

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

***aft***

VOL.19 Nº4  
REVISTA  
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

**Degeneración macular asociada a la edad:  
tratamiento y perspectivas**



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA  
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Fórmate con nosotros. ¡¡¡Nuestros 25 años de de experiencia y casi un millar de alumnos trabajando en la industria farmacéutica, hospitales y CROs nos avalan!!!

**mycec**

MÁSTER EN MONITORIZACIÓN Y COORDINACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS (23ª EDICIÓN) TÍTULO PROPIO DE LA UAM

INSTITUTO FUNDACIÓN  
TEÓFILO HERNANDO  
I+D del Medicamento / Drug Discovery

UAM  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID



Plazas completas

**micom**

MÁSTER EN INVESTIGACIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DEL MEDICAMENTO (11ª EDICIÓN) TÍTULO PROPIO DE LA UAM

INSTITUTO FUNDACIÓN  
TEÓFILO HERNANDO  
I+D del Medicamento / Drug Discovery

UAM  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID



Plazas completas

**cta**

CURSO DE ESPECIALISTA EN GESTIÓN ADMINISTRATIVA DE ENSAYOS CLÍNICOS (11ª EDICIÓN)

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO  
I+D del Medicamento / Drug Discovery



Plazas completas

**Farvacovigilancia**

CURSO DE ESPECIALISTA EN FARMACOVIGILANCIA (1ª EDICIÓN)

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO  
I+D del Medicamento / Drug Discovery



Plazas disponibles

PRÓXIMAMENTE... visita nuestra web [www.ifth.es](http://www.ifth.es)

actualidad en  
**farmacología  
y terapéutica**

**aft**  
VOL 19 Nº4  
REVISTA  
TRIMESTRAL

ORGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

**Degeneración macular asociada a la edad:  
tratamiento y perspectivas**



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA  
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

actualidad en  
**farmacología  
y terapéutica**

CONSEJO DE REDACCIÓN

DIRECTOR

Antonio García García  
Universidad Autónoma de Madrid  
c.e. [agg@uam.es](mailto:agg@uam.es)

REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan  
Universidad Autónoma de Madrid  
c.e. [luis.gandia@uam.es](mailto:luis.gandia@uam.es)

VOCALES

Valentín Ceña Callejo  
Universidad Castilla La Mancha  
c.e. [valentin.cena@gmail.com](mailto:valentin.cena@gmail.com)

José Brea  
Universidad de Santiago de Compostela  
c.e. [pepo.brea@usc.es](mailto:pepo.brea@usc.es)

Julio Cortijo Gimeno  
Universidad de Valencia  
c.e. [julio.cortijo@uv.es](mailto:julio.cortijo@uv.es)

Rosario Jiménez Monleón  
Universidad de Granada  
c.e. [rjmonleon@ugr.es](mailto:rjmonleon@ugr.es)

Francisco Sala Merchán  
Universidad Miguel Hernández  
c.e. [fsala@umh.es](mailto:fsala@umh.es)

Jorge Fuentealba Arcos  
Universidad de Concepción, Chile  
c.e. [jorgefuentealba@udec.cl](mailto:jorgefuentealba@udec.cl)

DISEÑO Y PUBLICIDAD

Arturo García de Diego  
c.e. [arturo.garcia@ifth.es](mailto:arturo.garcia@ifth.es)

SECRETARÍA

María Fagoaga Torija  
c.e. [maria.fagoaga@ifth.es](mailto:maria.fagoaga@ifth.es)

DIFUSIÓN

Estrella García de Diego  
c.e. [estrella.garcia@ifth.es](mailto:estrella.garcia@ifth.es)



**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](mailto:socesfar@socesfar.com)  
<http://www.socesfar.com>



**FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO**

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

**Junta Directiva de la SEF**

Presidente:

Valentín Ceña Callejo

Vicepresidente:

Julio Cortijo Gimeno

Secretaria:

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

Francisco Abad Santos

JUNTAS  
DIRECTIVAS

**FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA**

Consejo de Patronato

Presidente:

Valentín Ceña Callejo

Vicepresidente:

Julio Cortijo Gimeno

Secretaria:

Mercè Pallàs Lliberia

Tesorero:

Juan Manuel Duarte Pérez

Vocales:

Catalina Alarcón de la Lastra

Jorge Beleta Supervia

Eva Delpón Mosquera

Joaquín Mateos Chacón

Teresa Millán Rusillo

**FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO**

Consejo de Patronato

Presidente de Honor:

Pedro Sánchez García

Presidente:

Antonio García García

Vicepresidente:

Julio Ancochea Bermúdez

Director:

Arturo García de Diego

Patrona secretaria:

Manuela García López

Administración

Mª José Cieza Nava

Patronos:

Francisco Abad Santos

José María Arnaiz Poza

Jesús Frías Iniesta

Luis Gandía Juan

Paloma Hernando Helguero

Joan Soriano

Juan Luis Steegmann

Josep Vergés Milano

FUNDACIONES

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

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

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

Los costes de maquetación y edición electrónica de AFT se cubren a partes iguales por la FEF/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

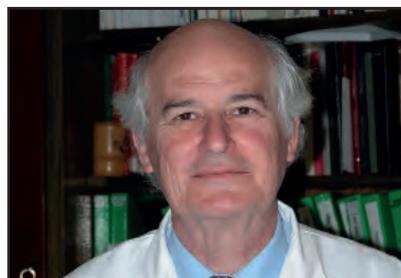
*aft*

VOL.19 Nº4  
REVISTA  
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA



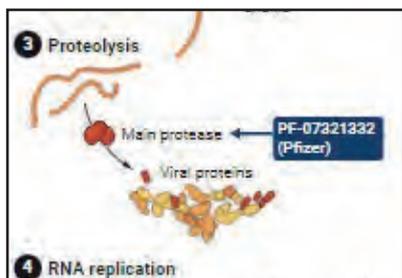
**211**



**213**



**225**



**235**



**275**

**Hazte Socio de la SEF**

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

DATOS PERSONALES		
NOMBRE		
DOMICILIO		
LICENCIATURA GRADO:	AÑO DOCTORADO	
POBLACIÓN	CÓDIGO POSTAL	
TELÉFONO	CORREO-E	

**299**

**256. Degeneración macular asociada a la edad: tratamiento y perspectivas**



# Vol 19 N°4

# Índice

## Diciembre 2021

### 211. EDITORIAL DEL PRESIDENTE

La farmacología en tiempos de pandemia

### 213. EDITORIAL DEL DIRECTOR

25 Años de la Fundación Teófilo Hernando

### 216. EDITORIAL INVITADO

216. Uso de SYSADOA y riesgo de infarto agudo de miocardio

220. Inhibidores de SGLT2: protegen al riñón y al corazón... y también tratan la diabetes tipo 2

225. Francisco Guerra. Farmacólogo, historiador y bibliófilo

235. Molnupiravir and paxlovid – how much is genomic and protein destabilization harmful to SARS-CoV-2 survival and resistance?

240. Medicamentos de terapia avanzada; ¿el futuro ya está aquí?

### 242. ARTÍCULO DE OPINIÓN

Informes de posicionamiento terapéutico: ¿ayuda o restricción en el tratamiento?

### 246. INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

Anticuerpos monoclonales

### 256. REVISIONES EN FARMACOTERAPIA

256. Degeneración macular asociada a la edad: tratamiento y perspectivas

264. La tuberculosis multirresistente: novedades en el tratamiento de una epidemia global que pone en riesgo la salud pública

275. Farmacoterapia de la Obesidad: definiendo una nueva enfermedad

### 295. CULTURA Y FÁRMACOS

'Aceite de castor' (Paretrias-2)

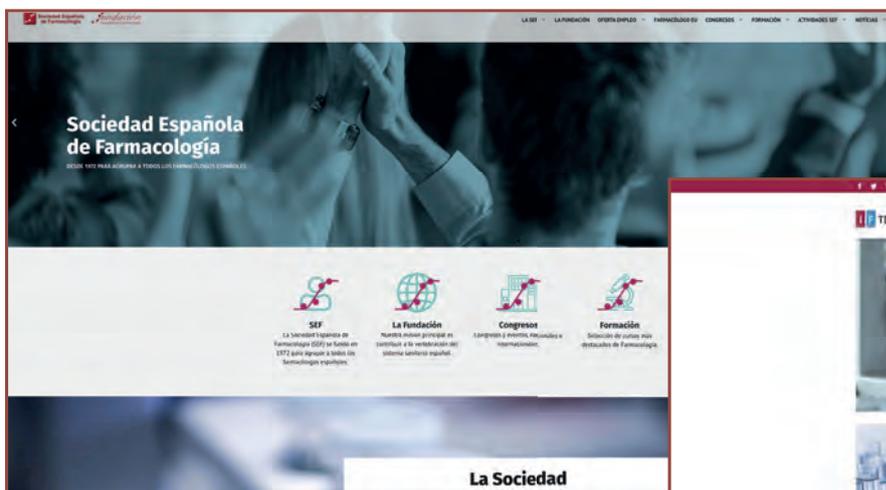
### 297. NORMAS PARA LOS AUTORES

**Descárguese en formato electrónico la revista**



# *actualidad en farmacología y terapéutica*

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





**Valentín Ceña Callejo**

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

## La farmacología en tiempos de pandemia

A finales del año 2019, todos recibimos la noticia de una extraña neumonía que había aparecido en la ciudad china de Wuhan. Al principio, nadie le dio excesiva importancia debido a la lejanía geográfica, pero rápidamente alcanzó categoría de pandemia debido, entre otras cosas, a la lenta reacción de los gobiernos y organismos internacionales y a la rápida propagación de la infección debido a la gran movilidad que brindan los medios de transporte actuales. La evolución de la pandemia fue tan rápida que, en marzo de 2020, España, al igual que muchos otros países, decretó el confinamiento estricto de la población con el objetivo de intentar frenar la curva de contagios de una pandemia que ha provocado, en sucesivas olas, el fallecimiento de casi 5,5 millones de personas en todo el mundo. La aparición de una pandemia de estas características era algo que parecía impensable cuando me explicaban como estudiante, hace ya muchos años, en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma, las grandes pandemias que había asolado la humanidad (peste, gripe española, etc.) y uno tenía la sensación de que le estaban hablando de hechos que se recogían en los libros de historia, pero que nunca iba a vivir en primera persona.

La rápida expansión de las sucesivas mutaciones de COVID-19 ha tenido una gran repercusión en todos los aspectos de la sociedad y la ciencia no es una excepción. De hecho, esta pandemia ha mostrado las grandes ventajas que supone el trabajo coordinado entre la industria farmacéutica y la academia a la hora de generar respuestas rápidas a problemas graves de salud como es la pandemia COVID-19. Esta colaboración ha dado lugar al desarrollo de vacunas altamente eficaces frente a las cepas virales de COVID-19 que, en el momento de su desarrollo, eran las predominantes, aunque queda aún por ver, en el momento de escribir este editorial, si las vacunas actuales son eficaces frente a la reciente mutación ómicron que lleva camino de convertirse en la cepa COVID-19 dominante en muy poco tiempo. Además de la eficacia de las vacunas, bien para prevenir la infección o para reducir la gravedad de la misma, esta colaboración empresa privada-

academia ha permitido desarrollar y aplicar a problemas clínicos la tecnología de transfectar ARN mensajero, en el caso de las vacunas codificando la proteína S18 viral, para que sea expresada por las células presentadoras de antígenos e inicie una respuesta inmunológica. El éxito de la aplicación de la transfección de ARN mensajero en la generación de vacunas ha abierto la puerta al desarrollo de esta tecnología para su posible uso terapéutico en otras patologías.

De todas formas, la aparición de la pandemia COVID-19 ha causado serias dificultades al desarrollo de la ciencia, incluyendo la Farmacología. Una de las limitaciones importantes ha consistido en el retraso en el desarrollo de los proyectos de investigación causado por el confinamiento durante la primera ola de COVID-19, al no ser considerada la actividad científica una actividad esencial. Este hecho también causó un lento retorno a la actividad investigadora

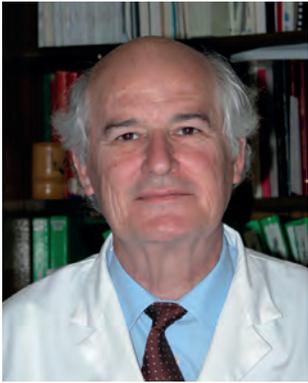
La aparición de la pandemia COVID-19 ha causado serias dificultades al desarrollo de la ciencia, incluyendo la Farmacología

La pandemia COVID ha mostrado las grandes ventajas que supone el trabajo coordinado entre la industria farmacéutica y la academia a la hora de generar respuestas a problemas graves de salud.

habitual causado por las restricciones en la utilización de los espacios de laboratorio, debido a las medidas de seguridad que implementaron tanto las universidades como los centros de investigación para evitar contagios por COVID-19. Actualmente, una de las repercusiones más importantes de la pandemia, la ha constituido la limitación y las restricciones a la libre circulación de personas que, de forma variable, dependiendo de la situación epidemiológica de la pandemia COVID-19, se van sucediendo en diversos países. Esta restricción ha hecho que haya sido más difícil realizar estancias de investigación en otros países para las personas más jóvenes de los diversos grupos de investigación y, en bastantes casos, en el laboratorio de destino han tenido que ajustar su actividad investigadora a las restricciones impuestas por el país donde se encontraban realizando la estancia debido a la situación epidemiológica que ha sido y es cambiante en los diversos países.

Otra de las repercusiones importantes ha tenido lugar sobre los Congresos científicos tanto nacionales como internacionales. Los congresos siempre han sido un lugar donde, a través de la interacción personal, se han puesto en contacto grupos de investigación con intereses científicos similares, lo que permitía establecer colaboraciones científicas estables que potenciaban la acción investigadora de dichos grupos. Actualmente, la situación de pandemia ha hecho girar los congresos a una situación en la cual la mayor parte de los mismos tiene lugar *on-line*, utilizando para ello las diferentes plataformas (TEAMS, Zoom, etc.) que se han ido desarrollando para cubrir esta necesidad naciente tanto a nivel de comunicación científica como docente. Este tipo de congresos *on-line* presenta la ventaja de evitar los desplazamientos (con el consiguiente ahorro de tiempo y dinero), pero, si bien permite acceder a la información presentada en las diversas comunicaciones científicas, fundamentalmente orales, e interactuar, durante el tiempo de la sesión, con los ponentes, limita de forma muy marcada la interacción con otros asistentes al congreso.

En el caso de la Sociedad Española de Farmacología, ha ocurrido algo muy similar al resto de los congresos organizados por diversas sociedades. El congreso anual de la sociedad ha sido históricamente el lugar de reunión de los farmacólogos españoles donde, aparte de presentar los resultados científicos de los diversos grupos de investigación que componen la SEF, se constituía en un lugar de encuentro donde se fomentaban las relaciones personales entre los diversos miembros de la sociedad y se establecían colaboraciones científicas relevantes que potenciaban el papel de la Farmacología dentro de la ciencia española. La pandemia COVID-19 ha tenido un efecto bastante negativo sobre este escenario, ya que la SEF se ha visto forzada, debido a la pandemia, a posponer, al igual que otras sociedades científicas, los congresos de los años 2020 y 2021 cuando la organización del programa científico de los mismos estaba bastante avanzada. La no celebración de los congresos anuales ha supuesto una cierta desconexión de los socios de la SEF entre sí y con la propia Sociedad, lo cual repercute negativamente en todos los aspectos, tanto científicos como docentes, en los que participa la SEF y a los que debe contribuir de forma relevante la misma. Es importante que todos seamos conscientes del esfuerzo que supone el organizar un congreso nacional de una sociedad científica como la SEF tanto por las dificultades logísticas, inherentes a la organización de un evento de este tipo, como por el elemento de incertidumbre que añade la presencia de la pandemia COVID-19. Por ello, nos hemos propuesto que el congreso de la SEF del año 2022, con la colaboración de las acciones de salud pública que realice la Administración como, por ejemplo, vacunación frente a nuevas cepas de COVID-19 que pudieran escapar a las vacunas actualmente existentes, sea un punto de inflexión que nos permita dejar atrás los efectos negativos sobre la ciencia y el desarrollo de las colaboraciones y sirva de relanzamiento de la actividad cooperativa entre los diversos grupos de investigación que integran la SEF.


**Antonio García García**

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

Palabras y música se dieron la mano en un emotivo acto académico que discurrió en un ambiente festivo, como corresponde a la celebración de unas “bodas de plata”, las de la Fundación Teófilo Hernando.

## 25 Años de la Fundación Teófilo Hernando

**Cuando en 1996 dimos vida a la Fundación Teófilo Hernando (FTH) queríamos, mis colaboradores y yo, disponer de cierta autonomía y flexibilidad para financiar, gestionar y crear ciencia y docencia de calidad en torno a la I+D+i del medicamento.**

Juntáronse por entonces una serie de circunstancias que propiciaron el bautizo de la nueva institución con el nombre de don Teófilo Hernando Ortega, el adelantado de la farmacología española. Una de ellas fue mi relación personal con don Teófilo en el periodo entre 1966 y 1970; hacía yo los cursos clínicos de medicina en la madrileña Universidad Central (hoy Complutense). En tercer curso, el profesor Hernando impartió una clase magistral sobre digitálicos, campo en el que había trabajado durante su estancia en el laboratorio de Oswald Schmiedeberg en el Estrasburgo alemán de finales de siglo XIX y principios del XX; Schmiedeberg está considerado como el padre de la farmacología mundial, entonces y ahora. Tras escuchar su clase sentí curiosidad por conocer personalmente a aquel venerable octogenario profesor, cosa que logré presentándome en su casa del Barrio de Salamanca con una carta que le dirigía mi tío Francisco Flores Guillamón, que le conocía porque en ocasiones le había llamado a consultas, desde la clínica murciana en que trabajaba.

Don Teófilo falleció en 1976 y pocos años después, en connivencia con los hijos

de don Teófilo Hernando, el profesor Luis Hernando y doña María Hernando, y la iniciativa del departamento de farmacología y terapéutica de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), creado y dirigido por el profesor Pedro Sánchez García, nacería la Lección Conmemorativa Teófilo Hernando, que se impartiría periódicamente por renombrados científicos básicos y clínicos, en el marco de un emblemático acto académico.

Una tercera circunstancia sería el crecimiento del Grupo de Neurotransmisión y neuroprotección de la UAM, que generaba crecientes recursos y numerosas colaboraciones nacionales e internacionales. Nacería así la FTH, con el apoyo de Luis Hernando y María Hernando y un Consejo de Patronato que primero presidió el profesor Pedro Laín Entralgo; posteriormente lo presidió don Pedro Sánchez García y actualmente lo presido yo.

¿Qué hemos hecho en este cuarto de siglo? ¿Ha sido útil la FTH? ¿Para qué y para quién? ¿Cómo ha evolucionado? ¿Cuáles son sus perspectivas de futuro? Intentamos dar respuesta a estas

cuestiones en un emotivo acto académico que celebramos el pasado 2 de diciembre en el Aula Magna “José María Segovia de Arana” de la Facultad de Medicina de la UAM, con un atractivo programa que combinó palabras y música.

Abrió el acto la “Pequeña Serenata Nocturna” de Wolfgang Amadeus Mozart, interpretada por el Trio Merak de flauta, clarinete y violonchelo: un regalo para el oído y el alma. Las palabras contaron primero la vida profesional y personal de don Teófilo. Fue un excelente médico que junto con don Gregorio Marañón, publicaría el primer tratado de medicina en español. Creó una escuela de farmacólogos que esparcirían esta materia por todas las universidades españolas, docentes y científicamente. Fue un visionario de la farmacología clínica, cuya docencia debía impartirse en los cursos clínicos de medicina, cuando el alumno ya estaba familiarizado con la patología. Y creó la inquietud por la prescripción precisa y segura, una vez diagnosticada la enfermedad. Teófilo Hernando fue amigo de un grupo de intelectuales liberales de la II República, que luchaban con sus ideas por el progreso y modernización de España, siguiendo el sentimiento patriótico de don Santiago Ramón y Cajal, de quien don Teófilo fuera primero su discípulo y luego su médico personal. Don Teófilo autodefiniría así su pensamiento: <<La tolerancia, según el diccionario, consiste en el respeto y consideración hacia las opiniones ajenas, aunque sea con dolor, ya que tolerar significa también “sufrir” y “llevar con paciencia”... No es fácil la situación íntima de un hombre liberal, tolerante. En presencia de grupos de ideas encontradas ve en todas la parte de verdad y error que defienden. No es decide ni por el uno ni por el otro y, al adoptar una actitud intermedia, generalmente corre el riesgo de perder por los dos lados. Sin embargo, lo justo suelo ser tomar esta actitud intermedia que significa ponderación, equilibrio, de lo que solo es capaz el hombre liberal y generoso.>>

La música del Trio Merak con su “Palladio” de K. Jenkins y “La vida es bella” de N. Piovani, abrió el camino de la evolución de

la FTH, que trazó su director, don Arturo García de Diego. Si “las obras son amores y no buenas razones”, Arturo puso en un folleto que se distribuyó a los asistentes y en la pantalla, las actividades de la Fundación durante sus primeros 25 años de vida. Destacó dos aspectos con gran proyección social: (1ª) la concesión de 171 becas predoctorales y contratos laborales a otros tantos colaboradores cuyos nombres fueron apareciendo en la gran pantalla del Aula Magna; y (2ª) la formación e inserción laboral de 1000 jóvenes graduados y doctores con los másteres y cursos especializados, en colaboración estrecha con la UAM. Los recursos para financiar estas actividades proceden de los numerosos ensayos clínicos de fases I a IV, realizados en colaboración con la industria farmacéutica. Esta actividad como CRO (del Inglés “Contract Research Organization”) se complementa con otras actividades de proyección social como la coordinación, gestión y ayuda financiera para reuniones científicas básicas (Grupo Español de Neurotransmisión y Neuroprotección, GENN, 42 reuniones anuales por toda la geografía nacional; Farmadrid, 27 reuniones anuales de los farmacólogos de la Comunidad de Madrid) y clínicas (Jornada Nacional de Ensayos Clínicos, 4 reuniones anuales); para la edición de libros (cuatro volúmenes del libro “Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM”, “50 Años de la Facultad de Medicina de la UAM”,...) y revistas (“Actualidad en Farmacología y Terapéutica”, 19 volúmenes anuales, en colaboración con la Sociedad Española de Farmacología). Y convocatorias de los “Premios Teófilo Hernando” para los mejores trabajos de farmacología realizados por los estudiantes de tercer curso de medicina de la UAM, o el “Concurso de Poesía” convocado por el Grupo de Poesía de los Estudiantes de Medicina de la UAM. También la FTH ha mostrado inquietud por las actividades de difusión de los avances médicos, prestando apoyo a la creación y las actividades de la “Fundación de Estudios Médicos de Molina de Segura”, la “Jornada Anual de Puertas Abiertas” del “Centro de Salud Antonio García García” de esta ciudad o la impartición por jóvenes

La idea de crear el centro mixto FTH-ITH y el CIMED, Centro Integral del Medicamento de la UAM, presidió todo el acto.

doctores de seminarios de introducción a la ciencia en los seis centros de enseñanza secundaria de Molina. Este apoyo se extendió a los jóvenes investigadores con autonomía para desarrollar en España ciencia y calidad, a través de la creación del Foro “Teófilo Hernando” de Jóvenes Investigadores, en colaboración con la Real Academia Nacional de Medicina de España.

Con la irrupción de la música del magnífico piano de cola del Aula Magna, acariciado por las expertas manos de Rubén Sánchez-Viero, con el fragmento “El Puerto” de la Suite Iberia de Isaac Albéniz, entraron en liza las palabras de la profesora Manuela García López, directora del Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento (ITH), un centro propio de la UAM que comparte espacios e infraestructuras con el Departamento de Farmacología y Terapéutica. La FTH y el IFTH trabajan muy unidos, colaborando en las actividades científicas y docentes; tan unidos están, que en el Consejo de Patronato de la FTH hay varios profesores del ITH y el departamento. Todos queremos que en la UAM se cree un centro mixto FTH-ITH, germen de la añorada idea de dar vida al Centro Integral del Medicamento de la UAM y la Comunidad de Madrid (CIMED). Ese centro ya está funcionando, aunque de forma dispersa; algún día veremos la inclusión de sus actividades preclínicas y clínicas, en la práctica de todas las etapas de la I+D del medicamento, preclínicas y clínicas, con repercusión nacional o internacional, en un edificio propio sito en el Campus de la UAM.

El doctor Marcos Maroto resaltó la rica colaboración de la FTH con la industria farmacéutica, relatando algunos ensayos clínicos de distintas fases, con compañías nacionales y extranjeras. Por su parte, el profesor Jorge Fuentealba (Universidad de Concepción, Chile) se hizo eco de las colaboraciones entre la FTH, el ITH y el departamento de farmacología con distintos grupos de investigadores de Latinoamérica, una vocación clara de la Fundación. Finalmente, el doctor Josep Vergés, fundador y director de OAFI, una Fundación para el cuidado del paciente de artrosis ubicada en Barcelona, con la que colabora la FTH,

resaltó que en todas las actividades docentes y científicas de ambas fundaciones, el protagonista central es el paciente. El apoyo a la FTH, grabado en un video, expresando por personalidades de dentro y fuera de España, constituyó otro elemento relevante del acto. La música y la palabra se combinaron al final del acto académico, con la soberbia interpretación por el barítono Manuel Más, de un fragmento de la ópera “El barbero de Sevilla” de Rossini, acompañado al piano por Rubén Sánchez-Vieco.

Además de los numerosos amigos que nos acompañaron, presencialmente o telemáticamente, sentimos la cálida presencia de dos personalidades del equipo de gobierno de la Comunidad de Madrid. En la inauguración del acto, don Fidel Rodríguez-Batalla, viceconsejero de Universidades, Ciencia e Innovación, expresó su apoyo a la idea IFTH y del proyecto CIMED. En el cierre del acto, doña Teresa Chavarría Giménez, directora de Investigación, Docencia y Documentación de la Conserjería de Sanidad, resaltó la relevancia de la farmacología clínica en la docencia y los ensayos clínicos, ideas que ya expresó don Teófilo Hernando en la primera mitad del siglo XX. En el ágape, pudimos continuar charlando y abrigando esperanzas para el ulterior desarrollo y consolidación de las ideas IFTH y CIMED. Sea así.

Un acto académico que duró dos horas necesitó, sin embargo, una preparación meticulosa durante meses; cabe destacar la participación en la misma de varios miembros de la FTH, pero particularmente de Christopher Oscar de Andrés, María Fagoaga, María José Cieza, Estrella García de Diego y Adriana Zapardiel, coordinados todos por Arturo García de Diego. Todos los estamos agradecidos por su entusiasmo y competencia profesional.

Antonio García García  
agg@uam.es

Los miembros de la FTH colaboraron entusiastamente en la preparación y celebración de este emotivo acto.

# Uso de SYSADOA y riesgo de infarto agudo de miocardio

Francisco J. de Abajo y Sara Rodríguez Martín

Departamento de Ciencias Biomédicas (UD de Farmacología), Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacología Clínica, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España.

---

**En el año 2020 el Instituto Nacional de Estadística atribuyó 29.654 muertes en España a la cardiopatía isquémica, situándose como la segunda causa de muerte tras la implacable COVID-19<sup>[1]</sup>. La nota positiva es que sigue una tendencia descendente, sin duda debido a la mayor aplicación de las medidas de prevención (primaria y secundaria) y a la atención temprana de los casos (Código Infarto).**

---

En los últimos años, la inflamación se ha revelado como un factor clave en la enfermedad aterotrombótica, estando implicados de manera activa mediadores proinflamatorios como el TNF- $\alpha$  y la interleucina 1 $\beta$ , producidos por los monocitos que migran desde el torrente sanguíneo hacia la placa de ateroma, donde se diferencian en macrófagos y células espumosas<sup>[2]</sup>. Recientemente, la hipótesis inflamatoria de la aterotrombosis ha recibido un respaldo considerable tras los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados, uno realizado con canakinumab (un anticuerpo monoclonal que bloquea la interleucina 1 $\beta$ )<sup>[3]</sup> y el otro con colchicina (un antigotoso centenario, pero útil también para ciertos cuadros auto-inflamatorios)<sup>[4]</sup>. Ambos fármacos, añadidos al tratamiento estándar, redujeron la incidencia de nuevos eventos aterotrombóticos entre un 15%<sup>[3]</sup> y un 23%<sup>[4]</sup> en pacientes que habían tenido un infarto agudo de

miocardio (IAM), especialmente en aquellos con biomarcadores elevados de inflamación<sup>[3]</sup>. En esta línea, es bien conocido que diversas enfermedades inflamatorias que cursan con artritis se asocian con un mayor riesgo de IAM, como Schier et al han reportado recientemente en un meta-análisis<sup>[5]</sup>. Es interesante, que en dicho estudio se incluyó también a la artrosis (u osteoartritis), estimando un incremento del 31% (intervalo de confianza 95%; 1%-71%) en el riesgo de IAM, si bien se basó únicamente en 2 estudios. Hoy día está bien aceptada la idea de que en la artrosis hay una inflamación de bajo grado que juega un papel clave en su patogenia<sup>[6]</sup> y, por tanto, sería lógico esperar una vinculación con la enfermedad aterotrombótica. Por otra parte, los pacientes con artrosis presentan una alta prevalencia de obesidad, hipertensión y diabetes<sup>[7]</sup>, además de una disminución obvia de la actividad física, factores que podrían

desempeñar un papel relevante en el mayor riesgo cardiovascular encontrado en ellos.

En este contexto, es preocupante que, según datos del estudio EMARTRO realizado en atención primaria en España<sup>[8]</sup>, el 35,9% de los pacientes con artrosis de rodilla, estén tratados regularmente con anti-inflamatorios no esteroídicos (AINE), fármacos que aumentan, como es de sobra conocido, el riesgo de presentar eventos aterotrombóticos<sup>[9,10]</sup>. Encontrar fármacos que actúen sobre los síntomas de la artrosis y mejoren la calidad de vida de los pacientes (y, si fuera posible, eviten su progresión) sin exponerles a riesgos adicionales, sigue siendo una necesidad no cubierta y un reto para la comunidad científica. Desde hace años, en España se vienen utilizando para esta indicación los SYSADOA (acrónimo del inglés *Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis*), que incluyen fundamentalmente al condroitín sulfato (CS) y al sulfato (o clorhidrato) de glucosamina<sup>[11]</sup>, medicamentos que en nuestro país son de prescripción, aunque en otros están disponibles como complementos nutricionales. La glucosamina es un amino-monosacárido natural, sustrato para la biosíntesis de los proteoglicanos del cartílago, y el CS es un glucosaminoglucano sulfatado compuesto por una cadena de disacáridos de N-acetilgalactosamina y N-ácido glucurónico alternados, y que es un elemento constitutivo de la matriz extracelular del cartílago y del tejido conectivo (presente, por tanto, en los vasos sanguíneos entre otras múltiples localizaciones). Aunque su eficacia en el control de los síntomas de la artrosis ha estado sujeta a controversia<sup>[12-13]</sup>, los resultados del ensayo clínico CONCEPT<sup>[14]</sup>, en el que CS demostró una eficacia similar a celecoxib para el control del dolor y mejoría de la funcionalidad, dejan poco lugar a la duda. Por otra parte, diversos estudios han comunicado que estos fármacos producen una inhibición de mediadores proinflamatorios tales como el TNF- $\alpha$ , la interleucina 1 $\beta$  o el NF $\kappa$ B<sup>[15-17]</sup>, y una reducción de los niveles de Proteína C reactiva<sup>[18]</sup>, lo que apoyaría una acción antiinflamatoria como base farmacológica

principal para sus efectos clínicos. Finalmente, es interesante que en modelos animales de aterosclerosis se demuestre que el CS reduce la placa de ateroma<sup>[19]</sup> y la progresión de la aterosclerosis<sup>[20]</sup>.

En línea con esta secuencia, sería pertinente preguntarse si los SYSADOA reducen el riesgo aterotrombótico. En el año 2014, nuestro grupo publicó un estudio epidemiológico de casos y controles<sup>[21]</sup>, en el que se confirmaba que la exposición a AINE, en particular con duraciones prolongadas y con determinados fármacos (diclofenaco y aceclofenaco), incrementaban el riesgo de IAM. En el mismo estudio, observamos que ni el paracetamol ni los SYSADOA (glucosamina y CS) se asociaban a un incremento de riesgo. Más bien parecía que el uso de SYSADOA se asociaba con una reducción. Como el estudio no estaba diseñado ni dimensionado para evaluar esta última hipótesis no se dio importancia a dicho hallazgo en la publicación. Recientemente, hemos concluido y publicado<sup>[22]</sup>, un estudio de casos y controles con un tamaño muestral 5 veces superior en el que hemos podido poner a prueba dicha hipótesis con mayores garantías. Y los resultados han sido interesantes.

El estudio se realizó utilizando la base de datos BIFAP, una fuente de información de valor inestimable para la realización de estudios de farmacoepidemiología<sup>[23]</sup>. En una cohorte de 3,7 millones de personas (de 40 a 99 años) atendidas por médicos de atención primaria, se identificaron 23.585 casos incidentes de IAM y se seleccionaron aleatoriamente 117.405 controles poblacionales emparejados por edad, sexo y fecha índice. Los hallazgos principales fueron que el uso de SYSADOA se asoció con una reducción significativa del riesgo de IAM (en torno al 30%), principalmente explicado por el CS, que observamos tanto en hombres como en mujeres y tanto en mayores como menores de 70 años. De manera muy llamativa, este efecto se observó especialmente en pacientes con moderado o alto riesgo cardiovascular, pero no en pacientes de bajo riesgo. Además, se mantuvo en pacientes que utilizaban AINE

de manera concomitante, lo que descartaba que el efecto observado pudiera explicarse por un “ahorro” de uso de AINE. El estudio, no obstante, es observacional y ahí reside su principal limitación, porque, a diferencia de los ensayos clínicos aleatorizados, no es posible controlar por factores de confusión no medidos o desconocidos y esto podría explicar en parte los hallazgos. En nuestro caso, si los pacientes que toman SYSADOA tuvieran estilos de vida más saludables (dieta, ejercicio físico), que los que no los toman, variables que no se registran en BIFAP, podríamos estar atribuyendo a los fármacos lo que no se debe a ellos. Saldríamos de dudas si se realizara un ensayo clínico aleatorizado con suficiente tamaño muestral, algo difícil de llevar a cabo. Entre tanto, el conjunto de la evidencia disponible, tanto básica como clínica sugiere que estos fármacos poseen efectos anti-inflamatorios, por mecanismos distintos a los AINE, que podrían hacerlos especialmente útiles en el tratamiento de la artrosis. Por otro lado, los datos farmacoepidemiológicos disponibles indican que estos fármacos no solo carecen de los efectos gastrointestinales y cardiovasculares que tanto limitan el uso de los AINE, sino que podrían tener beneficios cardiovasculares relevantes, lo que es una buena noticia para esta población de pacientes tan grande e inexplicablemente tan olvidada por parte de la medicina y la investigación científica.

## Referencias

1. Instituto Nacional de Estadística. Estadística de defunciones según la causa de muerte. Disponible en: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175) (acceso 17/11/2021).
2. Woollard KJ, Geissmann F. Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:77-86.
3. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119-1131.
4. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, Pinto FJ, Ibrahim R, Gamra H, Kiwan GS, Berry C, López-Sendón J, Ostadal P, Koenig W, Angoulvant D, Grégoire JC, Lavoie MA, Dubé MP, Rhoads D, Provencher M, Blondeau L, Orfanos A, L'Allier PL, Guertin MC, Roubille F. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019;381:2497-2505.
5. Schieir O, Tosevski C, Glazier RH, Hogg-Johnson S, Badley EM. Incident myocardial infarction associated with major types of arthritis in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1396-1404.
6. Latourte A, Richette P, Lories R. Osteoarthritis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. En: Bijlsma JWJ, Hachulla, eds, *Textbook on Rheumatoc Diseases*, 3rd ed, EULAR, BMJ Publishing Group, 2018, pp: 899-936.
7. Marshall DA, Liu X, Barnabe C, Yee K, Faris PD, Barber C, Mosher D, Noseworthy T, Werle J, Lix L. Existing comorbidities in people with osteoarthritis: a retrospective analysis of a population-based cohort in Alberta, Canada. *BMJ Open.* 2019;9:e033334.

8. Herrero Barbero M, Giménez Basallote S, Vergara Martín J, Vilés Lladó E, Martínez Serrano H, Rodríguez Roca GC, Vergés Milano J, Llisterri Caro JL, Frías Rodríguez JF y Díaz Muñoz JA. 160/2070 - Comorbilidad asociada a pacientes diagnosticados de artrosis de rodilla en España: resultados del estudio EMARTRO. *Semergen*. 2015;41 (Espec Congr):23.
9. Nota informativa AEMPS. Ref:2006/10. Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los COXIBS y AINE tradicionales. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososusohumano-3/seguridad-1/2012/ni-muh\\_fv\\_15-2012/](https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososusohumano-3/seguridad-1/2012/ni-muh_fv_15-2012/) (acceso 22/11/2021).
10. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011;8:e1001098.
11. Lequesne M, Brandt K, Bellamy N, Moskowitz R, Menkes CJ, Pelletier JP, Altman R. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1994; 21 (Supl 41): 65-71.
12. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, Reichenbach S, Trelle S. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c4675.
13. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18 Suppl 1:28.
14. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONdroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1537-1543.
15. du Souich P, García AG, Vergés J, Montell E. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *J Cell Mol Med* 2009; 13 (8A):1451-1463.
16. Monfort J, Pelletier JP, Garcia Giralt N, Martel Pelletier J. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulphate on osteoarthritis articular tissues. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 735-740.
17. Iovu M, Dumais G, du Souich P. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16 (Supl 3): S14-18.
18. Bell GA, Kantor ED, Lampe JW, Shen DD, White E. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *Eur J Epidemiol*. 2012;27:593-603.
19. Melgar-Lesmes P, Sánchez-Herrero A, Lozano-Juan F, de la Torre Hernández JM, Montell E, Jiménez W, Edelman ER, Balcells M. Chondroitin Sulphate Attenuates Atherosclerosis in ApoE Knockout Mice Involving Cellular Regulation of the Inflammatory Response. *Thromb Haemost*. 2018;118:1329-1339.
20. Herrero-Beaumont G, Marcos ME, Sánchez-Pernaute O, Granados R, Ortega L, Montell E, Vergés J, Egido J, Largo R. Effect of chondroitin sulphate in a rabbit model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis. *Br J Pharmacol*. 2008;154:843-851.
21. de Abajo FJ, Gil MJ, García Poza P, Bryant V, Oliva B, Timoner J, García-Rodríguez LA. Risk of nonfatal acute myocardial infarction associated with non-steroidal antiinflammatory drugs, non-narcotic analgesics and other drugs used in osteoarthritis: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23:1128-1138.
22. Mazzucchelli R, Rodríguez-Martín S, García-Vadillo A, Gil M, Rodríguez-Miguel A, Barreira-Hernández D, García-Lledó A, de Abajo FJ. Risk of acute myocardial infarction among new users of chondroitin sulfate: A nested case-control study. *PLoS One*. 2021;16:e0253932.
23. Maciá-Martínez MA, Gil M, Huerta C, Martín-Merino E, Álvarez A, Bryant V, Montero D; BIFAP Team. Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP): A data resource for pharmacoepidemiology in Spain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29:1236-1245.

# Inhibidores de SGLT2: protegen al riñón y al corazón... y también tratan la diabetes tipo 2

María Dolores Sánchez-Niño<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

<sup>2</sup>Laboratorio de Nefrología e Hipertensión, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

---

**Los inhibidores de SGLT2 son fármacos fundamentalmente nefroprotectores y cardioprotectores que, además, mejoran el control glucémico en los pacientes con diabetes tipo 2. La implementación de su uso en la enfermedad renal crónica y la insuficiencia cardiaca, aun en ausencia de diabetes, ofrece la posibilidad de cambiar la historia natural de estas enfermedades. Su prescripción en pacientes diabéticos mejora el pronóstico renal y cardiovascular, independientemente del impacto sobre la hiperglucemia.**

---

## La enfermedad renal crónica como problema de salud actual y proyecciones futuras

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la persistencia durante más de 3 meses (crónica) de evidencia de daño renal o de pérdida de función renal que tiene implicaciones para la salud (Perez-Gomez et al., 2018) as assessed by the estimated glomerular filtration rate (eGFR). Las dos principales implicaciones para la salud son la progresión de la ERC hasta necesitar tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis o trasplante y la muerte prematura, fundamentalmente por causa cardiovascular (Ortiz et al., 2014), aunque también es el mayor factor de riesgo para muerte por coronavirus (COVID-19) (Ortiz et al., 2021). La carga de enfermedad de la ERC es alta en el presente, pero sobre todo preocupan las previsiones para el futuro (Ortiz et al., 2022). En el mundo hay 850 millones de

personas con ERC (Jager et al., 2019). El estudio Global Burden of Disease (GBD) estima que la ERC se convertirá en la quinta causa global de muerte hacia el año 2040 (Foreman et al., 2018). Usando datos del GBD, se estimado también que la ERC se convertirá en la segunda causa de muerte en España antes de fin de siglo (Ortiz et al., 2018) chronic kidney disease was the 8th cause of death in Spain in 2016. Among the top ten causes of death, chronic kidney disease was the fastest growing from 2006 to 2016, after Alzheimer disease. At the current pace of growth, chronic kidney disease is set to become the second cause of death in Spain, after Alzheimer disease, by 2100. Additionally, among major causes of death, chronic kidney disease also ranked second only to Alzheimer as the fastest growing cause of Years Lived with Disability (YLDs). Como España es uno de los países con mayor esperanza de vida, las previsiones españolas pueden tener relevancia para otros países. El número

La ERC se convertirá en la quinta causa global de muerte hacia el año 2040.

de pacientes en tratamiento sustitutivo de la función renal ha crecido en España un 22% en los últimos 6 años (Ortiz et al., 2022). A este ritmo, entre 200.000 y 1 millón de personas necesitarán tratamiento sustitutivo de la función renal antes de fin de siglo. Para entonces se estima que la población española oscilará entre los 22 y los 30 millones de personas. El coste total del cuidado de la ERC en Europa supera al del cáncer y la supervivencia de los pacientes en diálisis es inferior a la de muchos cánceres. Estas cifras dan idea de la carga económica, social y de salud de la ERC y han promovido un auge de los ensayos clínicos destinados a prevenir la progresión de la ERC o, al menos, a limitar su impacto sobre la mortalidad prematura. Así, la década que va de 2020 a 2030 ha sido denominada la década del riñón (Ortiz et al., 2022).

La principal causa de ERC es la nefropatía diabética, que es responsable de una de cada tres muertes por ERC en el mundo y de uno de cada cuatro pacientes que comienzan diálisis en España (Ortiz et al., 2022). Quizá la pregunta pertinente es cómo es posible que más de 80 años después de descubrir el primer tratamiento para la diabetes y más de 30 años después de disponer de tratamiento nefroprotector para la nefropatía diabética (bloqueantes del sistema renina-angiotensina, SRA), el impacto en salud de la nefropatía diabética sea tan grande. Una hipótesis es que los tratamientos tradicionales para la diabetes carecían de un impacto positivo sobre la lesión de los principales órganos diana de la diabetes, entre los que se incluyen el riñón y el corazón.

### Patogenia de la enfermedad renal crónica

Los principales criterios diagnósticos de ERC son la disminución de la función renal, medida como filtrado glomerular (FG, se considera ERC cuando el FG baja de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) o la presencia de albuminuria patológica (cociente albúmina:creatinina en orina <30 mg/g) (Perez-Gomez et al., 2018) as assessed by the estimated glomerular

filtration rate (eGFR. Estos dinteles marcan un aumento del riesgo de eventualmente necesitar diálisis o de muerte cardiovascular prematura y ya nos orientan hacia algunos aspectos clave de la patogenia de la ERC en general y de la nefropatía diabética en particular. La albuminuria patológica implica que hay lesión o pérdida de las células responsables de evitar que la albúmina se filtre por el glomérulo, es decir de los podocitos. La lesión podocitaria puede depender de factores específicos de cada causa de ERC. Por ejemplo, en la diabetes la hiperglucemia daña directamente al podocito (Sanchez-Niño et al., 2012). Sin embargo, hay también mecanismos inespecíficos de lesión podocitaria compartidos por todas las causas de ERC. La pérdida de glomérulos causa un aumento compensador del FG de los glomérulos restantes. Esto es, todo paciente con ERC, independientemente de la causa, tiene hiperfiltración de las nefronas individuales que le quedan. Como el FG depende de la presión hidrostática dentro del capilar glomerular, la existencia de hiperfiltración implica que los podocitos están sometidos a un aumento de la presión hidrostática que les empuja a despegarse de la membrana basal y ser eliminados en la orina. La disminución de la hiperfiltración es un mecanismo de nefroprotección común a múltiples fármacos, incluyendo los bloqueantes del sistema renina-angiotensina (SRA), el tolvaptán y los antagonistas de receptores mineralocorticoides. Otra célula clave en la progresión de la ERC es la célula tubular proximal. Tanto la albuminuria como agentes específicos de la causa de ERC (por ejemplo, la hiperglucemia) pueden dañar a la célula tubular renal, causando su muerte o la pérdida de funciones clave como la producción de la proteína antienviejamiento Klotho (Fernandez-Fernandez et al., 2018). La hiperfiltración supone una carga adicional para la célula tubular proximal. Si un glomérulo filtra más moléculas, su túbulo proximal tiene que reabsorber más moléculas, y para reabsorber esas moléculas necesita gastar energía, necesita por lo tanto oxígeno que puede no llegar adecuadamente si los vasos renales están dañados. Así, por ejemplo, los transportadores SGLT1 y, sobre todo, SGLT2 de la célula tubular proximal recuperan de

En España  
están  
comercia-  
lizadas  
canagliflozina,  
dapagliflozina y  
empagliflozina.

## Las indicaciones actuales de los inhibidores de SGLT2 son el tratamiento de la diabetes tipo 2, y de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y de la ERC independientemente de la presencia de diabetes.

la luz tubular toda la glucosa que filtra el glomérulo. Por cada molécula de glucosa que se reabsorbe, se reabsorbe también una molécula de sodio y se gasta energía en mantener el gradiente transcelular de sodio. La reabsorción de sodio favorece el aumento de la tensión arterial y la insuficiencia cardíaca, y limita el aporte de sodio al túbulo distal, lo cual favorece la hiperfiltración. En condiciones de diabetes, la célula tubular proximal reabsorbe todavía más glucosa porque la hiperglucemia causa una mayor filtración de glucosa por el glomérulo, agravando el problema y produciendo glucotoxicidad en el túbulo proximal. Pero todas las personas sanas filtran glucosa por el glomérulo que debe ser recuperada por el túbulo proximal.

### Inhibidores de SGLT2

Los inhibidores de SGLT2 o gliflozinas inhiben el transporte de sodio y de glucosa desde la luz del túbulo proximal al interior de la célula tubular (Fernandez-Fernandez et al., 2020). Algunos inhiben también el transportador SGLT1 que se expresa fundamentalmente en los enterocitos y en menor medida en el túbulo proximal.

En España están comercializadas canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Las gliflozinas producen glucosuria, o sea pérdida urinaria de glucosa y calorías, por lo que mejoran el control de la glucemia en la diabetes tipo 2 y facilitan la pérdida de peso. Debido a este mecanismo de acción, su impacto sobre el control de la glucemia en pacientes con disminución del filtrado glomerular ( $<45$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) es limitado, por lo que tradicionalmente estaban contraindicadas en estos pacientes (Martínez-Castelao et al., 2017). Sin embargo, al inhibir SGLT2 también disminuyen la entrada de glucosa en el túbulo proximal (Sarafidis et al., 2021). En diabéticos, esto protege a las células tubulares proximales de la glucotoxicidad, además de tener el impacto positivo sobre nefroprotección compartido con los no diabéticos. Así, en toda persona con ERC los inhibidores de SGLT2 se

comportan como si fueran “betabloqueantes del riñón”: disminuyen el gasto de energía del túbulo proximal empleado en reabsorber sodio y glucosa, disminuyen la reabsorción de sodio, con lo que mejoran el control de la tensión arterial y protegen de la insuficiencia cardíaca, disminuyen la hiperfiltración glomerular, ya que la mayor llegada de sodio al túbulo distal actúa en la mácula densa promoviendo vasoconstricción de la arteriola aferente, disminuyendo el FG, la albuminuria y el flujo sanguíneo renal. Como los riñones reciben 1 de cada 5 litros del gasto cardíaco, la disminución del flujo sanguíneo renal disminuye el trabajo del corazón, tratando la insuficiencia cardíaca. Hay que enfatizar que la disminución de la hiperfiltración glomerular, del consumo de energía tubular proximal y de la reabsorción de sodio tiene lugar en todas las nefronas restantes por lo que su efecto nefroprotector es independiente del FG y de la presencia de diabetes y se mantiene hasta el comienzo del tratamiento sustitutivo de la función renal.

### Indicaciones de los inhibidores de SGLT2

Las indicaciones actuales de los inhibidores de SGLT2 son el tratamiento de la diabetes tipo 2, y de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y de la ERC independientemente de la presencia de diabetes. No todos los inhibidores de SGLT2 disponibles en España tienen en estos momentos las tres indicaciones, pero es previsible que todos las consigan en un futuro cercano, y que la indicación se expanda a la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (Anker et al., 2021) but their effects in patients with heart failure and a preserved ejection fraction are uncertain. METHODS In this double-blind trial, we randomly assigned 5988 patients with class II-IV heart failure and an ejection fraction of more than 40% to receive empagliflozin (10 mg once daily. La primera evidencia de nefroprotección y cardioprotección por los inhibidores de SGLT2 se obtuvo de los ensayos clínicos de seguridad cardiovascular en pacientes diabéticos de alto riesgo (Zinman et al., 2015; Wanner et al., 2016).

Han confirmado la nefroprotección (reducción del riesgo de eventos renales mayores de 30% a 40 %) y la cardioprotección (reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores de 21% a 25%) cuando se prescriben a pacientes con ERC o insuficiencia cardíaca que ya están tratados con bloqueo SRA.

Posteriormente, ensayos clínicos en pacientes con ERC con o sin diabetes y con insuficiencia cardíaca con y sin diabetes han confirmado la nefroprotección (reducción del riesgo de eventos renales mayores de 30% a 40 %) (Heerspink et al., 2020; Perkovic et al., 2019; Fernandez-Fernandez et al., 2019) with or without type 2 diabetes, is not known. METHODS We randomly assigned 4304 participants with an estimated glomerular filtration rate (GFR y la cardioprotección (reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores de 21% a 25%) (McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020; Anker et al., 2021) cuando se prescriben a pacientes con ERC o insuficiencia cardíaca que ya están tratados con bloqueo SRA.

### Conclusiones

Los resultados obtenidos con inhibidoras de SGLT2 son un gran avance que puede modificar la historia natural de la ERC y de la insuficiencia cardíaca si se implementa la prescripción de inhibidores de SGLT2 de forma generalizada a pacientes diabéticos tipo 2 o a pacientes con insuficiencia cardíaca o con ERC independientemente de la presencia de diabetes.

**Agradecimientos:** Instituto de Salud Carlos III Fondos FEDER PI18/01366, Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN) RyC2018-024461-I

### Referencias

1. Anker, S.D., J. Butler, G. Filippatos, J.P. Ferreira, E. Bocchi, M. Böhm, H.-P. Brunner-La Rocca, D.-J. Choi, V. Chopra, E. Chuquiure-Valenzuela, N. Giannetti, J.E. Gomez-Mesa, S. Janssens, J.L. Januzzi, J.R. Gonzalez-Juanatey, B. Merkely, S.J. Nicholls, S. V. Perrone, I.L. Piña, P. Ponikowski, M. Senni, D. Sim, J. Spinar, I. Squire, S. Taddei, H. Tsutsui, S. Verma, D. Vinereanu, J. Zhang, P. Carson, C.S.P. Lam, N. Marx, C. Zeller, N. Sattar, W. Jamal, S. Schnaidt, J.M. Schnee, M. Brueckmann, S.J. Pocock, F. Zannad, and M. Packer. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385: 1451–1461.
2. Ortia A., Asociación Información Enfermedades Renales Genéticas (AIRG-E), European Kidney Patients' Federation (EKPF), Federación Nacional de Asociaciones para la Lucha Contra las Enfermedades del Riñón (ALCER), Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo (FRIAT), Re, O.N. de T. (ONT). RICORS2040: the need for collaborative research in chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2022. In press doi.org/10.1093/ckj/sfab170
3. Fernandez-Fernandez, B., R. Fernandez-Prado, J.L. Górriz, A. Martinez-Castelao, J.F. Navarro-González, E. Porrini, M.J. Soler, and A. Ortiz. Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation and Study of Diabetic Nephropathy with Atrasentan: What was learned about the treatment of diabetic kidney disease with canagliflozin and atrasentan? *Clin. Kidney J.* 2019; 12: 313–321.
4. Fernandez-Fernandez, B., M.C. Izquierdo, L. Valiño-Rivas, D. Nastou, A.B. Sanz, A. Ortiz, and M.D. Sanchez-Niño. Albumin downregulates Klotho in tubular cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33: 1712–1722
5. Fernandez-Fernandez, B., P. Sarafidis, M. Kanbay, J.F. Navarro-González, M.J. Soler, J.L. Górriz, and A. Ortiz. SGLT2 inhibitors for non-diabetic kidney disease: drugs to treat CKD that also improve glycaemia. *Clin. Kidney J.* 2020; 13: 728–733.
6. Foreman, K.J., N. Marquez, A. Dolgert, K. Fukutaki, N. Fullman, M. McGaughey, M.A. Pletcher, A.E. Smith, K. Tang, C.-W. Yuan, J.C. Brown, J. Friedman, J. He, K.R. Heuton, M. Holmberg, D.J. Patel, P. Reidy, A. Carter, K. Cercy, A. Chapin, D. Douwes-Schultz, T.

- Frank, F. Goettsch, P.Y. Liu, V. Nandakumar, M.B. Reitsma, V. Reuter, N. Sadat, R.J.D. Sorensen, V. Srinivasan, R.L. Updike, H. York, A.D. Lopez, R. Lozano, S.S. Lim, A.H. Mokdad, S.E. Vollset, and C.J.L. Murray. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet (London, England)*. 2018; 392: 2052–2090.
7. Heerspink, H.J.L., B. V. Stefánsson, R. Correa-Rotter, G.M. Chertow, T. Greene, F.-F. Hou, J.F.E. Mann, J.J.V. McMurray, M. Lindberg, P. Rossing, C.D. Sjöström, R.D. Toto, A.-M. Langkilde, and D.C. Wheeler. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383: 1436–1446.
  8. Jager, K.J., C. Kovesdy, R. Langham, M. Rosenberg, V. Jha, and C. Zoccali. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int.* 2019; 96: 1048–1050.
  9. Martínez-Castelao, A., J.L. Górriz, A. Ortiz, and J.F. Navarro-González. ERBP guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3B or higher. Metformin for all? *Nefrología*. 2017; 37: 567–571.
  10. McMurray, J.J.V., S.D. Solomon, S.E. Inzucchi, L. Køber, M.N. Kosiborod, F.A. Martinez, P. Ponikowski, M.S. Sabatine, I.S. Anand, J. Bělohávek, M. Böhm, C.-E. Chiang, V.K. Chopra, R.A. de Boer, A.S. Desai, M. Diez, J. Drozd, A. Dukát, J. Ge, J.G. Howlett, T. Katova, M. Kitakaze, C.E.A. Ljungman, B. Merkely, J.C. Nicolau, E. O'Meara, M.C. Petrie, P.N. Vinh, M. Schou, S. Tereshchenko, S. Verma, C. Held, D.L. DeMets, K.F. Docherty, P.S. Jhund, O. Bengtsson, M. Sjöstrand, and A.-M. Langkilde. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 1995–2008.
  11. Ortiz, A., A. Covic, D. Fliser, D. Fouque, D. Goldsmith, M. Kanbay, F. Mallamaci, Z.A. Massy, P. Rossignol, R. Vanholder, A. Wiecek, C. Zoccali, G.M. London, and Board of the EURECA-m Working Group of ERA-EDTA. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet (London, England)*. 2014; 383: 1831–43.
  12. Ortiz, A., M. Cozzolino, R. Duivenvoorden, D. Fliser, D. Fouque, C.F.M. Franssen, D. Goumenos, M.H. Hemmeler, L.B. Hilbrands, K.J. Jager, Z.A. Massy, M. Noordzij, A.R. Rosenkranz, I. Rychlík, M.J. Soler, K. Stevens, R. Torra, S. Tuglular, P. Vart, C. Wanner, and R.T. Gansevoort. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36: 87–94.
  13. Ortiz, A., M.D. Sanchez-Niño, M. Crespo-Barrio, P. De-Sequera-Ortiz, E. Fernández-Giráldez, R. García-Maset, M. Macía-Heras, M. Pérez-Fontán, M. Rodríguez-Portillo, M. Salgueira-Lazo, E. Sánchez-Álvarez, R. Santamaría-Olmo, F. Simal-Blanco, and M.D. Pino-Pino. The Spanish Society of Nephrology (SENEFRO) commentary to the Spain GBD 2016 report: Keeping chronic kidney disease out of sight of health authorities will only magnify the problem. *Nefrología*. 2018; 39: 29-34
  14. Packer, M., S.D. Anker, J. Butler, G. Filippatos, S.J. Pocock, P. Carson, J. Januzzi, S. Verma, H. Tsutsui, M. Brueckmann, W. Jamal, K. Kimura, J. Schnee, C. Zeller, D. Cotton, E. Bocchi, M. Böhm, D.-J. Choi, V. Chopra, E. Chuquiure, N. Giannetti, S. Janssens, J. Zhang, J.R. Gonzalez Juanatey, S. Kaul, H.-P. Brunner-La Rocca, B. Merkely, S.J. Nicholls, S. Perrone, I. Pina, P. Ponikowski, N. Sattar, M. Senni, M.-F. Seronde, J. Spinar, I. Squire, S. Taddei, C. Wanner, and F. Zannad. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383: 1413–1424.
  15. Perez-Gomez, M.V., L.A. Bartsch, E. Castillo-Rodriguez, R. Fernandez-Prado, B. Fernandez-Fernandez, C. Martin-Cleary, C. Gracia-Iguacel, and A. Ortiz. Clarifying the concept of chronic kidney disease for non-nephrologists. *Clin. Kidney J.* 2018; 12: 258–261.
  16. Perkovic, V., M.J. Jardine, B. Neal, S. Bompoint, H.J.L. Heerspink, D.M. Charytan, R. Edwards, R. Agarwal, G. Bakris, S. Bull, C.P. Cannon, G. Capuano, P.-L. Chu, D. de Zeeuw, T. Greene, A. Levin, C. Pollock, D.C. Wheeler, Y. Yavin, H. Zhang, B. Zinman, G. Meininger, B.M. Brenner, and K.W. Mahaffey. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 2295–2306.
  17. Sanchez-Niño, M.D., A.B. Sanz, E. Sanchez-Lopez, M. Ruiz-Ortega, A. Benito-Martin, M.A. Saleem, P.W. Mathieson, S. Mezzano, J. Egido, and A. Ortiz. HSP27/HSPB1 as an adaptive podocyte antiapoptotic protein activated by high glucose and angiotensin II. *Lab. Investig.* 2012; 92(138): 32–45.
  18. Sarafidis, P., A. Ortiz, C.J. Ferro, J.M. Halimi, R. Kreutz, F. Mallamaci, G. Mancina, and C. Wanner. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for patients with diabetic and nondiabetic chronic kidney disease: a new era has already begun. *J. Hypertens.* 2021; 39: 1090–1097.
  19. Wanner, C., S.E. Inzucchi, J.M. Lachin, D. Fitchett, M. von Eynatten, M. Mattheus, O.E. Johansen, H.J. Woerle, U.C. Broedl, B. Zinman, and EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 323–34.
  20. Zinman, B., C. Wanner, J.M. Lachin, D. Fitchett, E. Bluhmki, S. Hantel, M. Mattheus, T. Devins, O.E. Johansen, H.J. Woerle, U.C. Broedl, S.E. Inzucchi, and EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2117–28.



## Francisco Guerra

### Farmacólogo, historiador y bibliófilo

**Javier S. Mazana MD PhD**

Especialista en Inmunología (MIR). Escritor y Académico de las RAM de Valencia y Cádiz y de la RSEAPT. Médico jubilado.

Correspondencia: [jsmc1960@gmail.com](mailto:jsmc1960@gmail.com)

---

El presente artículo conmemorativo (un *Festschrift personal*) destaca a una figura histórica de la farmacología experimental. Sufrió el exilio “interior” en sus propias palabras. Aprendió de Tomás Alday Redonnet, discípulo del Dr. Teófilo Hernando Ortega (fundador de la farmacología experimental en España) la técnica de valoración de digitálicos en los gatos (Alday Redonnet 1941, 1942, 1944, Burn, 1957, Hervàs i Pujal, 1996, González Bueno, 2018). Catedrático Emérito de la Universidad de Alcalá de Henares. Se resaltan también su bibliofilia y su reconocido prestigio internacional como historiador de la Medicina precolombina e hispanoamericana, y su legado científico y humano.

---

## Resumen

El Profesor Francisco Guerra Pérez-Carral forma parte de una generación de médicos españoles que sufrieron el exilio por sus ideas políticas. Guerra es autor de la obra "La Medicina en el exilio republicano" publicada en 2003 por la Universidad de Alcalá de Henares.

Este sabio republicano tuvo que emigrar a México donde ocupó el departamento de farmacología experimental en la universidad nacional autónoma (UNAM). Demostró la acción de la ouabaína sobre la liberación enzimática de fósforo en el sistema miosina-trifosfato de adenosina. Guerra investigó también entre otros mecanismos la acción del salicilato de sodio inhibiendo la hialuronidasa (factor de difusión de Duran i Reynals) en la fiebre reumática, los efectos de las drogas alucinógenas y el del benzol en los procesos de regulación a nivel del sistema nervioso central.

A su faceta de investigador hay que añadir su reconocido prestigio como historiador y su bibliofilia. Considerado una autoridad mundialmente renombrada en Historia de la Medicina Colonial especialmente de México. Guerra pertenece a una *élite* de historiadores que investigaron el impacto de las enfermedades del Viejo Continente en el Nuevo Mundo.

Francisco Guerra Pérez-Carral nació en Torrelavega el sábado 19 de febrero de 1916 (Mazana, 2018). En vida hacía siempre orgullosa gala de su origen cántabro. Este torrelaveguense universal, heredero de la aptitud intelectual y del afán bibliófilo del también cántabro Marcelino Menéndez Pelayo, nos deleitó con su obra "La Medicina en el exilio republicano" publicada en 2003 (Mazana, 2006), con un total de 911 páginas y un índice onomástico de más de 8.000 entradas, pudiéndose localizar en el texto unas 13.000 llamadas. Este colosal trabajo se completa con 1.600 referencias de filigranas bibliográficas seleccionadas.

## Francisco Guerra, el sabio republicano que vivió el "exilio interior".

Su vocación ideológica fue el republicanismo que mamó desde sus años tiernos con su padre Miguel, Presidente de Izquierda Republicana. Estudió medicina en la Universidad Central de Madrid siendo en 1.936 interno por oposición con Teófilo Hernando, y Don Paco (es así como se hacía llamar coloquialmente) se trasladó a Londres y en el University College aprendió la técnica experimental de cirugía en perros sobre corazón-pulmón, estudiando en el laboratorio el trabajo del corazón y los mecanismos de compensación cardiacos (ley de Frank-Starlin) y en la clínica junto al enfermo el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

La Guerra Civil le obliga a defender la República. Durante nuestra guerra fratricida dio numerosas muestras de heroicidad siendo herido en varias ocasiones (Figura portada). Fue una de las once personas más laureadas por la República. Tampoco olvidó a todos sus amigos y vecinos de Torrelavega que lucharon junto con él.

En febrero de 1.939 le dieron el pasaporte y el Tte. Coronel Joaquín d'Harcourt firmó la certificación de final de servicio. El exilio empezó en Francia cuando pasó al campo de concentración de Argèles Sur-Mere, escapándose de la columna de prisioneros, cogiendo un tren hasta Marsella. Se trasladó a París escondiéndose donde podía ayudado por amigos republicanos. En mayo de 1.939 embarcó en Saint-Nazare, arribando al puerto de Veracruz. En Marsella recibió ayuda de un amigo de la infancia, Ramón Mendaro Sañudo que era a la sazón asesor jurídico del Consulado de España en Marsella. Mendaro, también exiliado, llegó a México a bordo del Nyassa en mayo de 1942. Trabajó como administrativo en una empresa privada. Falleció en México el 30 de noviembre de 1961. También le ayudó la diputada socialista Matilde de la Torre Gutiérrez dándole de comer una ensalada de patatas y pan, mucho pan, según me confesó.

Demostró la acción de la ouabaína sobre la liberación enzimática de fósforo en el sistema miosina-trifosfato de adenosina.

En febrero de 1.939 dirigió la comisión que se entrevistó en París con representantes de la República Popular China. Del acuerdo logrado fueron a China veinte médicos de las Brigadas Internacionales que estaban en el campo de concentración de Gurs, el campo de internamiento de refugiados españoles más importante de Francia. Después del triunfo de Mao, se implantó durante diez años el sistema de médicos descalzos que contribuyeron a la Revolución cultural pero hoy China tiene la medicina más avanzada del mundo. En recuerdo, hay una Facultad en China dedicada al comandante médico Norman Bethune, canadiense que luchó en Madrid con la República, y murió en la marcha a Yenán. Con el triunfo de la revolución, se implantó lo que el doctor Guerra había propuesto a los representantes chinos en París. También la Sociedad Médica de Bulgaria ha creado un premio con su nombre, para inspirar a la juventud, lo que le alegró mucho.

Cuando Francisco Guerra llegó a México en 1.939, la farmacología estaba en ciernes y en manos de Ramón Pérez-Cirera y Jiménez-Herrera que se había incorporado en 1937. Francisco Guerra lo haría en 1939 y algunos años más tarde

Rafael Méndez Martínez (Figura 2), que dirigió un laboratorio pujante en el Instituto de Cardiología del Dr. Ignacio Chávez (Méndez Martínez, 2014), venero de gran número de excelentes investigadores (Juan Tamargo Menéndez, comunicación personal).

Francisco Guerra fue profesor de Farmacología Experimental y tuvo mucha suerte con su trabajo de enseñar a usar los medicamentos a los estudiantes de medicina en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Destacar también que cuando llegó a este país, la esperanza de vida en los mexicanos era de 36 años, según las estadísticas de 1.930, y cuando lo dejó para ir de profesor a la Universidad de Yale, la esperanza de vida era ya de 60 años. Estos logros se silenciaron en España lo que le dolió.

Guerra descubrió y acabó con la tristemente famosa “leyenda negra” que responsabilizaba a España de la muerte de los indios americanos y la crueldad que tuvo en la conquista de América, descubrió la primera epidemia de gripe que llevó Colón a Santo Domingo con los caballos y los cerdos, y la entrada por Veracruz del piojo y la rata negra, con el tifus exantemático.



**Figura 2.** Rafael Méndez Martínez.

Aprendió de Tomás Alday Redonnet, discípulo del Dr. Teófilo Hernando Ortega (fundador de la farmacología experimental en España) la técnica de valoración de digitálicos en los gatos.

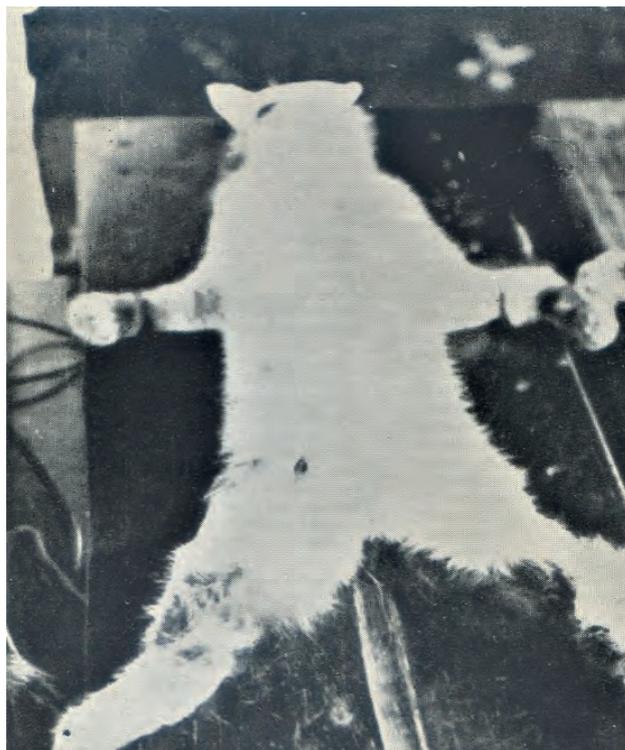
En España se ocultaron estos hechos porque lo había descubierto un sabio republicano. Hasta que lo anunció de nuevo en el Congreso de Americanistas en Amsterdam el doctor Woodrow Borah (1912-1999), autoridad reconocida mundialmente en Historia de la Medicina Colonial especialmente de México. Precisamente con él, Guerra se había enfrentado con sus estudios sobre la viruela entre los indios de California.

El profesor Guerra forma parte de una *élite* de historiadores que investigaron el impacto de las enfermedades del Viejo Continente en el Nuevo Mundo, además de Borah, Alfred Crosby, Enrique Florescano, Elsa Malvido, Henry F. Dobyns, Sherburne F. Cook, Russell Thornton, W. George Lovell y Thomas M. Whitmore.

### **El Dr. Francisco Guerra y la farmacología de la digital en España**

Su principal contribución a la farmacología experimental fue en 1948 cuando descubrió que la fuerza contráctil del corazón aumentaba con

la digitalina gracias a la liberación enzimática del fósforo (Pérez-Cirera y Guerra, 1941, Guerra, 1945, 1946), lo que le permitía trabajar en un baño de Warburg. Dos de sus colaboradores, Veerkam y Eberstadt, curiosamente un judío y un alemán antisemita, iban al Matadero de Ciudad de México con un caldero de hielo y de madrugada le traían los corazones de ganado. Estos experimentos los llevaban a cabo en un rincón del laboratorio del Departamento de Farmacología Experimental de la Facultad de Medicina y acababan los experimentos a la madrugada siguiente. Era a las cuatro de la madrugada cuando purificaban a partir de esos corazones bovinos la miosina demostrando en tan temprana fecha la acción de la ouabaína sobre la liberación enzimática de fósforo en el sistema miosina-trifosfato de adenosina (*Arch. Inst. Cardiol. Mex.* 1946, 16, págs.: 449-455). El ensayo del efecto de los digitálicos se realizaba mediante una técnica de valoración que nuestro joven galeno dominaba pues la aprendió de Tomás Alday Redonnet (Maliaño, Cantabria, 1892-1981), trabajando con gatos (Figura 3). Esta valoración se podía hacer también en el cobaya.



**Figura 3.** Disposición del ensayo oficial de las preparaciones de digital en el gato.

El Profesor Francisco Guerra Pérez-Carral forma parte de una generación de médicos españoles que sufrieron el exilio por sus ideas políticas. Historiador de reconocido prestigio es considerado una autoridad mundialmente renombrada en Historia de la Medicina Colonial especialmente de México, perteneciendo a una elite de historiadores que investigaron el impacto de las enfermedades del Viejo Continente en el Nuevo Mundo.

Luego al volver el doctor Guerra a España en 1955, le quisieron dar “el paseo” (Francisco Guerra, comunicación personal, carta fechada el 23 de agosto de 2008) lo que bien merecía un premio de reconocimiento por la comunidad científica internacional.

Con Alday, Guerra investigó también entre otros mecanismos la acción del salicilato de sodio inhibiendo la hialuronidasa (factor de difusión de Duran i Reynals) en la fiebre reumática, los efectos de las drogas alucinógenas y el del benzol en los procesos de regulación a nivel del sistema nervioso central, publicando ya en revistas de la calidad científica y elevado factor impacto como *Science*.

Farmacólogo de formación, el Dr. Guerra fue alumno interno por oposición con Teófilo Hernando Ortega (Figura 4), padre de la farmacología experimental en España, ciencia nacida en Alemania con Rudolf Buchheim y Oswald Schmiedeberg (López Muñoz, 2015). Guerra fue secretario de la FUE de medicina. Durante la guerra civil fue mayor médico provisional y director del hospital n.º 11 de Montjuich en Barcelona.



Figura 4. Teófilo Hernando Ortega.

A partir de ahí inicia un periplo vital que discurre cronológicamente por la Universidad de México (UNAM), ya comentado, la Universidad de California y la Universidad de Yale, para recalar finalmente en el Wellcome Institute for the History of Medicine en Londres. Multitud de anécdotas y una experiencia dilatada junto a historiadores de la Medicina de la talla de Arturo Castiglioni (1874-1953), John Farquhar Fulton (1899-1960), Henry E. Sigerist (1891-1957), Chauncey D. Leake (1986-1978), y tantos otros.

En 1939 inició el estudio de las plantas indígenas de propiedades medicinales usadas tradicionalmente por la población indígena de México. En 1941 descubrió que el polvo de las hojas de la digital utilizado en el tratamiento de los enfermos de corazón de México, carecía de actividad, de ahí la elevada mortalidad de estos enfermos. En 1942 trabajando sobre el registro de la presión arterial de gatos descerebrados confirmó la importante acción hipotensora del sulfuro de alilo y los extractos de ajo. En 1943 descubrió en monos que el descenso de la fiebre que se obtiene en los enfermos con la

aspirina se debía a la evaporización del agua por el sudor y estaba controlado por la parte anterolateral del hipotálamo. En 1945 diseñó el cálculo del método oficial para la valoración de los digitálicos. Al año siguiente puso a punto el método oficial de valoración de salicilatos en sangre para el tratamiento de los enfermos con reumatismo poliarticular. Entre 1946 y 1948 descubrió al fin el mecanismo de acción de los digitálicos en la insuficiencia cardiaca mediante la liberación enzimática de fósforo como ya comentamos anteriormente.

Tomás Alday Redonnet, colaborador de D. Teófilo Hernando Ortega fue catedrático excedente de Salamanca, trabajando con gatos. En 1950 el Profesor Guerra logró aislar la tebetina, poderoso cardiotónico, de una nuez mexicana conocida como "Yoyote". Paralelamente publicó en México dos textos básicos de farmacología. Así, en 1946 apareció su *Farmacología experimental* con técnicas cualitativas y cuantitativas para la investigación y la valoración de los medicamentos de uso universal, y en 1950 el *Manual de Farmacología*, libro de texto de

referencia obligada en los países de habla española y portuguesa cuyos capítulos de la nueva quimioterapia antiinfecciosa se hicieron pronto notar entre los médicos graduados. Descendió bruscamente la mortalidad infantil a partir de ese momento y bueno es recordar que desde aquel año y hasta 1980 se duplicó la esperanza de vida en México. Al mismo tiempo, gracias a su formación filosófica e histórica, dio una nueva interpretación a la gran tradición bibliográfica mexicana y de Hispanoamérica.

A partir de 1953 fue dando a conocer el interés bibliográfico y científico de los grandes libros de Medicina de Hispanoamérica. En 1966 demostró la influencia de la fiebre amarilla en la logística y la población del Caribe al descubrir que los soldados de raza negra poseían inmunidad adquirida al virus pero no los oficiales blancos europeos. Autor de *La medicina en el exilio republicano*, obra que fue publicada en 2003 por la Universidad de Alcalá. Este libro que nació con espíritu "tricolor" trasluce no sólo el exilio exterior sino además lo que Guerra denominó un "exilio interior".



**Figura 5.** Tomás Alday Redonnet en una comida familiar en 1961. Cortesía del Dr. Luis Hernando Avendaño.

Tras su éxodo a principios de febrero de 1939, regresó a España en 1970 coincidiendo con el declive del Régimen franquista, siendo entonces profesor de Historia de la Medicina en las Universidades de Cantabria y de Alcalá donde a la postre fue nombrado Catedrático Emérito.

El profesor Guerra fue autor de 65 libros y monografías y de más de 300 trabajos, que incluyen textos básicos para la enseñanza y la investigación de la Farmacología, como los ya citados Métodos de Farmacología Experimental (1946) y Manual de Farmacología (1951).

### **Sus libros antiguos. Su *thesaurus* historiográfico y su legado científico y humano.**

Algunos de sus libros constituyen obras de referencia indispensables sobre la Historia de la Ciencia y la Medicina española en América y Filipinas, entre ellos: la Materia médica mexicana (1950), la Historiografía de la Medicina Colonial Hispanoamericana (1953), la Iconografía médica mexicana (1955), Nicolás Bautista Monardes (1961), American Medical Bibliography (1962), The Precolumbian mind (1971), Historia de la materia médica Hispanoamericana y filipina (1973). El médico político (1975), Las medicinas marginales (1976), Las heridas de guerra (1981), Francisco Hernández (1981), Gregorio López (1982), una Historia de la Medicina (1982-1989), fray Blas de la Madre de Dios (1984), La medicina precolombina (1990), El hospital en Hispanoamérica y Filipinas 1492-1898 (1994), la Bibliographie medicale des Antilles Françaises 1765-1805 (1994), La educación médica en Hispanoamérica y Filipinas durante el dominio español (1998), Bibliotheca Médica Americana et Philippina (1998) y Epidemiología americana y filipina 1492-1898 (1998). Recibió numerosas distinciones internacionales y fue miembro de diversas academias y corporaciones de las ciencias y de la historia.

Como corolario podemos afirmar que Francisco Guerra Pérez-Carral fue un destacado

investigador en la farmacología experimental de la digital y, por encima de todo, historiador y bibliófilo (Sánchez Mariana, <http://www.ucm.es/BUCM>), maestro de la biobibliografía y la historiografía histórico-médica, y una figura internacional de reconocido prestigio en Historia de la Medicina Hispanoamericana y Filipina. Desde muy joven sintió nuestro protagonista una pasión inusitada por la bibliofilia que le llevaba a atesorar ricas colecciones de libros antiguos de Medicina, Ciencia, Filosofía, Historia, etc. No en vano fue Doctor en Medicina, Ciencias, Filosofía e Historia. En cierta ocasión me contó que pagó con sacos de monedas de oro traídas de México a un librero inglés, Dickinson Wright, para comprar toda su biblioteca.

A los 95 años de edad, el viernes 25 de noviembre de 2011, falleció en Madrid este sabio republicano e historiador de la Ciencia dejando tras de sí una obra prodigiosa e incommensurable, llena pasión y de talento. Era persona campechana, asequible y muy humana. Sus alumnos le recordaban siempre con especial cariño por la amenidad de sus clases. Su afición era el libro antiguo y la encuadernación. Todavía está por escribirse una biografía de este auténtico Maestro, científico y humanista.

## Notas

1. Miguel Guerra Calderón nació en Cohicillos (Cantabria) el 20 de abril de 1870 embarcando a los pocos días hacia Chile para luego regresar a Torrelavega. De 1939 a 1945 residió en México. Murió en 1959.
2. Vale la pena leer el capítulo "Testimonio de Francisco Pérez-Carral" en la obra de Jesús Gutiérrez Flores publicada en 2007 *Guerra Civil en Cantabria y pueblos de Castilla* (Tomo I), páginas 470-481, donde nos proporciona los pormenores de esta época que tanto le marcó.
3. *Otto Heinrich Warburg* (1883-1970), el mayor bioquímico del siglo XX, Premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1931, fue maestro de Severo Ochoa (Nobel de Medicina en 1959) y de otros brillantes bioquímicos como los Nobeles alemanes Hans Adolf Krebs (Nobel en 1953) y Otto Meyerhof (Nobel en 1922), también maestro de Ochoa. El aparato de Warburg que ideó en 1926 era un respirómetro que permitía medir los intercambios gaseosos en los tejidos.
4. Tomás Alday y Redonnet (Figura 5) se licenció en Medicina por la Universidad Central doctorándose con una tesis sobre los métodos de determinación de la pepsina en el jugo gástrico. Fue colaborador y amigo del Dr. Teófilo Hernando Ortega que creó una Escuela de discípulos que recogieron su legado científico y humano. Su formación postgraduada discurrió en Suiza bajo la dirección de Max Cloetta (1868-1940) en el *Pharmakologischen Institut der Universität Zürich* donde se especializó en el estudio de la cardioterapia con digital, en la fisiología de los pulmones y en la del aparato nervioso central. También investigó las propiedades de los derivados del ácido barbitúrico, entre ellos Veronal y Dial. Sintetizó un nuevo compuesto comercializado por los Laboratorios Hoffmann-La Roche bajo la marca Somnifen, muy utilizado en cirugía como anestésico intravenoso, y en analgesia obstétrica hasta que dejó de emplearse

hacia 1926. En 1935 fue designado para ocupar la cátedra de Terapia y Materia Médica de la Universidad de Salamanca a la que se incorporó en febrero de 1936.

Después, Alday fue Catedrático de Farmacología Experimental, Terapéutica General y Materia Médica en la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra. Además de sus estudios pioneros sobre la digital y su utilización en procesos cardíacos, en sus últimos años se interesó en los procesos de intoxicación por plomo.

Tomás Alday Redonnet (1892-1981) fue Profesor Auxiliar temporal, desde 1928, de Teófilo Hernando, aunque estaba en situación de catedrático excedente de la Facultad de Medicina de Salamanca. Efectuaba parte de su investigación en el laboratorio de Juan Negrín (1892-19056) en la Residencia de Estudiantes y mantenía con él una estrecha amistad. En 1930 se afilió al sindicato UGT. Al iniciarse la guerra estaba en la provincia de Ávila. Se reincorporó a Madrid y pasó todo el conflicto en su trabajo de IBYS. Sólo fue esporádicamente a la Facultad de Medicina en compañía de Teófilo Hernando y el Decano Márquez. El 28 de noviembre de 1939, Enríquez de Salamanca le acusa, de acuerdo con el informe del servicio secreto de Falange, con fecha 14 de agosto de 1939, de haber formado parte del comité revolucionario de los laboratorios IBYS, y de haber aceptado la representación del Frente Popular en el Colegio de Médicos. De haber sustraído -o no haber custodiado convenientemente- durante la contienda sustancias y medicamentos de la Cátedra de Farmacología, susceptibles de ser cambiados por alimentos. Fue acusado también de haber sido el Presidente del comité de la casa de la calle Narváez en donde vivía con su querida. Incluso mencionaba que frecuentemente se encontraba ebrio. El expediente se prolongó por la dificultad de localizar a Teófilo Hernando (exiliado en París). En 1944, después de informar de su situación actual como jefe de la sección de Farmacología de los laboratorios IBYS, la causa se sobreseyó.

5. Para saber más sobre la *Escuela* de Farmacología de Don Teófilo Hernando y su Instituto puede consultarse por Internet la tesis doctoral de Eva María Pérez Sacristán: "La Escuela de Farmacología de Madrid: de D. Teófilo Hernando al Instituto de I+D del Medicamento de la Universidad Autónoma de Madrid". Madrid 2012, págs.: 72 y ss. El carisma de Don Teófilo Hernando atrajo a su laboratorio a jóvenes talentos universitarios muy brillantes: Rafael Méndez, Juan Planelles, Tomás Alday, ya citado, Benigno Lorenzo Velázquez, Gabriel Sánchez de la Cuesta, Ramón Pérez Cirera, Ángel Rodríguez Olleros, Francisco García Valdecasas, Juan Tamargo Menéndez, etc.
6. Fue el médico, botánico y químico escocés William Withering (1741-1799) el que introdujo la digital en el arsenal terapéutico a partir de las hojas de la dedalera (*Digitalis purpurea*) para el tratamiento de la hidropesía o edema considerándolo un potente diurético sin saber que había descubierto un cardiotónico.
7. En 1855, Vulpian pudo observar que los diferentes extractos de digital producían la parada de los corazones de rana durante la sístole, hecho confirmado años después por Claude Bernard, quien afirmó que el ventrículo de rana quedaba tras los efectos de la digital en un estado tetánico permanente. Este hallazgo llevó durante varias décadas a definir a los heterósidos digitálicos como aquellos medicamentos capaces de producir la parada en sístole del corazón. Sin embargo, al estudiar los efectos de la digital en corazones de mamíferos (conejos, gatos, perros) pudo comprobarse que los digitálicos producían la parada cardíaca en diástole. Este error, como ya indicaba en 1977 Tamargo y García de Jalón, debería servir como ejemplo de que nunca debe darse la definición de un fármaco por sus propiedades adversas sino por las terapéuticas.
8. El respirómetro de Warburg (1926) usado extensivamente por Don Bloodgood en la universidad de Purdue y por H. Huekelekian en la universidad de Rutgers fue una modificación del "manómetro de sangre-gas" desarrollado por Haldane y Barcroft (1902).
9. En 1868, el farmacéutico francés Claude Nativelle, después de varios intentos, obtuvo la digitalina cristalizada pura, que corresponde prácticamente a la digitoxina aislada en 1874 por Oswald Schmiedeberg (1838-1929).
10. El maestro Ignacio Chávez culminó su carrera de médico cirujano los primeros días del mes de mayo de 1920 en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de México, con la disertación de su tesis profesional titulada *La digitalina a pequeñas dosis en el tratamiento de las cardiopatía*. Él fundó en 1944 el Instituto Nacional de Cardiología que fue un centro internacional de formación cardiológica y donde hicieron estancias médicos de diferentes países que luego serían importantes farmacólogos. El Dr. Ignacio Chávez (1897-1997) se rodeó de un sobresaliente grupo de médicos, algunos de ellos estudiaron en Europa o en Estados Unidos, entre ellos los Drs. Manuel Vaquero, Salvador Aceves, José Manuel Rivero Carballo, Alfonso de Gortari, Tomás G. Perín, Mario Salazar Mallen, Ignacio González Guzmán, Isaac Costero, Arturo Rosenblueth, José F. Rulfo, Nicandro Chávez, Demetrio Sodi Pallares y Narno Dorbecker, quienes fueron los encargados de dirigir los Departamentos y Laboratorios del recién creado Instituto.
11. Hoy sin embargo, a diferencia de lo que siempre se ha pensado, los datos experimentales demuestran que los digitálicos a concentraciones terapéuticas (en el rango nanomolar), no inhiben la «bomba de Na<sup>+</sup>» (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPasa), provocando un aumento de la contractilidad del corazón.
12. Gabriel Sánchez de la Cuesta y Gutiérrez de Castañeda (1907-1982) fue un médico y farmacólogo clínico sevillano e historiador de la Medicina (gran bibliógrafo). Fue uno de los pioneros en la introducción de la Farmacología Clínica en España, especialmente en lo referente a la investigación de nuevos tratamientos farmacológicos y a los ensayos clínicos controlados que son fundamentales actualmente en la medicina.

**Referencias**

1. Redonnet T. "Contribución al estudio de la historia de la digital. El primer grabado publicado de la planta". Rev. Clín. Esp. 1941 (2): 48-52.
2. Alday Reddonet T. La digital. Madrid: Ediciones Ruiz Hermanos 1942.
3. Alday Redonnet T. La intoxicación por el plomo. VV. AA. IBYS, 1919-1944. Madrid: Gráficas Reunidas 1944, págs.: 5-7.
4. 5 J. H. Prácticas de farmacología. Zaragoza: Editorial Acribia 1957.
5. González Bueno A. Tomás Alday Redonnet. Diccionario Biográfico Español de la Real Academia de la Historia 2018.
6. Guerra F. Estudio biométrico sobre las digitalinas. Arch. Inst. Cardiol. México, 1945; 14: 160-174.
7. Guerra F. Métodos de Farmacología Experimental. México: UTHEA 1946.
8. Guerra F. La Medicina en el exilio republicano. Alcalá de Henares: Universidad de Alcalá de Henares 2003.
9. Hervàs i Pujal C. Tomás Alday y la síntesis del somnífero. Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. 1996, 43 (9): 340.
10. López Muñoz F. Panacea encadenada: la farmacología alemana bajo el yugo de la esvástica. Barcelona: Reial Academia de Doctors, 28, 2015.
11. Mazana J. La Medicina en el exilio republicano. Acta Médica del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Santa Cruz de Tenerife 2006: 130.
12. Mazana J. Francisco Guerra Pérez-Carral. Diccionario Biográfico Español de la Real Academia de la Historia 2018.
13. Méndez Martínez R. Caminos inversos. Vivencias de ciencia y guerra. México: Fondo de Cultura Económica, 2014.
14. Pérez-Cirera R y Guerra F. Estudio sobre la valoración de preparados digitálicos en México. Arch. Lat. Am. Cardiol. & Hemat., 1941 (9), págs.: 103-116.
15. Sánchez de la Cuesta G. Estudio crítico y experimental sobre la valoración de la digitalina. Tesis doctoral. Madrid 1935.
16. Sánchez Mariana M. El doctor Francisco Guerra. <http://www.ucm.es/BUCM/foa/pe- cia/num6/Articulos/0602.htm>.

# Molnupiravir and paxlovid – how much is genomic and protein destabilization harmful to SARS-CoV-2 survival and resistance?

Letícia Barbosa Teixeira<sup>1</sup>, Wilson C. Santos<sup>1,2†</sup>.

<sup>1</sup>Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

<sup>2</sup>Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, Universidad Autónoma de Madrid, España.

†wsantos@id.uff.br

†leticiabt@id.uff.br

---

Since the outbreak of the pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, challenge is the word that has moved world science with regard to the epidemiological control and pharmacotherapy of the disease. For science, with regard to future challenges, the aggressiveness of early pneumonia cases and their treatment is giving way to the possibility of the emergence of increasingly virulent and dangerous strains that could be resistant to vaccines. The development of antiviral therapies for cases of established infections and transmission blocking is necessary for cases in which the vaccine does not prevent severe disease and for populations that do not have adequate access to preventive immunotherapy (either to monoclonal antibodies approved for emergency use or to vaccination; Teixeira and Santos 2021). In this context, Merck and Pfizer have potential antiviral candidates in advanced clinical trials and that are already being evaluated by regulatory agencies such as the FDA and EMA.

---

The outbreak caused by the coronavirus known as SARS-CoV-1 in 2002 motivated research aimed at developing antivirals capable of fighting the disease caused by this virus. Merck had a preclinical candidate until then called EIDD-2801, just as Pfizer also had a preclinical candidate until then called PF-07321332. With the control of the outbreak, the research was discontinued and the prototypes became 'freezer compounds' (Cully 2021). The COVID-19 pandemic has rekindled interest in continuing tests related to the two preclinical candidates

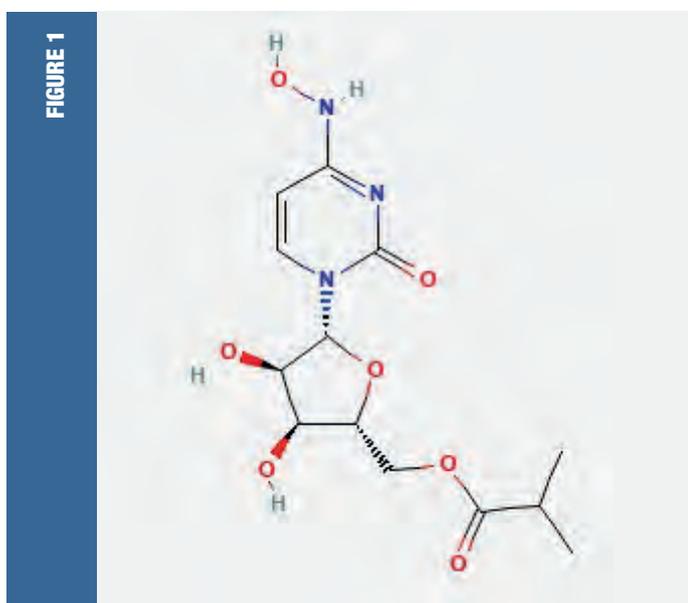
mentioned above. Merck currently has a proposal for a broad-spectrum antiviral called Molnupiravir (EIDD-2801) which has the registered name SID 440285862 in PATENTSCOPE (WIPO) (SHEAHAN et al., 2020) and Pfizer has a proposal for an extremely selective antiviral for SARS-CoV-2 called Paxlovid (PF-07321332) (OWEN et al., 2021).

Molnupiravir is a broad-spectrum, direct-acting antiviral (active against SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS-CoV and influenza), classified as a prodrug

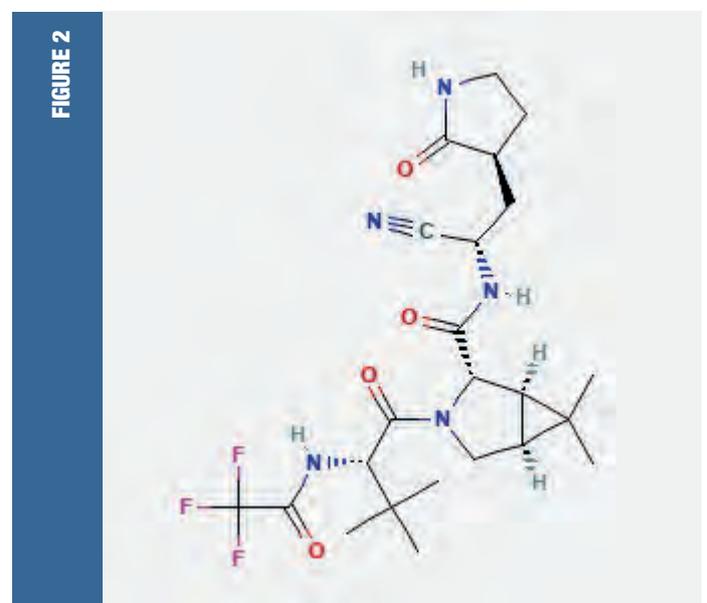
of the ribonucleoside analogue  $\beta$ -DN4-hydroxycytidine (NHC) (Figure 1). NHC is rapidly converted in plasma to the active form 5'-triphosphate (MTP) by host kinases (PAINTER et al., 2021). Kabinger et al. (2021) reported that MTP can be used by the RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) of SARS-CoV-2 as a substrate instead of CTP (cytidine triphosphate) or UTP (uracil triphosphate). First, RdRp is likely to promote the incorporation of M (Molnupiravir) rather than C or U in the synthesis of positive-strand genomic RNA (+gRNA) – which serves as a template for the synthesis of negative-strand genomic RNA (–gRNA) and subgenomic RNA (–sgRNA). In a second step, the –gRNA containing M can be used as a template for the synthesis of +gRNA or positive-stranded subgenomic mRNA (+sgmRNA). Therefore, the +gRNA products may mutate and not support the formation of

functional and infectious viruses according to the 'error catastrophe' model (TOOTS et al., 2020) (Figure 3).

Paxlovid is composed of the protease inhibitor PF-07321332 (designed specifically for the protease SARS-CoV-2-3CL) (Figure 2) and ritonavir (used in HIV therapy). The function of ritonavir is to increase the efficacy of an orally administered protease inhibitor by preventing PF-07321332 from being rapidly metabolized by liver enzymes, thus maintaining adequate circulating PF-07321332 concentrations for viral deactivation (Couzin-Frankel 2021). PF-07321332 acts by inhibiting viral proteolysis mediated by the SARS-CoV-2-3CL protease, responsible for the cleavage of precursor proteins into structural proteins and enzymes that act on viral replication and maturation (AHMAD et al., 2021) (Figure 3).

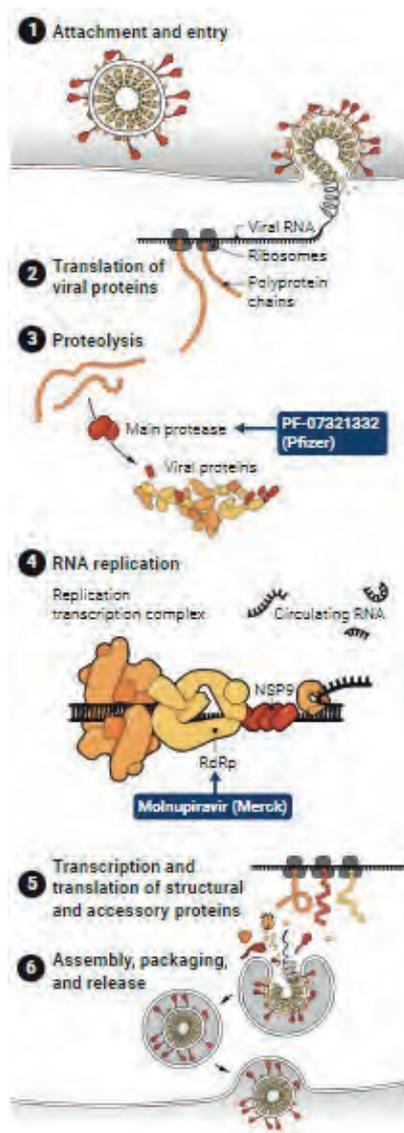


**Figure 1.** Chemical Structure Molnupiravir - IUPAC Name [(2R, 3S, 4R, 5R) -3,4-dihydroxy-5-[4-(hydroxyamino)-2-oxopyrimidin-1-yl]oxolan-2-yl] methyl 2-methylpropanoate (Extracted from PubChem CID 145996610).



**Figure 2.** Chemical Structure Paxlovid - IUPAC Name (1 R, 2 S, 5 S) - N - [(1 S) -1-cyano-2 - [(3 S) -2-oxopyrrolidin-3-yl] ethyl] -3-[(2S)-3,3-dimethyl-2-[(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]butanoyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide (Extracted from PubChem CID 155903259).

FIGURE 3



**Figure 3.** Molnupiravir and Paxlovid Mechanism of Action. (Extracted from Couzin-Frankel van Kampen et al. (2021) demonstrated a direct relationship between SARS-CoV-2 RNA levels, infectious virus isolation and hospitalization rates. Later, Cox et al. (2021), in animal specimens, found a direct association between viral RNA levels and transmission rate. Aiming to address these issues, the clinical study 'A Safety, Tolerability and Efficacy of Molnupiravir (EIDD-2801) to Eliminate Infectious Virus Detection in Persons With COVID-19' (NCT04405570) showed promising results, being characterized as a phase IIa, multicentre, double-blind, placebo-controlled and randomized trial. Molnupiravir reduced viral shedding time in nasopharyngeal smears and decreased SARS-CoV-2 replication rates and viral pathogenesis. After 5 days, the virus was not isolated from any participant who received 400 or 800 mg of Molnupiravir, against 11.1% of those who received placebo (FISCHER et al. 2021).

The EPIC-HR clinical trial (NCT04960202) is an ongoing interventional study aimed at proving the efficacy and safety of oral administration of PF-07321332/ritonavir (Paxlovid) compared to placebo in asymptomatic non-hospitalized adult individuals at increased risk of progression to severe disease. EPIC-HR is classified as a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In an interim analysis of Paxlovid outcomes, in 1,219 patients, the treatment reduced hospitalization or death by 89% when given within 3 days of symptom onset (CULLY 2021).

On November 4, 2021, Molnupiravir (Merck & Co.) was approved in the UK on the grounds of halving the risk of hospitalization. A day later, Pfizer announced that its drug, Paxlovid, reduced hospitalizations by 89% (LEDFOORD 2021). However, weeks later, the drugmaker Merck reported that its antiviral pill works far less effectively than the preliminary data suggested. In an official statement, Merck announced that Molnupiravir reduced the risk of hospitalization and death by 30% rather than 50%. The results update announced by Merck demonstrates that in the real world, controlled environment idealizations are not always reproducible. Other concerns regarding the mutagenic effects of Molnupiravir were reported by Zhou et al. (2021); their findings showed that the antiviral can cause mutations in human DNA.

Although the proposals for both antiviral pills show promising results regarding their monotherapy, an important aspect must be taken into account: viral resistance. The eminent viral resistance in treatments based on monotherapy is responsible for treatments consisting of combinations of antivirals in diseases such as hepatitis C and HIV (LEDFOORD 2021). Although the proposed treatment duration is 5 days, the mutations arising from the treatments can serve as a selection mechanism for more aggressive strains instead of inactivating the virus. According to infectologist Douglas Richman – a specialist in infectious diseases at the University of California at San Diego – this risk is even more worrying in immunocompromised populations, since in these populations the infection can last longer, providing real opportunities for the emergence of resistance (LEDFOORD 2021).

Couzin-Frankel (2021) reported that the combination of antivirals may be the key to early treatment against COVID-19. The risks of mutations related to the machinery of protein production and genetic material can compromise the positive results obtained related to vaccines and monoclonal antibodies in emergency use, producing more aggressive and lethal viruses. The most worrying new strains, Delta and Omicron, are represented by more infectious viruses that have mutations mainly in the spike protein that so far are not resistant to the immunological therapies in use worldwide (CULLY 2021).

The proposal of antiviral pills capable of being administered, distributed and stored in a less complicated manner than monoclonal antibodies (intravenous administration in a hospital environment) and vaccines is tempting, mainly for populations with lower purchasing power and technological development; however, investigations must be more in-depth so that the mutations generated by antivirals are attested to be actually inactivating for the virus and not a way to generate more aggressive viruses. The companies Merck and Pfizer present proposals for more affordable prices for antivirals for the poorest populations in countries with lower purchasing power. However, the need for early diagnosis that determines the applicability of the antivirals Molnupiravir and Paxlovid could be a limiting factor for pharmacotherapy, especially in poorer populations. Studies involving Paxlovid and Molnupiravir continue and evaluate different ethnicities and vaccinated and unvaccinated populations that may impact the preliminary results.

## References

- Teixeira, L.B. and Santos, W.C. Immunotherapy: the role of monoclonal antibodies in COVID-19. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica* (2021) 2 (19), 109-124.
- Cully M. A tale of two antiviral targets — and the COVID-19 drugs that bind them. *Nature Reviews Drug Discovery NEWS* 2021 Dec. 2. doi: <https://doi.org/10.1038/d41573-021-00202-8>
- Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Pruijssers AJ, Agostini ML, Leist SR, Schäfer A, Dinnon KH 3rd, Stevens LJ, Chappell JD, Lu X, Hughes TM, George AS, Hill CS, Montgomery SA, Brown AJ, Bluemling GR, Natchus MG, Saindane M, Kolykhalov AA, Painter G, Harcourt J, Tamin A, Thornburg NJ, Swanstrom R, Denison MR, Baric RS. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Sci Transl Med.* 2020 Apr 29;12(541):eabb5883. doi: 10.1126/scitranslmed.abb5883.
- Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, Aschenbrenner L, Avery M, Berritt S, Boras B, Cardin RD, Carlo A, Coffman KJ, Dantonio A, Di L, Eng H, Ferre R, Gajiwala KS, Gibson SA, Greasley SE, Hurst BL, Kadar EP, Kalgutkar AS, Lee JC, Lee J, Liu W, Mason SW, Noell S, Novak JJ, Obach RS, Ogilvie K, Patel NC, Pettersson M, Rai DK, Reese MR, Sammons MF, Sathish JG, Singh RSP, Steppan CM, Stewart AE, Tuttle JB, Updyke L, Verhoest PR, Wei L, Yang Q, Zhu Y. An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science.* 2021 Nov 2:eabl4784. doi: 10.1126/science.abl4784.
- Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Eraut NCJE, Morin MJ, Szewczyk LJ, Painter GR. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Mar 1;65(5):e02428-20. doi: 10.1128/AAC.02428-20.
- Toots M, Yoon JJ, Hart M, Natchus MG, Painter GR, Plemper RK. Quantitative efficacy paradigms of the influenza clinical drug candidate EIDD-2801 in the ferret model. *Transl Res.* 2020 Apr;218:16-28. doi: 10.1016/j.trsl.2019.12.002.
- Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, Dienemann C, Kokic G, Hillen HS, Höbartner C, Cramer P. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol.* 2021 Sep;28(9):740-746. doi: 10.1038/s41594-021-00651-0.
- Jennifer Couzin-Frankel. Pfizer antiviral slashes COVID-19 hospitalizations Given early in infection, experimental pill prevents severe disease, trial suggests. *ScienceInsider.* 2021 Nov. doi: 10.1126/science.acx9590.
- Ahmad B, Batool M, Ain QU, Kim MS, Choi S. Exploring the Binding Mechanism of PF-07321332 SARS-CoV-2 Protease Inhibitor through Molecular Dynamics and Binding Free Energy Simulations. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 24;22(17):9124. doi: 10.3390/ijms22179124.
- van Kampen JJA, van de Vijver DAMC, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, van den Akker JPC, Endeman H, Gommers DAMPJ, Cornelissen JJ, Hoek RAS, van der Eerden MM, Hesselink DA, Metselaar HJ, Verbon A, de Steenwinkel JEM, Aron GI, van Gorp ECM, van Boheemen S, Voermans JC, Boucher CAB, Molenkamp R, Koopmans MPG, Geurtsvankessel C, van der Eijk AA. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun.* 2021 Jan 11;12(1):267. doi: 10.1038/s41467-020-20568-4.
- Cox, R.M., Wolf, J.D. & Plemper, R.K. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nat Microbiol* 6, 11–18 (2021). doi: 10.1038/s41564-020-00835-2.
- Fischer W, Eron JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, Sheahan TP, Baric R, Mollan KR, Wolfe CR, Duke ER, Azizad MM, Borroto-Esoda K, Wohl DA, Loftis AJ, Alabanza P, Lipansky F, Painter WP. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. *medRxiv [Preprint].* 2021 Jun 17:2021.06.17.21258639. doi: 10.1101/2021.06.17.21258639.
- Ledford H. COVID antiviral pills: what scientists still want to know Drugs such as molnupiravir and Paxlovid could change the course of the pandemic if clinical trial results hold up in the real world. 2021 Nov. *Nature* 599, 358-359 (2021). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03074-5>
- Zhou S, Hill CS, Sarkar S, Tse LV, Woodburn BMD, Schinazi RF, Sheahan TP, Baric RS, Heise MT, Swanstrom R.  $\beta$ -d-N4-hydroxycytidine Inhibits SARS-CoV-2 Through Lethal Mutagenesis But Is Also Mutagenic To Mammalian Cells. *J Infect Dis.* 2021 Aug 2;224(3):415-419. doi: 10.1093/infdis/jiab247.

# Medicamentos de terapia avanzada; ¿el futuro ya está aquí?

Sol Ruiz, Irina Moreno Jiménez-Pajarero, Diego Pernas Cabo

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Parque Empresarial "Las Mercedes." Campezo 1 - Edificio 8. 28022 Madrid.

---

En los últimos diez años estamos asistiendo a una revolución terapéutica debida al enorme avance en el desarrollo y disponibilidad de los denominados *medicamentos de terapia avanzada*, basados en genes (terapia génica) o células y tejidos (terapia celular o ingeniería tisular). Un amplio número de este tipo de medicamentos están en fase de desarrollo clínico para el tratamiento de diferentes enfermedades. Hasta la fecha, 19 medicamentos de terapia avanzada han recibido autorización de comercialización en la Unión Europea (UE), 13 de ellos de terapia génica (incluyendo aquellos basados en células modificadas genéticamente).

---

Los medicamentos de terapia avanzada (ATMP, por sus siglas en inglés) son medicamentos biológicos altamente innovadores cuyo principal potencial es la búsqueda de una posibilidad de tratamiento muy específica que puede resultar, en determinados casos, en la curación del paciente. Así, por ejemplo, Strimvelis, tratamiento de terapia génica para la inmunodeficiencia combinada grave debida a la deficiencia de ADA (autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos -EMA, por sus siglas en inglés- en 2016), consiguió la corrección del defecto génico y de la patología asociada en aproximadamente el 80% de los pacientes con una tasa de supervivencia del 100% con un seguimiento medio de aproximadamente 12 años de duración.

Al tratarse de medicamentos biológicos (debido a su origen y al utilizarse para tratar o prevenir enfermedades humanas o para restaurar, corregir o modificar funciones fisiológicas ejerciendo principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica), les aplica la legislación general de medicamentos, que incluye requisitos sobre su fabricación, control, investigación clínica y a las condiciones para su autorización. La

definición legal de este tipo de medicamentos se encuentra en la Directiva 2009/120/CE de la Comisión de 14 de septiembre de 2009 (para medicamentos de terapia génica y de terapia celular somática)<sup>1</sup> y en el Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 (la de medicamento combinado de terapia avanzada y de producto de ingeniería tisular)<sup>2</sup>.

Una vez finalizada la fase de investigación clínica, la evaluación de la solicitud de autorización de comercialización de estos medicamentos sigue el denominado *procedimiento centralizado*, que coordina la EMA y concluye con una autorización válida en todos los países de la UE. Hasta diciembre de 2021, la EMA ha emitido una opinión positiva para la comercialización de un total de 19 medicamentos de terapia avanzada (aunque 5 de ellos ya no se encuentran disponibles por decisión del titular de la autorización)<sup>3</sup>. La mayoría de estos medicamentos son de terapia génica para el tratamiento de diferentes patologías, entre ellas enfermedades raras o huérfanas (es decir, que afectan a un escaso número de pacientes), tales como inmunodeficiencia combinada grave, distrofia

retiniana,  $\beta$ -talasemia o atrofia muscular espinal.

Con el objeto de facilitar la aplicación de estas terapias innovadoras a pacientes que pudieran beneficiarse de ellas, la legislación europea permite el uso de este tipo de medicamentos en un único estado miembro y para un paciente individual si se cumplen determinadas condiciones descritas en el Reglamento de terapias avanzadas. Aplicando esta exención del procedimiento centralizado, comúnmente denominada *cláusula de exclusión hospitalaria*, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha concedido dos autorizaciones de uso<sup>4</sup> para dos terapias avanzadas de desarrollo nacional: NC1 (elaborado por un equipo del Hospital Universitario Puerta de Hierro en Majadahonda, Madrid) y ARI-0001 (desarrollado en el Hospital Clínic de Barcelona). NC1 consiste en una suspensión de células mesenquimales troncales adultas autólogas de médula ósea cultivadas en laboratorio hasta obtener una suspensión de 100.000 células por microlitro. Este medicamento está indicado en el tratamiento de pacientes adultos ( $\leq 65$  años) con secuelas de lesión medular traumática crónica, que presenten lesiones medulares incompletas a nivel dorsal o lumbar. Aunque el ensayo clínico incluyó un número pequeño de pacientes, se observó una mejoría del grado de discapacidad, así como recuperación de la sensibilidad por debajo del área de lesión. Considerando estos resultados y la necesidad médica, la AEMPS concedió la autorización de uso para esta terapia avanzada previo compromiso del equipo investigador de continuar la investigación clínica para confirmar los resultados obtenidos. ARI-0001 es el primer medicamento basado en linfocitos T modificados genéticamente (conocidos como CAR-T, *chimeric antigen receptor T cell*) desarrollado íntegramente en Europa aprobado por una agencia reguladora. Este medicamento consiste en linfocitos T diferenciados autólogos de sangre periférica expandidos y modificados genéticamente mediante un lentivirus para expresar un receptor antigénico quimérico con especificidad anti-CD19. ARI-0001 está indicado en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B CD19+ resistente a los tratamientos convencionales en pacientes adultos mayores de 25 años. El resultado positivo en una indicación clínica no cubierta por otros tratamientos concluyó en la autorización de uso por parte de la AEMPS.

Tanto la EMA como la FDA (*Food and Drug Administration*, de EEUU) y otras agencias reguladoras internacionales han puesto en marcha iniciativas para acelerar y mejorar el desarrollo de medicamentos prometedores en áreas clínicas no cubiertas y conseguir que lleguen antes a los pacientes. En marzo de 2016 la EMA presentó el denominado programa PRIME (*Priority*

*Medicines*)<sup>5</sup>, estrategia diseñada para proporcionar asesoramiento científico y regulatorio desde las fases iniciales de investigación del medicamento, especialmente a equipos investigadores del sector académico y a las micro, pequeñas y medianas empresas (PYME), generalmente con menor experiencia en la regulación de medicamentos. Aproximadamente el 30% de las solicitudes PRIME concedidas hasta la fecha son para medicamentos de terapia avanzada. Algunos de ellos ya han recibido autorización de comercialización en la UE siguiendo este esquema, como p. ej. Kymriah, Yescarta o Zynteglo.

Aunque los medicamentos de terapia avanzada presentan desafíos adicionales, en comparación con otros medicamentos biológicos, tanto para su producción y control, distribución y comercialización constituyen una opción de tratamiento en muchas áreas terapéuticas. Un número elevado de estos medicamentos están en fase de desarrollo clínico especialmente en las áreas de oncología, neurología y hematología, entre otras, muchas de ellas para el tratamiento de enfermedades huérfanas (por ejemplo, tratamientos de terapia génica para el tratamiento de la hemofilia). El progreso científico en técnicas de modificación genética, utilización de diferentes tipos celulares y aplicación de nuevas tecnologías de producción (por ejemplo, impresión 3D) avanza un futuro muy prometedor de tratamientos médicos personalizados altamente específicos.

## Referencias

1. Directiva 2009/120/CE de la Comisión de 14 de septiembre de 2009 que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada. Diario Oficial de la Unión Europea L 242, 3-12.
2. Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) N° 726/2004. Diario Oficial de la Unión Europea L324, 121-137.
3. EMA. Medicines. Disponible en: [www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data)
4. AEMPS. Disponible en: [www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/terapias-avanzadas/autorizaciones-de-uso-de-medicamentos-de-terapia-avanzada/](http://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/terapias-avanzadas/autorizaciones-de-uso-de-medicamentos-de-terapia-avanzada/)
5. EMA. PRIME: priority medicines. Disponible en: [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines).

# Informes de posicionamiento terapéutico: ¿ayuda o restricción en el tratamiento?

María Rubio García

Graduada en Farmacia por la Universidad de Alcalá

---

La evaluación de medicamentos comprende dos procesos diferenciados, el primero de ellos es la Autorización de Comercialización, llevada a cabo por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y/o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en base a los criterios de eficacia, calidad y seguridad. El proceso de autorización centralizado consiste en una evaluación por la EMA, con la participación de las agencias del medicamento de los países miembros de la Unión Europea, para analizar el balance beneficio-riesgo del medicamento y si se considera positivo, se concede la Autorización de Comercialización, que obliga al titular del medicamento evaluado a comercializar en toda la Unión Europea.

---

Han servido para unificar los criterios de posicionamiento y financiación en los Servicios de Salud de todo el Estado.

El siguiente paso es la decisión de cómo se utiliza el medicamento autorizado en los sistemas de salud de cada país de la UE. Es responsabilidad de cada país definir qué criterios aplica y a qué precio se incluyen los medicamentos en los Sistemas de Salud. En el caso de España, el organismo encargado de esta tarea es la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia (DGCBSSNSF) dentro del Ministerio de Sanidad y la Comisión Interministerial de Precios (CIP), que es el organismo con representación autonómica competente de la decisión de incorporación y del precio al que se incluyen en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud (SNS), así como las condiciones de prescripción, dispensación y uso. La decisión final del precio de los medicamentos es la única competencia que se mantiene en el Ministerio de Sanidad y no se ha

transferido a las Comunidades Autónomas, de esta manera el precio es igual en todas ellas.

Hasta el año 2013, se realizaban diferentes estudios por parte de cada una de las entidades evaluadoras de las Comunidades Autónomas para llevar a cabo el posicionamiento terapéutico de cada medicamento autorizado. Esto suponía un aumento de la cantidad de recursos empleados que, en muchas ocasiones, daban lugar a resultados redundantes y que, debido a los diferentes criterios utilizados en estas evaluaciones, no eran comparables las diferencias encontradas en los estudios, siendo muy difícil la valoración objetiva del balance beneficio-riesgo. Además, al ser evaluados los medicamentos por cada Comunidad Autónoma, algunas restringían en mayor medida el acceso a los medicamentos más novedosos para disminuir el gasto farmacéutico, de

manera que el acceso a los medicamentos pasó a ser diferente dependiendo del lugar de residencia de cada paciente.

En 2013, se consideró necesario establecer un sistema de evaluación conjunta encabezado por la AEMPS, profesionales sanitarios, expertos y las CCAA (al menos dos en cada informe), de manera que, basándose en la evidencia científica, se llegase a un sistema de evaluación en red que evitase redundancias, fuese más eficiente y mantuviera la coherencia en la evaluación. De esta forma surge el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT), un documento único para cada medicamento con carácter vinculante en todo el Estado, que establece las condiciones de financiación y su posicionamiento dentro del marco terapéutico de cada enfermedad, basándose en criterios de eficacia, eficiencia y seguridad.

Uno de los objetivos principales de estos informes se ha cumplido, ya que han servido para unificar los criterios de posicionamiento y financiación en los Servicios de Salud de todo el Estado, de esta forma el tratamiento de los pacientes es igualitario, independientemente de su lugar de residencia. Por el contrario, se pueden evidenciar numerosas limitaciones en ellos que pueden afectar al tratamiento de los pacientes.

En primer lugar, los medicamentos que han recibido la Autorización de Comercialización a partir de 2013 no tienen IPT para todas las indicaciones que aparecen recogidas en sus fichas técnicas. Un ejemplo de ello es el anticuerpo monoclonal anti IL-12 e IL-23 ustekinumab, que ha recibido la Autorización de Comercialización de sus distintas presentaciones entre febrero de 2009 y diciembre de 2016. Este medicamento está autorizado en el tratamiento de psoriasis en placa, artritis

psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, pero tan solo se ha publicado el IPT para su indicación en enfermedad de Crohn en diciembre de 2017. Sin embargo, ustekinumab aparece incluido en el marco terapéutico de otros IPT publicados posteriormente, como brodalimumab, que también tiene indicación en psoriasis en placa y fue publicado en noviembre de 2018.

En la práctica clínica, este hecho hace que no puedan utilizarse estos informes como herramienta efectiva para el tratamiento de los pacientes, debido a que en algunos medicamentos no se cuenta con un posicionamiento concreto para algunas de sus indicaciones.

En segundo lugar, es destacable la falta de actualización de estos informes, que se ve reflejada en la parte introductoria, donde se describe la etiología y epidemiología de la enfermedad, así como el marco terapéutico de la enfermedad antes del posicionamiento del medicamento al que corresponde el informe en cuestión, describiendo brevemente las líneas de tratamiento empleadas hasta el momento de la publicación del informe. En la mayor parte de los IPT, la etiología y epidemiología permanece constante desde el primer informe hasta el último, siendo este hecho especialmente destacable en enfermedades con una gran investigación en la última década como la enfermedad de Parkinson, la diabetes o la esclerosis múltiple, en los que ha ido cambiando continuamente la visión de la enfermedad a medida que avanzaban las investigaciones científicas.

A la falta de actualización se suma el hecho de que no se incluyen algunos medicamentos que ya han sido autorizados y tienen IPT publicado dentro del marco terapéutico de IPTs posteriores. Por

La falta de actualización de estos informes puede ser grave en el caso de medicamentos con nuevas alertas de seguridad...pudiendo entrañar un alto riesgo en la práctica clínica

ejemplo, en el tratamiento de la hemofilia A se publicó el IPT de emicizumab en mayo de 2020 y en el marco terapéutico de este no se incluían los Factores VIII de coagulación más recientes como rurioctocog alfa pegol, cuyo IPT había sido publicado en octubre de 2019. Lo mismo ocurre en otras patologías como la esclerosis múltiple, donde no se incluye el posicionamiento de cladribina (publicado en junio de 2018) dentro del marco terapéutico de ocrelizumab (publicado en enero de 2019). Por ello, este hecho también puede restar utilidad a estos informes en la práctica clínica.

Además, la falta de actualización de estos informes puede ser grave en el caso de medicamentos con nuevas alertas de seguridad posteriores a la publicación del IPT, ya que en algunos de ellos estas alertas no han modificado el posicionamiento final, pudiendo entrañar un alto riesgo en la práctica clínica.

Es el caso de alemtuzumab, indicado en esclerosis múltiple, y tofacitinib, con indicación en artritis reumatoide, artritis psoriásica y colitis ulcerosa. El IPT de alemtuzumab fue publicado en abril de 2015 y, en abril de 2019, la AEMPS publicó una alerta de seguridad debido a “casos graves de reacciones adversas cardiovasculares y de mecanismo inmunológico” relacionadas con su uso que no han sido incorporadas a su IPT a pesar de limitar en gran medida el uso de este medicamento. Lo mismo ocurre en el caso de tofacitinib, con dos IPT publicados, el primero de ellos en octubre de 2017 para artritis reumatoide y el segundo en octubre de 2019 para artritis psoriásica. Su alerta de seguridad fue publicada en noviembre de 2019 debido a que el uso de este medicamento se vio asociado a un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso dosis dependiente en pacientes con factores de riesgo y no se ha visto reflejado en ninguno de sus IPT.

En tercer lugar, otro de los objetivos teóricos de estos informes era la comparación de los medicamentos autorizados en una enfermedad para permitir que, según las características individuales de cada paciente, se pudiese elegir el tratamiento que más le beneficiase. La comparación de los medicamentos se realiza en casi todos los IPT utilizando únicamente los estudios de la solicitud de registro que aparecen en la ficha técnica. Por consiguiente, las restricciones de uso que aparecen en la mayoría de los casos en comparación con las indicaciones de la ficha técnica no tienen una justificación aparente.

Además, esto tampoco permite conocer el beneficio terapéutico de un medicamento respecto a otro, ya que para ello se necesitaría emplear estudios de comparación directa entre todos ellos o, al menos, que en todos los casos se utilizase el mismo grupo control. Esto tampoco sucede, puesto que en algunos casos el grupo control es tratado con placebo, mientras que en otros es tratado con un comparador activo y además los criterios de inclusión de cada estudio son completamente diferentes a los de los medicamentos con los que se comparan, debido a que dependen de los ensayos clínicos que se hayan realizado por parte de la industria farmacéutica que solicita su Autorización. Esto hace muy difícil establecer una comparación objetiva en cuanto a los criterios de eficacia y seguridad que verdaderamente sea útil en la práctica clínica.

Por último, el tiempo teórico de publicación de los IPT era de aproximadamente 3 meses desde la autorización de comercialización, según se recoge en el documento publicado por el Ministerio de Sanidad para la propuesta de elaboración de los IPT. Este plazo no se ha cumplido en muchos casos, como por ejemplo en siponimod, el único medicamento autorizado

Tampoco permite conocer el beneficio terapéutico de un medicamento respecto a otro, ya que para ello se necesitaría emplear estudios de comparación directa

La importancia de la demora en la publicación del IPT reside fundamentalmente en que, durante el tiempo de publicación de este informe, se limita en gran medida el acceso a este medicamento

con indicación específica en esclerosis múltiple secundariamente progresiva. Este medicamento fue autorizado por la EMA en noviembre de 2019 y no se publicó su IPT hasta abril de 2021. Otro caso es el de medicamentos indicados en la profilaxis de la migraña, como fremanezumab, que fue autorizado en mayo de 2019 y su IPT se publicó en noviembre de 2020. La importancia de la demora en la publicación del IPT reside fundamentalmente en que, durante el tiempo de publicación de este informe, se limita en gran medida el acceso a este medicamento, ya que se impide la prescripción ordinaria. Esto afecta a los pacientes, que no pueden beneficiarse de estos tratamientos durante ese periodo de tiempo, y también a la industria farmacéutica innovadora, ya que las ventas serán menores y, por tanto, la recuperación de la inversión en el proceso de desarrollo y comercialización del medicamento se verá frenada en ese intervalo de tiempo.

Al final de cada informe se encuentran resumidas las situaciones en las que está indicado y financiado cada fármaco. Es en este apartado donde generalmente se recomienda que, además de en base a los criterios de eficacia y seguridad, debe realizarse la elección del fármaco en base a “*criterios de eficiencia*”, lo que evidencia que existe un vínculo de estos informes con aspectos económicos. Estos podrían ser la principal barrera en el acceso al medicamento para algunos pacientes y también la causa de las restricciones respecto a las indicaciones de ficha técnica comentadas anteriormente. Los criterios de eficiencia no están definidos en los IPT, pero sin duda pueden marcar la diferencia en el tratamiento de algunos pacientes. En la mayor parte de las enfermedades (autoinmunes, degenerativas, tumorales...) la restricción de tratamiento en base a estos criterios de eficiencia puede suponer un

progreso irreversible en la enfermedad. Por lo tanto, a pesar de tener en cuenta que los recursos no son ilimitados, los motivos económicos no deberían ser en ningún caso los que puedan motivar la restricción de un tratamiento.

En definitiva, los IPT han servido para unificar los criterios de evaluación y utilización en todas las Comunidades Autónomas y disminuir el gasto en estudios de evaluación por parte de cada una de ellas. A pesar de ello, presentan algunas limitaciones, como la falta de actualización, que no haya IPT para todas las indicaciones del fármaco o la falta de comparabilidad entre los estudios que se emplean para el posicionamiento, lo que implica que en algunos casos no sean una herramienta eficaz en la decisión de tratamiento por parte de los profesionales sanitarios. También indican que la elección de los medicamentos debe realizarse en base a criterios de eficiencia, lo que los vincula con un cierto carácter económico. Además, sus tiempos de publicación son muy elevados, lo que restringe el acceso a los pacientes por prescripción ordinaria y afecta económicamente a la industria farmacéutica. Todo ello puede afectar gravemente a los pacientes disminuyendo su calidad de vida y, en enfermedades degenerativas, contribuyendo al progreso de su enfermedad.

# Anticuerpos monoclonales

Santiago Cuéllar Rodríguez.

Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia y de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

## Resumen

Los anticuerpos son inmunoglobulinas de naturaleza glucoproteica, producidas por los linfocitos B. Los anticuerpos producidos mediante técnicas de ADN recombinante derivan de un único clon, de ahí la denominación de “monoclonales”, y han ido evolucionando en una progresiva “humanización” de su estructura con el fin de reducir su capacidad inmunogénica, un importante factor limitante de su uso clínico. Los anticuerpos monoclonales actualmente disponibles comercialmente como medicamentos abarcan un amplio panorama de indicaciones terapéuticas. En España hay 92 medicamentos comercializados con anticuerpos monoclonales (incluyendo 23 biosimilares), mayoritariamente autorizadas para el tratamiento de cuadros cancerosos y autoinmunes, con dianas farmacológicas muy diversas, a los que hay que añadir otros 13 ya autorizados por la EMA pero aún no comercializados efectivamente en España. Los medicamentos biosimilares son herramientas de sostenibilidad importantes para el sistema sanitario público, al reducir los precios de los biofármacos originales de referencia, manteniendo las mismas garantías de calidad, seguridad y eficacia, y fomentan la innovación farmacéutica. La EMA ha autorizado hasta el momento 70 medicamentos biosimilares en la Unión Europea, de los que más de la mitad corresponden a 6 anticuerpos monoclonales: adalimumab, bevacizumab, infliximab, ranibizumab, rituximab y trastuzumab; de todos ellos, con la excepción del ranibizumab, hay biosimilares comercializados en España.

## Palabras clave

Anticuerpos monoclonales, inmunoglobulinas, biosimilares, biofármacos, terapéutica, registro y autorización de medicamentos.

## Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

## Summary

Antibodies are immunoglobulins of a glycoprotein nature, produced by B lymphocytes. Those produced by recombinant DNA techniques are derived from a single clone, hence the name “monoclonal”, evolving in a progressive “humanization” of their structure in order to reduce its immunogenic capacity, an important limiting factor in its clinical use. Monoclonal antibodies currently commercially available as drugs encompass a broad spectrum of therapeutic indications. In Spain there are 92 drugs with monoclonal antibodies marketed (including 23 biosimilars), mostly authorized for the treatment of cancerous and autoimmune conditions, with very diverse pharmacological targets, to which must be added another 13 already authorized by the EMA but not yet effectively marketed in Spain. Biosimilar medicines are important sustainability tools for the public health system, reducing the prices of the original reference medicines, maintaining the same guarantees of quality, safety and efficacy, and promoting pharmaceutical innovation. The EMA has so far authorized 70 biosimilar medicines in the European Union, of which more than half correspond to 6 monoclonal antibodies: adalimumab, bevacizumab, infliximab, ranibizumab, rituximab and trastuzumab; all of them have biosimilars marketed in Spain, with the exception of ranibizumab.

## Key words

Monoclonal antibodies, immunoglobulins, biosimilars, biopharmaceuticals, therapeutics, regulatory and marketing authorisation.

## Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

## Presentación

Los anticuerpos monoclonales se han convertido, por su extraordinaria selectividad, en los medicamentos que más se han acercado por el momento al concepto de “bala mágica” de Paul Ehrlich, lo que redundará en mecanismos y efectos celulares muy específicos y, por tanto, en medicamentos mucho más efectivos y seguros. Su registro y autorización, obligadamente centralizados en la Unión Europea a través de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha experimentado un crecimiento casi exponencial en la última década, que contrasta con la relativa lentitud del desarrollo científico y clínico de las terapias avanzadas (terapia génica, terapia celular somática e ingeniería tisular). Noventa biofármacos constituidos por anticuerpos monoclonales – incluyendo una veintena de biosimilares que ayudan a abaratar y generalizar el uso de este tipo de biofármacos – están actualmente comercializados en España, a los que hay que añadir otros 13 ya autorizados por la EMA pero aún no comercializados efectivamente en España.

## Introducción

Podemos decir que los medicamentos que actualmente se están empleando de forma generalizada y que se encuentran más próximos al viejo concepto de “bala mágica”, desarrollado en 1908 por Paul Ehrlich, son los anticuerpos monoclonales utilizados en terapéutica y en diagnóstico. Ciertamente, las terapias avanzadas como la terapia génica, la terapia celular somática o la ingeniería tisular están dejando también de ser grandes esperanzas para ir convirtiéndose en espléndidas realidades, pero aún están muy lejos de tener un grado amplio de desarrollo científico y clínico, y una utilización tan universal como los medicamentos a base de anticuerpos monoclonales

Antiguamente se definía a los medicamentos biológicos como aquellos obtenidos a partir de material biológico, como tejidos o fluidos animales o humanos – heparinas, hemoderivados, etc. – o a partir de microorganismos – vacunas, etc. –, reservándose el término de biotecnológicos a aquellos obtenidos empleando técnicas de ADN recombinante, también denominada ingeniería genética o biotecnología. Dado que actualmente la mayoría de los medicamentos biológicos son obtenidos mediante estas últimas técnicas, los medicamentos biotecnológicos son denominados genéricamente también como **medicamentos biológicos** o, simplemente, **biofármacos**; es decir, aquellos en los que es necesaria la participación de organismos vivos o sus extractos (células, tejidos, fluidos) para producir el principio activo y que se obtienen mediante procedimientos biotecnológicos a partir de ADN recombinante y procesos de hibridación (Cuéllar, 2015).

En la Unión Europea, la Directiva 2003/63/EC define a los medicamentos biológicos como un producto cuyo principio activo se produce o se extrae a partir de una fuente biológica y que necesita, para su caracterización y determinación de su ca-

lidad, una combinación de ensayos físicoquímicos y biológicos junto con el proceso de producción y su control. Es decir, no sólo se considera esencial el origen del producto, sino también el proceso de producción para definir un medicamento biológico concreto. La regulación legal sobre medicamentos en la Unión Europea (UE), íntegramente transcrita a la legislación española sobre esta materia, establece un procedimiento obligadamente centralizado para todos los estados miembros de la Unión Europea, coordinado y ejercido por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, *European Medicines Agency*), en la evaluación para la autorización y registro de medicamentos biotecnológicos.

El período de evaluación establecido por la EMA tiene una duración de 210 días, aunque existen procedimientos más rápidos para expedientes abreviados que no requieren determinados datos. Asimismo hay un procedimiento acelerado mediante un proceso de “revisión continua” (*rolling review*), una herramienta empleada específicamente en el caso de medicamentos con potencial innovador disruptivo, especialmente durante situaciones de emergencia de salud pública como la COVID-19, a partir de resultados clínicos preliminares que sean particularmente prometedores. El procedimiento de revisión continua analiza los datos clínicos a medida que se van obteniendo, sin esperar a completar los estudios según su protocolo y ello permite recortar sustancialmente la duración del proceso de evaluación.

En todos los casos, la evaluación concluye con la opinión científica – favorable o desfavorable – del Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP; *Committee for Human Medicinal Products*), el cual es asumido por la dirección de la EMA para proponer a la Comisión Europea (CE) la autorización efectiva de comercialización para todos los países de la Unión Europea.

## Anticuerpos naturales

Los anticuerpos naturales son **inmunoglobulinas** (Ig), estructuras complejas de naturaleza glucoproteica que suelen estar presentes en forma soluble en la sangre y en otros fluidos corporales, o bien fijados a estructuras o receptores de membrana localizados sobre la superficie de determinadas células del sistema inmunitario de los animales vertebrados.

Los anticuerpos naturales son producidos fundamentalmente por los linfocitos B y desarrollan un amplio conjunto de importantes funciones fisiológicas, aunque todas ellas derivan básicamente de su capacidad reconocer y ligarse químicamente a determinadas estructuras – *antígenos* – de forma extremadamente selectiva, generalmente para provocar la inactivación biológica de estas últimas.

El complejo proceso de inducción y síntesis de anticuerpos naturales comienza por la activación de los linfocitos B provocando su diferenciación en diversas estirpes de células plasmáticas productoras de anticuerpos; estas estirpes celulares son capaces de sobrevivir en el organismo durante años e incluso durante toda la vida, facultando al sistema inmunitario la memoria precisa del antígeno para que éste responda de forma rápida, selectiva y eficaz en posibles exposiciones futuras a dicho antígeno. Es, por tanto, un proceso esencialmente adaptativo (Villaescusa, 2017).

Estructuralmente, los anticuerpos – inmunoglobulinas – se caracterizan por la presencia de dos parejas de estructuras proteicas o peptídicas combinadas entre sí; las cadenas de una de estas parejas son mayores que las de la otra, de ahí que reciban el nombre de cadenas *pesadas* (H, *heavy*), en tanto que las otras son denominadas *ligeras* (L, *light*). Las cadenas pesadas (H) consisten en cadenas lineales de 400 a 600 aminoácidos y se emparejan entre sí mediante uno o más enlaces por puentes disulfuro (-S-S-) *intercatenarios*, formados por la condensación de sendos grupos tiol (-SH) de dos restos de cisteína presentes en cadenas diferentes; aunque también suelen haber puentes disulfuro *intracatenarios*, es decir, entre restos de cisteína presentes en lugares diferentes de una misma cadena peptídica. Por su parte, las dos cadenas peptídicas ligeras (L), idénticas, están constituidas por cadenas lineales de 200 a 230 aminoácidos, que se unen individualmente a cada una de las cadenas pesadas (H) mediante diferentes tipos enlaces químicos, tanto de tipo covalente como no covalente.

En los mamíferos hay dos tipos de cadenas ligeras (L), las *lambda* ( $\lambda$ ) y las *kappa* ( $\kappa$ ), aunque solo uno de estos tipos está presente dentro del mismo anticuerpo. Cada cadena ligera contiene dos dominios sucesivos: uno *constante* y otro *variable*. Los extremos N-terminales (aminoterminal: aminoácido

del extremo de la cadena peptídica con el grupo amino [-NH<sub>2</sub>] libre) de estas cadenas son las *regiones variables* (VL), mientras que los C-terminales (carboxiterminales: aminoácido del otro extremo de la cadena peptídica, con el grupo carboxilo [-COOH] libre) son las *regiones constantes* (CL).

Existen cinco tipos de cadenas pesadas (H), denominadas *alfa* ( $\alpha$ ), *delta* ( $\delta$ ), *épsilon* ( $\epsilon$ ), *gamma* ( $\gamma$ ) y *mu* ( $\mu$ ), que definen la clase o *isotipo* del anticuerpo: IgA ( $\alpha$ ), IgD ( $\delta$ ), IgE ( $\epsilon$ ), IgG ( $\gamma$ ) e IgM ( $\mu$ ) respectivamente. Las cadenas  $\alpha$  y  $\gamma$  son más pequeñas (en torno a 450 aminoácidos) que las  $\mu$  y  $\epsilon$  (en torno a 550); además, las cadenas H de tipo  $\gamma$ ,  $\alpha$  y  $\delta$  tienen una región constante (CH) compuesta de tres dominios estructurales en tándem y una región bisagra para proporcionarle flexibilidad, mientras que en las de tipo  $\mu$  y  $\epsilon$  su región constante está formada por cuatro dominios. La región variable (VH) de la cadena pesada (H) difiere en los anticuerpos producidos en los diferentes linfocitos B, pero es idéntica para todos los anticuerpos producidos por el mismo linfocito B o por su línea clonal. Esta región variable contiene alrededor de 110 aminoácidos y está compuesto por un único dominio.

La región variable (V) del anticuerpo determina su especificidad frente al antígeno (Ag), mientras que la región constante (C) determina su clase o isotipo, como ya se ha indicado, lo que le proporciona diferentes propiedades biológicas, modulando la participación de las células efectoras. Por ejemplo, los mastocitos y los eosinófilos, células implicadas en las reacciones alérgicas, responden a los antígenos reconocidos por moléculas de IgE, mientras que las células NK (*natural killers*) y los fagocitos poseen receptores para IgG. Por su parte, los isotipos IgM (en su forma monomérica) e IgD son mayoritariamente receptores celulares que están anclados en la membrana de los linfocitos B; en concreto, la peculiar estructura de la IgM permite activar el *complemento* y se localiza casi exclusivamente en el espacio intravascular, mientras que las IgD se encuentran comúnmente en las mucosas y en las membranas de los linfocitos B, por lo que parecen jugar un papel importante en la diferenciación linfocitaria inducida por antígenos.

Los linfocitos B activados por antígenos se especializan en la producción de anticuerpos de los isotipos IgG, IgA e IgE. Varios isotipos de IgG (IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>3</sub>) fijan *complemento*, facilitando la fagocitosis; en cambio, el isotipo IgG<sub>4</sub>, no fija complemento y su objetivo es neutralizar moléculas del antígeno, por lo que tiene una función antitoxina, que es precisamente la empleada en los anticuerpos monoclonales terapéuticos; también están implicadas en el reconocimiento de células tumorales por las células NK específicas y tienen una semivida mayor que las IgM y mayor afinidad por el antígeno.

La IgA es el tipo de inmunoglobulina predominante en las secreciones externas del organismo y constituye una de las primeras defensas ante las infecciones bacterianas. Por su parte, las IgE se unen a los basófilos y los mastocitos e intervienen en la inmunidad frente a helmintos y en las reacciones alérgicas; y aunque alcanzan una concentración sérica muy baja y una semivida muy corta, pueden permanecer unida a sus receptores de membrana durante mucho tiempo y la interacción con el antígeno determina la transducción de una señal hacia el interior de tales células que provoca su desgranulación inmediata y la liberación masiva de diversos mediadores de la respuesta inflamatoria, como la histamina, principal responsable de los síntomas alérgicos.

Las 6 regiones que constituyen el *parátopo*, el lugar específico de unión del anticuerpo al *epítopo* (la fracción de una macromolécula que es reconocida por el sistema inmunitario) de su correspondiente antígeno, son denominadas como regiones *hipervariables* o regiones *determinantes de la complementariedad* (*complementary determining regions*: CDR). Las regiones situadas entre estas regiones hipervariables, que comprenden el resto del dominio variable (V) y proporcionan soporte estructural al parátopo, presentan menor variabilidad y reciben el nombre de regiones *marco* o de *entramado* (*framework regions*: FR).

El proceso de producción fisiológica de anticuerpos está determinada genéticamente. En general, los genes que codifican las regiones variables de los anticuerpos son relativamente pequeños, motivo por el que el sistema inmunitario puede producir con relativa facilidad y rapidez un número prácticamente ilimitado de anticuerpos específicos. La presencia de un antígeno activa a diferentes linfocitos B, cada uno de los cuales “opta” aleatoriamente por una combinación particular de genes para su región variable, facilitándose así la producción, por cada uno de los clones, de distintos anticuerpos, frente a diferentes determinantes antigénicos. Obviamente, la participación de diferentes clones linfocitarios conduce a la formación de **anticuerpos policlonales** (*polyclonal antibodies*, *pab*), una estrategia inmunitaria que facilita la proliferación o expansión celular del o de los clones que mejor se adaptan al antígeno diana, seleccionando de esta forma la producción de anticuerpos con gran afinidad, que son liberados a la circulación general al convertirse el linfocito B en célula plasmática. Éste es, precisamente, el fundamento de la antigua producción industrial – por mamíferos de gran tamaño, habitualmente caballos – de “sueros” o inmunoglobulinas específicas de carácter extractivo – a partir de la sangre del animal productor – empleados para tratar determinadas infecciones u otros estados patológicos.

## Anticuerpos monoclonales

Dado que los anticuerpos producidos mediante técnicas de ADN recombinante, empleando células bacterianas o animales genéticamente modificadas, derivan de un único clon, tales productos se denominan anticuerpos monoclonales, del inglés *monoclonal antibodies* del que deriva la terminación *mab* que es incorporada a los nombres de cada anticuerpo monoclonal empleado en biomedicina.

Su potencial es enorme por diversos e importantes motivos, entre los que cabe destacar:

- Permiten un diseño “ad hoc” frente a patologías y necesidades muy diversas.
- Su producción no está condicionada por la disponibilidad de animales productores, ni por contaminantes biológicos o toxicológicos de estos últimos.
- Sus efectos bioquímicos, clínicos y toxicológicos pueden ser determinados de forma extremadamente precisa, lo que facilita su control clínico y ofrece información relevante para el desarrollo de nuevos medicamentos y vías de investigación.

El punto de arranque fundamental para la obtención de los anticuerpos monoclonales fue la puesta a punto de la tecnología del *hibridoma* por Köhler y Milstein en 1975, cuando establecieron una línea celular de mieloma murino que, fusionada con los esplenocitos procedentes del bazo de un ratón inmunizado, permitieron la obtención de una línea de hibridomas secretores de anticuerpos monoclonales.

Köhler y Milstein comprobaron que la línea celular de mieloma presentaba una mutación negativa para el gen codificador de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HGPRT), enzima indispensable para la síntesis de ADN, lo que utilizaron como un marcador de selección de hibridomas. Con la fusión mieloma-esplenocito, el hibridoma podía sobrevivir en un medio hipoxantina-aminopterina-timidina (HAT) – que bloquea la síntesis *de novo* de nucleótidos – gracias a la vía de salvamento proporcionada por los esplenocitos, mientras que las células de mieloma sin fusionar se perdían debido a su incapacidad para producir nucleótidos (Iborra, 2019).

Esta estrategia de fusionar – hibridar – las células, seleccionarlas en función de su capacidad de supervivencia y la posibilidad de detectar la presencia de anticuerpos específicos segregados por los hibridomas, se convirtió en el fundamento de la producción de los anticuerpos monoclonales y, apenas diez años más tarde, el proceso culminó con la autorización por la FDA de Estados Unidos del primer anticuerpo monoclonal terapéutico, un anticuerpo anti-CD3 denominado *muromonab-CD3* (*OKT-3*) empleado para prevenir el rechazo de trasplante renal.

Los primeros productos monoclonales producidos mediante la técnica del hibridoma eran **anticuerpos murinos**, fusionando una célula plasmática inmortalizada con una célula productora de anticuerpos normales procedente de ratones. Pero este tipo de anticuerpos presentaba muchas limitaciones, ya que estaban dirigidos contra antígenos presentes tanto en células tumorales como normales, su semivida plasmática era muy corta, ejercían un ineficiente reclutamiento de funciones efectoras y daban lugar a problemas inmunogénicos, debido a inducir la producción de anticuerpos humanos antirratón (*human anti-murine antibodies: HAMA*), que podían dar lugar a reacciones alérgicas y anafilaxis, en ocasiones fatales.

Por ello, se desarrollaron técnicas de ingeniería genética de humanización de anticuerpos murinos, mediante la sustitución de las regiones constantes del anticuerpo murino por una región constante (Fc) humana, dando como resultado a los **anticuerpos quiméricos**, como el rituximab, con menor riesgo inmunogénico, mayor tiempo de exposición y más elevada capacidad de destrucción de células tumorales, debido a que la porción Fc humana facilita la activación del complemento y la citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo de forma más eficaz que los anticuerpos murinos, aunque persista el riesgo de una respuesta de anticuerpos humanos anti quiméricos (*human anti-chimeric antibodies: HACA*).

El siguiente paso evolutivo consistió en producir anticuerpos en los que las regiones FR del parátipo y la Fc fuesen humanas, como el trastuzumab o el alemtuzumab. Supuestamente, estos **anticuerpos humanizados** presentarían menos inmunogenicidad, aunque la homología de la región FR con la FR murina debe ser elevada y aún con ello sigue habiendo riesgo inmunogénico. En última instancia se consiguió obtener por ingeniería genética **anticuerpos humanos**, como el ipilimumab, empleando para ello una línea celular CHO (células ováricas de hámster chino) mediante tecnología de ADN recombinante. La última generación – por el momento – de los anticuerpos monoclonales son los **fragmentos de anticuerpo**, como el certolizumab o el ranibizumab, que carecen de la porción Fc.

### Usos terapéuticos de los anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales actualmente disponibles comercialmente abarcan un amplio panorama de indicaciones terapéuticas y de diagnóstico. A 11 de noviembre de 2021, estaban comercializados en España 92 medicamentos con anticuerpos monoclonales, de los que 23 son biosimilares de un total de 5 medicamentos originales; es decir, hay 67

anticuerpos monoclonales diferentes, de los que 25 (33%) tienen indicaciones anticancerosas (leucemias y linfomas, cáncer de vejiga, pulmón, hígado, colon y recto, esófago, estómago, ovarios, útero, melanoma, mieloma, sarcoma, etc.), 18 (26%) han recibido la autorización de patologías de naturaleza autoinmune (artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso, espondiloartritis, esclerosis múltiple, uveítis, enfermedad de Crohn, etc.) y 5 (7%) están indicados en patologías graves de componente alérgico (asma, dermatitis atópica, urticaria crónica, rinosinusitis crónica con pólipos nasales, etc.). Los restantes corresponden a tres anticuerpos monoclonales indicados en migraña, dos en hipercolesterolemia grave y uno en infección por *Clostridium difficile*, infección por virus sincitial respiratorio, hipofosfatemia ligada al cromosoma X, síndrome de fiebre periódica, púrpura trombocitopénica trombótica, hemoglobinuria paroxística nocturna, trasplante de riñón, patologías oculares degenerativas de origen vascular, angioedema hereditario, enfermedad de Castleman, osteoporosis, hemofilia A, diagnóstico por imagen y antídoto del dabigatrán (**tabla 1**).

Por tanto, actualmente casi dos de cada tres anticuerpos monoclonales comercializados se emplean para el tratamiento de cuadros cancerosos o autoinmunes (algunos, como el rituximab, en ambos tipos de patologías). Sus dianas biofarmacológicas son muy diversas, aunque mayoritariamente están ligados a procesos bioquímicos relacionados con la regulación de la proliferación y expresión celular.

A estos 92 biofármacos con anticuerpos monoclonales habría que añadir otros 13 que ya ha recibido la correspondiente autorización por la EMA entre enero de 2020 y noviembre de 2021, pero que aún no están comercializados efectivamente en España (**tabla 2**). Esto supone que el grupo de anticuerpos monoclonales acumula ya más de un centenar de biofármacos autorizados para su uso clínico general en la Unión Europea.

Se han diversificado las estrategias terapéuticas aprovechando la extraordinaria selectividad biológica de los anticuerpos monoclonales, especialmente en terapia antineoplásica, donde no solo son empleados como agentes directamente activos sobre las células tumorales, sino también como *portadores selectivos de toxinas* que inducen la muerte celular, donde el anticuerpo tiene como misión favorecer el ingreso selectivo de la toxina a la célula tumoral para que ejerza su efecto letal exclusivamente sobre ésta, sin afectar a las sanas.

Por ejemplo, el brentuximab (Adcetris®) y el polatuzumab (Polivy®) se conjugan con *vedotina* en un complejo que se une selectivamente al antígeno CD30 (antígeno Ki-1, una glucoproteína perteneciente a la superfamilia del RFNT [receptor del fac-

**Tabla 1.** Anticuerpos monoclonales comercializados en España.

ANTICUERPO	DIANA	MEDICAMENTO	BIOSIMILARES	INDICACIONES AUTORIZADAS
ADALIMUMAB	TNF-alfa	HUMIRA	AMGEVITA; HULIO; HYRIMOZ; IDA-CIO;IMRALDI	Artritis idiopática juvenil poliarticular; Artritis asociada a entesitis; Psoriasis pediátrica en placas; Enfermedad de Crohn pediátrica; Uveítis pediátrica
ALEMTUZUMAB	CD52	LEMRADA		Esclerosis múltiple
ALIROCUMAB	PCSK9	PRALUENT		Hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipemia mixta
ATEZOLIZUMAB	PD-1	TECENTRIQ		Carcinoma urotelial, cáncer de pulmón no microcítico y microcítico; cáncer hepatocelular
AVELUMAB	PD-1	BAVENCIO		Carcinoma de células de Merkel; carcinoma urotelial; carcinoma de células renales.
BASILIXIMAB	CD25	SIMULECT		Trasplante renal
BELIMUMAB	Linfocitos	BENLYSTA		Lupus eritematoso sistémico
BENRALIZUMAB	IL-5	FASENRA		Asma eosinofílica
BEVACIZUMAB	VEGF	AVASTIN	ALYSYS; AYBINTIO; MVASI; OYABAS; ZIRABEV	Cáncer colorrectal, de mama, de pulmón (no microcítico), de riñón, de ovarios (epitelial), de trompas de Falopio, de peritoneo, carcinoma cervical (cuello del útero)
BEZLOTOXUMAB	Toxina B	ZINPLAVA		Infección por Clostridium difficile
BRENTUXIMAB VE-DOTINA	CD30	ADCETRIS		Linfoma de Hodgkin, linfoma anaplásico de células grandes sistémico y linfoma cutáneo de células T
BRODALUMAB	IL-17	KYNTHEUM		Psoriasis
BUROSUMAB	FGF23	CRYSVITA		Hipofosfatemia ligada al cromosoma X
CANAKINUMAB	IL-1	ILARIS		Síndrome de fiebre periódica; enfermedad de Still, gota artritic
CAPLACIZUMAB	FvW	CABLIVI		Púrpura trombocitopénica trombótica
CERTOLIZUMAB PEGOL	TNF-alfa	CIMZIA		Artritis reumatoide, espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante), artritis psoriásica, psoriasis en placas.
CETUXIMAB	EGFR	ERBITUX		Cáncer de colon; cáncer (de células escamosas) de cabeza y cuello de útero .
DARATUMUMAB	CD38	DARZALEX		Mieloma múltiple
DENOSUMAB	RANKL	PROLIA		Osteoporosis
DUPIUMAB	IL-4/IL-13	DUPIXENT		Dermatitis atópica; asma; rinosinusitis crónica con pólipos nasales
DURVALUMAB	PD-1	IMFINZI		Cáncer de pulmón (microcítico y no microcítico)
ECOLIZUMAB	C5	SOLIRIS		Hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico, miastenia gravis, trastorno del espectro de neuromielitis óptica
ELOTUZUMAB	SLAMF7	EMPLICITI		Mieloma múltiple
EMICIZUMAB	Factores IXa/X	HEMLIBRA		Hemofilia A
ERENUMAB	CRGP	AIMOVIG		Migraña
EVOLOCUMAB	PCSK9	REPATHA		Hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta; hipercolesterolemia familiar homocigótica
FREMANEZUMAB	CGRP	AJOVY		Migraña
GALCANEZUMAB	CRGP	EMGALITY		Migraña
GEMTUZUMAB OZOGAMICINA	CD33	MYLOTARG		Leucemia mieloide aguda
GUSELKUMAB	IL-23	TREMFYA		Psoriasis
GOLIMUMAB	TNF-alfa	SIMPONI		Artritis reumatoide; Artritis psoriásica; Espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante); colitis ulcerosa
IBRITUMOMAB TIUXETAN ITRIO Y90	CD20	ZEVALIN		Linfoma no Hodgkin de células B (indolentes a CD20+ o de células transformadas); linfoma folicular.
IDURACIZUMAB	Dabigatrán	PRAXBIND		Antídoto del dabigatrán
INFLIXIMAB	TNF-alfa	REMICADE	FLIXABI; INFLECTRA; REMSIMA; ZESSLY	Artritis reumatoide; artritis psoriásica; espondilitis anquilosante; psoriasis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa.
INOTUZUMAB OZOGAMICINA	CD22	BESPONSA		Leucemia linfoblástica aguda de células B
IPILIMUMAB	CTLA-4	YERVOY		Melanoma avanzado; carcinoma de células renales avanzado; mesotelioma pleural maligno; cáncer colorrectal.

**Tabla 1.** Anticuerpos monoclonales comercializados en España.

ANTICUERPO	DIANA	MEDICAMENTO	BIOSIMILARES	INDICACIONES AUTORIZADAS
IXEKIZUMAB	IL-17	TALTZ		Psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial
LANADELUMAB	Caliceína plasmática	TAKHZYRO		Angioedema hereditario
MEPOLIZUMAB	IL-5	NUCALA		Asma eosinofílica
MOGAMULIZUMAB	Ccr4	POTALIGEO		Micosis fungoide
NATALIZUMAB	Migración Leucocitos	TYSABRI		Esclerosis múltiple
NIVOLUMAB	PD-1	OPDIVO		Melanoma avanzado; cáncer de pulmón no microcítico; carcinoma de células renales; linfoma de Hodgkin; cáncer de cabeza y cuello de útero; carcinoma urotelial (vejiga y del tracto urinario); cáncer de esófago.
OBINUTUZUMAB	CD20	GAZYVARO		Leucemia linfática crónica; linfoma folicular
OCRELIZUMAB	CD20	OCREVUS		Esclerosis múltiple
OFATUMUMAB	CD20	ARZERRA		Leucemia linfocítica crónica
OLARATUMAB	PDGF-alfa	LARTRUVO		Sarcoma de tejidos blandos
OMALIZUMAB	IgE	XOLAIR		Asma alérgica; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea
PALIVIZUMAB	Proteína F-VRS	SYNAGIS		Virus sincitial respiratorio
PANITUMUMAB	EGFR	VECTIBIX		Cáncer colorrectal
PEMBROLIZUMAB	PD-1	KEYTRUDA		Melanoma maligno; cáncer de pulmón no microcítico; linfoma de Hodgkin; carcinoma urotelial; carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello de útero; carcinoma de células renales; cáncer colorrectal; carcinoma de esófago.
PERTUZUMAB	HER2	PERJETA		Cáncer de mama
POLATUZUMAB VEDOTINA	CD79	POLIVY		Linfoma B difuso de células grandes
RAMUCIRUMAB	VEFG	CYRAMZA		Cáncer de estómago
RANIBIZUMAB	VEGF	LUCENTIS		Degeneración macular asociada a la edad (DMAE); retinopatía diabética proliferativa; neovascularización coroidea; edema macular
RESLIZUMAB	IL-5	CINQAERO		Asma eosinofílica
RISANKIZUMAB	IL-23	SKYRIZI		Psoriasis
RITUXIMAB	CD20	MABTHERA	RIXATHON; RUXIENGE; TRU- XIMA	Linfoma No Hodgkin; leucemia linfática crónica; artritis reumatoide; granulomatosis con poliangeítis; pénfigo vulga
SARILUMAB	IL-6	KEVZARA		Artritis reumatoide
SECUKINUMAB	IL-17	COSENTIYX		Psoriasis
SILTUXIMAB	IL-6	SYLVANT		Enfermedad de Castleman
SULESOMAB-TEC- NECIO TC99	NCA90	LEUKOSCAN		Diagnóstico por imagen
TILDRAKIZUMAB	IL-23	ILUMETRI		Psoriasis
TOCILIZUMAB	IL-6	ROACTEMRA		Artritis reumatoide
TRASTUZUMAB	HER2	HERCEPTIN	HERZUMA; KAN- JINTI; OGIVRI; ONTRUZANT; TRAZIMERA; ZERCEPAC	Cáncer de mama; cáncer gástrico
TRASTUZUMAB EMTANSINA	HER2	KADCYLA		Cáncer de mama
USTEKINUMAB	IL-12/IL-23	STELARA		Enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa
VEDOLIZUMAB	Migración Leucocitos	ENTYVIO		Colitis ulcerosa; enfermedad de Crohn

**Tabla 2.** Anticuerpos monoclonales autorizados por la EMA desde enero de 2020, pero aún no comercializados en España (a 31 de octubre de 2021).

ANTICUERPO	DIANA	MEDICAMENTO	INDICACIONES AUTORIZADAS
AMINAVANTAMAB	EGFR	RYBREVANT	Cáncer de pulmón no microcítico
BELANTAMAB MAFODOTINA	BCMA	BLNREP	Mieloma múltiple
BIMEKIZUMAB	IL-17	BIMZELX	Psoriasis
CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB	Proteína espícula SARS-CoV-2	RONAPREVE	COVID-19 que no requieren oxígeno suplementario y con riesgo de que su enfermedad se agrave.
CRIZANLIZUMAB	Selectina P	ADAKVEO	Anemia falciforme (crisis veno-oclusivas)
DOSTARLIMAB	PD-1	JEMPERLI	Cáncer de endometrio
EVINACUMAB	ANGPTL3	EVKEEZA	Hipercolesterolemia familiar homocigótica
OBILTOXAXIMAB	Antígeno protector de ántrax	OBILTOXAXIMAB SFL	Ántrax
REGDANVIMAB	Proteína espícula SARS-CoV-2	REGKIRONA	COVID-19 que no requieren oxígeno suplementario y con riesgo de que su enfermedad se agrave.
SACITUZUMAB GOVITECAN	Trop-2	TRODELVY	Cáncer de mama triple negativo
SATRALIZUMAB	AQP4	ENSPRYNG	Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica
TAFASITAMAB	CD19	MINJUVI	Linfoma difuso de células B grandes
TRALOKINUMAB	IL-13	ADTRALZA	Dermatitis atópica

tor de necrosis tumoral]/RFCN [receptor del factor de crecimiento nervioso]) presente sobre la superficie de determinadas células, internalizándose hasta llegar al compartimento lisosomal, desde donde se libera hidrolíticamente MMAE (monometil auristatin E), que se une a la tubulina y altera la red de microtúbulos del interior de la célula, induce a la detención del ciclo celular y origina la muerte apoptótica de las células tumorales que expresan CD30.

Otro ejemplo es el conjugado de trastuzumab con *emtansina* (Kadcyla®), la cual es un complejo formado por DM1 (un inhibidor microtubular, derivado de la maytansina) y MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato); cada molécula de trastuzumab está conjugada con una media de 3,5 moléculas de DM1. Asimismo, la *ozogamicina* (N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida) es asociada – mediante enlace covalente – a algunos anticuerpos como el gemtuzumab (Mylotarg®) y el inotuzumab (Besponsa®), que transportan selectivamente este agente citotóxico al interior de células tumorales específicas donde, tras la correspondiente activación intracelular mediante hidrólisis, da lugar a roturas de la doble cadena de ADN y provoca la interrupción del ciclo celular y la muerte celular por apoptosis (Cuéllar, 2018).

Una variante de los conjugados anteriores es la *radioinmunoterapia* (RAIT), que consiste en sustituir el agente citotóxico por un radionúclido emisor de radiación ionizante letal aunque de corto radio de influencia (milímetros o centímetros), a un anticuerpo dirigido contra un antígeno específico de un tumor. Por tanto, el efecto tumoricida se consigue por una baja pero continua dosis de radiación. Existen

ya fármacos de este tipo autorizados, como el ibritumumab tiuxetan itrio-90 (Zevalin®), un anticuerpo monoclonal recombinante murino tipo IgG<sub>1</sub> kappa específico para el antígeno CD20 de las células B, ligado a itrio radiactivo (<sup>90</sup>Y), que está indicado para el tratamiento de consolidación después de la inducción de la remisión en pacientes con linfoma folicular no tratados anteriormente, así como para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular de células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab.

### Anticuerpos monoclonales “biosimilares”

Según la Agencia Europea del Medicamento (EMA, 2019), un biosimilar es un medicamento biológico que contiene una versión del principio activo de un producto biológico original o producto de referencia, cuya patente ha expirado, frente al cual demuestra *biosimilitud*. Esta demostración se realiza a través de un exhaustivo ejercicio de comparabilidad, que concluye favorablemente si las leves diferencias físicoquímicas y biológicas entre ambas moléculas no afectan a la calidad, eficacia y seguridad, lo que en última instancia permite su autorización por parte de la Comisión Europea (CE).

Es necesario señalar que el término “biosimilar” tiene un carácter fundamentalmente regulatorio (reglamentario) y se utiliza en la Unión Europea (UE) para evidenciar la similitud entre el *fármaco biológico de referencia* y el biosimilar. Sin embargo, es muy importante resaltar que los medicamentos biosimilares no son genéricos; de hecho, de las diferencias entre ambos tipos de medicamentos se derivan también las notables diferencias en los re-

querimientos regulatorios a los que son sometidos ambos por parte de las agencias reguladoras de medicamentos (EMA, FDA).

Un medicamento genérico utiliza como principios activos sustancias obtenidas por síntesis química y que se pueden caracterizar de forma muy precisa, lo que garantiza su completa identidad entre los principios activos de los medicamentos genéricos con los del medicamento original, utilizado de referencia. Esto no ocurre con los medicamentos biológicos en general, y con los biotecnológicos en particular. Los medicamentos biotecnológicos son sustancias complejas, de gran tamaño molecular y están sujetas a una variabilidad fisicoquímica inherente a todo proceso de producción en el que participan seres vivos. En cualquier caso, los medicamentos biosimilares tienen las mismas garantías de calidad, seguridad y eficacia que los medicamentos de referencia, siendo los expertos evaluadores los mismos que evalúan los fármacos originales con los mismos rigurosos criterios en ambos casos (Múzquiz, 2019).

Para la evaluación y autorización de medicamentos biosimilares, las Agencias Reguladoras (EMA, FDA) requieren un exhaustivo ejercicio de comparabilidad estructural (físico-química) y biológica (mediante ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* que permiten caracterizar las funciones biológicas más relevantes para su acción terapéutica y su toxicidad. Pero lo más importante es la comparabilidad clínica, tanto en el comportamiento farmacocinético como farmacodinámico del medicamento de referencia y el medicamento biosimilar en seres humanos. Por lo general, se ha de realizar algún estudio comparativo de eficacia y seguridad en pacientes – un ensayo clínico – que confirme que el comportamiento clínico de ambos medicamentos es superponible. Obviamente, la evaluación poscomercialización de los biosimilares no es diferente a la de cualquier otro medicamento biológico, en cuanto a las medidas para detectar cualquier cambio en el balance beneficio/riesgo, controlando cualquier manifestación potencialmente adversa – en particular, su inmunogenicidad – que no hubiese sido registrada previamente a su autorización.

En general, es previsible que los biosimilares se introduzcan en el mercado a un precio más bajo que sus medicamentos de referencia, reduciendo por tanto el coste para los sistemas de salud de la Unión Europea. Este ahorro debe derivar, en parte, del acortamiento y simplificación del programa de desarrollo específico, basado en los conocimientos científicos obtenidos con el medicamento de referencia, y que por tanto, evita la repetición innecesaria de estudios no clínicos y clínicos. Pero también puede – y debe – corresponder al incremento de la competencia del mercado. La experiencia de los

últimos diez años indica que la competencia de los biosimilares puede ofrecer ventajas a los sistemas de salud de la Unión Europea, ya que al tener más alternativas de tratamiento disponibles, es previsible que mejore el acceso de los pacientes a este tipo de medicamentos.

Sin embargo, para que este supuesto ahorro llegue a materializarse y consolidarse es importante que pueda intercambiarse un medicamento por otro que se espera que tenga el mismo efecto clínico. Esto podría significar cambiar un producto de referencia por un biosimilar (o viceversa) o reemplazar un biosimilar por otro. El reemplazo puede realizarse mediante un cambio decidido por el prescriptor o bien por una sustitución automática, es decir, dispensar un medicamento en lugar de otro medicamento equivalente e intercambiable a nivel farmacéutico sin consultar con el prescriptor (EMA, 2019).

La EMA no hace recomendaciones sobre intercambiabilidad. En España, de acuerdo con el artículo 89 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, los medicamentos biológicos no pueden ser sustituidos automáticamente por el farmacéutico en el acto de la dispensación (Múzquiz, 2019).

Sin embargo, un ensayo clínico realizado en 25 hospitales de Noruega, conocido como NOR-SWITCH y financiado con fondos del Gobierno noruego, en el que se estudió la bioequivalencia clínica del infliximab con un medicamento biosimilar (CT-P13), concluyó que no hubo diferencias significativas entre los medicamentos testados, tanto en los niveles séricos de los principios activos como en sus efectos terapéuticos, en los efectos adversos ni en la inmunogenicidad (Jorgensen, 2017). Es importante destacar que el diseño de doble ciego, la duración de un año, la inclusión de un elevado número de pacientes evaluables y la robustez de la variable clínica principal – empeoramiento de los pacientes – confieren una gran solidez metodológica a este ensayo multicéntrico. Además, se llevó a cabo un ensayo de extensión (Goll, 2019) para evaluar la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad con el biosimilar durante un período de estudio de 78 semanas (grupo de mantenimiento) versus pacientes tratados con infliximab que cambiaron al biosimilar en la semana 52 (grupo de cambio), sin que se observasen diferencias en la seguridad y eficacia entre los pacientes que mantuvieron el biosimilar y los pacientes que cambiaron del infliximab original al biosimilar, lo que respalda que el cambio del infliximab original al biosimilar es seguro y eficaz.

Estos datos cuestionan la solvencia científica de las restricciones vigentes en los ordenamientos sobre la no intercambiabilidad automática de fármacos

biológicos, haciendo posible que se puedan limitar las barreras a la sustitución de medicamentos biológicos, aunque aún queda mucho camino por recorrer en este ámbito. En cualquier caso, es muy relevante porque la velocidad de penetración de los nuevos medicamentos biosimilares en el mercado varía en función de si el fármaco es de dispensación ambulatoria u hospitalaria. En el primer caso el proceso es notablemente más lento; el número de competidores es factor importante a la hora de alcanzar un alto nivel de penetración, incluso en el sector hospitalario. La normativa sobre intercambiabilidad juega papel clave en las decisiones de prescripción y es probable que se requiera adaptar el marco normativo. En las decisiones de los reguladores y adquirientes o prescriptores de medicamentos debe tenerse en cuenta la localización de las producciones de medicamentos biotecnológicos, biosimilares o de referencia, así como la titularidad de dichas instalaciones. La I+D+i de medicamentos biotecnológicos es costosa y las decisiones de inversión en activos fijos y contratación de personal revisten carácter estratégico y, por ello, la asignación de recursos vía mercado no debe soslayar aspectos tan relevantes y que tienen tanto impacto en el desarrollo socioeconómico (Lens, 2019).

Los medicamentos biosimilares – como ocurre con los genéricos – son herramientas de sostenibilidad para el sistema sanitario público, dado que favorecen la contención del gasto sanitario al reducir los precios de los medicamentos originales de referencia, mantienen las mismas garantías de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos y fomentan la innovación farmacéutica. Un plan de acción para el fomento de los medicamentos reguladores del mercado debe focalizarse en reducir las barreras de entrada que tienen en un mercado monopolista, dominado durante 10 años al menos por un medicamento de marca protegido por patente y en generar competencia una vez han entrado en el mercado (SNS, 2019).

Hasta el 31 de octubre de 2021, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, 2021) había propuesto la autorización por la Comisión Europea de un total de 70 medicamentos biosimilares en la Unión Europea, correspondientes a 20 biofármacos originales. Más de la mitad (38) eran biosimilares de 6 anticuerpos monoclonales: adalimumab (12 biosimilares autorizados), bevacizumab (8), infliximab (4), ranibizumab (1), rituximab (7) y trastuzumab (6); de todos ellos, con la excepción del ranibizumab, se dispone en España de biosimilares comercializados (AEMPS, 2021): adalimumab (5 de los 12 autorizados por la EMA), bevacizumab (5/8), infliximab (4/5), rituximab (3/7) y trastuzumab (6/6) (ver tabla 1).

## Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (4 de noviembre de 2021).
2. Cuéllar Rodríguez S. Medicamentos biológicos y biosimilares. *Panorama Actual del Medicamento*, 2015; 39 (382): 258-267.
3. Cuéllar Rodríguez S. Perspectivas de la inmunoterapia del cáncer. *Panorama Actual del Medicamento*, 2018; 42 (412): 273-303.
4. European Medicines Agency (EMA). Los biosimilares en la UE. Guía informativa para profesionales sanitarios. (2019) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf)
5. European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> (4 de noviembre 2021).
6. Goll GL, Jørgensen KK, Sexton J, Olsen IC, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial. *J Intern Med*, 2019 Jun; 285(6): 653-669. doi: 10.1111/joim.12880.
7. Iborra A. Anticuerpos monoclonales. En: Piulats Xancó, J. et al. (ed.): *La Biotecnología: Importància Terapèutica i Socioeconòmica dels Medicaments Biotecnològics*. Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, ISBN 978-84-09-10813-8, Barcelona, 2019. pp. 249-254.
8. Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 2017; 389: 2304–16. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5.
9. Lens C. El desarrollo de los medicamentos biosimilares en España. En: Piulats Xancó, J. et al. (ed.): *La Biotecnología: Importància Terapèutica i Socioeconòmica dels Medicaments Biotecnològics*. Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, ISBN 978-84-09-10813-8, Barcelona, 2019. pp. 227-240.
10. Múzquiz R. Medicamentos biosimilares. En: Piulats Xancó, J. et al. (ed.): *La Biotecnología: Importància Terapèutica i Socioeconòmica dels Medicaments Biotecnològics*. Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, ISBN 978-84-09-10813-8, Barcelona, 2019. pp. 213-226.
11. Sistema Nacional de Salud (SNS); Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial. Plan de acción para fomentar la utilización de los medicamentos reguladores del mercado en el sistema nacional de salud: medicamentos biosimilares y medicamentos genéricos. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. (4 de septiembre de 2019). <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/PlanAccionSNSmedicamentosReguladoresMercado.pdf>
12. Villaescusa Castillo L. Producción de anticuerpos monoclonales. *Panorama Actual del Medicamento*, 2017; 41 (409): 1022-1028.

# Degeneración macular asociada a la edad: tratamiento y perspectivas

Victoria Maneu<sup>1</sup>, Pedro Lax<sup>2</sup>, Isabel Pinilla<sup>3</sup> y Nicolás Cuenca<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía, Universidad de Alicante.

<sup>2</sup>Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología, Universidad de Alicante.

<sup>3</sup>Departamento de Oftalmología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. Universidad de Zaragoza.

## Resumen

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad multifactorial que constituye la principal causa de pérdida de visión y ceguera en personas mayores de 65 años en los países desarrollados. Salvo la recomendación de cambios en la dieta y el estilo de vida dirigidos a disminuir el estrés oxidativo en la retina, actualmente no existe ningún tratamiento farmacológico aprobado para la atrofia geográfica o DMAE seca, que constituye el 85-90% de los casos. La forma neovascular, que comprende un 10-15% de los casos, pero que es responsable de un 90% de las pérdidas visuales, se aborda fundamentalmente con anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión dirigidos contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), con el fin de reducir la neovascularización. A pesar de su eficacia, la terapia actual anti VEGF exige la administración de inyecciones intravítreas repetidas, con los riesgos y molestias asociados que conlleva. Actualmente se están desarrollando nuevos fármacos dirigidos a reducir el estrés oxidativo, la inflamación y la muerte celular, siempre presentes en un proceso degenerativo. También se están ensayando nuevos sistemas de dispensación de fármacos como los dispositivos rellenables o la encapsulación de células que liberen fármacos *in situ*, lo que se espera que permita una administración más segura y un mejor cumplimiento terapéutico. El desarrollo científico y técnico actual hace esperar que el tratamiento de la DMAE mejore significativamente en el futuro con la terapia génica, los trasplantes de células madre, la optogenética o la terapia fotofarmacológica.

## Palabras clave

Degeneración macular, DMAE, VEGF, terapia génica, células madre, optogenética, terapia fotofarmacológica.

## Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

## Summary

Age-related macular degeneration (AMD) is a multifactorial disease that is the leading cause of vision loss and blindness in people over 65 in developed countries. Except for the recommendation of changes in diet and lifestyle aimed to reduce oxidative stress in the retina, there is currently no approved pharmacological treatment for geographic atrophy or dry AMD, which constitutes 85-90% of cases. The neovascular form, which comprises 10-15% of the cases, and which is responsible for 90% of the cases of legal visual loss, is addressed mainly with monoclonal antibodies and fusion proteins directed against vascular endothelial growth factor (VEGF), in order to reduce the neovascularization. Despite its efficacy, current anti-VEGF therapy requires repeated intravitreal injections, with associated risks and discomfort. New drugs are currently being developed, focused on reducing the oxidative stress, inflammation and cell death, always present in a neurodegenerative process. In order to obtain a safer administration and a better treatment compliance, new drug delivery systems such as refillable devices or cell encapsulation that deliver drugs *in situ* are also being tested. Current scientific and technical development suggest that AMD treatment will improve significantly in the future with gene therapy, stem cell transplants, optogenetics, or photopharmacological therapy.

## Key words

Macular degeneration, AMD, VEGF, gene therapy, stem cell transplants, optogenetics, or photopharmacological therapy.

## Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

## Presentación

La administración de fármacos dirigidos contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) continúa siendo la única opción terapéutica eficaz contra la forma exudativa o neovascular de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Fármacos en desarrollo contra otros factores proangiogénicos, la inflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis, así como nuevas formas de dispensación de fármacos pueden suponer un avance terapéutico en los próximos años, tanto para la forma húmeda de la enfermedad como para forma seca, para la que actualmente no se dispone de ningún tratamiento eficaz, mientras se espera el desarrollo de terapias “curativas”, como la terapia génica o los trasplantes de células madre.

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la principal causa de pérdida de visión y ceguera en personas mayores de 65 años y la tercera causa en la población general (Mitchell et al., 2018; Chakravarthy and Peto, 2020; Li et al., 2020; Miller et al., 2021). Como consecuencia del envejecimiento poblacional, se espera que su incidencia alcance los 288 millones de personas afectadas en el 2040 (Wong et al., 2014). Se trata de una enfermedad multifactorial en cuya aparición y desarrollo influyen tanto factores ambientales como genéticos. La edad avanzada es el principal factor de riesgo para el desarrollo de DMAE, con una prevalencia que va en aumento en las décadas de los 60, 70 y 80 años de vida, aunque también se asocian otros factores de riesgo al desarrollo de la patología, entre ellos factores oftalmológicos como la raza blanca, color claro de iris, hipermetropía u otros como los antecedentes familiares, el tabaquismo, la exposición al sol, la dieta grasa, un índice de masa corporal alto o enfermedades cardiovasculares (Lambert et al., 2016). Los factores genéticos están relacionados con aumento de riesgo por variaciones en el locus del factor de complemento H del cromosoma 1, las regiones de susceptibilidad a la DMAE del cromosoma 10 y otra serie de factores menores (Klein et al., 2005; Donoso et al., 2010). La DMAE tiene una gran repercusión en la calidad de vida de los enfermos (Taylor et al., 2016) y origina grandes gastos económicos asociados tanto directos como indirectos (Schultz et al., 2021).

En la etiopatogénesis de la DMAE, se han descrito al menos 4 procesos patológicos: la lipofuscinogénesis o depósito de lipofusina, la drusogénesis o aparición de drusas, la inflamación local y la neovascularización (Nowak, 2006).

El signo clínico más típico del envejecimiento macular y de la DMAE es la aparición de drusas. Las

drusas son depósitos amarillentos que contienen lípidos oxidados, proteínas y detritus inflamatorios, localizados entre la membrana basal del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la membrana de Bruch. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la DMAE se clasifica en formas precoces, intermedias o avanzadas (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2005), correspondiendo a las categorías 2-4 de la clasificación de AREDS (*Age Related Eye Diseases* o estudio de enfermedades oculares relacionadas con la edad). La clase 1 correspondería a los cambios maculares relacionados con el envejecimiento, como la aparición de menos de 5 drusas pequeñas. Conforme aparecen más lesiones, tendremos las clases 2 a 4. La clase 2 corresponde a formas precoces, que se caracterizan por la aparición de estos depósitos o drusas de tamaño pequeño o mediano a nivel del EPR y alteraciones del pigmento a nivel macular. Las formas intermedias se caracterizan por drusas de mayor tamaño, mayores anomalías pigmentarias o atrofia que no afecte la fóvea. Las formas avanzadas son las que provocan pérdidas visuales y se han clasificado tradicionalmente en dos tipos principales de la enfermedad con distinta prevalencia y distintos signos, progresión clínica y tratamiento: la forma la seca o no exudativa, llamada atrofia geográfica en estadios avanzados, que es la más prevalente (entre el 85 y 90% de los casos) y la neovascular, exudativa o húmeda, con alrededor de un 10-15% de los casos y que se caracteriza por la aparición de nuevos vasos habitualmente de origen coroideo que atraviesan la membrana de Bruch, y que a menudo son muy permeables y frágiles, originando hemorragias, acúmulo de fluido o fibrosis macular (formas disciformes). La forma exudativa, aun siendo la forma menos frecuente, provoca alrededor del 90% de las pérdidas visuales severas (Bhutto and Lutty, 2012; Ferris et al.,

2013). Ambas formas no son excluyentes entre sí, ya que enfermos afectados de formas secas de DMAE pueden complicarse en su evolución con la aparición de neovascularización coroidea.

En la exploración clínica, como hemos comentado, la DMAE se caracteriza por la aparición de depósitos amarillos o drusas en la mácula, que van aumentando de tamaño y número con el tiempo y por la aparición de anomalías en la pigmentación y de zonas de atrofia del EPR. Las drusas, según sus características clínicas, se clasifican en drusas duras o blandas, dependiendo de su tamaño y aspecto. Las drusas blandas son de distintos tamaños y pueden coalescer formando depósitos drusenoides, asociados o no a neovascularización. La composición de las drusas tiene similitudes con las placas observadas en la enfermedad de Alzheimer (Hageman, 2001). La presencia de múltiples drusas de gran tamaño es un factor de riesgo para la pérdida visual. Con el tiempo, estas drusas pueden calcificarse o rellenarse de colesterol. En el EPR, se observa una acumulación de gránulos de lipofuscina, cambios en la pigmentación, con una reducción de melanosomas, y un engrosamiento de la membrana de Bruch. Asimismo, se detecta un aumento de productos finales de glicación avanzada, tanto en el EPR como en la membrana de Bruch y las drusas, así como delecciones de ADN mitocondrial (Bhutto and Luty, 2012). En estadios avanzados, la muerte de células del EPR y los fotorreceptores adyacentes causa una pérdida irreversible de visión.

En los primeros estadios, la enfermedad es asintomática y puede pasar inadvertida. Los síntomas iniciales incluyen una pérdida de la agudeza visual central. Con el tiempo, los pacientes detectan una distorsión de las líneas rectas o metamorfopsias, puntos ciegos o escotomas en la zona central de la visión, refiriendo principalmente problemas para la visión próxima, si bien algunos pacientes no perciben estos cambios en las primeras fases de la enfermedad (Bhutto and Luty, 2012; Mitchell et al., 2018). Finalmente, los pacientes pueden perder toda la visión central. En la forma exudativa, la pérdida de visión se debe principalmente a la aparición de neovascularización, con formación de vasos anómalos en la zona macular, habitualmente de procedencia coroidea, que filtran líquido a la retina y pueden provocar hemorragias (figura 1), desprendimiento de EPR y formación de cic-

trices (figura 2) (Bhutto and Luty, 2012; Miller et al., 2021).

Actualmente no existe ningún tratamiento farmacológico aprobado para la atrofia geográfica o DMAE seca. En general, se recomiendan cambios en la dieta, dejar de fumar y protegerse de la luz solar para disminuir el daño oxidativo y prevenir el avance de la enfermedad. Siguiendo las recomendaciones del AREDS2 (Gorusupudi et al., 2017), en enfermos con afectación avanzada de un ojo y con el otro de riesgo, se recomendaría la suplementación con Vitamina C y E, betacarotenos y óxido de cobre y cinc, reemplazando el betacaroteno por otros carotenoides como luteína y zeaxantina, sobre todo en fumadores por provocar un aumento de riesgo a padecer cáncer de pulmón. Dado que la inflamación está presente durante todo el proceso y que se acepta que hay una desregulación del sistema complemento, muchos de los ensayos clínicos actualmente se centran en el estudio de inhibidores de la ruta alternativa de este sistema (ClinicalTrials.gov). Sin ser exhaustivos, citaremos algunos como los inhibidores de los factores C3 (danicopan, APL-2) y C5 (zimura, eculizumab, tesidolumab), o de la properdina (CLG561), así como inhibidores del factor I del complemento (GT005), el factor H recombinante (GEM103) o el complejo de ataque de membrana (AAVCAGsCD59). También se han ensayado moléculas como el modulador del ciclo visual emixustat (que inhibe la isomerasa RPE65 y enlentece la regeneración del 11-cis-retinal) o el retinoide fenretinida (antagonista de la proteína de unión al retinol, que reduce el transporte de retinol al ojo) y otras cuyo mecanismo de acción para la DMAE todavía no se conoce bien, como el antidiabético oral metformina. Dado que la activación del sistema complemento parece estar modulada por el  $\beta$ -amiloide, que colocaliza con componentes activados del sistema complemento en las drusas (Anderson et al., 2004), también se han ensayado fármacos que inhiben el  $\beta$ -amiloide (RN6G, GSK933776).

En cuanto al tratamiento de la DMAE neovascular, la primera opción terapéutica fue el láser térmico para la fotocoagulación directa de las lesiones coroideas extrafoveales. Posteriormente, también fue aprobada para el tratamiento de la DMAE húmeda la terapia fotodinámica con verteporfín. Se trata de un derivado de la benzoporfirina que se administra

**Figura 1.** Imagen de fondo de ojo de un paciente con DMAE neovascular. Se observa a nivel macular un sangrado intra y subretiniano relacionado con una membrana neovascular subretiniana.



**Figura 2.** Imagen del fondo de ojo en la que se muestra la cicatrización y fibrosis del polo posterior de la retina secundaria a una membrana neovascular coroidea en un paciente con DMAE exudativa (disciforme macular).



en perfusión intravenosa y se acumula en las células en fase de proliferación rápida, como las células endoteliales de la neovascularización coroidea. El verteporfin se activa mediante luz láser dirigida al tejido diana. La activación induce lesiones celulares y oclusión en los vasos coroideos de nueva formación, sin afectar a los vasos sanos, reduciendo la extravasación de líquido (Parodi et al., 2015). En la actualidad, su uso suele limitarse a formas específicas de DMAE, como la vasculopatía coroidea polipoidea, y habitualmente acompañado de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Aunque los mecanismos responsables de la progresión de la enfermedad no se conocen completamente, sí está bien demostrada la implicación de diversos factores de crecimiento en la formación de nuevos vasos, como el VEGF, lo que ha supuesto el pilar para el desarrollo de las principales herramientas farmacológicas de las que se dispone hoy en día para el tratamiento de la DMAE. El abordaje principal se centra en reducir la neovascularización, principalmente con terapias dirigidas contra VEGF mediante anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión. En la familia de proteínas del VEGF, el VEGF-A es el principal promotor de la neovascularización, uniéndose a los dominios extracelulares de dos receptores de la tirosin quinasa, el VEGFR-1 y el VEGFR-2. Su unión provoca una activación de la permeabilidad vascular y la angiogénesis. Otras isoformas del VEGF como el VEGF-C y el VEGF-D también tienen interés, ya que la inhibición del VEGF-A incrementa su expresión. Entre los fármacos anti VEGF que han demostrado ser eficaces y seguros para el tratamiento de la DMAE húmeda y que están actualmente en uso clínico encontramos ranibizumab y bevacizumab (dos anticuerpos monoclonales humanizados que se unen a VEGF-A, sin tener esta última indicación para uso endocular), aflibercept (una proteína de fusión recombinante, que constituye un receptor soluble que se une al VEGF-A, VEGF-B y al factor de crecimiento placentario -PlGF-, evitando así su actividad angiogénica) y conbercept (aprobado de momento en China y que se encuentra en ensayos clínicos en fase III aprobados por la Agencia Europea del Medicamento). Esta agencia ha aprobado recientemente el uso del brolucizumab, que fue aprobado por la FDA en 2019, y se espera que se comercialice en España en 2022. El brolucizumab

es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado anti VEGF-A, mucho más pequeño que aflibercept y ranibizumab (26 kDa frente a 97-115 kDa y 48 kDa, respectivamente), con un buen perfil de eficacia y seguridad y que puede permitir espaciar más las dosis, hasta una pauta trimestral. Un peso molecular pequeño puede permitir la inyección de más fármaco, que provoque un gradiente de concentración mayor entre el vítreo y la retina y facilite su distribución. Asumiendo una vida media comparable con otros fármacos, la administración de dosis mayores podría implicar un aclaramiento del ojo más lento y una mayor duración de acción.

Sin embargo, a pesar de la eficacia probada de los anti VEGF, siguen existiendo problemas en su uso. Entre ellos destaca la necesidad de inyecciones intravítreas repetidas, en pautas mensuales o bimensuales, en ocasiones de por vida, la aparición de fibrosis macular o la progresión a formas atróficas en tratamientos prolongados, entre otros. Muchos de los ensayos clínicos que se están desarrollando para el tratamiento de la DMAE exudativa se centran en mejorar los resultados sobre factores de crecimiento (principalmente el VEGF), buscando alargar la vida media del fármaco para reducir el número de administraciones, recurriendo también a otras vías de administración, a dispositivos rellenables de fármaco o a terapia génica, como comentaremos más adelante.

Una vía alternativa en la angiogénesis es la vía de la angiopoyetina. La angiopoyetina 1 (Ang-1) y angiopoyetina 2 (Ang-2) son citoquinas que interactúan con el receptor de membrana Tie-2. En condiciones normales, el Tie-2 está unido a la Ang-1, que mantiene la estabilidad vascular e inhibe los factores de permeabilidad (Korhonen et al., 2016). Sin embargo, en estados patológicos aumentan los niveles de un inhibidor competitivo, la Ang-2. Esta desplaza a la Ang-1 de sus receptores, provocando cambios en la permeabilidad vascular, inflamación y rotura de la barrera hematorretiniana (Maisonpierre et al., 1997). El bloqueo de ambas vías presenta beneficios terapéuticos. Por eso, se están ensayando fármacos dirigidos a dianas dobles, como el faricimab, anticuerpo que reconoce VEGF-A y Ang-2, así como otros dirigidos a dianas distintas, como el anticuerpo sonpizumab, dirigido contra el factor proangiogénico esfingosina-1-fosfato.

Otras aproximaciones terapéuticas como el silenciamiento génico de la expresión de VEGF mediante pequeñas moléculas de ARN de interferencia (siRNA) y oligonucleótidos antisentido se están ensayando con más o menos éxito en distintos estudios preclínicos y clínicos (Gupta et al., 2021). El ojo, debido a su estructura cerrada y compartimentación, presenta ciertas ventajas para la aplicación de este tipo de terapias. Tanto los siRNA como los oligonucleótidos antisentido se pueden administrar localmente, idealmente en forma de colirios o, alternativamente, mediante inyecciones subconjuntivales, intracamerulares o intravítreas, lo que aumenta la biodisponibilidad y reduce los efectos adversos sistémicos. Otra de las ventajas es la facilidad con la que se pueden observar sus resultados, tanto de un modo funcional como anatómico, gracias a pruebas no invasivas y de sencilla ejecución, como distintas pruebas funcionales de alta sensibilidad como la microperimetría o el electroretinograma multifocal, o mediante el estudio de las capas de la retina mediante Tomografía de Coherencia Óptica (OCT). Distintos ensayos clínicos han mostrado buenos perfiles de seguridad y tolerabilidad, lo que, sumado a una vida media larga y pocos efectos adversos sistémicos, puede mejorar la adherencia al tratamiento, la calidad de vida del paciente y, a la larga, también reducir los costes asociados al avance de la enfermedad (Gupta et al., 2021). Pero todavía hay que solventar algunas cuestiones para poder utilizar este tipo de terapias, como evitar la actividad de RNAsas sistémicas y reducir la posibilidad de unión inespecífica a dianas distintas a aquellas para las que se han diseñado, lo que podría conducir a la aparición de efectos secundarios relevantes (Cho et al., 2009; Gupta et al., 2021).

La DMAE, al igual que el resto de enfermedades neurodegenerativas, presenta un alto grado de estrés oxidativo, neuroinflamación y muerte celular (Cuenca et al., 2014). Por ello, para prevenir el riesgo y reducir la progresión de la enfermedad, al menos durante un tiempo, múltiples ensayos preclínicos y clínicos evalúan la utilidad de la administración de antioxidantes como luteína, cinc o zeaxantina, antiapoptóticos como el ácido tauroursodeoxicólico, y antiinflamatorios como rapamicina, inhibidor de la diana de rapamicina en células de mamífero o mTOR (del inglés "mammalian target of rapamycin") (Cuenca et al., 2014; Khoo et al., 2019).

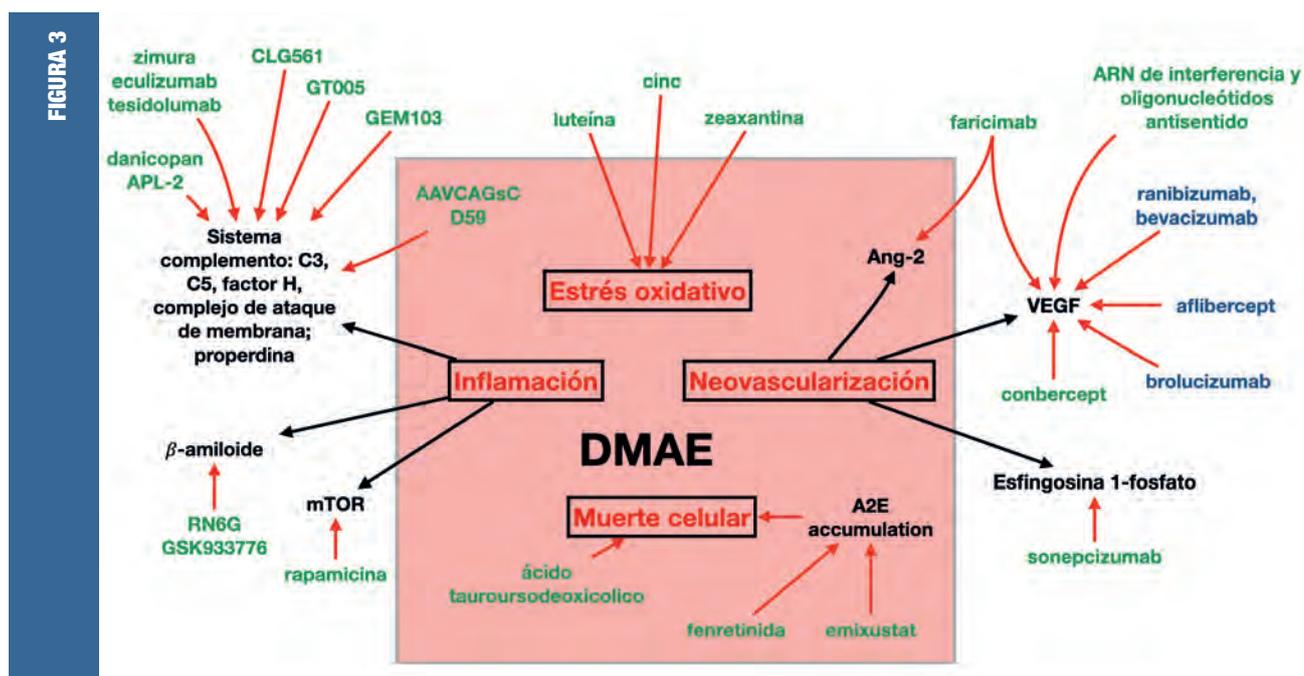
También resulta de gran interés la conexión entre alteraciones del microbioma y enfermedades como la DMAE. Estudios recientes muestran una conexión entre el microbioma, el sistema complemento y el desarrollo de DMAE exudativa (Zysset-Burri et al., 2020). Aunque todavía no está claro si la alteración del microbioma está relacionada con la patogénesis de la enfermedad o es una consecuencia de ella, esta es una posible diana terapéutica a considerar en el futuro.

Hay que tener en cuenta que preservar la retina en un estado saludable es necesario incluso cuando se ha perdido completamente la visión, puesto que puede ayudar a mejorar las funciones no visuales de la retina como el control de los ritmos circadianos. En los últimos años, los resultados de múltiples estudios con técnicas como la terapia génica o los trasplantes celulares permiten ser optimistas en cuanto a la posibilidad de evitar la degeneración y no sólo retrasar su progresión. Para que estas técnicas tengan éxito será necesario mantener la retina en buen estado, lo que proporcionará un entorno saludable, pues no serán viables en un tejido dañado, inflamado y con células muriendo. Así pues, la administración de factores neurotróficos, antioxidantes, antiapoptóticos y antiinflamatorios va a ser necesaria para mantener la homeostasis de la retina y garantizar el éxito de las futuras terapias (Maneu et al., 2022).

Además de la terapia génica y los trasplantes de células madre, están en desarrollo otras terapias como la optogenética (que consiste en la transfección de células sanas de la retina en degeneración con proteínas fotosensibles, de manera que se produzca una respuesta eléctrica ante un estímulo luminoso) y la fotofarmacológica (basada en la introducción en las células de la retina de moléculas sintéticas llamadas fotoconmutadores, o photoswitches, que al ser iluminadas cambian de configuración y pueden unirse a proteínas diana y modificar su actividad fisiológica). En muchos casos, los resultados han sido más prometedores en los estudios con animales que en los primeros ensayos clínicos.

La mejora de las terapias pasa ineludiblemente por el desarrollo de nuevos sistemas de administración. Muchos de los fármacos que hemos expuesto aquí no pueden administrarse por vía tópica debido a su tamaño y a las barreras que deben atravesar hasta

**Figura 3.** Esquema que muestra las principales dianas utilizadas para el tratamiento de la DMAE (en negro), los fármacos utilizados en clínica actualmente (en azul) y algunos de los fármacos que se encuentran en estudio (en verde).



llegar a la retina. Por otra parte, la administración sistémica requiere una gran cantidad de fármaco, lo que encarece el tratamiento y aumenta el riesgo de efectos adversos. Por ello, se debe recurrir a la administración mediante inyección intravítrea, generalmente mensual, con el consiguiente riesgo de desprendimiento de retina, hemorragias, endoftalmitis o cataratas. El desarrollo de nuevas formas y vías de administración que liberen de forma lenta y controlada el fármaco puede mejorar significativamente las posibilidades terapéuticas en la DMAE y otras enfermedades degenerativas de la retina, pues permitirán espaciar el intervalo entre las dosis y reducir los riesgos asociados. Actualmente, diversas compañías están desarrollando sistemas de liberación modificada, como los dispositivos rellenables de fármaco (*Port Delivery System*), las nanopartículas o los hidrogeles. También ha llegado a fase de ensayos clínicos la tecnología de encapsulación de células, mediante la que se implantan al paciente células modificadas para que sinteticen y liberen *in situ* fármacos de naturaleza proteica, como los implantes de células de EPR, que sintetizan factor neurotrófico ciliar en pacientes con atrofia geográfica o proteína anti VEGF en pacientes con DMAE neovascular (ClinicalTrials.gov). Incluso se están diseñando implantes desarrollados con tecnología de impresión 3D. En la figura 3 se muestran algunas de

las dianas en el tratamiento de la DMAE y algunos de los fármacos desarrollados y en estudio.

En resumen, el desarrollo científico y técnico actual nos hace tener esperanza en que el tratamiento de enfermedades como la DMAE mejore significativamente o, incluso, se resuelva con la terapia génica, los trasplantes de células madre, la optogenética o la fotofarmacológica. Hasta que se superen estos retos, el uso de terapias neuroprotectoras y fármacos anti VEGF (en las formas exudativas de la enfermedad) son nuestra principal herramienta para el tratamiento de la DMAE.

### Agradecimientos

Agradecemos la financiación a nuestro trabajo al Ministerio de Ciencia e Innovación, cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (MICINN-FEDER PID2019-106230RB-I00), Instituto de Salud Carlos III, cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (RETICS-FEDER-RD16/0008/0016), Asociación Retina Asturias (ASOCIACIONRETINA1-20I), Federación de Asociaciones de Retinosis Pigmentaria de España and Fundación Lucha Contra la Ceguera (FUNDA-LUCE18-01) y Generalitat Valenciana (PROMETEO/2021/024, IDIFEDER/2017/064).

## Referencias

- Age-Related Eye Disease Study Research Group (2005). The Age-Related Eye Disease Study Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 123: 1484.
- Anderson, D.H., Talaga, K.C., Rivest, A.J., Barron, E., Hageman, G.S., and Johnson, L. V. (2004). Characterization of  $\beta$  amyloid assemblies in drusen: the deposits associated with aging and age-related macular degeneration. *Exp. Eye Res.* 78: 243–256.
- Bhutto, I., and Lutty, G. (2012). Understanding age-related macular degeneration (AMD): Relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol. Aspects Med.* 33: 295–317.
- Chakravarthy, U., and Peto, T. (2020). Current Perspective on Age-Related Macular Degeneration. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 324: 794–795.
- Cho, W.G., Albuquerque, R.J.C., Kleinman, M.E., Tarallo, V., Greco, A., Nozaki, M., et al. (2009). Small interfering RNA-induced TLR3 activation inhibits blood and lymphatic vessel growth. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106: 7137–7142.
- Cuenca, N., Fernandez-Sanchez, L., Campello, L., Maneu, V., la Villa, P. De, Lax, P., et al. (2014). Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Prog Retin Eye Res* 43: 17–75.
- Donoso, L.A., Vrabec, T., and Kuivaniemi, H. (2010). The Role of Complement Factor H in Age-related Macular Degeneration: A Review. *Surv. Ophthalmol.* 55: 227–246.
- Ferris, F.L., Wilkinson, C.P., Bird, A., Chakravarthy, U., Chew, E., Csaky, K., et al. (2013). Clinical Classification of Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 120: 844–851.
- Gorusupudi, A., Nelson, K., and Bernstein, P.S. (2017). The Age-Related Eye Disease 2 Study: Micronutrients in the Treatment of Macular Degeneration. *Adv. Nutr. An Int. Rev. J.* 8: 40–53.
- Gupta, A., Kafetzis, K.N., Tagalakis, A.D., and Yu-Wai-Man, C. (2021). RNA therapeutics in ophthalmology - translation to clinical trials. *Exp. Eye Res.* 205: 108482.
- Hageman, G. (2001). An Integrated Hypothesis That Considers Drusen as Biomarkers of Immune-Mediated Processes at the RPE-Bruch's Membrane Interface in Aging and Age-Related Macular Degeneration. *Prog. Retin. Eye Res.* 20: 705–732.
- Khoo, H.E., Ng, H.S., Yap, W.S., Goh, H.J.H., and Yim, H.S. (2019). Nutrients for prevention of macular degeneration and eye-related diseases. *Antioxidants* 8: 1–16.
- Klein, R.J., Zeiss, C., Chew, E.Y., Tsai, J.-Y., Sackler, R.S., Haynes, C., et al. (2005). Complement Factor H Polymorphism in Age-Related Macular Degeneration. *Science (80- )*. 308: 385–389.
- Korhonen, E.A., Lampinen, A., Giri, H., Anisimov, A., Kim, M., Allen, B., et al. (2016). Tie1 controls angiopoietin function in vascular remodeling and inflammation. *J. Clin. Invest.* 126: 3495–3510.
- Lambert, N.G., ElShelmani, H., Singh, M.K., Mansergh, F.C., Wride, M.A., Padilla, M., et al. (2016). Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. *Prog. Retin. Eye Res.* 54: 64–102.
- Li, J.Q., Welchowski, T., Schmid, M., Mauschwitz, M.M., Holz, F.G., and Finger, R.P. (2020). Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Ophthalmol.* 104: 1077–1084.
- Maisonpierre, P.C., Suri, C., Jones, P.F., Bartunkova, S., Wiegand, S.J., Radziejewski, C., et al. (1997). Angiopoietin-2, a Natural Antagonist for Tie2 That Disrupts in vivo Angiogenesis. *Science (80- )*. 277: 55–60.
- Maneu, V., Lax, P., and Cuenca, N. (2022). Current and future therapeutic strategies for the treatment of retinal neurodegenerative diseases. *Neural Regen. Res.* 17: 103–104.
- Miller, J.W., D'Anieri, L.L., Husain, D., Miller, J.B., and Vavvas, D.G. (2021). Age-Related Macular Degeneration (AMD): A View to the Future. *J. Clin. Med.* 10: 1124.
- Mitchell, P., Liew, G., Gopinath, B., and Wong, T.Y. (2018). Age-related macular degeneration. *Lancet* 392: 1147–1159.
- Nowak, J.Z. (2006). Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol. Rep.* 58: 353–63.
- Parodi, M.B., Spina, C. La, Berchicci, L., Petruzzi, G., and Bandello, F. (2015). Photosensitizers and photodynamic therapy: Verteporfin. *Dev. Ophthalmol.* 55: 330–336.
- Schultz, N.M., Bhardwaj, S., Barclay, C., Gaspar, L., and Schwartz, J. (2021). Global Burden of Dry Age-Related Macular Degeneration: A Targeted Literature Review. *Clin. Ther.*
- Taylor, D.J., Hobby, A.E., Binns, A.M., and Crabb, D.P. (2016). How does age-related macular degeneration affect real-world visual ability and quality of life? A systematic review. *BMJ Open* 6: e011504.
- Wong, W.L., Su, X., Li, X., Cheung, C.M.G., Klein, R., Cheng, C.-Y., et al. (2014). Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Heal.* 2: e106–e116.
- Zysset-Burri, D.C., Keller, I., Berger, L.E., Largiadèr, C.R., Wittwer, M., Wolf, S., et al. (2020). Associations of the intestinal microbiome with the complement system in neovascular age-related macular degeneration. *Npj Genomic Med.* 5: 34.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. NICE guideline NG87. March 14, 2018 (<https://www.nice.org.uk/guidance/NG87>).

# La tuberculosis multirresistente: novedades en el tratamiento de una epidemia global que pone en riesgo la salud pública

Carlos Campayo Escolano<sup>1</sup>, Javier Solera<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

<sup>2</sup>Facultad de Medicina de Albacete. Universidad de Castilla-La Mancha.

## Presentación

La tuberculosis es una epidemia global reconocida por la OMS como un problema prioritario de salud pública que mata cada año a 1.3 millones de personas, siendo 170.000 producidas por la tuberculosis multirresistente; la erradicación de estas variantes resistentes supone un reto para los investigadores que deben desarrollar nuevos fármacos y esquemas de tratamiento, así como para los clínicos que deben aplicar estas pautas de forma sencilla y eficaz para asegurar el cumplimiento terapéutico y evitar la aparición de nuevas resistencias.

## Resumen

La tuberculosis es una epidemia global, que fue reconocida por la OMS en 2006 como un problema prioritario de salud pública. Se estima que 10 millones de personas están infectadas, causando 1.3 millones de muertes cada año. El tratamiento de la tuberculosis es complejo debido a las características del microorganismo, necesitando múltiples fármacos administrados durante largos periodos de tiempos, y es aún más complicado dada la aparición de variantes resistentes a estos fármacos. Dadas las resistencias a fármacos de primera línea, los regímenes de tratamiento se vuelven mucho más complicados y largos, haciendo que los tratamientos fracasen por toxicidad o por abandono del mismo. La aparición y progresión de las cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis* dependen en gran medida de la selección genética de mutantes, que se produce bajo la presión selectiva causada por la antibioterapia utilizada. La virulencia de MT, los factores genéticos de huésped, la coinfección por el VIH y la presencia de tratamientos incompletos son factores que contribuyen a la aparición de variantes resistentes. En los últimos años se han desarrollado múltiples antituberculosos y con ellos, nuevos esquemas de tratamiento que nos permiten hacer frente de manera más efectiva a las cepas resistentes.

## Palabras clave

*Mycobacterium tuberculosis*, resistencias, MDR-TB, TDR-TB, XDR-TB, tuberculosis.

## Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

## Summary

Tuberculosis is a global epidemic recognised by de WHO in 2006 as a matter of high priority. It is estimated that 10 million people are infected and that tuberculosis kills 1.3 million people every year. Tuberculosis treatment complex because of the characteristics of the bacilli, with multiple drugs needed to be used in long-term regimens, and becomes even more complicated due to the rise of resistant strains. These treatments are even more complex with many drugs involved, causing high toxicity and leading to the failure of the treatment, with even more resistant strains developing. In the last years newer drugs are being developed, with shorter and safer treatment schemes that improve outcomes.

## Key words

*Mycobacterium tuberculosis*, drug resistance, MDR-TB, TDR-TB, XDR-TB, tuberculosis.

## Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

### ¿Por qué la tuberculosis es actualmente un tema de relevancia y cuál es la importancia de la patogenia de *Mycobacterium tuberculosis*?

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad infecciosa transmitida por vía aérea causada por *Mycobacterium tuberculosis* (MT), también conocido como el bacilo de Koch en honor a su descubridor. Se trata de una enfermedad potencialmente mortal que ha infectado a la humanidad desde hace miles de años y que ha causado una gran amenaza a la salud pública dada su morbilidad y mortalidad. El brote global ocurrido en 1993 gracias a la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) unos años antes, llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a anunciar la TBC como un problema de gran prioridad (Sharma et al., 2006). Se calcula que cerca del 25% de la población mundial podría estar infectada, siendo actualmente la enfermedad infecciosa con mayor mortalidad ocasionada por un solo patógeno. En el año 2017 la OMS estimó que alrededor de 10 millones de personas estaban infectadas y que 6.4 millones habían sido diagnosticados recientemente, causando 1.3 millones de muertes cada año (Furin et al., 2019).

Las especies integradas en *Mycobacterium tuberculosis complex* incluyen diversos bacilos alcohol resistentes, aerobios estrictos, no esporulados, inmóviles y no productores de toxinas. En su estructura presenta gran cantidad de lípidos, ácidos micólicos que constituyen la base del fenómeno de ácido alcohol resistencia y un factor de virulencia denominado cord factor. Las especies más importantes en la clínica humana son *Mycobacterium tuberculosis* (MT), implicado en la inmensa mayoría de los casos enfermedad tuberculosa, y *Mycobacterium bovis*, responsable de algunos casos de tuberculosis intestinal contraída tras la ingesta de productos lácteos no pasteurizados. El bacilo de Calmette- Guérin (BCG) es un derivado atenuado de *M bovis*. *Mycobacterium africanum* y *Mycobacterium microti* pueden producir patología de forma más excepcional (Agyeman et al., 2017).

En la historia natural tuberculosis se distinguen tres situaciones condicionadas por las diversas formas de relación entre MT y el huésped:

La exposición a MT se produce tras su diseminación mediante partículas de aerosol liberadas con la tos por un paciente que sea bacilífero. Una vez inhaladas por parte de un individuo susceptible estas partículas son capaces de escapar a los mecanismos de aclaramiento mucociliar gracias a su pequeño tamaño, por lo que alcanzan el espacio alveolar donde la micobacteria inicia una replica-

ción lenta (de 14 a 21 días). Para que esto suceda el contacto con el sujeto bacilífero debe haber sido íntimo y prolongado. En el mejor de los posibles escenarios los macrófagos alveolares, que forman parte de la inmunidad innata o específica, destruyen al bacilo en el interior de sus fagolisosomas sin intervención de los linfocitos T y evitando que llegue a producirse la infección. Se estima que este desenlace favorable ocurre en más de la mitad de los sujetos expuestos al bacilo tuberculoso (Malik et al., 2000).

La infección por MT tiene lugar cuando los macrófagos alveolares no son capaces de contener y eliminar al bacilo en su primer contacto con el mismo, de este modo comienza su replicación en el interior de los propios macrófagos alveolares, con la posterior diseminación regional a través de los vasos linfáticos hasta alcanzar los ganglios del hilio pulmonar. La expresión radiológica de este proceso origina el denominado complejo primario de Ghon, constituido por neumonitis, linfangitis y adenitis. Una vez alcanzado el drenaje linfático, el bacilo llega a la sangre, diseminándose por vía hematológica al resto de órganos. Esta diseminación hematológica suele ser silente desde un punto de vista clínico y origina activación de una segunda línea de defensa constituida por la inmunidad adaptativa o específica, fundamentalmente mediada por linfocitos T CD4 activados. Estos linfocitos adquieren una polarización Th1, migran hasta los tejidos donde se ha asentado el bacilo y liberan diversas citocinas, entre las que destaca el interferón gamma, que favorecen a su vez, la migración de los macrófagos y su transformación en células epitelioides y gigantes y multinucleadas. Finalmente, este proceso da lugar a la formación de granulomas que, en esencia, permiten mantener contenido en fase de latencia al bacilo gracias al desarrollo de una reacción de hipersensibilidad celular o de tipo IV. Si bien la micobacteria puede sobrevivir en el interior del granuloma y de los macrófagos que lo integran, su crecimiento y actividad metabólica se ven inhibidos por las condiciones de baja tensión de oxígeno y pH ácido, permaneciendo así en estado latente durante meses años o, en la mayor parte de los casos (90%), toda la vida del sujeto (Armstrong et al., 1975).

La enfermedad por MT o tuberculosis activa tiene lugar cuando los bacilos que permanecen latentes en el interior de los granulomas se reactivan, coincidiendo normalmente con una disminución de las defensas inmunológicas. Está reactivación puede tener lugar en órganos distintos del pulmón, denominándose formas extrapulmonares, y si la disminución de defensas es grave producir una infección generalizada denominada tuberculosis miliar. La infección por VIH constituye actualmente el principal

factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad tuberculosa y, a su vez, la tuberculosis supone la enfermedad definitoria de SIDA (estadio C de la clasificación de los CDC) más frecuente en nuestro medio. Aunque la reactivación pueda tener lugar al cabo de décadas, como en sujetos de edad avanzada que se infectaron en la juventud, conviene recordar que la mayoría de los casos de enfermedad tuberculosa ocurren a lo largo de los dos primeros años siguientes a la primoinfección, por este motivo los conversores recientes tienen un riesgo especialmente elevado de enfermar. Se estima que tan solo el 10% de los pacientes con infección latente por MT desarrollarán enfermedad en algún momento de su vida (Bennett et al., 2019).

### ¿Qué espectro de manifestaciones clínicas presenta y cómo influye en el diagnóstico y el tratamiento?

Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis son tan variadas como los diferentes órganos a los que puede afectar MT. La presentación clínica más frecuente es en forma tuberculosis pulmonar, en la cual distinguir fundamentalmente dos entidades. La primoinfección tuberculosa cursa en general de forma asintomática o paucisintomática, produciendo una neumonitis inespecífica que afecta fundamentalmente a los lóbulos pulmonares medios o inferiores, acompañada de adenopatías hiliares. Esta es la forma que predomina en la infancia ya que en los adultos casi nunca se suele detectar por de ausencia de síntomas importantes. La reactivación tuberculosa afecta fundamentalmente a los tercios apicales y posteriores de los lóbulos pulmonares superiores y a los segmentos posteriores de los lóbulos inferiores. Es muy típica la presencia de lesiones cavitadas denominadas cavernas, en las cuales se produce una alta concentración de oxígeno, de tal manera que el bacilo procede a su rápida multiplicación. La clínica es en la mayoría de los casos insidiosa, con febrícula, malestar general, pérdida de peso, sudoración nocturna, astenia y expectoración que en ocasiones puede ser hemoptoica. En esta fase el diagnóstico se puede realizar mediante obtención de muestras respiratorias (esputo, lavado broncoalveolar mediante broncoscopia u otras) y realizando diversas técnicas como la baciloscopia con tinción de Ziehl-Nielsen o auramina-rodamina, cultivo en medios específicos o realización pruebas de diagnóstico molecular de las que se hablará más adelante. La enfermedad en esta fase es muy contagiosa y requiere el aislamiento del paciente al menos 2 semanas desde el inicio del tratamiento. La afectación pulmonar pleural es la denominada pleuritis tuberculosa, que ocasiona un cuadro derrame pleural. El derrame suele ser unilateral, de comien-

zo brusco y habitualmente cursa con un exudado de predominio linfocitario que característicamente presenta pobreza de células mesoteliales, aumento de proteínas, glucosa disminuida, y elevación lactato deshidrogenasa (LDH) así como de la isoenzima 2 de la adenosindeaminasa (ADA). La carga bacilar en el espacio pleural es escasa por lo que tanto la baciloscopia como el cultivo presentan baja rentabilidad para el diagnóstico. Las pruebas moleculares tienen más sensibilidad, sin embargo, sigue siendo marcadamente inferior a la presente en formas bacilíferas. En ocasiones es necesaria la realización de una biopsia pleural para demostrar la presencia de bacilos en el interior de los granulomas (Agyeman et al., 2017).

Otro tipo infección tuberculosa es la denominada tuberculosis miliar o diseminada. Esta forma se produce como consecuencia de la diseminación hematogena del bacilo en personas con grave alteración del sistema inmunitario. Suele presentar un comienzo clínico insidioso, predominando los síntomas constitucionales y la fiebre. La presencia de tubérculos coroides en el fondo de ojo es muy característica pero poco frecuente. En la radiografía de tórax presenta un patrón micronodular típico que afecta a todos los lóbulos de forma bilateral, si bien hay que tener en cuenta que puede ser normal. Para el diagnóstico se suele realizar cultivos de esputo, baciloscopia y visualización de los bacilos en la médula ósea. La prueba de la tuberculina suele ser negativa, así como las técnicas de detección de interferón gamma debido al estado de inmunosupresión del paciente (Jameson et al., 2018).

La última forma es la denominada tuberculosis extrapulmonar, que normalmente se manifiesta en tres posibles contextos: en el seno de una tuberculosis miliar, simultáneamente a una reactivación pulmonar, o bien en ausencia de enfermedad pulmonar activa. Existen múltiples formas entre las que destacan la meningitis tuberculosa, que suele afectar a las meninges de la base encefálica, acompañándose de parálisis de pares craneales y cuyo diagnóstico realiza con el análisis del líquido cefalorraquídeo; la tuberculosis genitourinaria por diseminación hematogena, que produce infección renal que se extiende hacia la vía urinaria, causando típicamente alteraciones renoureterales; la osteomielitis tuberculosa, que fundamentalmente afecta a la columna dorsal en el conocido como "mal de Pott" con destrucción de los cuerpos vertebrales; la adenitis tuberculosa, que puede aparecer como forma localizada en el cuello, denominándose escrófula o en forma de adenopatías generalizadas; y otras formas con serositis, pericarditis, peritonitis o tuberculosis cutánea (Agyeman et al., 2017; Jameson et al., 2018).

## ¿Cómo podemos realizar el diagnóstico de tuberculosis?

El diagnóstico de la infección tuberculosa varía según situación de la enfermedad. En una infección latente los bacilos se encuentran dentro de los granulomas producidos por los macrófagos y, por tanto, no se está replicando de forma activa, siendo por ello que las pruebas microbiológicas e histológicas directas carecen de utilidad. Por ello, el diagnóstico de la infección tuberculosa latente se realiza de forma indirecta, poniendo de manifiesto la existencia de una reacción de hipersensibilidad celular o retardada (de tipo IV) específica frente a MT. Asumiéndose así que, si un sujeto presenta inmunidad celular específica frente a la micobacteria, aún puede conservar en su organismo una carga de bacilos lo suficientemente relevante como para llegar a reactivarse en el futuro. Hay dos pruebas fundamentales para la detección de formas latentes, la prueba de la tuberculina y los ensayos de liberación de interferón gamma (Jameson et al., 2018).

La prueba de la tuberculina, también denominada intradermorreacción de Mantoux, se basa en el principio de que el principal sistema defensivo contra MT está constituido por la inmunidad celular específica, mediada fundamentalmente por linfocitos T CD4, que se pone de manifiesto en la prueba de la tuberculina. Dicha reactividad se demuestra mediante la técnica de Mantoux, consistente en la inyección intradérmica en el antebrazo de un conjunto de proteínas denominado PPD (purified protein derivative). El PPD contiene proteínas comunes a *M. tuberculosis*, *M. bovis* (y su derivado el BCG) y a algunas micobacterias ambientales. Esta falta de especificidad del estímulo antigénico provoca a su vez una falta de especificidad en la prueba y causa la presencia de falsos positivos en pacientes vacunados con la vacuna BCG. La prueba se considera positiva cuando el diámetro mayor de la zona de induración, medida a las 48-72 horas, es mayor de 5 mm. En los pacientes con infección por VIH se debe considerar como positivo cualquier diámetro de la induración incluso aunque fuera menor de 5 mm. Hay que tener muy presente que una prueba positiva de la tuberculina solo traduce la existencia de una hipersensibilidad celular MT, embargo debido a la falta de especificidad de los antígenos contenidos en el PP de múltiples las circunstancias en las que es posible obtener un resultado falsamente positivo. Por otra parte, hay situaciones asociadas a falsos negativos como inmunodeficiencia grave, edades extremas, anergia o malnutrición proteica. Algunos pacientes con otras formas de enfermedad tuberculosa activa, también pueden presentar un resultado falsamente negativo (tuberculosis miliar o afectación de serosas). En los pacientes

mayores de 55 años existe una menor reactividad de la tuberculina, por lo que en estos casos puede repetirse la prueba al cabo de 7 o 10 días (efecto booster) produciéndose así estimulación de la inmunidad (Agyeman et al., 2017; Schaaf et al., 2009).

Ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA) para subsanar algunas limitaciones de la prueba de la tuberculina se han venido desarrollando diversas técnicas se basan en la detección y cuantificación in vitro en el suero del paciente del interferón gamma sintetizado por los linfocitos T, que se activan tras ser expuestos al antígeno de la tuberculosis. Generalmente se consideran más específicos que la prueba de la tuberculina, pues los antígenos empleados exclusivos de MT, y carece de reactividad cruzada con otras micobacterias. Su principal limitación radica en su menor sensibilidad en sujetos con algún tipo de inmunodeficiencia celular, particularmente en la infección por VIH (Agyeman et al., 2017; Bennett et al., 2019).

El diagnóstico definitivo de la enfermedad tuberculosa pasa por la demostración de MT en alguna muestra clínica obtenida del paciente tras su cultivo en medios específicos (Lowenstein Jensen o Middlebrook). Hay que recordar que la presencia de ácido alcohol resistentes con las tinciones de Ziehl-Nielsen o auramina-rodamina es muy sugestiva de tuberculosis, particularmente en un contexto clínico radiológico apropiado, pero no es patognomónica. Otros métodos de detección incluyen el cultivo en medio líquido (BACTEC), que resulta más rápido que el cultivo clásico ya que tan solo tarda 2 semanas. En los últimos años los mayores avances en el diagnóstico de la infección tuberculosa se han producido en el campo de las técnicas de biología molecular basadas en técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Steingart et al., 2011). Los test de diagnóstico molecular entre los cuales destaca el Xpert-MTB (análisis molecular automatizado basado en un kit comercial), han incrementado significativamente la detección de casos de enfermedad tuberculosa. Las técnicas de diagnóstico molecular también nos permiten la identificación de variantes de MP resistentes a algunos fármacos claves en el tratamiento enfermedad activa, tal como la rifampicina (Boehme et al., 2011). Existe un kit comercializado denominado Xpert MTB/RIF, capaz de realizar el diagnóstico y que, además, nos informa de la presencia de resistencias a rifampicina en pocas horas frente a las semanas que puede tardar un cultivo clásico. Sin embargo, el Xpert MTB/RIF tiene sus limitaciones, por ejemplo, su sensibilidad es inadecuada en pacientes con enfermedad vacilar cuando se usa en pacientes no bacilíferos y con

enfermedad extrapulmonar (WHO, 2013). Es por ello que se ha desarrollado el Xpert MTB/RIF Ultra para superar esas limitaciones, con dos objetivos de amplificación multicopia y una sensibilidad mejorada. un estudio activo reciente por Dormann et al ha comparado la efectividad diagnóstica entre Xpert MTB/RIF Ultra y Xpert MTB/RIF en muestras de esputo, obteniendo la última técnica mejores resultados en pacientes con enfermedad paucibacilar y en pacientes con VIH, sin embargo, los resultados en cuanto a la detección de resistencia a la rifampicina fueron similares (McNerney et al., 2015).

Otros métodos diagnósticos que la OMS está comenzando a avalar es la amplificación isotérmica mediada por bucle (TB-LAAM) de lipoarabinomano en flujo lateral de orina (LAM). Estos dos test diagnósticos tienen sus fortalezas, pero también sus limitaciones, sin embargo, lo que los caracteriza es el objetivo de tener un diagnóstico rápido, qué son poco costosos y se centralizan en un laboratorio y que requieren poca experiencia para llevarlos a cabo (Gupta-Wright et al., 2018).

### ¿De qué tratamientos disponemos y que resistencias pueden aparecer?

Las cepas de MT resistentes a antibióticos son un problema emergente tanto en los hospitales como en la comunidad, exhibiendo diferentes niveles de resistencia. La más frecuente es la resistencia a la rifampicina (RR), sin embargo, podemos encontrar cepas resistentes a múltiples fármacos (MDR) así como resistentes a casi todos los antituberculosos conocidos (XDR) (Harding, 2020). La tuberculosis resistente a rifampicina es como su propio nombre indica resistente únicamente a este antibiótico y no al resto de fármacos de primera o segunda línea. La tuberculosis MDR define como la resistencia a al menos dos los antituberculosos más potentes (isoniacida y rifampicina), la tuberculosis XDR se define como aquella MDR que además presenta resistencia a al menos una droga de cada una de las dos familias importantes de antituberculosos de segunda línea (quinolonas e inyectables). Se estima que 558000 casos de tuberculosis de todos los diagnosticados en 2017 fueron resistentes a rifampicina y de ellos el 82% fueron MDR. Los regímenes de tratamiento para la tuberculosis RR y MDR son habitualmente más largos, de al menos 18 meses o más en una selección de fármacos de primera línea junto con combinaciones de fármacos de segunda línea, lo que incrementa su coste y su toxicidad. La OMS ha publicado una tasa de éxito del 55% para el tratamiento de la tuberculosis MDR (Tabarsi et al.,

2012; Seung et al., 2015). Desde 2007 se han aislado casos de tuberculosis con resistencia a todos los fármacos de primera y segunda línea en Europa (Migliori et al., 2007), y un estudio iraní publicado en 2009 describió un grupo 15 pacientes con resistencia a todos los antituberculosos testados (Velayati et al., 2009). Otro estudio publicado en 2012 en India también describe cuatro pacientes con tuberculosis totalmente resistente (Udwadia et al., 2012). Es por ello que algunos autores ya hablan de tuberculosis extremadamente resistente (XXDR) y de tuberculosis totalmente resistente (TDR).

Según el tipo de resistencia la que nos estemos enfrentando se pueden clasificar en resistencias adquiridas y resistencias intrínsecas. Las bacterias normalmente adquieren resistencia antibiótica bien a través de mutaciones, o bien de transmisión horizontal de genes mediados por plásmidos, transposones o fagos. Sin embargo, en MT no está descrita transmisión genética horizontal mediante elementos móviles y, por lo tanto, la resistencia a fármacos se produce debido a mutaciones en los cromosomas, en los genes que codifican las dianas farmacológicas o en las enzimas que metabolizan los fármacos en respuesta a la selección causada por la presión antibiótica (Culyba et al., 2015). Los mutantes resistentes evolucionan debido a la continua exposición a los fármacos durante los largos periodos de tratamiento que requieren los regímenes utilizados (Wintersdorff et al., 2016). Por lo tanto, la concentración de los antituberculosos es un determinante fundamental de las mutaciones asociadas a la resistencia. Generalmente en cualquier bacteria, por debajo de la concentración óptima de los antituberculosos aparecen mutaciones que confieren resistencia a costa de una reducción de la adaptabilidad y traduciéndose por tanto en un crecimiento, supervivencia y virulencia disminuidas. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado que las mutaciones que se producen en MT no se traducen en una disminución de la adaptabilidad y sin embargo exhiben unos niveles de resistencia muy altos (Nguyen et al., 2016).

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis se dividen en cinco grupos: el grupo 1 formado por cuatro fármacos de primera línea para el tratamiento (rifampicina, isoniazida, etambutol y pirazinamida). El grupo 2 por fármacos intravenosos como los aminoglucósidos, la capreomicina o la estreptomina. El grupo 3 está formado por las fluorquinolonas como levofloxacino, o moxifloxacino. El grupo 4 compuesto por otros fármacos derivados del ácido nicotínico como la etionamida y la protionamida, derivados de la cicloserina como la terizidona o el ácido paraminosalicílico. El grupo 5 se compone de fármacos que no suponen el nú-

**Tabla 1.** Fármacos activos más importantes frente a *Mycobacterium tuberculosis*. \*No disponible en España-

Familia	Fármaco	Actividad	Mecanismo de acción	Genes diana
Rifamicinas	Rifampicina	Bactericida	Bloquea la síntesis de proteínas inhibiendo la síntesis de RNA	rpoB, rpoA, rpoC
Hidrozidas	Isoniacida	Bactericida	Inhibe la síntesis de ácido micólico	katG, inhA, kasA, Ndh, ahpC, FabG, Fad E24
Nicotinamidas	Pirazinamida	Bactericida	Inhibe la síntesis de precursores de la coenzima A	prnC, rpsA, panD, clpC1, gpsI
Etambutol	Etambutol	Bacteriostático	Inhibe la arabinosiltransferasa, impidiendo la síntesis de la pared bacteriana	embC, ambA, ambB, embR, rmlD
Fluorquinolonas	Levofloxacin	Bactericida	Impide la síntesis de DNA mediante la inhibición de la DNA girasa (topoisomerasa II)	Topoisomerasa II (gyrA)
	Ciprofloxacino			
	Moxifloxacino			
	Gatifloxacino*			
Aminoglucósidos	Kanamicina*/Amikacina	Bactericida	Bloquea la síntesis de proteínas mediante la inhibición de la cadena peptídica.	rrs, whiB7
	Estreptomina		Se une a la subunidad 30S y 16S, inhibiendo la síntesis de proteínas	rpsL, rrs, gidB
Péptidos cíclicos	Capreomicina/Viomicina*	Bactericida	Inhibe la síntesis de proteínas	rrs, tlyA, eis, whiB7
Tionamidas	Etionamida/Protionamida	Bacteriostático	Inhibe la síntesis de ácido micólico	ethA, inhA, Ndh, mshA, ethR, kasA
D-cicloserinas	Cicloserina	Bacteriostático	Inhibe la síntesis de proteoglicanos de la pared celular	alr, ddl, cycA, ald
	Terizidona			alr, ddl
Iminoferasinas	Clofazimina	Bacteriostático	Interfiere con el metabolismo redox, produciendo especies reactivas del oxígeno	Rv0678 (mmpR), Rv2535C (pepQ), Rv1979c
Oxazolidinonas	Linezolid	Bactericida	Inhibe la síntesis de proteínas	rri, rplC
Diarylquinolinas	Bedaquilina	Bactericida	Inhibe la homeostasis del ATP	atpE, Rv0678 (mmpR)
Nitroimidazoles	Delamanid	Bactericida	Inhibe la síntesis de ácidos micólicos y proteínas	Rv0407 (fgd1), fbiA/B/C, Rv3547 (Ddn)
Ácido paraminosalicílico	Ácido paraminosalicílico	Bacteriostático	Inhibe la síntesis de folatos	thyA, folC, dfrA, ribD

cleo de tratamiento clásico de la TB-MDR, y está formado por nuevos fármacos como la bedaquilina y el delamanid, oxazolidinonas como el linezolid, otros fármacos como la clofazimina, algunos beta-lactámicos como imipenem y otros betalactámicos con inhibidores de betalactamasas (tabla 1) (WHO, 2019; Hoagland et al., 2016; Tiberi et al., 2018). Hay múltiples pautas de tratamiento de la tuberculosis multisensible, según la necesidad de tratar una infección tuberculosa latente o bien una infección pulmonar o extrapulmonar (tabla 2). Los regímenes clásicos para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente incluyen al menos cinco fármacos efectivos contra MT, y consisten en pirazinamida más cuatro fármacos de segunda línea: uno del grupo 2 otro del grupo 3 y al menos dos del Grupo 4. Si no se consigue alcanzar el mínimo de fármacos se deben añadir agentes del Grupo 5 (figura 1). Estos esquemas de tratamiento tan complejos además deben mantenerse durante largos periodos de tiempo, que pueden superar los 18 meses, lo que hace que las tasas de abandono sean muy elevadas debido a la toxicidad y al tiempo de tratamiento, lo cual favorece a su vez el incremento de las resistencias (Falzon et al., 2017).

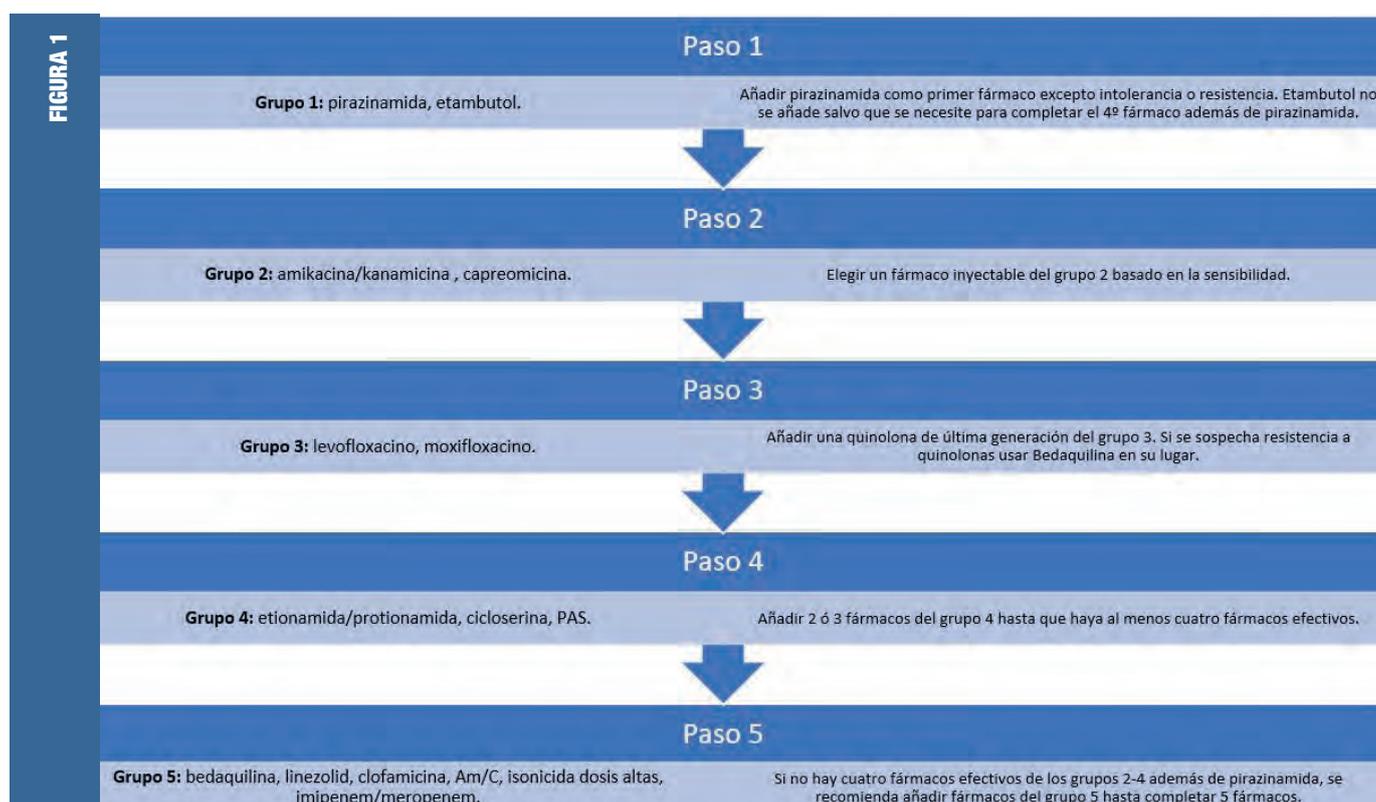
La rifampicina se lleva utilizando en el tratamiento de la tuberculosis desde 1972. Siempre se ha considerado el fármaco más efectivo y se ha

usado eficientemente como antituberculoso de primera línea desde que se desarrolló, siendo efectivo frente a bacilos tanto en fase replicativa y quiescente. Este grupo de antibióticos se aisló por primera vez del hongo *Streptomyces mediterranei*, y su uso ha permitido acortar las duraciones en los tratamientos de los pacientes con tuberculosis. Actúa mediante la unión a la RNA polimerasa e inhibiendo la elongación de la cadena de RNA y por tanto presentando un efecto bactericida. Mutaciones en el codón 426-452 en el gen rpoB provoca la resistencia a la rifampicina (Palomino et al., 2014). La isoniazida se lleva utilizando como fármaco antituberculoso desde 1952, posee una estructura simple que contiene un grupo hidracina y un anillo piridina, y es activo contra los bacilos en fase replicativa. Cuando la isoniazida es metabolizada se une a la enoil ACP reductasa, inhibiendo la síntesis del ácido micólico necesario para la formación de la pared bacteriana. Las resistencias al etambutol se producen en los genes que codifican esta enzima (Rawat et al., 2003). El etambutol inhibe la arabinosiltransferasa e impide la biosíntesis del arabinoglicano necesario en la pared celular. Las resistencias se producen por mutaciones que alteran la estructura proteica de determinadas enzimas provocando una disminución de la actividad del etambutol (He et al., 2015). La pirazinamida es un fármaco que

**Tabla 2.** Esquemas de tratamiento de la tuberculosis sensible y con resistencias a un solo fármaco.

Denominación	Posología	Duración	
<b>Tratamiento de la infección tuberculosa latente</b>			
Esquema clásico	Isoniacida 5 mg/kg cada 24 horas	6 meses	
Esquema alternativo	Rifampicina 10 mg/kg cada 24 horas Isoniacida 5 mg/kg cada 24 horas	3 meses	
<b>Tratamiento de la enfermedad tuberculosa</b>			
Tuberculosis pulmonar	Rifampicina 10 mg/kg cada 24 horas Isoniacida 5 mg/kg cada 24 horas	6 meses	
	Pirazinamida 25-35 mg/kg cada 24 horas Etambutol 15-25 mg/kg cada 24 horas	2 meses	
	Meningitis tuberculosa	Rifampicina 10 mg/kg cada 24 horas Isoniacida 5 mg/kg cada 24 horas	7-10 meses
		Pirazinamida 25-35 mg/kg cada 24 horas Etambutol 15-25 mg/kg cada 24 horas	2 meses
Tuberculosis extrapulmonar	Rifampicina 10 mg/kg cada 24 horas Isoniacida 5 mg/kg cada 24 horas	6 meses (+3-12 meses si TBC miliar)	
	Pirazinamida 25-35 mg/kg cada 24 horas Etambutol 15-25 mg/kg cada 24 horas	2 meses	
	Tuberculosis resistente a Rifampicina	Levofloxacino 10-15 mg/kg cada 24 horas ó Moxifloxacino 400mg cada 24 horas Isoniacida 5 mg/kg cada 24 horas Etambutol 15-25 mg/kg cada 24 horas Pirazinamida 25-35 mg/kg cada 24 horas	10-18 meses    2 meses
Tuberculosis resistente a Isoniacida	Rifampicina 10 mg/kg cada 24 horas Levofloxacino 10-15 mg/kg cada 24 horas ó Moxifloxacino 400mg cada 24 horas Pirazinamida 25-35 mg/kg cada 24 horas Etambutol 15-25 mg/kg cada 24 horas	4 meses   2 meses	

**Figura 1.** Esquema de tratamiento de la tuberculosis multiresistente.



fundamentalmente se utiliza para acortar el tratamiento de entre 9 y 12 meses a aproximadamente 6 meses en combinación con rifampicina, isoniazida y etambutol. La pirazinamida se convierte en ácido piracinoico, que es la forma activa, y actúa impidiendo la síntesis de ácido micólicos. Las resistencias se producen por mutación enzima que transforma la pirazinamida en su forma activa (Scorpio et al., 1996).

Otros fármacos de segunda línea también son susceptibles a sufrir resistencias mediante mutaciones de genes concretos. La estreptomina es un aminoglucósido que es activo frente a los bacilos en crecimiento y actúa inhibiendo la síntesis de proteínas a nivel del ribosoma, por lo que mutaciones en el gen *rpsL* pueden causar resistencia, a la vez que una desestabilización de la subunidad 16S (Finken et al., 1993). Las fluorquinolonas tienen una alta actividad bactericida contra fases replicativas y quiescentes, y son un pilar clave del tratamiento de la TB-MDR. Actúan interfiriendo en la replicación y transcripción del DNA inhibiendo la topoisomerasa II (DNA girasa), por lo que mutaciones cromosómicas en *gyrA* y *gyrB* pueden causar resistencia a la fluorquinolonas (Lu et al., 2014). Otros fármacos intravenosos como los aminoglucósidos kanamicina y amikacina, y otros como capreomicina y viomicina también son susceptibles a sufrir resistencias mediante mutaciones en los genes que codifican las subunidades ribosómicas a las que se unen (Kambli et al., 2016). La etionamida es un profármaco que precisa de la enzima monooxigenasa para activarse y cuyo principio activo inhibe la ACP reductasa dependiente de NADH que interfiere en la síntesis de ácido micólico, por lo que mutaciones en los genes *ethA*, *ethR* e *inhA* que codifican esta enzima confieren resistencia a la etionamida (Hazbón et al., 2006). El ácido paraminosalicílico (PAS) interfiere con la síntesis de folatos, por lo que mutaciones con pérdida de sentido en los genes que codifican la dihidrofolato sintetasa (*folC*) confieren resistencia a este fármaco (Fei Zhao et al., 2014). La cicloserina es un profármaco análogo de la alanina y actúa interfiriendo la síntesis de peptidoglicano en la pared celular de MT, mutaciones en el gen *alrA* que codifica la D-alanina racemasa provoca su resistencia (Caceres et al., 1997). El linezolid se une a la subunidad 50S del ribosoma inhibiendo la síntesis de proteínas, siendo la resistencia a linezolid muy inusual se sabe que está presente en la cepa MDR 210 y que las mutaciones en 23s rRna también la generan (tabla 1) (Richter et al., 2007).

## ¿Qué nuevos fármacos podemos incorporar y cuáles son las nuevas pautas de tratamiento?

Afortunadamente en los últimos años se han venido desarrollando nuevos fármacos antituberculosos que han demostrado ser eficaces en la erradicación de MT multirresistente. La bedaquilina es una diarilquinolona que bloquea la bomba de protones de la ATP sintasa de las micobacterias, causando una interrupción en la síntesis de ATP que lleva a la muerte celular tanto de las micobacterias en fase replicativa como quiescente, por lo que presenta una actividad bactericida superior a la de la rifampicina e isonacida (Singh et al., 2020). Sin embargo, las resistencias a la bedaquilina de producen por mutaciones en el gen *AtpE* que codifica la subunidad C de la ATP sintetasa (Andries et al., 2005), además la sobreexpresión de bombas de expulsión como *MmpL5* también confieren resistencia a la bedaquilina (Xu et al., 2017). El delamanid y el pretomanid son nitroimidazoles que inhiben la síntesis de ácidos micólicos y son activos frente a forma replicativas y quiescentes de MT, demostrando mejorar las pautas de tratamiento para la TB-MDR (Schito et al., 2015). Sin embargo, para realizar su función, delamanid y pretomanid necesitan ser activados mediante la enzima nitroreductasa por lo que mutaciones en el gen *ddn* que la codifica confiere resistencia a esta familia de fármacos (Bloemberg et al., 2015). Una nueva oxazolidinona denominada sutezolid está actualmente en desarrollo y actúa de forma parecida al linezolid, uniéndose a la subunidad 50S y a la 23S del ribosoma, y por tanto inhibiendo la síntesis proteica (Wallis et al., 2014). SQ-109 es un análogo del etambutol que está en desarrollo actualmente y que es activo frente a MT tanto sensible como resistente (Sacksteder et al., 2012).

Gracias al desarrollo de nuevos fármacos se pueden abrir nuevos horizontes a la hora de simplificar y acortar las pautas de tratamiento de la tuberculosis multirresistente (Khawbung et al., 2021). Un estudio publicado en 2020 por Conradie et al. se realizó una pauta de tratamiento con tres fármacos orales (bedaquilina, pretomanid y linezolid) durante 26 semanas y se evaluó la seguridad y la eficacia en 109 pacientes con MT MDR y XDR. Los resultados demostraron una eficacia del 90% para la erradicación de MT, presentando únicamente 11 paciente desenlaces desfavorables entre los cuales hubo 7 muertes. La toxicidad por linezolid en forma de neuropatía periférica ocurrió en un 81% de los pacientes, así como la presencia de mielosupresión en un 48%, sin embargo, estos y otros efectos secundarios fueron adecuadamente manejados mediante reducciones de dosis o interrupciones del tratamiento con linezolid (Conradie et al., 2020).

Desarrollar una vacuna contra la tuberculosis persiste como una prioridad de salud pública a nivel global dada la naturaleza de la actual epidemia y a la diseminación de cepas multirresistentes de MT. El grado de protección que ha demostrado conferir la vacuna candidata M72/AS01E en los ensayos clínicos de fase 2b sugiere que el desarrollo de una vacuna eficaz contra la tuberculosis es perfectamente factible. Además, los resultados preclínicos en fase avanzada de algunas de las vacunas candidatas, como por ejemplo las que usan citomegalovirus como vector, ofrecen esperanzas de futuro. Otras vacunas vivas como MTBVAC han sido genéticamente modificadas para únicamente inhibir ciertos genes de virulencia, lo que hace que la vacuna sea mucho más inmunogénica que la clásica BCG y está demostrando resultados prometedores, sin embargo, esto puede llevar a causar infección latente en los niños y las personas inmunocomprometidas. Diversificar las respuestas inmunitarias generadas por las vacunas, así como las rutas y los métodos de administración representan nuevas estrategias que probablemente incrementarán el éxito futuro de las vacunas. El éxito en este tema no puede ser opcional, dada la amenaza y los costes que tiene para la salud pública la actual epidemia de tuberculosis, siendo necesario un esfuerzo global que se mantenga en el tiempo hasta que el desarrollo de una vacuna segura y eficaz se consiga (Schrager et al., 2020).

Estos tratamientos recientemente desarrollados van abriendo nuevas puertas a la hora de realizar un tratamiento de la tuberculosis multirresistente que sea a la vez efectivo, seguro y lo más cómodo posible para el paciente. Es aquí donde radica la importancia de desarrollar fármacos cada vez más efectivos y por tanto pautas cada vez más cortas, ya que si cumplimos estos tres requisitos nos aseguraremos de que las pautas de tratamiento se cumplen íntegramente y de que no hay que suspenderlas por problemas de toxicidad, abandono del tratamiento o pérdida del seguimiento del paciente. Y es que esta es la clave para evitar el desarrollo de resistencias a los fármacos clásicos y también de resistencias que aún no conocemos a los fármacos recientemente descubiertos.

## Referencias

1. Agyeman AA, R. Ofori-Asenso Tuberculosis. an overview J. Public Health Emerg. 2017;1:7–7.
2. Andries K, Erman MZ, E. Lee A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis Science. Vol. 307. 2005. p. 223–227.
3. Armstrong J, A P. Hart Phagosome-lysosome interactions in cultured macrophages infected with virulent tubercle bacilli. Reversal of the usual nonfusion pattern and observations on bacterial survival. J. Exp. Med. 1975, 142, 1–16.
4. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and bennett's principles and practice of infectious diseases: 2-Volume set. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division; 2019.
5. Bloemberg GV, Gagneux S, C E. Böttger Acquired resistance to bedaquiline and delamanid in therapy for tuberculosis N. Engl J Med. 2015;373(20).
6. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. Lancet. 2011;377.
7. Caceres NE, Harris NB, Wellehan JF, Feng Z, Kapur V, G R. Barletta Overexpression of the D-alanine racemase gene confers resistance to D-cycloserine in Mycobacterium smegmatis. J Bacteriol. 1997 Aug;179(16):5046-55.
8. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug resistant, intolerant or non-responsive multidrug resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med. 2020;382(10):893–902.
9. Culyba MJ, Mo CY, Kohli RM. Targets for combating the evolution of acquired antibiotic resistance. Biochemistry. 2015;54(23):3573–82.
10. Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Eur Respir J. 2017;49:1602308.
11. Fei Zhao et al. Binding pocket alterations in dihydrofolate synthase confer resistance to para-aminosalicylic acid in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(3):1479-87.
12. Finken M, Kirschner P, Meier A, Wrede A, C E. Böttger Molecular basis of streptomycin resistance in Mycobacterium tuberculosis: alterations of the ribosomal protein S12 gene and point mutations within a functional 16S ribosomal RNA pseudoknot Mol. Microbiol. 1993;9(6):1239–1246.
13. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. Lancet. 2019;393(10181):1642–56.
14. Gupta-Wright A, Corbett EL, van Oosterhout JJ, Wilson D, Grint D, Alufandika-Moyo M, et al. Rapid urine-based screening for tuberculosis in HIV-positive patients admitted to hospital in Africa (STAMP): a pragmatic, multicentre, parallel-group, double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2018;392(10144):292–301.
15. Harding E. WHO global progress report on tuberculosis elimination Lancet Respir. Med. 2020;8(1):19.
16. Hazbón MH, Brimacombe M, Valle MBD, Cavatore M, Guerrero MI, Varma-Basil M, et al. García-García Population genetics study of isoniazid resistance mutations and evolution of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Aug;50(8):2640-9.
17. He L, Wang X, Cui P, Jin J, Chen J, Zhang W, et al. Zhang ubiA (Rv3806c) encoding DPPR synthase involved in cell wall synthesis is associated with ethambutol resistance in Mycobacterium tuberculosis Tuberculosis. 2015;95(2):149–154.
18. Hoagland DT, Liu J, Lee RE. New agents for the treatment of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. Adv Drug Deliv Rev. 2016;102:55–72.
19. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine, twentieth edition (vol.1 & vol.2). 20th ed. Columbus, OH: McGraw-Hill Education; 2018.
20. Kambli P, Ajbani K, Nikam C, Sadani M, Shetty A, Ud-wadia Z, et al. Rodrigues Correlating rrs and eis promoter mutations in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis with phenotypic susceptibility levels to the second-line injectables. Int J Mycobacteriol. 2016 Sep;5(3):370-372.
21. Khawbung JL, Nath D, Chakraborty S. Drug resistant Tuberculosis: A review. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2021;74(101574):101574.
22. Lu J, Liu M, Wang Y, Pang Y, Z. Zhao Mechanisms of fluoroquinolone monoresistance in Mycobacterium tuberculosis FEMS Microbiol. Lett. 2014;353(1):40–48.
23. Malik ZA, Denning GM, Kusner DJ. Inhibition of Ca(2+) signaling by Mycobacterium tuberculosis is associated with reduced phagosome-lysosome fusion and increased survival within human macrophages. J Exp Med. 2000;191(2):287–302.
24. McNerney R, Zumla A. Impact of the Xpert MTB/RIF diagnostic test for tuberculosis in countries with a high burden of disease. Curr Opin Pulm Med. 2015;3:304–8.
25. Migliori GB, De Iaco G, Besozzi G, Centis R, Cirillo DM. First tuberculosis cases in Italy resistant to all tested drugs. Euro Surveill. 2007;12(5):E070517.1.
26. Nguyen L. Antibiotic resistance mechanisms in M. tuberculosis: an update. Arch Toxicol. 2016;90(7):1585–604.
27. Organization WH. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extra-pulmonary TB in adults and children. Policy up.
28. Palomino JC, A. Martin Drug resistance mechanisms in Mycobacterium tuberculosis Antibiotics. Vol. 3. 2014. p. 317–340.
29. Rawat R, Whitty A, Tonge PJ. The isoniazid-NAD adduct is a slow, tight-binding inhibitor of InhA, the Mycobacterium tuberculosis enoyl reductase: adduct affinity and drug resistance. Proc Natl Acad Sci U S A.

- 2003;100(24):13881–6.
30. Richter E, Rüscher-Gerdes S, D. Hillemann First linezolid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* Antimicrob. Agents Chemother. 2007;51(4):1534–1536.
  31. Sacksteder KA, Protopopova M, Barry CE, Andries K, Nacy CA. Discovery and development of SQ109: a new antitubercular drug with a novel mechanism of action. Future Microbiol. 2012;7(7):823–37.
  32. Schaaf HS, Zumla A, editors. Tuberculosis. Elsevier Health Sciences; 2009.
  33. Schito M, Migliori GB, Fletcher HA, McNerney R, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Perspectives on advances in tuberculosis diagnostics, drugs, and vaccines. Clin Infect Dis. 2015;61Suppl 3(suppl 3):S102-18.
  34. Schragar, L. K., Vekemens, J., Drager, N., Lewinsohn, D. M., & Olesen, O. F. The status of tuberculosis vaccine development. The Lancet Infectious Diseases. 2020; 20(3): e28–37.
  35. Scorpio Y. Zhang Mutations in *pncA*, a gene encoding pyrazinamidase/nicotinamidase, cause resistance to the antituberculous drug pyrazinamide in tubercle bacillus Nat. Med. 1996;2(6):662–667.
  36. Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(9):a017863.
  37. Sharma SK, Mohan A. Multidrug-resistant tuberculosis: a menace that threatens to destabilize tuberculosis control. Chest. 2006;130(1):261–72.
  38. Singh R, Dwivedi SP, Gaharwar US, Meena R, Rajamani P, Prasad T. Recent updates on drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. J Appl Microbiol. 2020;128(6):1547–67.
  39. Steingart KR, Flores LL, Dendukuri N, Schiller I, Laal S, Ramsay A, et al. (2011) Commercial Serological Tests for the Diagnosis of Active Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS Med 8(8): e1001062.
  40. Tabarsi P, Mardani M. Extensively drug-resistant tuberculosis: A review article. Arch Clin Infect Dis. 2012;7(3):81–4.
  41. Tiberi S, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Dalcolmo M, D'Ambrosio L, Migliori G-B. New drugs and perspectives for new anti-tuberculosis regimens. Pulmonology. 2018; 24:86–98.
  42. Udwardia ZF, Amale RA, Ajbani KK, Rodrigues C. Totally drug-resistant tuberculosis in India. Clin Infect Dis. 2012;54(4):579–81.
  43. Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, Tabarsi P, Ghanavi J, ZiaZarifi AH, et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran. Chest. 2009;136(2):420–5.
  44. Wallis RS, Dawson R, Friedrich SO, Venter A, Paige D, Zhu T, et al. Mycobactericidal activity of sutezolid (PNU-100480) in sputum (EBA) and blood (WBA) of patients with pulmonary tuberculosis. PLoS One. 2014;9(4): e94462.
  45. Wintersdorff CJH, Penders J, Niekerk JM, Mills ND, Majumder S, Alphen LB, et al. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. Front Microbiol. 2016;7:173.
  46. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Genève, Switzerland: World Health Organization; 2019.
  47. World Health Organization. World Health Organization Multidrug and Extensively Drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 Global Report on Surveillance and Response World Health Organization. Geneva, Switzerland; 2010.
  48. Xu J, Wang B, Hu M, Huo F, Guo S, Jing W, et al. Lu Primary clofazimine and bedaquiline resistance among isolates from patients with multidrug-resistant tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Jun; 61(6): e00239-17.

# Farmacoterapia de la Obesidad: definiendo una nueva enfermedad

Rodrigo L. Castillo<sup>1#</sup>, Diego Chávez<sup>2#</sup>, Rossy Olivares-Barraza<sup>2,3</sup>, Cristina Saldías<sup>4</sup>, Ignacio Sánchez-Lombardi<sup>5,6</sup>, José L. Marcos<sup>2,7,8</sup>, Gonzalo Cruz<sup>2</sup>, Ramón Sotomayor-Zárate<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile;

<sup>2</sup>Centro de Neurobiología y Fisiopatología Integrativa (CENFI), Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile;

<sup>3</sup>Programa de Doctorado en Ciencias mención Neurociencias, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

<sup>4</sup>Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile;

<sup>5</sup>Servicio de Farmacia, Hospital del Salvador, Santiago, Chile;

<sup>6</sup>Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello, Santiago, Chile;

<sup>7</sup>Programa de Doctorado en Ciencias e Ingeniería para la Salud, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

<sup>8</sup>Escuela de Ciencias Agrícolas y Veterinarias, Universidad Viña del Mar, Viña del Mar, Chile.

#Ambos son primer autor del trabajo

Correspondencia: Dr. Ramón Sotomayor-Zárate, Av. Gran Bretaña 1111, Playa Ancha, Valparaíso, Chile. C.e: ramon.sotomayor@uv.cl

## Resumen

Para un alto porcentaje de pacientes que no logran controlar su peso con solo cambiar sus hábitos de alimentación y ejercicio, es necesario tener medicamentos que apoyen los cambios en el estilo de vida. Desafortunadamente, la historia y la evolución de la farmacoterapia para el tratamiento de la obesidad ha estado llena de dilemas relacionados con la seguridad, la eficacia, el abuso y los efectos adversos. Actualmente, los criterios de la FDA y la EMA para la aprobación de un medicamento son muy estrictos, como sucedió en 2010 y principios de 2011 cuando se rechazaron las cuatro opciones farmacéuticas. Existen múltiples dianas terapéuticas en estudio, quizás una de las más interesantes sea la inhibición de la hormona Grelina y el aporte de la grasa visceral y su proceso termogénico. Las pocas alternativas terapéuticas actuales llevan a los pacientes a intentar ayudar con suplementos para adelgazar, muchos de ellos ineficaces. En este contexto, la determinación de nuevas dianas moleculares más selectivas y la progresión de modelos preclínicos son la gran paradoja por resolver. Esta revisión se centra en la farmacología clínica de los fármacos más frecuentes contra la obesidad, algunas novedades en ensayos clínicos y paradigma futuro sobre regulación, control y pérdida de peso significativa.

## Palabras clave

Obesidad, dislipidemia, grasa visceral, Administración de Alimentos y Medicamentos, Agencia Europea de Medicamentos, Efectos secundarios.

## Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

## Summary

For a high percentage of patients who fail to control their weight just by changing their eating and exercise habits, it is necessary to have drugs that support lifestyle changes. Unfortunately, the history and evolution of pharmacotherapy for the treatment of obesity has been full of dilemmas related to safety, efficacy, abuse and adverse effects. Currently, the FDA and EMA criteria for the approval of a drug are very strict, as happened in 2010 and early 2011 when the four pharmaceutical options was rejected. There are multiple therapeutic targets under study, perhaps one of the most interesting is the inhibition of the hormone Ghrelin and the contribution of visceral fat and its thermogenic process. The few current therapeutic alternatives lead patients to try to help with weight loss supplements, many of them ineffective. In this context, the determination of new more selective molecular targets and the progression of pre-clinical models are the great paradox to be resolved. This review is focused in clinical pharmacology of most frequent drugs anti-obesity, some news in clinical testing, and future paradigm about regulation, control and significant weight loss.

## Key words

Obesity, dyslipidemia, visceral fat, Food and Drugs Administration, European Medicines Agency, Side effects.

## Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

## 1. Obesidad: Definición, Epidemiología y Comorbilidades Asociadas

La obesidad es una enfermedad global que ha llevado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a incluirla como una pandemia. La OMS señala que desde el 1975 casi se ha triplicado la obesidad en el mundo, donde la prevalencia mundial ha aumentado un 27,5% en adultos y un 47,1% en niños en las últimas tres décadas [1]. Esta enfermedad es definida como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, siendo la causa fundamental de ésta, un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y gastadas. Cuantitativamente, la definición asociada al índice de masa corporal (IMC) que considera la altura y el peso de los individuos, ha definido la condición de obesidad cuando el IMC es mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> [2]. Este valor de IMC se ha asociado en promedio con un 30% de mayor mortalidad global (40% para la mortalidad vascular, 60-120% para la mortalidad diabética, renal y hepática, 10% para mortalidad neoplásica, y 20% para la mortalidad respiratoria y otras) [3]. En este contexto, la Federación Mundial de Obesidad declaró en 2017 que la obesidad es considerada como una enfermedad de transcurso crónica y recurrente que requiere el tratamiento integral con equipos multidisciplinarios y acceso a terapias farmacológicas, así como también quirúrgicas u otras [4].

Si bien la obesidad tiene componentes genéticos por ejemplo si uno o ambos padres padecen de esta enfermedad y metabólicos asociados, se ha observado en las últimas décadas un incremento sostenido de la prevalencia de esta enfermedad, especialmente en sociedades desarrolladas. Los factores más estudiados, son los relacionados con el estilo de vida, especialmente la exposición a dietas hipercalóricas ricas en macronutrientes como grasas y azúcares, que entregan una alta palatabilidad y son consideradas pro-obesogénicas. Por otro lado, el descenso en la actividad física ha provocado una condición incrementada de sedentarismo que impacta negativamente en la salud, favoreciendo el desarrollo de obesidad y otras enfermedades metabólicas como diabetes, dislipidemias e hipertensión, entre otras [5]. A nivel patológico, la obesidad y el sobrepeso (25 kg/m<sup>2</sup> > IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>), junto a enfermedades co-morbidas

son el quinto factor de riesgo de muerte en el mundo, en donde cada año fallecen por lo menos 3,4 millones de personas adultas a consecuencia de ellas [1, 3].

La obesidad y el sobrepeso inciden negativamente en los niños y/o adolescentes al incrementar el riesgo de sufrir enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT's), como enfermedad coronaria, síndrome metabólico y diabetes en la vida adulta [6, 7]. En Chile, durante los últimos 30 años se ha experimentado importantes cambios, como el crecimiento económico y la urbanización, las cuales han modificado profundamente nuestro modo de vivir. Es así como en la actualidad estamos en lo que se denomina una post-transición epidemiológica y nutricional con prácticamente las mismas características de estilo de vida de países desarrollados. Si bien en Chile durante los años 60 los principales problemas de salud eran la alta tasa de mortalidad infantil y materna, la alta prevalencia de enfermedades infecciosas y la desnutrición, durante los años 90 la tasa de mortalidad infantil disminuyó significativamente, pero hubo un fuerte aumento en la prevalencia de las ECNT's, estableciéndose como la principal causa de muerte el desarrollo de enfermedades cardiovasculares [6, 7]. En este contexto en 2016, el Ministerio de Salud (MINSAL) de Chile determinó que las tasas de sobrepeso y obesidad fueron del 39.8% y 31.2%, respectivamente.

## 2. Control homeostático y hedónico de la alimentación

La ingesta de alimentos está regulada a través de áreas cerebrales relacionadas con la **homeostasis** (hipotálamo) y con el **placer** (sistema de la recompensa). **La regulación homeostática de la alimentación** hace referencia a la regulación neuroendocrina del hambre y la saciedad como también del gasto energético en función de la cantidad de energía ingerida o almacenada en nuestro organismo. El hipotálamo actúa como un centro integrador cuya actividad es controlada por la acción de hormonas periféricas como insulina, leptina y ghrelina [8]. Por ejemplo, leptina e insulina activan a neuronas anorexígenas que producen los péptidos pro-opiomelanocortina (POMC) y transcripto regulado por cocaína y amfetamina (CART). Estas neuronas liberan el péptido

hormona estimulante de melanocitos ( **$\alpha$ -MSH**) que estimula a neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo (PVH), las cuales proyectan sus aferencias hacia un área cerebral del tronco del encéfalo denominada núcleo del tracto solitario (NTS). La activación de este núcleo produce la disminución en la ingesta de alimentos y aumenta el gasto energético. Por otro lado, la leptina activa a neuronas glutamatergicas del hipotálamo ventromedial (VMH), también conocido como el centro de la saciedad, que a través de la liberación de glutamato activan a las neuronas POMC/CART. La Ghrelina otra hormona que regula en control homeostático de la alimentación es producida y liberada por el estómago después de periodos prolongados de ayuno, estimulando a neuronas del núcleo arcuato (ARC) del hipotálamo productoras de la proteína relacionada con el agutí (AgRP) y del neuropéptido tirosina (NPY). Estas neuronas inhiben a las neuronas del PVH y estimulan directamente a las neuronas del hipotálamo lateral (LH), también conocido como centro del hambre, produciendo un aumento de la ingesta de alimentos y una disminución del gasto energético.

**La regulación hedónica de la alimentación** se basa en las propiedades recompensantes de los alimentos, generalmente asociados a alta palatabilidad, sin relación con las demandas nutricionales (control homeostático), pero involucrando la activación del sistema de la recompensa [9]. El sistema de la recompensa o circuito mesocorticolímbico está formado por proyecciones dopaminérgicas provenientes desde el área tegmental ventral (VTA) hasta núcleo accumbens (NAc) y la corteza prefrontal (PFC) [10]. Las neuronas dopaminérgicas del VTA son estimuladas por factores recompensantes que facilitan la liberación de dopamina (DA) en NAc y en la PFC, como drogas de abuso [11, 12], el sexo [13] y comidas ricas en grasas y carbohidratos [14], entre otros estímulos. En el sistema de la recompensa los opioides endógenos como la  $\beta$ -endorfinas y sus receptores  $\mu$  que están ubicados tanto en VTA como en el NAc, participan en los efectos reforzantes de los recompensantes naturales y artificiales. Respecto a la ingesta de alimentos, la activación de receptores  $\mu$  en NAc y VTA promueve de la ingesta de alimentos con alta palatabilidad [15]. El aumento de la tasa de disparo de las neuronas dopaminérgicas

del VTA por  $\beta$ -endorfinas u opiáceos como Morfina, se produce por la inhibición de interneuronas inhibitorias GABAérgicas del VTA [16]. Por otro lado, la inyección de morfina en VTA, NAc e hipotálamo induce la ingesta de alimentos [17]. En este contexto, se ha demostrado recientemente que la privación de comida por 24 h produce un incremento en la ingesta de alimentos dulces a través de la liberación de encefalinas en NAc que inhiben a terminales neuronales provenientes del núcleo dorsal de Rafé (DRN) [18].

Ambos sistemas reguladores de la alimentación (homeostático y hedónico) se interrelacionan a través de conexiones neurales directas y/o por la acción de hormonas periféricas. Por ejemplo, las neuronas del LH que producen el péptido hipocretina u orexina proyectan sus axones hacia VTA donde la activación del receptor para orexina tipo 1 (OX<sub>1</sub>) promueve la activación de neuronas dopaminérgicas, reforzando no solo los efectos gratificantes de diversas drogas de abuso, sino también de los alimentos altamente palatables [19]. Por otro lado, hormonas periféricas como la insulina participan en la modulación de la recompensa de los alimentos, promoviendo la liberación y la recaptación de DA en NAc [20]. Mientras, que la ghrelina no solo activa a neuronas orexigénicas hipotalámicas, sino también activa directamente al soma de las neuronas dopaminérgicas del VTA y sus terminales en NAc promoviendo la liberación de DA [21]. En el caso de la leptina, una hormona esencialmente anorexigénica, también está asociada a la regulación de neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo. En humanos se ha demostrado que la deficiencia congénita de leptina se relaciona a una hiperactivación del cuerpo estriado, un área cerebral relacionada con la regulación del movimiento y de conductas impulsivas, en respuesta a imágenes de alimentos [22]. Por el contrario, la infusión de leptina en VTA de animales inhibe la producción de DA, disminuyendo la ingesta de alimentos [23] y la sensibilidad a recompensantes en ratas hembras [24].

Finalmente, la palatabilidad de los alimentos está altamente asociada al sistema orosensorial que permite entregar un valor hedónico a la comida. En este contexto, el NTS proyecta hacia el tálamo gustativo (núcleo talámico ventro-posterior-medial),

desde donde se inerva la corteza gustativa primaria (PGC) [25]. Esta corteza está involucrada en el procesamiento del sabor de los alimentos y junto a la corteza gustativa secundaria (SGC) o corteza orbitofrontal caudo-lateral (OFC) se perciben propiedades organolépticas de palatabilidad como olor, aspecto, textura gusto y otras [25]. Ambas cortezas (PGC y SGC) proyectan axones al estriado, especialmente a su parte ventral o NAc donde regulan la actividad nerviosa de circuitos estriatohipotalámicos y estriatopalidales, relacionadas con la alimentación [8], promoviendo la ingesta de alimentos altamente calóricos u obesogénicos cuando se tiene hambre.

### 3. Farmacoterapia: centrada en el mecanismo de acción y eficacia terapéutica

#### 3.1. Tratamientos no vigentes: Eficacia versus perfil de seguridad.

##### 3.1.1. Fenfluramina y Dexfenfluramina

La fenfluramina y su estereoisómero dexfenfluramina actúan como agonistas de los receptores de serotonina (5-HT) del tipo 2B (Zogenix Inc., 2020), aumentando la liberación de serotonina en el sistema nervioso central, lo que ha sido asociado con mayor sensación de saciedad y por consiguiente, un efecto anorexígeno [26]. En Chile, dexfenfluramina estuvo disponible como monoterapia para el tratamiento de la obesidad, aunque en la actualidad su registro es "No Vigente", mientras que en Estados Unidos durante los años noventa fue muy popular el uso de la combinación Fentermina – Fenfluramina, pero fue retirada del mercado por aumentar la incidencia de enfermedad valvular cardíaca e hipertensión pulmonar en los pacientes [27].

En la actualidad, la FDA tiene registro vigente para una formulación con Fenfluramina (Fintepla®), sin embargo, su indicación es solamente para el tratamiento de convulsiones asociadas con el Síndrome de Dravet en mayores de 2 años, advirtiendo de los efectos adversos a nivel cardiovascular y haciendo énfasis en la necesidad de un control de la función cardíaca antes, durante y después del tratamiento con Fenfluramina [28].

##### 3.1.2. Rimonabant

Rimonabant es un antagonista selectivo de los CB<sub>1</sub>R, el cual actúa a nivel hipotalámico suprimiendo el apetito [29-32], aunque incluso se ha observado un efecto de agonista inverso sobre los CB<sub>1</sub>R [33], lo que podría explicar los efectos adversos asociados al uso de rimonabant. Rimonabant estaba indicado para el manejo del sobrepeso y obesidad en pacientes con un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> o en pacientes con un IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> con factores de riesgo metabólicos, como dislipidemia, hipertensión arterial o diabetes mellitus 2 [32, 34-36]. En la actualidad, el registro de este fármaco por el Instituto de Salud Pública de Chile (ISPCH) es "no vigente". En Europa, la EMA autorizó el uso de rimonabant en 2006, pero en 2008 lo retiró del mercado [34, 35], mientras que nunca fue aprobado en Estados Unidos por la FDA debido a que si bien se lograba una reducción de peso significativa, una mejoría del perfil lipídico y una disminución en la prevalencia del síndrome metabólico, se observaron efectos adversos psiquiátricos y conductuales severos, inaceptables para las agencias regulatorias [30, 31].

##### 3.1.3. Sibutramina

Sibutramina es un fármaco derivado de anfetaminas, su mecanismo de acción es la inhibición de la recaptura de noradrenalina y serotonina en el sistema nervioso central [26, 37, 38]. Sibutramina induce saciedad con una consecuente reducción de la ingesta de comida, sumado a un mayor gasto de energía, a la normalización de los niveles de insulina, glucosa y del perfil lipídico en pacientes diabéticos y no diabéticos [38]. Sin embargo, el incremento de sus prescripciones a nivel mundial mostró una mayor frecuencia de efectos adversos cardiovasculares, como aumento del pulso cardíaco y de la presión arterial debido a su efecto simpaticomimético [37, 38]. En Estados Unidos actualmente su comercialización está discontinuada, esto en base a los resultados obtenidos en el estudio clínico SCOUT donde evaluaron los efectos del uso de sibutramina a largo plazo. Sus resultados reflejaron un aumento significativo de los eventos cardiovasculares adversos, tales como infarto cardíaco e ictus no mortales en pacientes con enfermedad cardiovascular previa [39].

En Chile fue retirada del mercado en 2010, debido fundamentalmente a las conclusiones del estudio SCOUT y a las disposiciones tomadas por diversas agencias regulatorias a nivel mundial, en base a que el riesgo del uso de Sibutramina superaba al beneficio [40].

### 3.1.4. Mazindol

El mazindol es un derivado anfetamínico que inhibe la recaptación neuronal de noradrenalina y dopamina. Fue utilizado como un fármaco anti-obesidad por sus propiedades anorexigénicas en asociación a una dieta hipocalórica. Actualmente, su uso ha sido discontinuado en algunos países de Europa y América por su perfil de seguridad, especialmente por sus efectos psicoestimulantes. Sin embargo, en 2015 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó la designación de mazindol como fármaco huérfano para tratar la narcolepsia [9].

### 3.1.5. Lorcaserina

Lorcaserina es un agonista selectivo de los receptores 5-HT<sub>2C</sub> [41, 42]. Su efecto sobre la ingesta de comida y reducción del peso corporal estaría dado por la activación de los receptores 5-HT<sub>2C</sub> presentes en las neuronas de POMC hipotalámicas [43, 44]. La lorcaserina apareció como una alternativa farmacológica que buscaba aprovechar la vía serotoninérgica para la supresión del apetito, dada su selectividad por los receptores 5-HT<sub>2C</sub>, que en teoría se reduciría la aparición de valvulopatías cardíacas asociadas al uso de agonistas de receptores 5-HT no selectivos y producida por el agonismo de receptor 5-HT<sub>2B</sub>, como en el caso de Fenfluramina [45]. Respecto a la efectividad de Lorcaserina en la pérdida de peso, en tres estudios de fase 3 de 1 año de extensión (estudios BLOOM, BLOSSOM y BLOOM-DM) donde se evaluó la efectividad y seguridad del uso de Lorcaserina por 52 semanas de tratamiento, se demostró una reducción del peso corporal significativa en el grupo intervenido comparado al control, la proporción de pacientes que perdía al menos un 5% de peso corporal con el uso de Lorcaserina duplicaba al placebo, además de no observarse una diferencia significativa en la incidencia de valvulopatías entre lorcaserina y

el grupo control [43, 44]. Lo anterior permitió la aprobación por la FDA en 2012 de Lorcaserina para el tratamiento de la obesidad [42, 46, 47], mientras que en Chile fue aprobado su registro sanitario en 2015. Sin embargo, la FDA solicitó un nuevo estudio para la demostración de la seguridad cardiovascular del uso de lorcaserina, el cual fue denominado CAMELLIA-TIMI 61. Si bien CAMELLIA-TIMI 61 reafirmó que el uso de Lorcaserina no aumentaba la incidencia de valvulopatías [48], análisis posteriores realizados por la FDA arrojaron que el grupo tratado con Lorcaserina presentaba un 7,7% de incidencia de cáncer comparado a un 7,1% del placebo luego de un año de tratamiento. A consecuencia de esto la FDA solicitó el retiro voluntario de Belviq® y Belviq XR® del laboratorio Eisai Inc. debido a que el riesgo de cáncer supera al beneficio de la terapia.

## 3.2. Tratamientos vigentes

### 3.2.1. Derivados Anfetamínicos

#### 3.2.1.1. Fentermina

La fentermina ( $\alpha$ -metil-anfetamina) es un fármaco que estructuralmente está relacionado con las anfetaminas que presenta actividad simpaticomimética [29, 47]. El mecanismo de acción anorexigénico a nivel central, está dado por la inhibición de la recaptura de noradrenalina mediada por el transportador SLC6A2 (NET) en neuronas hipotalámicas [30]. Fentermina fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1959 y es el medicamento para la obesidad más prescrito y vendido en los Estados Unidos [49], y en países latinoamericanos como Chile donde existen 17 registros sanitarios para productos farmacéuticos que contienen fentermina (10 para dosis de 37,5 mg, 6 para una dosis de 18,75 mg y 1 para cápsulas de liberación prolongada de 30 mg) aprobados por el Instituto de Salud Pública de Chile (<https://www.ispch.cl>).

Como monoterapia, el uso de Fentermina está aprobado para el tratamiento de la obesidad a corto plazo (no más de tres meses), pues no está del todo estudiada y evidenciada la seguridad del uso de Fentermina como monoterapia a largo plazo [42, 47]. En este contexto, solo un estudio clínico para fentermina

**Tabla 1.** Efecto en el peso corporal de Fentermina monoterapia a las 28 semanas [50].

Variable	Placebo	Fentermina 7,5 mg	Fentermina 15 mg
≥ 5 % pérdida de peso	15,5 %	43,3 %	46,2 %
≥ 10 % pérdida de peso	6,8 %	12,5 %	20,8 %

ha tenido una duración de 28 semanas y fue desarrollado para analizar la efectividad de fentermina como monoterapia comparada con Topiramato de liberación prolongada (ER) como monoterapia, con la combinación de fentermina-topiramato (F/T) ER y placebo [50]. Este estudio clínico demostró que las dosis de 7,5 y 15 mg de fentermina fueron igualmente efectivas en producir una pérdida ≥ 5% de peso corporal, mientras que la dosis de 15 mg de fentermina fue más eficaz en reducir ≥ 10% de peso corporal al final del estudio [50]. Sin embargo, comparativamente la combinación F/T (7,5 mg/46 mg) y (15 mg/92 mg) ER fueron las más eficaces en reducir ≥ 5 % y ≥ 10 % de peso corporal [50](ver la tabla superior).

### 3.2.1.2. Anfepramona (Dietilpropión)

La anfepramona (clorhidrato de 1-fenil-2-dietilamino-1-propanona o dietilpropión) es un fármaco estructuralmente similar al bupropión que fue aprobado por la FDA en 1960. Anfepramona es un derivado feniletilamina con propiedades anorexigénicas que sustituyó en sus inicios a la d-anfetamina en el tratamiento de la obesidad. La anfepramona presenta un importante metabolito activo denominado ethcatinona o etilpropión, cuyos principales efectos farmacológicos están mediados por el sistema noradrenérgico, considerándose agentes liberadores de noradrenalina.

Las dosis más comunes de anfepramona en formulaciones farmacéuticas convencionales para el tratamiento de pérdida de peso a corto plazo (12 semanas) es de 25 mg antes de las comidas (75 mg máximos por día) y para formulaciones farmacéuticas de liberación prolongada es de 75 mg una vez por día (generalmente en la mañana). A pesar de que existen pocos estudios clínicos con anfepramona, clínicamente se le considera uno de los fármacos noradrenérgicos supresores del apetito más seguros, ya que ha sido administrada en pacientes obesos con

hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, angina y diabetes entre otras patologías sin observarse eventos adversos graves [51]. La pérdida de peso promedio en mujeres obesas tratadas con 50 mg diarios de anfepramona han demostrado una reducción del peso corporal cercana a 9 kg a los 12 meses de tratamiento [52]. Recientemente, un meta-análisis que evaluó la eficacia y seguridad comparativa de fármacos anorexigénicos (sibutramina, fentermina, fenproporex, mazindol, anfepramona) y orlistat en estudios clínicos randomizados para tratar obesidad demostró que la pérdida de peso promedio a 12 meses fue de  $6,18 \pm 2,8$  kg, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre los fármacos en eficacia y seguridad [53].

### 3.2.1.3. Fenproporex

El fenproporex es un derivado anfetamínico tipo fenilisopropilamina desarrollado en la década de 1960. Este fármaco a pesar de ser descontinuado su uso en algunos países europeos y Norteamérica aún es prescrito en algunos países latinoamericanos como Brasil y Chile como fármaco anorexigénico para el tratamiento de la obesidad. Uno de los metabolitos activos de fenproporex es la anfetamina, por lo cual su mecanismo de acción está asociado a efectos simpaticomiméticos periféricos y al bloqueo de transportadores de monoaminas en neuronas hipotalámicas [54]. Como se mencionó anteriormente la eficacia de fenproporex es similar a otros derivados anfetamínicos [53].

### 3.2.2. Inhibidor de Lipasas Gastrointestinales.

Se ha demostrado en numerosos ensayos clínicos y en animales que los inhibidores de la lipasa mejoran el metabolismo de los lípidos en personas obesas. Al inhibir la absorción de ácidos grasos y así reducir la acumulación de ácidos grasos, reducen los niveles séricos de LDL y aumentan el nivel de HDL. Varios estudios de tipo mecanístico han demostrado que los inhibidores de la lipasa reducen los niveles de triglicéridos, LDL y aumentaron el contenido de HDL en el hígado o el suero de modelos murinos de obesidad [55, 56]. En otros modelos de obesidad e hiperinsulinemia como la enfermedad de hígado graso no alcohólico,

se ha demostrado que la fibra dietética soluble reduce significativamente la actividad de la lipasa pancreática y el contenido de LDL, mejorando el contenido de HDL, y previendo la hiperplasia de adipocitos con efectos antiinflamatorios sistémicos [56].

Con respecto a algunos efectos cardio-protectores asumidos por esta reducción en los niveles de LDL colesterol, sólo existen reportes preliminares que la inhibición de la lipólisis puede ser un interesante blanco en estados cardiovasculares que cursan con hiperadrenérgica, como por ejemplo la insuficiencia cardíaca. En este contexto, la atenuación de la adipo-triglicérido-lipasa (ATGL) atenúa la remodelación cardíaca en ratones con insuficiencia cardíaca inducida por beta-agonistas [57].

### 3.2.2.1. Orlistat

Orlistat es un inhibidor potente, específico e irreversible de las lipasas pancreáticas y gástricas. También conocida como tetrahidrolipstatina, es un derivado sintetizado químicamente de la lipstatina, que es producida naturalmente por *Streptomyces toxytricini* [58]. Ejerce su actividad farmacológica formando un enlace covalente con el sitio de serina activo de las lipasas gástricas y pancreáticas en la luz de las vías respiratorias y el tracto gastrointestinal. Esta acción evita que estas enzimas hidrolicen la grasa de la dieta (en forma de triglicéridos) en ácidos grasos libres absorbibles y monoglicérols [59]. Los triglicéridos no digeridos se eliminan por vía fecal. La inhibición de la lipasa inducida por orlistat disminuye la absorción intestinal de las grasas provenientes de la dieta, contribuyendo así a una reducción del aporte calórico. Este agente farmacológico no parece inhibir la actividad de otras enzimas pancreáticas, como la fosfolipasa A2, la amilasa o la tripsina [60].

Los estudios clínicos han demostrado que el orlistat tiene un efecto beneficioso sobre la cirrosis, el hígado graso no alcohólico, los trastornos del metabolismo de la glucosa, la resistencia a la insulina, y la hipertensión arterial esencial y la hiperlipidemia mixta o aterogénica [61]. Una dosis clínica típica es de 120 mg cada vez, 3 veces al día, y esta dosis puede reducir la tasa de inhibición de la absorción de grasas en aproximadamente un 30% con un efecto anti-obe-

sidad significativo. Actualmente, la síntesis química experimental o cribado de productos naturales utiliza básicamente la actividad inhibitoria del orlistat como referencia para el estudio comparativo en el caso de las lipasas pancreáticas, gástricas y la sensible a hormonas [62].

El análisis de los datos agrupados de cinco estudios clínicos a largo plazo en los que participaron más de 3000 sujetos mostró que los pacientes tratados con orlistat perdieron aproximadamente el 9% del peso corporal después de 1 año de tratamiento, en comparación con el 5,8% de los pacientes tratados con placebo. El colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se redujeron significativamente, y la presión diastólica y las concentraciones de insulina y glucosa en ayunas disminuyeron en los pacientes tratados con orlistat [63]. Los efectos sobre las concentraciones de lipoproteínas parecieron ser mayores de lo esperado para el grado (%) de pérdida de peso.

Dos ensayos grandes, multicéntricos, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo administraron el fármaco hasta por 2 años. Ambos estudios, uno realizado en los Estados Unidos y el otro en Europa, fueron similares en diseño. El primero comparó Orlistat con placebo para la pérdida de peso y el mantenimiento del peso en 892 pacientes obesos (peso promedio de 100 kg, IMC promedio de 36 kg/m<sup>2</sup>) que por lo demás estaban sanos [64]. Durante un período de introducción de placebo, simple ciego, de 4 semanas, se indicó a los sujetos que consumieran una dieta restricción calórica de aproximadamente 500 kcal/día, con el 30% de las calorías diarias totales en forma de grasa. Los pacientes con un cumplimiento de al menos el 70% se estratificaron según la pérdida de peso inicial (<2 kg, ≥ 2 kg); 668 fueron aleatorizados para recibir 120 mg de Orlistat y 224 para recibir placebo 3 veces al día con las comidas durante 1 año. La dieta hipocalórica se continuó durante el primer año del estudio. Al final del año, los pacientes tratados con Orlistat que lograron un 70% de cumplimiento fueron reasignados al azar para recibir orlistat 60 mg, orlistat 120 mg o placebo 3 veces al día durante un año adicional; los pacientes tratados con placebo continuaron recibiendo placebo. El *end point* primario fue el cambio en el peso corporal. Los *end point*

secundarios incluyeron concentraciones séricas de colesterol total, LDL, lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos, glucosa en ayunas e insulina, así como disminuciones en la circunferencia de la cintura y la presión arterial. También se evaluaron las concentraciones séricas de vitamina liposoluble y el tiempo de protrombina (para evaluar el estado de vitamina K).

Durante las 4 semanas de introducción con placebo, los pacientes perdieron aproximadamente 2,3 kg y tuvieron una disminución del 8% en el colesterol total y el LDL. Al final de 1 año, el 59% (133) de los pacientes del grupo placebo y el 69% (458) de los pacientes tratados con orlistat permanecieron en el estudio. Las razones del retiro fueron similares entre los grupos. Los pacientes tratados con orlistat perdieron un promedio de 8,8 kg, que fue estadísticamente mayor que la pérdida media de 5,8 kg en el grupo de placebo ( $p < 0,001$ ). Además, el 65,5% y el 38,9% de los pacientes tratados con orlistat experimentaron reducciones superiores al 5% y superiores al 10% en el peso corporal inicial (antes de la introducción del placebo), respectivamente, mientras que solo el 43,6% y el 24,8% del grupo placebo lograron estos grados de pérdida de peso [64].

Dentro de los efectos adversos se reportan: incontinencia fecal, diarrea, goteo oleoso, flatulencia, dolor abdominal, frecuencia varía de 15 a 30%, tiende a ocurrir más al inicio y disminuye en la medida que el paciente no consume más de un 30% de calorías como grasa. Puede producir deficiencia de vitaminas liposolubles por disminución de la absorción, por lo que se recomienda suplementar estas vitaminas. Se absorbe menos del 1% en la sangre por lo que se considera que casi no tiene interacciones lo que es una ventaja en pacientes poli-medicados, sólo afecta la absorción de ciclosporina. Se han reportado efectos adversos serios, pero muy infrecuentes como daño hepático, sólo algunos casos reportados por FDA desde 1999, considerados como hipersensibilidad individual, pero se recomienda monitorizar la función hepática. Esto se puede presentar tanto con 120 como 60mg, por lo tanto, no es un problema de dosis, lo que llevó a que en mayo del 2010 se incluyera una advertencia sobre la posibilidad de esta complicación.

Otras publicaciones han reportados casos de daño renal agudo en usuarios de Orlistat en Norteamérica, en Canadá por ejemplo [65]. Para esto se analizó la base de datos de Ontario, donde se encontraron 953 nuevos usuarios de Orlistat entre enero 2002 y marzo 2008. Por cada usuario se analizó la ocurrencia 12 meses antes y 12 meses después de la primera prescripción, y se encontraron casos de daño renal agudo en 5 y 12 personas después de la primera dosis, respectivamente. Lo que significa una incidencia de 2%. Se postula que la grasa dietaria no absorbida liga calcio entérico y reduce su habilidad para ligar y secuestrar oxalato en el intestino esto lleva a la absorción excesiva de oxalato libre con el consecuente depósito en el parénquima renal [66].

Finalmente, si bien Orlistat parece tener un perfil de seguridad favorable, se necesitan estudios adicionales para evaluar su seguridad a largo plazo y el potencial de interacciones con otros agentes. Los datos disponibles sugieren que, en pacientes seleccionados, puede ser un complemento eficaz de la dieta y el ejercicio para el tratamiento de la obesidad. Aunque su modesta reducción de peso puede beneficiar a los pacientes obesos, su eficacia para el mantenimiento del peso y su efecto sobre la morbilidad y mortalidad relacionadas con la obesidad aún no se han determinado. La falta de datos con respecto a los resultados clínicos a largo plazo, la rentabilidad y el impacto en la calidad de vida, junto con la necesidad de tomar el fármaco 3 veces al día y los efectos adversos potencialmente molestos, puede limitar su utilidad clínica [67].

### 3.2.3. Análogos de Incretinas

Las incretinas son hormonas peptídicas secretadas por células enteroendócrinas hacia la circulación portal hepática. Estas hormonas tienen diversas acciones en todo el organismo, siendo las principales su propiedad de inducir la secreción de insulina desde las células beta pancreáticas y además de inhibir el apetito a través de diversas acciones combinadas. Dentro de las incretinas encontramos al *Glucagón-like peptide 1* (GLP-1) y al *Gastric inhibitory peptide* (GIP). GLP-1 se secreta desde las células L del intestino ante la presencia de nutrientes y actúa a

través de sus receptores GLP-1R. Estos receptores son del tipo 7 dominios transmembrana, acoplados a proteína Gq y se expresan tanto en las células beta pancreáticas como en el hipotálamo, en las células POMC/CART, cuya activación inhibe el apetito. Es importante destacar que GLP-1 se produce también a nivel central, y al parecer la conectividad entre las células productoras de GLP-1 a nivel central y las neuronas hipotalámicas que controlan el apetito es lo que permite a GLP-1 hacer un efecto a nivel central, ya que los niveles plasmáticos de la hormona son bajos y además permanecen por poco tiempo después de la comida.

### 3.2.3.1. Liraglutida

Liraglutida es un análogo sintético de la incretina GLP-1. Las modificaciones estructurales que tiene con respecto a GLP-1 le permiten ser resistente a la degradación por la enzima dipeptidil peptidasa IV y por lo tanto tener una vida media de alrededor de 24 horas. La formulación es inyectable y el esquema de tratamiento parte con una dosis de 0.6 mg al día por una semana para luego incrementar la dosis en 0.6 mg cada semana hasta llegar a la dosis de 3.0 mg, considerada dosis de mantención. El efecto terapéutico buscado con el Liraglutida es la saciedad y la disminución de la ingesta calórica diaria, que se logra a distintas dosis con cierta variabilidad individual entre los pacientes. Una característica del Liraglutida es que el tratamiento puede prolongarse por al menos un año, lo que permite el control del peso de forma crónica.

Los efectos adversos más importantes del Liraglutida son malestar abdominal, dispepsia, náuseas, diarrea, constipación y dolor de cabeza. Muchos de los efectos del Liraglutida a nivel periférico se hacen menos importantes junto con la cronicidad el tratamiento. De hecho, se ha atribuido su efecto sobre la saciedad a su acción principalmente a nivel central. Liraglutida es capaz de llegar al cerebro y atravesar a través de la barrera hematoencefálica, activando los receptores GLP-1R en las diversas zonas que controlan el apetito a nivel central. Por tanto, la acción anorexígena del Liraglutida se basa en la activación de las neuronas POMC/CART y la inhibición de las neuronas

NPY/AgRP en el núcleo arqueado del hipotálamo.

El perfil de pacientes que se ven más beneficiados con el uso de Liraglutida son quienes tienen resistencia a la insulina o diabetes, e incluso, este mismo medicamento está aprobado en varios países para tratar la diabetes.

### 3.2.3.2. Semaglutida

Semaglutida es un análogo sintético de la incretina GLP-1 que es resistente a la acción de la dipeptidil peptidasa IV y además tiene como modificación estructural, un ácido graso que le permite aumentar aún más su vida media, a alrededor de 1 semana (165 horas). Es por esto que Semaglutida se utiliza una vez a la semana por administración subcutánea, lo que facilita el cumplimiento de la terapia. Además, es un fármaco previamente aprobado para el tratamiento de la diabetes.

## 3.2.4. Agonistas del Receptor de Melanocortina 4

### 3.2.4.1. Setmelanotide

Las neuronas POMC/CART ubicadas en el núcleo arqueado del hipotálamo son neuronas anorexígenas que liberan el péptido denominado hormona estimulante de los melanocitos alfa ( $\alpha$ -MSH). El neurotransmisor  $\alpha$ -MSH actúa a través de la unión a los receptores de melanocortina, dentro de ellos el receptor de melanocortina tipo 4 (MC4R) ubicado en las células anorexígenas del PVN y en las células orexígenas del hipotálamo lateral. El agonismo del receptor MC4R lleva a una disminución de la ingesta de alimentos y también a un aumento del gasto energético y de la presión arterial.

Setmelanotide es un agonista de los receptores MC4R de melanocortinas que ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la obesidad por causas genéticas en que existe una deficiencia de las neuronas POMC para producir el neurotransmisor  $\alpha$ -MSH. En particular Setmelanotide está indicado en pacientes con mutaciones en el receptor de leptina o en alguna de las enzimas encargadas del procesamiento de la proteína POMC que permite la generación de  $\alpha$ -MSH, entre otros péptidos.

Setmelanotide está aprobado en estados unidos para el control de peso crónico (pérdida de peso y mantenimiento de peso durante al menos 1 año) en pacientes de 6 años o más con obesidad debido a tres afecciones genéticas raras: deficiencia de POMC, PCSK o LEPR confirmada por pruebas genéticas que demuestran variantes en POMC, PCSK1 o LEPR, genes considerados patógenos. La vía de administración es subcutánea y debe inyectarse de forma diaria.

Los efectos adversos más comunes de los agonistas MC4R han sido un aumento de la presión arterial, lo que aparentemente ocurre con menor frecuencia y magnitud con el uso de Setmelanotide en comparación a otros agonistas MC4R.

### 3.3. Asociaciones Farmacológicas

#### 3.3.1. Fentermina/Topiramato SR

Como se mencionó previamente, el mecanismo de acción de la Fentermina para su efecto anorexígeno está dado por su efecto adrenérgico y simpaticomimético, asociado a la inhibición de la recaptura de noradrenalina. Por otra parte, el topiramato es un medicamento que tiene indicaciones como antiepiléptico en niños y adultos, como también para la profilaxis de migraña en adultos [68]. El mecanismo de acción anticonvulsivante de Topiramato estaría dado por múltiples vías a nivel neuronal: potenciar el influjo de

Cl<sup>-</sup> mediado por GABA, modulación de los canales de Na<sup>+</sup> dependientes de voltaje y canales de Ca<sup>2+</sup> tipo L, inhibición de la anhidrasa carbónica y ser un antagonista de los receptores de glutamato de subtipo kainato/AMPA [31, 42, 47], aunque el mecanismo de acción para ejercer su efecto supresor del apetito y reductor del peso no está del todo claro. Se ha observado en pacientes que uno de sus principales efectos terapéuticos de esta combinación es la pérdida de peso a expensas de la masa corporal grasa [30].

En la actualidad, esta asociación de fármacos solo cuenta con registro vigente por la FDA como *Qsymia*® [69], mientras que la EMA en 2013 rechazó la autorización de *Qsiva*® para el mercado europeo, argumentando preocupación por el potencial efecto nocivo a nivel cardiovascular del uso de Fentermina a largo plazo, como también por los efectos psiquiátricos, cognitivos y riesgo de teratogenicidad asociados a Topiramato [70].

En tres estudios clínicos donde se analizó la combinación F/T ER evidenció importantes resultados (ver siguiente tabla), ya que en todas sus presentaciones superó el umbral del 35 % de individuos que consiguen una reducción de peso corporal de al menos 5 %. Además, en los tres estudios el porcentaje de individuos que redujo ≥ 5 % el peso corporal con F/T ER duplicó al placebo. Si bien las dosis de F/T ER de 7,5 mg/46 mg y 15 mg/92 mg no evidenciaron diferencias sustanciales en la proporción de individuos que pierden ≥ 5 % y 10 % del peso corporal [71, 72],

**Tabla 2.** Resultados de estudios clínicos de Fentermina/Topiramato ER

Estudio	Grupo	Pérdida ≥ 5 % peso corporal	Pérdida ≥ 10 % peso corporal
Allison et al. (2012)	Placebo	17,3 %	7,4 %
Estudio EQUIP (56 semanas)	F/T ER 3,75 mg/23 mg	44,9 %	18,8 %
	F/T ER 15 mg/92 mg	66,7 %	47,2 %
Gadde et al. (2011) Estudio CONQUER (56 semanas)	Placebo	21 %	7 %
	F/T ER 7,5 mg/46 mg	62 %	37 %
	F/T ER 15 mg/92 mg	70 %	48 %
Garvey et al. (2012) Estudio SEQUEL (108 semanas)	Placebo	30 %	11,5 %
	F/T ER 7,5 mg/46 mg	75,2 %	50,3 %
	F/T ER 15 mg/92 mg	79,3 %	53,9 %

F/T ER: Fentermina/Topiramato de liberación prolongada

si hay diferencias significativas entre las dosis de F/T ER 3,75 mg/23 mg y F/T ER 15 mg/92 mg, particularmente en el porcentaje de pacientes que perdieron  $\geq$  10 % de peso corporal [73]. Además, la combinación F/T ER evidenció una mejora en la presión arterial, el perfil lipídico y metabolismo de la glucosa, particularmente en la dosis F/T ER 15 mg/92 mg [73].

Respecto a la seguridad del uso, la combinación F/T ER no tuvo mayores efectos adversos. Dentro de los reportados más comunes están parestesia, boca seca, constipación, alteración del gusto e insomnio [72, 73], los cuales se relacionaban con la dosis y estarían asociados a principalmente a Topiramato, debido a que a excepción del insomnio, Fentermina monoterapia presentaba una baja ocurrencia de estos efectos laterales en comparación a Topiramato ER monoterapia [50]. Además, considerando que el SEQUEL es la continuación de CONQUER, menciona que la ocurrencia de eventos adversos entre las semanas 56 a 108 fue menor en comparación a las primeras 56 semanas de estudio [72]. Si bien hasta ahora se considera una combinación segura, F/T ER está contraindicado en embarazadas por el riesgo de fisura palatina asociado al uso de Topiramato [46].

### 3.4. Viejos Fármacos con Potencial Terapéutico Anti-obesidad

#### 3.4.1. Bromocriptina

La Bromocriptina es un fármaco derivado de los alcaloides del ergot con actividad agonista principalmente sobre los  $D_2R$ , siendo utilizado para el tratamiento de la hiperprolactinemia dado que la estimulación de los  $D_2R$  en células lactotropas inhibe la secreción de prolactina [74-78]. Actualmente, Bromocriptina no tiene registro sanitario vigente en Chile, pero si está disponible para su venta en Europa y Estados Unidos para el tratamiento de alteraciones asociadas a hiperprolactinemia, acromegalia y enfermedad de Parkinson, aunque en Estados Unidos ya existe una formulación con Bromocriptina QR indicada para mejorar el control glicémico en pacientes con DM2.

Estudios *in vitro* señalan que la correcta señalización vía prolactina se relaciona con una adecuada proliferación de células beta pancreáticas y liberación de

insulina, funciones que se alteran ante un exceso de prolactina [79]. Existe evidencia que los medicamentos antipsicóticos con acción antagonista  $D_2R$  promueven aumento de peso, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y dislipidemia [80]. A la vez, se ha observado que la hiperprolactinemia está implicada en el desarrollo de obesidad, intolerancia a la glucosa, dislipidemias, inhibición en la liberación de adipoquinas y resistencia a la leptina [81].

Algunos estudios reportan que la administración de Bromocriptina QR en pacientes con obesos o con DM2 tiene un efecto positivo en el metabolismo de glucosa, reduciendo la liberación de insulina en respuesta a glucosa de las células beta pancreáticas evitando su agotamiento, mejorando así la sensibilidad a esta hormona [74, 76, 82]. Este efecto sobre el manejo de la glucosa de la Bromocriptina estaría mediado por la activación de  $D_2R$  presentes en las células beta del páncreas [78], por lo que la vía dopaminérgica tiene un efecto modulador negativo sobre la liberación de insulina en respuesta a glucosa [83].

El efecto de bromocriptina en el peso corporal estaría mediado por la activación de  $D_2R$  presentes en adipocitos induciendo un efecto lipolítico propio de las catecolaminas, que llevaría al el efecto catabólico y la pérdida de peso observados luego de la administración del fármaco [77]. Respecto a la seguridad del uso de Bromocriptina QR, se ha estudiado la aparición de eventos cardiovasculares adversos asociados a su uso en personas con DM2, en quienes se ha observado que la incidencia de alteraciones cardiovasculares con Bromocriptina adjunta en la terapia farmacológica para DM2 no supera a la incidencia sin Bromocriptina [84], incluso el uso de Bromocriptina se asoció a una reducción de riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores en pacientes con DM2 [84], aunque se debe dilucidar el mecanismo que explique este efecto.

#### 3.4.2. Oxitocina (OXT)

En estos estudios se pretende evaluar la efectividad y seguridad del uso de dosis en spray intranasal de OXT como tratamiento para la obesidad tanto en adultos [85], como en niños y adolescentes [86]. La OXT es una hormona peptídica de 9 aminoácidos liberada

en el hipotálamo por neuronas magnocelulares del núcleo supraóptico y PVH, y por neuronas parvocelulares del PVH [87, 88]. En este contexto, las neuronas magnocelulares se proyectan a la neurohipófisis para la liberación de OXT al torrente sanguíneo, mientras que las proyecciones parvocelulares atraviesan el cerebro hasta el complejo vagal del tronco encefálico para el control autonómico de la alimentación [86, 88]. Por otro lado, la evidencia en animales donde se les induce obesidad por la dieta se evidencia una señalización de OXT defectuosa, tal como en ratas genéticamente obesas, humanos con obesidad y/o DM2 [89]. La inyección intracerebroventricular de OXT en ratas evidenció una reducción en la ingesta de comida que se revirtió con un antagonista de OXT [87]. Además, existe evidencia que la administración de OXT mejora la sensibilidad y secreción de insulina en individuos con DM2 o prediabetes, independiente de su efecto en el peso [85, 86]. También se ha observado de la administración de OXT en el VTA reduce la ingesta de azúcar, sugiriendo que los receptores de OXT tienen un importante rol en la regulación del consumo de carbohidratos [90]. Estudio en humanos han demostrado que la administración de una dosis intranasal de OXT indujo una reducción en la ingesta de comida sin alterar hormonas regulatorias del apetito como leptina, ghrelina o PYY [86], aunque este efecto sería más marcado en personas obesas. Una de sus potenciales ventajas de esta vía de administración sería que a diferencia de la mayoría de los medicamentos para el tratamiento de la obesidad la pérdida de peso sería preservando la masa magra [89]. Además se ha observado que la administración de OXT puede reducir la ganancia de peso aun cuando exista una señalización alterada de leptina [89], favoreciendo su efectividad

### 3.4.3. Mesna

La cisteína es un aminoácido azufrado que posee un grupo tiol en su estructura y es el principal precursor del antioxidante intracelular GSH [91]. Se ha observado una correlación positiva entre altos niveles plasmáticos de cisteína y obesidad, particularmente con un IMC alto y acumulación de tejido adiposo, esta asociación es exclusiva de este aminoácido [91, 92]. En este mismo sentido, un estudio en roedores evi-

denció que un aumento en la ingesta de cisteína se asocia con un incremento en la proporción de tejido adiposo [93](Elshorbagy et al., 2011)but little is known about its nutritional regulation. Dietary methionine restriction in rats decreases hepatic Scd1 mRNA and protein, increases energy expenditure, and decreases fat-pad mass/body-weight% (FM/BW%. Si bien no se ha esclarecido como influye la concentración plasmática de cisteína con la acumulación de tejido adiposo, existe bastante evidencia que sustenta esta correlación [92].

Mesna es una molécula que contiene un grupo sulfhidrilo altamente reactivo, por ello se utiliza asociado a la farmacoterapia para el cáncer para neutralizar metabolitos urotóxicos derivados de agentes alquilantes de platino y oxazafosforinas. Así como también para depletar las reservas intracelulares de GSH y precursores como cisteína y homocisteína, debido a que altas concentraciones intracelulares de GSH se asocian a resistencia a los fármacos antineoplásicos [94]. Existe evidencia que sustenta que la administración conjunta de Mesna con Ifosfamida disminuye las concentraciones intracelulares de GSH, como también las concentraciones plasmáticas de cisteína y homocisteína [94], es por ello que se hace relevante esclarecer la influencia de los niveles de cisteína plasmática en el peso corporal, la efectividad y la seguridad del uso de Mesna para reducir la cisteína plasmática fuera del esquema de tratamiento antineoplásico y así ser una opción viable para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad.

### 3.4.4. Toxina Botulínica Intragástrica (BTXA)

Un estudio aleatorizado con grupo control buscó evaluar la efectividad de la inyección de BTXA en el cuerpo y fundus estomacal comparándola con un tratamiento no quirúrgico de la obesidad (solo intervención dietaria, cambios en el estilo de vida y ejercicio), donde se esperó una mayor pérdida de peso agregando la intervención quirúrgico-farmacológica.

La toxina botulínica corresponde a una molécula producida por la bacteria *Clostridium botulinum*, de la cual se han identificado 8 diferentes isotipos: A, B, C1, C2, D, E, F y G. De estos, los isotipos A, B y C se asocian con botulismo en humanos. Esta neuroto-

xina ejerce su efecto con un bloqueo presináptico de la liberación de acetilcolina en la placa neuromuscular, lo que genera una consecuente disminución de la contractibilidad del músculo liso y estriado. Dado lo anterior se ha utilizado con fines médicos para el tratamiento de trastornos en la contracción muscular, distonías, dolor neuropático y de la motilidad gastrointestinal [95]. En base a lo anterior, la inyección intragástrica de BTXA disminuiría la motilidad estomacal, lo que provocaría un retardo en el vaciamiento gástrico, reducción de la capacidad máxima estomacal y una disminución en la ingesta de comida [95, 96].

Se ha estudiado este procedimiento en ratas obesas obteniendo prometedores resultados, donde en los modelos animales se observó un retraso en el vaciamiento gástrico asociado a una reducción de peso corporal total [97]. En humanos los resultados son controversiales, en solo dos de los estudios analizados se logró una reducción de peso significativa en comparación al grupo control [98]. En otro estudio se obtuvieron resultados prometedores, pero sin grupo control, sin embargo, en el resto de artículos analizados si bien en algunos se observó un retraso del vaciamiento gástrico, aumento de saciedad y la reducción de peso, esto no fue estadísticamente significativo [99]. Cabe señalar que la inyección en el antro y fundus estomacal sería más efectiva que solo administrar en el antro [95], como también que la dosis de 300 UI sería la más efectiva sin efectos adversos [95, 99], aunque dosis de 500 UI aun fueron seguras sin efectos indeseados. Si bien los resultados son dispares, es posible que el refinamiento del procedimiento de inyección intragástrica mejore los resultados obtenidos con esta intervención, considerando variables como sitio de infiltración, número de punciones, dosis del fármaco a usar y frecuencia de administración.

#### 4. Eventos Adversos

Los principales eventos adversos asociados a los fármacos mencionados anteriormente se resumen en la siguiente tabla (3 páginas):

Derivados antetamínicos

Medicamentos anti-obesidad	Presentación	Mecanismo de acción	Dosis	Administración	Reacciones adversas	Recomendaciones, contraindicaciones y precauciones	Monitorización
Fentermina	18,75 mg o 37,5 mg vo	Agente liberador de NE	18,75 a 37,5 mg vo día	Antes del desayuno o 2 horas después del desayuno	Gastrointestinal: Náuseas, vómitos, Constipación y Xerostomía Neurológico: Cefalea, irritabilidad, Tremor, Estimulación del sistema nervioso central e Insomnio Cardiovascular: Hipertensión, Taquicardia, Cardiomiopatía e Isquemia Psiquiátrico: Trastorno psicótico.	No se recomienda el uso concomitante con antidepressivos, embarazo y lactancia. Puede provocar dependencia y adicción. Alto riesgo de hipertensión arterial. En pacientes diabéticos los requerimientos de insulina se pueden ver afectados.	Monitorizar: Signos vitales en pacientes hipertensos e hipoglucemias en pacientes diabéticos, Evite la administración a última hora de la noche debido a la posibilidad de insomnio resultante.
Anfepramona (dietilpropión)	25 mg vo	Agente liberador de NE y DA	25 mg vo 3 veces al día	Tomar 1 hora antes de las comidas y a media noche si se desea para superar el hambre nocturna	Cardiovascular: hipertensión, palpitations, arritmias y miocardiopatía. Dermatológico: erupción, urticaria Gastrointestinal: constipación, náuseas, calambres de estómago, vómitos y xerostomía Neurológico: estimulación del sistema nervioso central, mareos, dolor de cabeza, insomnio, isquemia cerebral y accidente cerebrovascular Oftálmico: visión borrosa y midriasis Hematológico: agranulocitosis y leucopenia	No se recomienda en arteriosclerosis avanzada, uso de antidepressivos durante o dentro de los 14 días de uso, glaucoma, historial de abuso de drogas, hipertiroidismo, hipertensión severa, embarazo y lactancia. Precauciones: uso concomitante con drogas que afecten el sistema nervioso central, uso concomitante con anestésicos generales, fenotiazinas, diabetes (requisió reducidos de insulina), epilepsia (exacerbación), hipertensión, enfermedad cardiovascular sintomática y tolerancia. Alcalinizantes urinarios (acetazolamida, bicarbonato sódico) puede provocar disminución de la eliminación renal del fármaco.	Monitorizar: Signos vitales en pacientes hipertensos e hipoglucemias en pacientes diabéticos. La terapia solo debe continuarse si se produce una pérdida de peso satisfactoria dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento.
Fenproporex	10 mg vo	Agente liberador de NE y DA	10 a 20 mg vo 2 veces al día	Tomar 1 hora antes de las comidas.	Cardiovascular: hipertensión, taquicardia, hipertensión arterial pulmonar Gastrointestinal: vómitos, náuseas, constipación, xerostomía Neurológicos: ansiedad, cefalea, vértigo, insomnio, excitación, hemorragia subaracnoidea Oftálmico: Glaucoma	No se recomienda en embarazo, lactancia en glaucoma, trastornos psiquiátricos, estados de agitación, inestabilidad emocional, abuso de drogas, alcoholismo, hipertensión arterial, arteriosclerosis avanzada, hipertiroidismo, cardiopatía isquémica severa, hipertensión pulmonar. Con IMAOs existe el peligro de la producción de crisis hipertensivas, interfiere el efecto de los medicamentos antihipertensivos.	Monitorizar: Signos vitales en pacientes hipertensos. Administrar antes del desayuno y de la comida, excepcionalmente o si el peso es >100 kg se pueden añadir otros 10 mg antes de la cena.

Abreviaturas: vo: oral, sc: subcutáneo, NE: Norepinefrina, DA: Dopamina, Lab: Laboratorio, mg: miligramos, IMAO: inhibidores de la monoamino oxidasa,

RAM: reacciones adversas a medicamento. DM2: Diabetes mellitus tipo 2. Max: máximo, ER: liberación prolongada.

**Inhibidores de las lipasas gastrointestinales**

Medicamentos anti-obesidad	Presentación	Mecanismo de acción	Dosis	Administración	Reacciones adversas	Recomendaciones, contraindicaciones y precauciones	Monitorización
Orlistat	60 mg o 120 mg vo	Inhibidor de lipasas	60 a 120 mg vo 3 veces al día	Durante o hasta 1 hora después de comidas que contengan grasa	Gastrointestinal: Malestar y/o dolor abdominal, Urgencia de defecación, Secreción del ano, Flatulencia y Esteatorrea Neurrológico: Cefalea Hepático: Insuficiencia hepática Renal: Nefrolitiasis, Nefropatía por oxalato, con insuficiencia renal	No se recomienda en síndrome de malabsorción crónica, colestasis, nefropatía por oxalatos, embarazo y lactancia. Precauciones: Puede ver alterada la absorción de algunos fármacos o/y vitaminas. Endocrino y metabólico: la pérdida de peso puede alterar el control metabólico en pacientes con diabetes. Gastrointestinal: mayor riesgo de eventos gastrointestinales cuando se administra con una dieta alta en grasas. Renal: Se ha informado de un aumento de los niveles de oxalato en orina que conducen a nefrolitiasis y nefropatía por oxalato con insuficiencia renal. Hepático: Rara vez puede provocar insuficiencia hepática.	Monitorizar: Colelitiasis y nefrolitiasis. Omitir la dosis si se salta una comida o no contiene grasa. Separe la dosis de orlistat en al menos 2 horas del suplemento multivitamínico diario o antes de dormir. Administrar levotiroxina con 4 horas de diferencia. Revisar interacciones con anticoagulantes, inmunosupresores y anti-epilépticos.

**Análogos de las incretinas**

Liraglutida	6 mg/ml sc	Análogo GLP-1	Inicial: 0,6 mg sc día durante 1 semana Dosis recomendada: 1,2 mg sc día Tritular de 0,6 mg día semanal hasta llegar a 3 mg sc día.	Administrar en abdomen, muslo o la parte superior del brazo, utilice elementos de protección personal.	Metabólico endocrino: hipoglucemia Gastrointestinal: estreñimiento, disminución del apetito, diarrea, indigestión, Náuseas, vómitos, colestasis y pancreatitis Neurrológico: cefalea Psiquiátrico: suicida, pensamientos suicidas Renal: Insuficiencia renal aguda Otros: angioedema, cáncer.	No se recomienda en hipersensibilidad al producto, antecedentes familiares de carcinoma medular de tiroides, de síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2, pancreatitis, Embarazo y lactancia. Precauciones: Gastroparesia, Falla renal severa puede resultar en vómitos y deshidratación, con historia de pancreatitis o colelitiasis. Ideas suicidas y reacciones en el sitio de inyección.	Monitorizar: Amilasa y lipasa, colelitiasis y coleccistitis, en diabéticos por riesgo de hipoglucemia, no mezclar con insulina, ni administrar en conjunto, incremento de frecuencia cardiaca y deshidratación. Evaluar la pérdida de peso después de 16 semanas. Si no se ha perdido al menos el 4% del peso corporal, suspenda su uso ya que no es probable que el tratamiento continuado sea eficaz.
-------------	------------	---------------	---	--	--	---	---

Abreviaturas: vo: oral, sc: subcutáneo, NE: Norepinefrina, DA: Dopamina, Lab: Laboratorio, mg: miligramos, IMAO: inhibidores de la monoamino oxidasa,

RAM: reacciones adversas a medicamento. DM2: Diabetes mellitus tipo 2. Max: máximo, ER: liberación prolongada.

Medicamentos anti-obesidad	Presentación	Mecanismo de acción	Dosis	Administración	Reacciones adversas	Recomendaciones, contraindicaciones y precauciones	Monitorización
<b>Análogos de las incretinas</b>							
Semaglutida	2 mg/1,5ml o 4 mg/3ml sc	Análogo GLP-1	Inicial: 0,25 mg sc día durante 4 semanas 0,5 mg sc día durante las semanas 5 a 8 Luego 1 mg sc día durante las semanas 9 a 12 Luego 1,7 mg sc día durante las semanas 13 a 16 Dosis mantenimiento recomendada: 2,4 mg sc día	Administrar en abdomen, muslo o la parte superior del brazo, utilice elementos de protección personal. Evaluar tolerancia de RAM gastrointestinales, si no, retrasar escalada por 4 semanas.	Metabólico endocrino: hipoglucemia, carcinoma medular de tiroides Gastrointestinal: Dolor abdominal, constipación o diarrea, náuseas, vómitos, colestitis, colelitiasis, pancreatitis Neurológico: cefalea Cardiovascular: aumento de la frecuencia cardíaca Otro: angioedema y retinopatías en DM2.	No se recomienda con antecedentes familiares de carcinoma medular de tiroides o con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2. Hiper-sensibilidad al medicamento. Precauciones: Gastroparesia, Falla renal severa puede resultar en vómitos y deshidratación, con historia de pancreatitis o colelitiasis, ideas suicidas y reacciones en el sitio de inyección.	Monitorizar: Amilasa y lipasa, colelitiasis y colestitis, en diabéticos por riesgo de hipoglicemia, no mezclar insulina, ni administrar en conjunto, incremento frecuencia cardíaca, deshidratación. Puede aumentar a Max 1 mg una vez a la semana, se necesita un control glucémico adicional después de al menos 4 semanas de la dosis semanal.

**Combinaciones**

Fentermina/Topiramato ER	3,75 mg/23 mg, 7,5 mg/46 mg vo	Agente liberador de NE y DA. Modulación del receptor GABA.	Inicio: 3,75 mg /23 mg vo día por 2 semanas. Dosis recomendada 7,5 mg /46 mg vo día. Dosis escalonada: 11,25 mg /69 mg vo día. Dosis máxima: 15 mg /92 mg vo día.	Puede tomarse con o sin alimentos, tomar por la mañana para evitar un posible insomnio.	Neurológico: Cefalea, parestesia, insomnio Metabólicos: decrece bicarbonato Gastrointestinal: xerostomía, constipación, mareos, náuseas, disgeusia Neurológicos: ansiedad, problemas de concentración y memoria. Psiquiátricos: depresión	No se recomienda en embarazo y lactancia (Topiramato es teratogénico), hipertiroidismo, glaucoma, uso concomitante con IMAO. Taquiarritmias, deterioro cognitivo, convulsiones, ansiedad y ataques de pánicos, nefrolitiasis, acidosis metabólica hiperclorémica, ajuste de dosis por función renal y hepática.	Monitorizar: Signos vitales en pacientes hipertensos e hipoglucemias en pacientes diabéticos, función renal y electrolitos. Sintomatología depresiva o empeoramiento de un cuadro depresivo en dosis máximas. Hipocalemia (especialmente con uso de hidroclorotiazida o furosemda), miopatía aguda o dolor ocular. Dosis de 15 mg /92 mg no deberían ser discontinuadas abruptamente, usar de escalamiento de dosis en al menos 1 semana. (Alto riesgo de convulsiones).
--------------------------	--------------------------------	--	--	---	---	--	---

Abreviaturas: vo: oral, sc: subcutáneo, NE: Norepinefrina, DA: Dopamina, Lab: Laboratorio, mg: miligramos, IMAO: inhibidores de la monoamino oxidasa,

RAM: reacciones adversas a medicamento. DM2: Diabetes mellitus tipo 2. Max: máximo, ER: liberación prolongada.

## 5. Conclusiones

La evidencia científica actual, nos permite establecer que las terapias farmacológicas para el tratamiento de la obesidad, se basan en un efecto central, aunque últimamente se han ido desarrollando alternativas dirigidas a blancos hormonales y sistemas homeostáticos periféricos. Los estándares exigidos por las agencias regulatorias para la aprobación de nuevos fármacos para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad hacen que deban someterse exhaustivamente a ensayos clínicos que garanticen su eficacia y adecuado perfil de seguridad, en particular para el manejo de la obesidad como una enfermedad crónica no transmisible y elevada morbimortalidad a largo plazo. La combinación de Fentermina/Topiramato ER aparece como una interesante alternativa farmacológica al uso masivo de Fentermina como monoterapia en Chile. Sin embargo, aún no ha sido aprobado el registro sanitario de esta combinación en Chile. Por otra parte, la FDA lo muestra como un pilar importante en la farmacoterapia para la obesidad en USA, no disponible Europa. Además, los últimos fármacos aprobados por la FDA (Liraglutida, Semaglutida) se encuentran disponibles en Chile y Europa con registro sanitario para el manejo de la diabetes tipo 2, sin considerar la condición clínica de obesidad. Debido a esto, sería interesante una opción de ampliar las indicaciones terapéuticas de estos medicamentos en base a los antecedentes científicos y consideraciones expuestas en esta revisión. Dentro de los potenciales blancos terapéuticos, Bromocriptina y OXT muestran

resultados preclínicos esperanzadores, tanto por su efectividad, así como por su baja incidencia de efectos adversos. Por ello se hace relevante la realización de estudios clínicos controlados, aleatorizados, multicéntricos (Fase III), que pudieran sustentar su eficacia terapéutica como tratamiento anti-obesidad.

La eficacia de las múltiples alternativas farmacológicas aprobadas por ISPCH, FDA o EMA para el tratamiento de la obesidad se resumen en la tabla inferior.

Finalmente, el esfuerzo para el desarrollo de alternativas farmacoterapéuticas para el abordaje del sobrepeso y obesidad es cada vez mayor, por lo que es esperable que a través de la investigación básica-clínica aparezcan alternativas novedosas hacia nuevas dianas farmacológicas, con buenos resultados de eficacia, adecuado perfil de seguridad, tolerabilidad y adherencia, para reducir la pandemia de la obesidad y sus comorbilidades asociadas.

## 6. Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID-Chile) a través de los Proyectos FONDECYT N° 120-0474 (R.S-Z) y 120-1816 (G.C). Financiamiento parcial ha sido otorgado por el Proyecto DIUV-CI N° 01/2006.

**Tabla 4.** Fármacos para tratamiento de la obesidad ordenados por su eficacia determinada en estudios clínicos.

Medicamento	Pérdida $\geq$ 5 % peso corporal (Promedio)
Semaglutida 2,4 mg	80,6 %
F/T ER 15 mg/92 mg	72 %
F/T ER 7,5 mg/46 mg	68,6 %
N SR/B SR 32 mg/360 mg	58 %
Liraglutida 3,0 mg	56 %
Fentermina 15 mg	46,2 %
120 mg Orlistat, TID	45,1 %

F/T ER: Fentermina/Topiramato de liberación prolongada

N SR/B SR: Naltrexona de liberación sostenida / Bupropión de liberación sostenida

TID: Tres veces al día

## Referencias

- Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care* 2016; 22:s176-185.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, Loria CM, Millen BE, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2985-3023.
- Prospective Studies C, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083-1096.
- Bray GA, Kim KK, Wilding JPH, World Obesity F. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev* 2017; 18:715-723.
- Wanderley EN, Ferreira VA. [Obesity: a plural perspective]. *Cien Saude Colet* 2010; 15:185-194.
- Vio F, Albala C, Kain J. Nutrition transition in Chile revisited: mid-term evaluation of obesity goals for the period 2000-2010. *Public Health Nutr* 2008; 11:405-412.
- Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, Lightwood J, Goldman L. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. *N Engl J Med* 2007; 357:2371-2379.
- Kenny PJ. Common cellular and molecular mechanisms in obesity and drug addiction. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12:638-651.
- EMA. European Medicines Agency: Orphan designation for the treatment of narcolepsy. In; 2015.
- Volkow ND, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell* 2015; 162:712-725.
- Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85:5274-5278.
- Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science* 1997; 276:2048-2050.
- Pfaus JG, Damsma G, Nomikos GG, Wenkstern DG, Blaha CD, Phillips AG, Fibiger HC. Sexual behavior enhances central dopamine transmission in the male rat. *Brain Res* 1990; 530:345-348.
- Bassareo V, Di Chiara G. Differential influence of associative and nonassociative learning mechanisms on the responsiveness of prefrontal and accumbal dopamine transmission to food stimuli in rats fed ad libitum. *J Neurosci* 1997; 17:851-861.
- Gosnell BA, Levine AS. Reward systems and food intake: role of opioids. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33 Suppl 2:S54-58.
- Gysling K, Wang RY. Morphine-induced activation of A10 dopamine neurons in the rat. *Brain Res* 1983; 277:119-127.
- Castro DC, Berridge KC. Opioid hedonic hotspot in nucleus accumbens shell: mu, delta, and kappa maps for enhancement of sweetness "liking" and "wanting". *J Neurosci* 2014; 34:4239-4250.
- Castro DC, Oswell CS, Zhang ET, Pedersen CE, Pian-tadosi SC, Rossi MA, Hunker AC, Guglin A, Moron JA, Zweifel LS, Stuber GD, Bruchas MR. An endogenous opioid circuit determines state-dependent reward consumption. *Nature* 2021; 598:646-651.
- Zheng H, Patterson LM, Berthoud HR. Orexin signaling in the ventral tegmental area is required for high-fat appetite induced by opioid stimulation of the nucleus accumbens. *J Neurosci* 2007; 27:11075-11082.
- Fordahl SC, Jones SR. High-Fat-Diet-Induced Deficits in Dopamine Terminal Function Are Reversed by Restoring Insulin Signaling. *ACS Chem Neurosci* 2017; 8:290-299.
- Skibicka KP, Hansson C, Alvarez-Crespo M, Friberg PA, Dickson SL. Ghrelin directly targets the ventral tegmental area to increase food motivation. *Neuroscience* 2011; 180:129-137.
- Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, Gillard J, O'Rahilly S, Fletcher PC. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science* 2007; 317:1355.
- Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB, Thurmon JJ, Marinelli M, DiLeone RJ. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron* 2006; 51:801-810.
- Bruijnzeel AW, Corrie LW, Rogers JA, Yamada H. Effects of insulin and leptin in the ventral tegmental area and arcuate hypothalamic nucleus on food intake and brain reward function in female rats. *Behav Brain Res* 2011; 219:254-264.
- Rolls ET. Brain mechanisms underlying flavour and appetite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361:1123-1136.
- Hanotin C, Thomas F, Jones SP, Leutenegger E, Drouin P. A comparison of sibutramine and dexfenfluramine in the treatment of obesity. *Obes Res* 1998; 6:285-291.
- Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337:581-588.
- Zogenix. Highlights of prescribing information: Fintepla. In; 2020.
- Adan RA, Vanderschuren LJ, la Fleur SE. Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29:208-217.
- Cignarella A, Busetto L, Vettor R. Pharmacotherapy of obesity: An update. *Pharmacol Res* 2021; 169:105649.
- Gadde KM, Pritham Raj Y. Pharmacotherapy of Obesity: Clinical Trials to Clinical Practice. *Curr Diab Rep* 2017; 17:34.
- Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S, Group RI-ES. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365:1389-1397.
- Kirkham TC, Tucci SA. Endocannabinoids in appetite control and the treatment of obesity. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006; 5:272-292.
- EMA. Public statement on Zimulti (rimonabant). In; 2009.
- EMA. Public statement on Acomplia (rimonabant). In; 2009.
- ISPCH. Instituto de Salud Pública de Chile: Ficha Producto Acomplia 20 mg. . In; 2010.
- James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Shepherd GM, Rode RA, Renz CL, Investigators S. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in

- overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010; 363:905-917.
38. Scheen AJ. Sibutramine on cardiovascular outcome. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 2:S114-119.
  39. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA Recommends Against the Continued Use of Meridia (sibutramine). In; 2018.
  40. MINSAL. Ministerio de Salud de Chile: Resolución exenta N° 2993. Suspensión de importación, exportación, venta, comercialización, elaboración y distribución de productos farmacéuticos que contengan el principio activo sibutramina. In; 2010.
  41. Bays HE. Lorcaserin and adiposopathy: 5-HT<sub>2c</sub> agonism as a treatment for 'sick fat' and metabolic disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7:1429-1445.
  42. Saunders KH, Umashanker D, Igel LI, Kumar RB, Aronne LJ. Obesity Pharmacotherapy. *Med Clin North Am* 2018; 102:135-148.
  43. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, Raether B, Anderson CM, Shanahan WR. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20:1426-1436.
  44. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, Bays H, Shanahan WR, Behavioral M, Lorcaserin for O, Obesity Management Study G. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010; 363:245-256.
  45. Sachdev M, Miller WC, Ryan T, Jollis JG. Effect of fenfluramine-derivative diet pills on cardiac valves: a meta-analysis of observational studies. *Am Heart J* 2002; 144:1065-1073.
  46. Benaiges D, Pedro-Botet J, Flores-Le Roux JA, Climent E, Goday A. Past, present and future of pharmacotherapy for obesity. *Clin Investig Arterioscler* 2017; 29:256-264.
  47. Saunders KH, Shukla AP, Igel LI, Kumar RB, Aronne LJ. Pharmacotherapy for Obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016; 45:521-538.
  48. Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, Inzucchi SE, Kuder J, Im K, Fanola CL, Qamar A, Brown C, Budaj A, Garcia-Castillo A, Gupta M, et al. Cardiovascular Safety of Lorcaserin in Overweight or Obese Patients. *N Engl J Med* 2018; 379:1107-1117.
  49. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, Ryan DH, Still CD, Endocrine S. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:342-362.
  50. Aronne LJ, Wadden TA, Peterson C, Winslow D, Odeh S, Gadde KM. Evaluation of phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21:2163-2171.
  51. Goldstein DJ, Potvin JH. Long-term weight loss: the effect of pharmacologic agents. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:647-657; discussion 658-649.
  52. Cercato C, Roizenblatt VA, Leanca CC, Segal A, Lopes Filho AP, Mancini MC, Halpern A. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33:857-865.
  53. Garcia Ramirez AV, Filho DR, Zotarelli Filho IJ. Meta-analysis and Approach of the Real Impact of Anorexic Drugs in the Obesity in Humans: The Last Five Years of the Randomized Studies. *Curr Diabetes Rev* 2020; 16:750-758.
  54. PubChem. Compound summary Fenproporex. In.
  55. Kang NH, Lee WK, Yi BR, Park MA, Lee HR, Park SK, Hwang KA, Park HK, Choi KC. Modulation of lipid metabolism by mixtures of protamine and chitoooligosaccharide through pancreatic lipase inhibitory activity in a rat model. *Lab Anim Res* 2012; 28:31-38.
  56. Chen H, Li J, Yao R, Yan S, Wang Q. Mechanism of lipid metabolism regulation by soluble dietary fibre from micronized and non-micronized powders of lotus root nodes as revealed by their adsorption and activity inhibition of pancreatic lipase. *Food Chem* 2020; 305:125435.
  57. Takahara S, Ferdaoussi M, Sronic N, Maayah ZH, Soni S, Migglautsch AK, Breinbauer R, Kershaw EE, Dyck JRB. Inhibition of ATGL in adipose tissue ameliorates isoproterenol-induced cardiac remodeling by reducing adipose tissue inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2021; 320:H432-H446.
  58. Borgstrom B. Mode of action of tetrahydrolipstatin: a derivative of the naturally occurring lipase inhibitor lipstatin. *Biochim Biophys Acta* 1988; 962:308-316.
  59. Hadvary P, Sidler W, Meister W, Vetter W, Wolfer H. The lipase inhibitor tetrahydrolipstatin binds covalently to the putative active site serine of pancreatic lipase. *J Biol Chem* 1991; 266:2021-2027.
  60. Zhi J, Melia AT, Eggers H, Joly R, Patel IH. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:1103-1108.
  61. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy* 2000; 20:270-279.
  62. Purohit VC, Richardson RD, Smith JW, Romo D. Practical, catalytic, asymmetric synthesis of beta-lactones via a sequential ketene dimerization/hydrogenation process: inhibitors of the thioesterase domain of fatty acid synthase. *J Org Chem* 2006; 71:4549-4558.
  63. Zavoral JH. Treatment with orlistat reduces cardiovascular risk in obese patients. *J Hypertens* 1998; 16:2013-2017.
  64. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, Heimbürger DC, Lucas CP, Robbins DC, Chung J, Heymsfield SB. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281:235-242.
  65. Weir MA, Beyea MM, Gomes T, Juurlink DN, Mamdani M, Blake PG, Wald R, Garg AX. Orlistat and acute kidney injury: an analysis of 953 patients. *Arch Intern Med* 2011; 171:703-704.
  66. Karamadokis L, Shivashankar GH, Ludeman L, Williams AJ. An unusual complication of treatment with orlistat. *Clin Nephrol* 2009; 71:430-432.
  67. Khara R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, Loomba R, Camilleri M, Singh S. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016; 315:2424-2434.
  68. FDA. Medication Guide: Topamax. . In; 2014.
  69. Vivus. Highlights of prescribing information. *Qsymia*. In; 2020.
  70. EMA. European Medicines Agency: Assessment Report Qsiva. In; 2013.
  71. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin

- B, Schwiers ML, Day WW. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377:1341-1352.
72. Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, Schwiers M, Day WW, Bowden CH. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:297-308.
73. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiers ML, Najarian T, Tam PY, Troupin B, Day WW. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20:330-342.
74. Bahler L, Verberne HJ, Brakema E, Tepaske R, Booij J, Hoekstra JB, Holleman F. Bromocriptine and insulin sensitivity in lean and obese subjects. *Endocr Connect* 2016; 5:44-52.
75. Framnes-DeBoer SN, Bakke E, Yalamanchili S, Peterson H, Sandoval DA, Seeley RJ, Arble DM. Bromocriptine improves glucose tolerance independent of circadian timing, prolactin, or the melanocortin-4 receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020; 318:E62-E71.
76. Pijl H, Ohashi S, Matsuda M, Miyazaki Y, Mahankali A, Kumar V, Pipek R, Iozzo P, Lancaster JL, Cincotta AH, DeFronzo RA. Bromocriptine: a novel approach to the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:1154-1161.
77. Borcherding DC, Hugo ER, Idelman G, De Silva A, Richtand NW, Loftus J, Ben-Jonathan N. Dopamine receptors in human adipocytes: expression and functions. *PLoS One* 2011; 6:e25537.
78. Rubi B, Ljubicic S, Pournourmohammadi S, Carobbio S, Armanet M, Bartley C, Maechler P. Dopamine D2-like receptors are expressed in pancreatic beta cells and mediate inhibition of insulin secretion. *J Biol Chem* 2005; 280:36824-36832.
79. Auriemma RS, De Alcubierre D, Pirchio R, Pivonello R, Colao A. Glucose Abnormalities Associated to Prolactin Secreting Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:327.
80. Ballon JS, Pajvani U, Freyberg Z, Leibel RL, Lieberman JA. Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25:593-600.
81. Auriemma RS, De Alcubierre D, Pirchio R, Pivonello R, Colao A. The effects of hyperprolactinemia and its control on metabolic diseases. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2018; 13:99-106.
82. Oshige T, Nakamura Y, Sasaki Y, Kawano S, Ohki T, Tsuruta M, Tokubuchi I, Nakayama H, Yamada K, Ashida K, Tajiri Y, Nomura M. Bromocriptine as a Potential Glucose-lowering Agent for the Treatment of Prolactinoma with Type 2 Diabetes. *Intern Med* 2019; 58:3125-3128.
83. Farino ZJ, Morgenstern TJ, Maffei A, Quick M, De Solis AJ, Wiriyasermkul P, Freyberg RJ, Aslanoglou D, Sorisio D, Inbar BP, Free RB, Donthamsetti P, et al. New roles for dopamine D2 and D3 receptors in pancreatic beta cell insulin secretion. *Mol Psychiatry* 2020; 25:2070-2085.
84. Scranton RE, Gaziano JM, Rutty D, Ezrokhi M, Cincotta A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess safety and tolerability during treatment of type 2 diabetes with usual diabetes therapy and either Cycloset or placebo. *BMC Endocr Disord* 2007; 7:3.
85. Lawson EA. The effects of oxytocin on eating behaviour and metabolism in humans. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13:700-709.
86. Lawson EA, Marengi DA, DeSanti RL, Holmes TM, Schoenfeld DA, Tolley CJ. Oxytocin reduces caloric intake in men. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23:950-956.
87. Morton GJ, Thatcher BS, Reidelberger RD, Ogimoto K, Wolden-Hanson T, Baskin DG, Schwartz MW, Blevins JE. Peripheral oxytocin suppresses food intake and causes weight loss in diet-induced obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302:E134-144.
88. Sabatier N, Leng G, Menzies J. Oxytocin, feeding, and satiety. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4:35.
89. Blevins JE, Thompson BW, Anekonda VT, Ho JM, Graham JL, Roberts ZS, Hwang BH, Ogimoto K, Wolden-Hanson T, Nelson J, Kaiyala KJ, Havel PJ, et al. Chronic CNS oxytocin signaling preferentially induces fat loss in high-fat diet-fed rats by enhancing satiety responses and increasing lipid utilization. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016; 310:R640-658.
90. Mullis K, Kay K, Williams DL. Oxytocin action in the ventral tegmental area affects sucrose intake. *Brain Res* 2013; 1513:85-91.
91. Elshorbagy AK, Smith AD, Kozich V, Refsum H. Cysteine and obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20:473-481.
92. Carter RN, Morton NM. Cysteine and hydrogen sulphide in the regulation of metabolism: insights from genetics and pharmacology. *J Pathol* 2016; 238:321-332.
93. Elshorbagy AK, Valdivia-Garcia M, Mattocks DA, Plummer JD, Smith AD, Drevon CA, Refsum H, Perrone CE. Cysteine supplementation reverses methionine restriction effects on rat adiposity: significance of stearyl-coenzyme A desaturase. *J Lipid Res* 2011; 52:104-112.
94. Pendyala L, Creaven PJ, Schwartz G, Meropol NJ, Bolanowska-Higdon W, Zdanowicz J, Murphy M, Perez R. Intravenous ifosfamide/mesna is associated with depletion of plasma thiols without depletion of leukocyte glutathione. *Clin Cancer Res* 2000; 6:1314-1321.
95. Espinet-Coll E, Nebreda-Duran J, Gomez-Valero JA, Munoz-Navas M, Pujol-Gebelli J, Vila-Lolo C, Martinez-Gomez A, Juan-Creix-Comamala A. Current endoscopic techniques in the treatment of obesity. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104:72-87.
96. Elshakh H, El-Ejji K, Taheri S. The Role of Endoscopic Intra-Gastric Botulinum Toxin-A for Obesity Treatment. *Obes Surg* 2017; 27:2471-2478.
97. Coskun H, Duran Y, Dilege E, Mihmanli M, Seymen H, Demirkol MO. Effect on gastric emptying and weight reduction of botulinum toxin-A injection into the gastric antral layer: an experimental study in the obese rat model. *Obes Surg* 2005; 15:1137-1143.
98. Kaya B, Esen Bulut N, Fersahoglu M. Is Intra-gastric Botulinum Toxin A Injection Effective in Obesity Treatment? *Surg Res Pract* 2020; 2020:2419491.
99. Topazian M, Camilleri M, De La Mora-Levy J, Enders FB, Foxx-Orenstein AE, Levy MJ, Nehra V, Talley NJ. Endoscopic ultrasound-guided gastric botulinum toxin injections in obese subjects: a pilot study. *Obes Surg* 2008; 18:401-407.

## ‘Aceite de castor’ (Paretrias-2)

por **Francisco Sala**

Comenzamos el año 2021 dedicando este espacio a refranes con regusto farmacoterapéutico y prometiendo seguir esa estela más adelante. Lo hacemos ahora, a final del año, tomando como guía una de las fuentes más usadas por los principales compiladores (1, 2).

Se trata del *‘Prontuario Médico-Práctico’* del Dr. Manuel Casal (3) publicado en 1828, donde se recogen 1000 máximas y axiomas, agrupadas en centurias, con la intención declarada por el autor de *“enseñar al rudo, recordar al sabio, ocupar al ocioso, y divertir al triste”*. Con la número 68 de la primera centuria acaso se cumplan todos esos objetivos; es la que dice:

*“Si en el cólico das opiados, pon el castor asociado.”*

Ante un dolor cólico, sea éste intestinal, biliar o renal, es idea sensata la prescripción de *opiados*, es decir compuestos en los que aparece el opio y, por lo tanto, con presencia de morfina u otros opioides. Estos fármacos actuarán no sólo como analgésicos potentes sino también como eficaces relajantes del músculo liso contraído. Pero la máxima recomienda también asociarlos con el *castor*, ingrediente que se ha identificado como *‘aceite de castor’* o aceite de ricino, usado éste como laxante (4).

La asociación de estos dos compuestos resultaría interesante por varios motivos: porque uno de los efectos adversos más frecuentes, y molestos, de los opioides es el estreñimiento, de modo que su prescripción junto a un estimulante del peristaltismo intestinal parece razonable; además, es una interacción que ilustra muy bien el concepto

de antagonismo de tipo fisiológico, en el que dos sustancias (opioides/triglicéridos del ácido ricinoleico) cancelan sus efectos (astringente/laxante) actuando en sistemas distintos (receptores opioides/producción de PGE2 y desestabilización de la bicapa lipídica). Hasta aquí parece que vamos bien, pero...

Algo no acaba de encajar. Considerar el aceite de ricino como un simple laxante es quizás menoscabar sus efectos, porque estos son tan enérgicos que más cabe calificarlo como purgante. En la actualidad nadie prescribiría aceite de ricino junto a opioides, está claro (2). Entonces, ¿acaso la farmacoterapéutica era tan tosca en el siglo XIX?, ¿quizás el autor se tomó alguna “licencia poética” inexplicable hoy en día?

El Dr. J. A. Picó Monllor, profesor de Farmacognosia de la UMH, me comenta que el aceite de ricino se introdujo en la práctica terapéutica a finales del siglo XVIII, pero que su presencia en las Farmacopeas de la época (5) es más bien escasa, y siempre se incluye protagonizando la prescripción gracias a su contundente acción purgante, nunca asociándose a los *opiados*. Por el contrario, el ingrediente *castóreo*, *castoreo*, *castorio*, en ocasiones simplemente *castor*, forma parte de numerosas y diversas recetas... y muchas de ellas, como aludía Casal, precisamente junto al opio (en los denominados anodinos, es decir analgésicos, utilizados para tratar los

Comenzamos el año 2021 dedicando este espacio a refranes con regusto farmacoterapéutico y prometiendo seguir esa estela más adelante.

cólicos). Así que parece más que razonable que el *castor* de la máxima se refiera al *castóreo*.

¿Y qué es el castóreo? El diccionario actual de la RAE lo define con precisión: “Sustancia crasa, untuosa, de color castaño, aspecto resinoso y olor fuerte y desagradable, segregada por dos glándulas abdominales que tiene el castor. Es medicamento antiespasmódico”. Es precisamente esta acción antiespasmódica la que justificaba su presencia en tantas recetas de los siglos XVIII y XIX, generalmente como tratamiento de enfermedades nerviosas como la histeria o la epilepsia, pero también como complemento del opio en el tratamiento de los cólicos. Lo que seguimos sin saber es cuáles pueden ser los principios activos que explicarían dicha acción. Como cabía esperar, el castóreo ha desaparecido del arsenal terapéutico actual, aunque sigue teniendo cierto uso en perfumería y como aditivo alimentario.

Pero entonces, y teniendo más claro que Casal escribió *castor* cuando quiso decir castor (o castóreo, el caso es que no se confundió), ¿por qué se ha interpretado como ricino (aceite de ricino) en las glosas de esta máxima?

Rastreando el tema, nos damos cuenta de que *aceite de castor* es una deficiente traducción del término inglés *castor oil*, introducido en el siglo XVIII para designar al aceite de ricino, y cuya etimología, según el diccionario Merriam-Webster, proviene de su uso antiguo como sustituto del castóreo: ahí está el parentesco... en el idioma inglés. Por cierto, que este ejemplo de falso cognado, falso amigo, o de traducción perezosa, existe también por lo menos en francés, italiano y en portugués. El caso en español es tan notable que la RAE nos revela que las palabras más frecuentemente relacionadas con ‘*castor*’ son ‘*sombrero*’ (la piel del castor se usa en su confección), ... y ‘*aceite*’, sin que estos simpáticos y laboriosos animalillos tengan nada que ver con el aceite de ricino o sus múltiples usos, incluida su actividad purgante, salvo la mencionada “falsa amistad”. Así que, al final, nos damos cuenta de que se ha tratado de un caso curioso de malentendido, ya que no es que se diga (o entienda) ‘*castor*’ cuando debería decirse ‘*ricino*’, sino que se ha hecho exactamente al revés, la confusión ha funcionado en sentido contrario.

Para finalizar, comentemos otra máxima recogida por Casal:

“¿Qué específico para la gota es cierto?  
El que aún no está descubierto”.

Es cierto que todavía quedaba más de un siglo para el descubrimiento, un tanto por serendipia, del alopurinol como potencial remedio de esta enfermedad (otro de los méritos por los que Gertrude Elion recibió el Premio Nobel en 1988). Sin embargo, las propiedades antigotasas del crocus de otoño (*Colchicum autumnale*, fuente del alcaloide colchicina), ya se conocían desde milenios atrás, si bien el conjunto de sus efectos dejaba que desear. De hecho, la colchicina tiene un índice terapéutico estrecho, siendo la diarrea uno de sus efectos adversos más conspicuos, hasta el punto de que a veces lo apremiante de la misma exige a sus usuarios un rápido y eficaz acceso al cuarto de baño; ello ha generado el adagio con que despedimos esta entrega:

“Paciente con colchicina, antes corre que camina”.

Francisco Sala  
Instituto de Neurociencias.  
Universidad Miguel Hernández – C.S.I.C.  
fsala@umh.es

## Referencias

1. Jaime Gómez, J. de, Jaime Lorén, J.M. de. *Paremiología médica española*. Valencia, 2001.
2. Baños, J.E., Guardiola, E. *Dolor y refranes. Una introducción a la paremiología algesiología*. Editorial Noesis, 2001.
3. Casal, Manuel. *Prontuario Médico-Práctico*. Madrid, 1828. Usando estas claves y el término ‘Google Books’ en cualquier explorador de internet, se puede acceder fácilmente a una versión digitalizada del facsímil, con acceso libre.
4. El ricino es una planta originaria de África, aquí también llamada “palmera de cristo” e “higuera del infierno”, de cuyas semillas (muy venenosas) se extrae el mencionado aceite (inocuo) con propiedades purgantes.
5. Si se busca en el recurso apuntado en (3) con el término ‘Farmacopea’, se encontrarán diversos textos del siglo XIX.

# Nuevas normas para los autores (actualizados a marzo de 2021)

## 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). Actualización 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 epígrafes y subtítulos que faciliten su lectura.
- **Bibliografía:** Se citará en el texto mediante el primer apellido y año de publicación (en paréntesis); por ejemplo, (Alonso et al., 1961). En la relación bibliográfica, que se ubicará al final del texto principal, las referencias aparecerán, por orden alfabético. Las citas bibliográficas deben seleccionarse escrupulosamente sin que la necesaria limitación (por razones de espacio) merme la calidad y el rigor científico de los trabajos.
- **Las referencias de artículos y revistas seguirán el estilo Vancouver e incluirán:** apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, publicación (con abreviaturas), año, volumen, primera y última página. Ejemplo:

Baron, EJ, Gates, JW. Primary plate identification of group A beta-hemolytic streptococci utilizing a two-disk technique. J. Clin Microbiol, 1979; 10: 80-84.

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

Sabath, LD, Masten, JM. Análisis de los agentes antimicrobianos. En: Lennett, E. H, Spaulding, EH, Truant J. (ed.): Manual de Microbiología Clínica. Salvat, Barcelona, 1981, pp. 437-440.

- **Frases para entresacar:** En otra hoja aparte se reseñarán cinco frases entresacadas del texto, que resalten los aspectos más relevantes del mismo.
- **Iconografía:** Las tablas, figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas, fotografías, etc., deben numerarse con números ordinales, utilizando, tanto en el texto como en su título, la palabra completa "sin abreviaturas" (V.G.: tabla 1, figura 3). Las tablas, en formato Word, llevarán su título (a continuación del número correspondiente) en su parte superior. Las figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas y fotografías portarán su título, a continuación del número correspondiente en su parte inferior. Cada uno de estos materiales iconográficos se remitirá en formato digital (jpeg, tiff, eps), separados del artículo, en un archivo de imagen con una resolución de 300 ppp (puntos por pulgadas).
- **Nota importante:** no pegar las imágenes en un documento de Word, puesto que reduce notablemente su calidad. Enviar siempre en los formatos anteriormente especificados.

#### Remisión de las colaboraciones

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

#### **Redacción**

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

# Hazte Socio de la SEF

## SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

### SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

#### DATOS PERSONALES

NOMBRE	
DOMICILIO	
LICENCIATURA/GRADO:	AÑO DOCTORADO:
POBLACIÓN	CÓDIGO POSTAL
TELÉFONO	CORREO-E
FIRMA	FECHA NACIMIENTO

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

#### BANCO O CAJA DE AHORROS

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

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

NOMBRE	FIRMADO
FECHA	

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

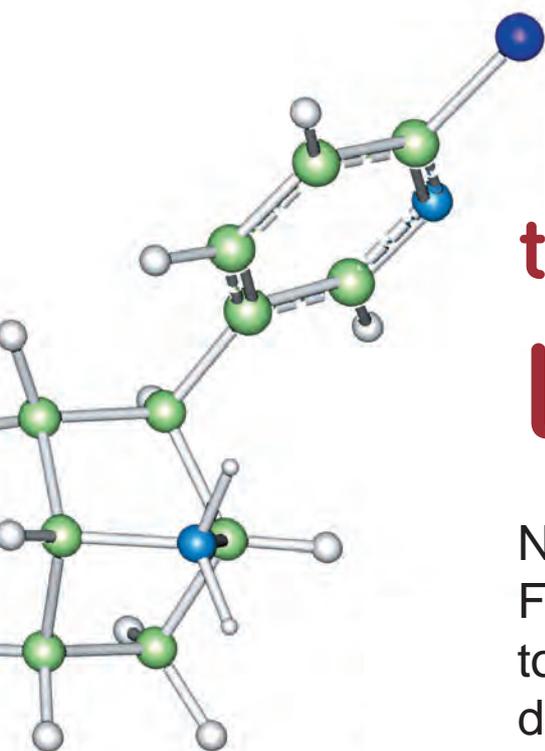
- Enviar al Secretario solicitud por escrito acompañada de un breve "curriculum vitae" o certificado acreditativo y avalada por dos Numerarios y/o de Honor. En caso de no contar con los mencionados avales, nosotros mismos te avalamos.
- Ser aceptado por la Junta Directiva.

Cuotas anuales: Socio 40 euros. Socio joven (hasta 35 años) 20 euros

Remitir a: [socesfar@socesfar.es](mailto:socesfar@socesfar.es)

PROTECCIÓN DE DATOS: Le informamos que sus datos están incorporados en bases de datos titularidad de la Sociedad Española de Farmacología. Asimismo, puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión y oposición, así como limitación del tratamiento, portabilidad o a no ser objeto de decisiones automatizadas, dirigiéndose por correo postal a nuestra sede social de la Sociedad Española de Farmacología, en la Facultad de Medicina, UCM, Pza. Ramón y Cajal, s/n, 28040 de Madrid, junto con su fotocopia del DNI o enviando un correo a la siguiente dirección [derechosdatos@socesfar.es](mailto:derechosdatos@socesfar.es).

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



## +25 años trabajando para mejorar la calidad de vida

Nuestras Unidades de Ensayos Clínicos Fases I a IV han realizado más de doscientos cincuenta estudios de bioequivalencia y de nuevos medicamentos

[www.ifth.es](http://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](mailto:info@ifth.es)

**FTH**

**25**



**TEÓFILO HERNANDO**