya porque lo que recibirá es un cálido *seguimiento*, algo que hará que se sienta mucho más acompañado y protegido frente a las *peligrosidades* que le puedan amenazar.

Nos encontraremos también con *temáticas* que siempre parecen más interesantes que meros temas, y con *metodologías* o *modelizaciones*, más atractivas que métodos o modelos sin glamur. *Conexionar* y *compartimentalizar* resultan más fascinantes que conectar y compartimentar, y no digamos nada del aura de aventura que conlleva *capturar* una pantalla frente a captarla o copiarla sin más. Es como el potencial de un fármaco para influir en una función, que resulta poca cosa comparado con su *potencialidad* para *influenciar* en dicha *funcionalidad*.

En muchas ocasiones el uso de palabras tan hinchadas es consecuencia de una cierta desidia en el habla, cuando nos dejamos arrastrar por modas o corrientes que, reconozcámoslo, son muy fuertes. Habrá incluso a quien le agraden estos *sobredimensionamientos*; que cada cual elija su estilo, su forma. Pero hay una posibilidad realmente inquietante que no deberíamos olvidar, y es que esa largura impostada en las palabras pueda estar simplemente disimulando la pobreza del contenido, su fondo.

Hace unos años, en una viñeta del dibujante El Roto, aparecían dos individuos sentados, tomando notas, al parecer cavilando planes. Uno reconocía apesadumbrado 'No se me ocurre nada', a lo que el otro respondía satisfecho: 'Vale, pero que sea grande'...

Ahí lo dejamos. Mi deseo es que disfruten todo lo que puedan de las próximas fiestas (o *festividades*).

(1) <https://elpais.com/autor/aurelio-arteta/>
 Todos sus artículos sobre el tema contienen la palabra 'Archísilabos' en el título.

Esa largura impostada en las palabras pueda estar simplemente disimulando la pobreza del contenido, su fondo

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 cardíaca". Es incorrecto escribir "Adrenalina eleva la frecuencia cardíaca"; 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 sustentan.
- 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 epígrafos 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.

XL

National Meeting
of the Spanish
Society of
Pharmacology

Madrid, 8-10 october 2021

