

actualidad en
farmacología
y terapéutica

aft

VOL.20 Nº1
REVISTA
TRIMESTRAL

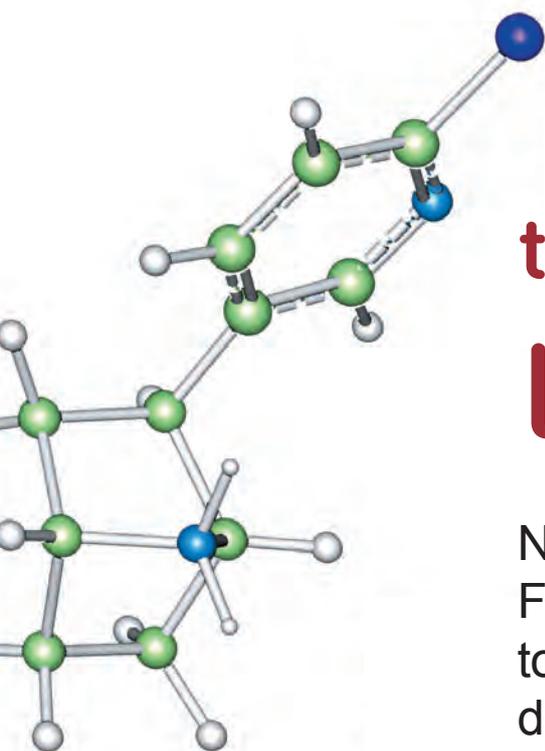
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

**Iniciativas en la investigación y desarrollo de
nuevos fármacos para enfermedades desatendidas**



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

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

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

FTH

25



TEÓFILO HERNANDO



actualidad en farmacología y terapéutica

CONSEJO DE REDACCIÓN DIRECTOR

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

REDACTOR JEFE

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

VOCALES

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

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

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

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

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

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

DISEÑO Y PUBLICIDAD

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

SECRETARÍA

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

DIFUSIÓN

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



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

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



FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

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

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 y en la web de la Sociedad Española de Farmacología (SEF) www.socesfar.com.

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

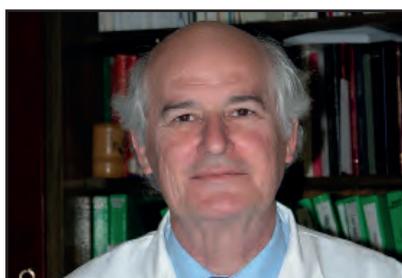
AFT es una revista independiente y abierta a todas las opiniones, pero no se identifica necesariamente con todas las opiniones publicadas. ISSN: 1698-4277

actualidad en farmacología y terapéutica

aft

VOL.20 Nº1
REVISTA
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA



7

Fe de erratas

LB Teixeira y WC Santos. Molnupiravir and paxlovid-how much is genomic and protein destabl harmful to SARS-COV-2 survival and resistance? AFT, 2021; 19: 225-229.

En este artículo hay una errata en las fórmulas de molnupiravir y paxlovid. La formulas correctas son las

FIGURE 1



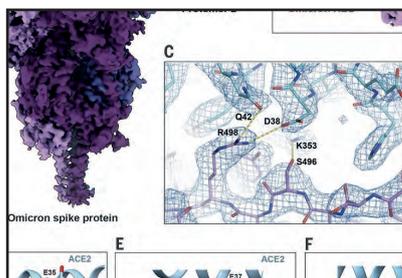
FIGURE 2



10

PrimePG
Princesa Multidisciplinary Initiative for
the Implementation of Pharmacogenetics

15



25



46

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

70

46. Iniciativas en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos para enfermedades desatendidas





Vol 20 Nº1

Índice

Marzo 2022

7. EDITORIAL DEL DIRECTOR

Veinte Años de AFT

10. FE DE ERRATAS

LB Teixeira y WC Santos. Molnupiravir and paxlovid-How much is genomic and protein destabilization harmful to SARS-COV-2 survival and resistance? AFT, 2021; 19: 235-239.

11. EDITORIAL INVITADO

11. A propósito de la reciente aprobación de tezepelumab para el tratamiento del asma severa

15. Implementación de la farmacogenética para la atención a los pacientes en el Hospital Universitario de La Princesa: PRIME-PGx2

20. ¿Se avecina una nueva era en fármacos antihipertensivos? Los antagonistas de endotelina en hipertensión arterial

25. Omicron variant from SARS-COV-2 and the obligation to anticipate new scenarios for COVID-19 disease

30. REVISIONES EN FARMACOTERAPIA

30. Nuevos efectos y aplicaciones para betabloqueantes en enfermedades hepáticas

39. Fármacos beta-bloqueantes: ¿unos clásicos con mucho futuro?

46. Iniciativas en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos para enfermedades desatendidas

61. ENSAYOS CLÍNICOS COMENTADOS

Apendicitis: ¿antibióticos o cirugía?

65. NOVEDADES TERAPÉUTICAS

Nueva indicación terapéutica de sacubitrilo/valsartan para pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada

67. CULTURA Y FÁRMACOS

67. Eutimología

69. 'Ignorancia y disculpas'

70. HAZTE SOCIO DE LA SEF

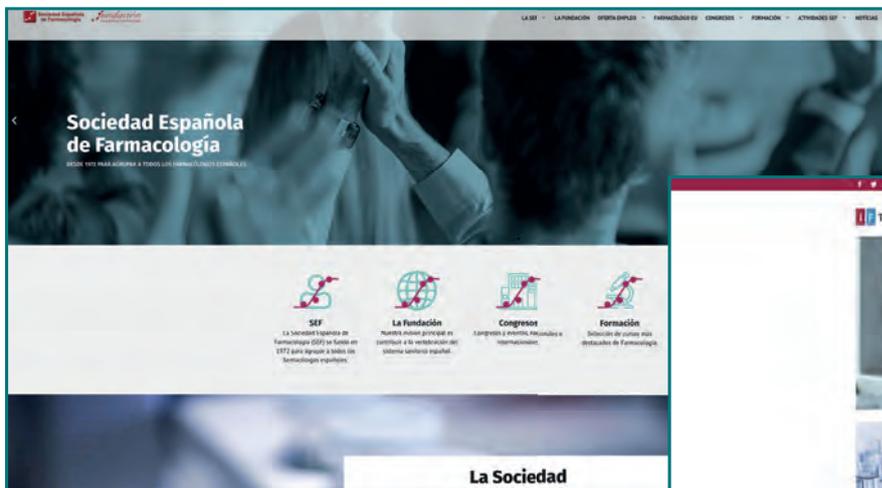
71. NORMAS PARA LOS AUTORES

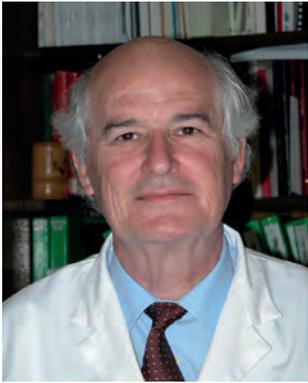
Descárguese en formato electrónico la revista



actualidad en farmacología y terapéutica

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





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

La revista AFT nació en 2003 para ser el órgano portavoz de la SEF.

Veinte Años de AFT

La revista “Actualidad en Farmacología y Terapéutica” (AFT) nació en 2003; desde sus inicios, AFT se erigió en órgano portavoz de la Sociedad Española de Farmacología (SEF). Por entonces, presidía la SEF el profesor Felipe Sánchez de la Cuesta. En el Congreso de Toledo, magníficamente organizado por el profesor Francisco Zaragoza y sus colaboradores de la Universidad de Alcalá de Henares, ya hablábamos de la conveniencia y necesidad de crear AFT. Con el impulso de Felipe y el apoyo de la Fundación Teófilo Hernando (FTH) vió la luz el primer número de AFT, hace ahora 20 años.

Desde entonces, la revista se ha gestionado y editado por la FTH, que además costea el 50% de los gastos que genera su maquetación y distribución, más importantes en los primeros años de su edición en papel; el otro 50% lo costea la Fundación Española de Farmacología (FEF).

En su editorial como presidente de la SEF, el profesor Sánchez de la Cuesta formulaba los objetivos de AFT con las siguientes palabras: <<La revista surge con un doble cometido. En primer lugar como órgano de difusión de las actividades de la SEF para mantener una fluida relación con sus asociados y en segundo lugar (que no por eso menos importante) conectar la SEF con los médicos de Atención Primaria en todos aquellos aspectos relacionados con la utilización de medicamentos y que puedan afectar a su ejercicio profesional>>.

En el editorial que redacté en mi calidad de director de AFT, resaltaba también la necesidad de llegar al médico en los siguientes términos: <<Desde la época de estudiante en la facultad y a lo largo de su vida profesional, el médico español ha adquirido una formación claramente desequilibrada a favor del diagnóstico de la enfermedad. Reconociendo la

importancia de esta parcela del saber médico, es preciso tener presente también que el fin último de la consulta médica es la restitución de la salud al hombre enfermo, y esto se consigue en la mayoría de los casos con la prescripción de fármacos. De ahí la importancia que para el médico reviste la actualización de sus conocimientos farmacoterápicos>>. Resulta curiosa la coincidencia de este comentario con la idea que tenía el profesor Teófilo Hernando, el adelantado de la farmacología española, sobre la enseñanza de la farmacología durante la carrera de medicina, quien también resaltaba la necesidad de enseñar la farmacología clínica en los últimos cursos, cuando el estudiante ya estaba familiarizado con la patología.

Sorprende cuando menos que la SEF, cuyos miembros investigan más los entornos preclínicos del fármaco, confiese su vocación por acercarse al médico prescriptor, según los dos editoriales arriba mencionados. Sin embargo, cabe recordar aquí los esfuerzos del profesor Sánchez de la Cuesta por acercar la SEF a la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) y por celebrar simposios mixtos en el marco de los Congresos de la SEF, conjuntamente con otras sociedades de distintas especialidades médicas.

AFT recoge y difunde los constantes avances fármaco-terápicos en la frontera del conocimiento.

Otros presidentes también han seguido esa línea de acercamiento a los entornos clínicos. Parece, sin embargo, que el acercamiento definitivo de la SEF y la SEFC solo se produciría cuando clínicos y básicos entiendan la indivisibilidad del proceso de investigación y desarrollo de un fármaco que se quiere convertir en medicamento. Quizás la pandemia COVID-19 sea un palpable ejemplo, que todavía estamos viviendo, de que el ensayo clínico, el laboratorio, el enfermo y las especialidades médicas están llamadas a la colaboración libre de barreras.

Viene a colación esta disquisición si consideramos la necesaria y acertada pluridisciplinariedad, de los autores que han contribuido desde sus respectivos campos, a llenar las miles de páginas de AFT durante esta dos décadas. Los editoriales invitados en AFT de farmacólogos, fisiólogos, bioquímicos, veterinarios, biólogos, químicos y clínicos son paradigmáticos de esas múltiples vertientes del medicamento. Esa es la verdadera riqueza de nuestra revista, cuya pluridisciplinariedad no debe ahuyentar al médico; todo lo contrario, tiene que atraerlo con contenidos que despierten su curiosidad por acercarse a la frontera del conocimiento farmacológico. Al final, el último y el primer objetivo de nuestros esfuerzos investigadores es mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Pero AFT no nació solo para contribuir a la educación médica continuada. Nació también para actualizar los conocimientos farmacoterápicos de todos los miembros de la SEF y también la de todos los profesionales que entienden del medicamento, laboratorios farmacéuticos, Farmaindustria, CRO (del inglés "Contract Research Organisation"), las fundaciones de investigación biomédica, las autoridades sanitarias y si me apuran, también los ciudadanos de a pie. Pero los objetivos de una iniciativa tan noble como la de educar, caso de AFT, están llenos de buenos deseos que se escriben con facilidad en el papel. Veinte años es un buen periodo de tiempo para hacer autocrítica, ver lo que se ha hecho y que más se puede hacer. "Quid ultra faciam?", el lema de mi Universidad Autónoma de Madrid, "¿qué más puedo hacer?", sería aplicable a AFT.

Una dificultad que nos hemos encontrado es la "lucha" por conseguir colaboraciones para

las distintas secciones de AFT. La inmensa mayoría de los artículos publicados en este periodo de han "sacado con fórceps" de los distintos colaboradores, básicos y clínicos. Solo un pequeño número de artículos llegan espontáneamente a la Redacción de AFT. Ello está en contradicción con la frase con la que el profesor Felipe Sánchez de la Cuesta terminaba su editorial de 2003: << *Somos conscientes de que el éxito de esta publicación estará en razón directamente proporcional a la de los asociados y es por ello por lo que necesitamos vuestra ayuda y colaboración en la realización de diversos artículos que pueden ser sucesivamente incorporados en nuevos números. Esperamos igualmente el envío de "Cartas al Director" que, sin duda, serán el mejor acicate y estímulo para el Consejo de Redacción*>>. Estas cartas, abundantes en los primeros números de AFT, se han ido apagando en números sucesivos. Una pena.

Los miembros del Consejo de Redacción actual, renovado al filo de la presidencia de la SEF del profesor Valentín Ceña, ha colaborado y colabora activamente con sus aportaciones propias para cada sección de la revista; y también gestiona nuevos artículos de distintos investigadores, de la SEF, y de otras sociedades. A todos, muchas gracias. Cabe también destacar las colaboraciones de algunos científicos de Latinoamérica, tanto de Chile como de Brasil. Creo que debemos esforzarnos por lograr una mayor presencia de firmas de países de habla española, pues AFT tiene un enorme potencial en esos ambientes hispanoamericanos. El profesor Jorge Fuentealba (Universidad de Concepción, Chile) cataliza y gestiona las colaboraciones de farmacólogos chilenos con entusiasmo y eficacia; es miembro del actual Consejo de Redacción.

Querría puntualizar que AFT es una revista de educación continuada, de actualización de los conocimientos farmacoterápicos publicados en algunas de los más de 350 revistas internacionales de farmacología y terapéutica. Desde hace 1 año hemos comenzado en incluir un resumen en inglés, además del español, en los artículos de farmacoterapia. Quizás podría ser interesante que la revista estuviera indexada en las bases de datos al uso. Pero los miembros de la SEF, que publican su

AFT, que cumple 20 años, quiere contribuir a una mejor prescripción, razonada y razonable, del medicamento para mejorar la salud y calidad de vida del enfermo.

trabajo original en alguna de esas revistas internacionales, y en otras de diversas especialidades, deben comprender que el “retorno” de sus contribuciones a AFT no es el índice de impacto sino la satisfacción de que, con su esfuerzo, están ayudando a mantener viva la llama de los rápidos avances farmacoterápicos; saber, que están ejerciendo, más allá de las paredes de la universidad y sus centros de trabajo, la sagrada y hermosa tarea de educar con continuidad, como cantara nuestro poeta. Gabriel Celaya: <<Educar es lo mismo / que poner un motor a una barca, / hay que medir, pensar, equilibrar, / y poner todo en marcha. / Pero para eso, / uno tiene que llevar en el alma / un poco de marino, / un poco de pirata, / un poco de poeta, / y un kilo y medio de paciencia concentrada. / Pero es consolador soñar, / mientras uno trabaja, / que esa barca, ese niño / irá muy lejos por el agua. / Soñar que ese navío / llevará nuestra carga de palabras / hacia puertos distantes, hacia islas lejanas. / Soñar que cuando un día / esté durmiendo nuestro propio barco, / en barcos nuevos seguirá nuestra bandera enarbolada.>>

Termino este comentario con otra idea que en 2003 vertió mi admirado y recordado amigo profesor Felipe Sánchez de la Cuesta: <<Es un motivo de alegría y satisfacción asistir al nacimiento de la revista “Actualidad en Farmacología y Terapéutica”, de la que estamos seguros pervivirá durante muchos años.>> Si, los 20 son ya muchos años. Dedico este editorial a la memoria del farmacólogo y la persona, profesor Felipe Sánchez de la Cuesta, que siempre estará con nosotros y con la SEF.

Antonio García García
agg@uam.es

Fe de erratas

LB Teixeira y WC Santos. Molnupiravir and paxlovid-How much is genomic and protein destabilization harmful to SARS-COV-2 survival and resistance? AFT, 2021; 19: 235-239.

En este artículo hay una errata en las fórmulas de molnupiravir y paxlovid. La formulas correctas son las siguientes:

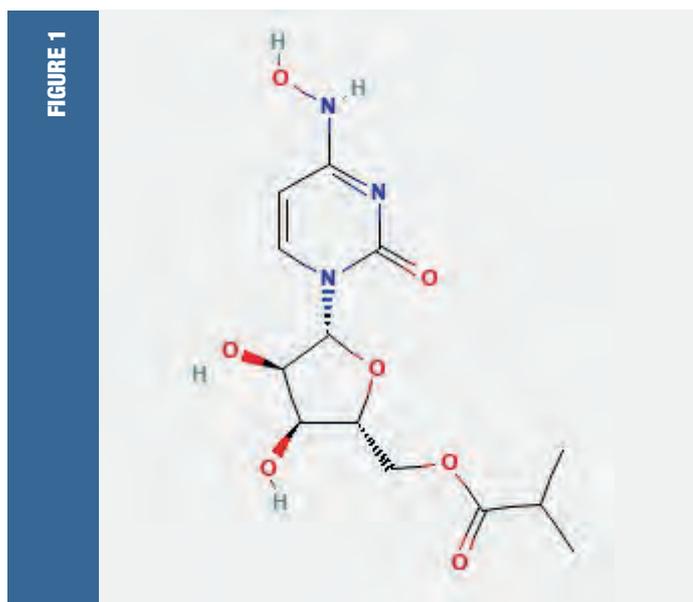


Figure 1. Chemical Structure Molnupiravir - IUPAC Name [(2R, 3S, 4R, 5R) -3,4-dihydroxy-5-[4-(hydroxyamino)-2-oxypyrimidin-1-yl]oxolan-2-yl] methyl 2-methylpropanoate (Extracted from PubChem CID 145996610).

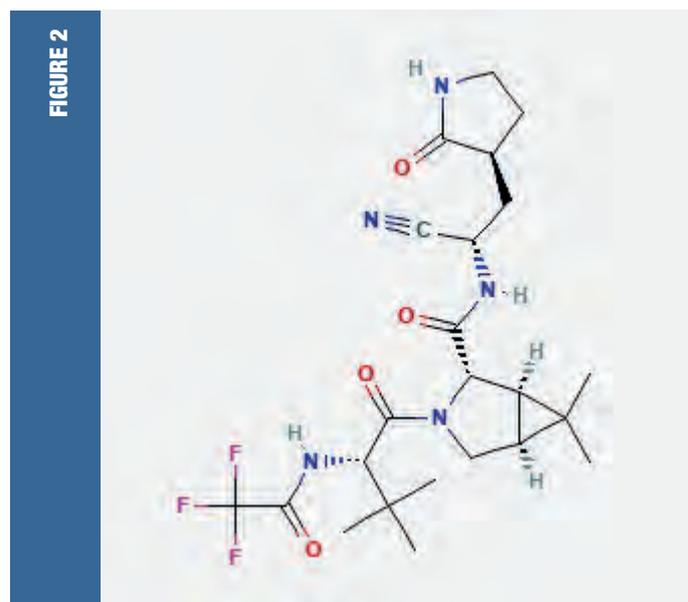


Figure 2. Chemical Structure Paxlovid - IUPAC Name (1 R , 2 S , 5 S) - N - [(1 S) -1-cyano-2 - [(3 S) -2-oxopyrrolidin-3-yl] ethyl] -3- [(2S)-3,3-dimethyl-2-[(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]butanoyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide (Extracted from PubChem CID 155903259).

Nota: El artículo original ya ha sido corregido y se encuentra a disposición de los lectores en la web de la SEF (www.socesfar.com) o en la web del IFTH (www.ifth.es).

A propósito de la reciente aprobación de tezepelumab para el tratamiento del asma severa

Javier Milara¹, Julio Cortijo².

¹Profesor Asociado de Farmacología, Universidad de Valencia; Facultativo especialista en Farmacia Hospitalaria, Hospital General Universitario de Valencia, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).

²Catedrático de Farmacología, Universidad de Valencia; Jefe de Unidad de Docencia e Investigación, Hospital General Universitario de Valencia. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).

A fecha 17 de Diciembre de 2021, fue aprobado por la “Food and Drug Administration” (FDA) el anticuerpo monoclonal (mAB) tezepelumab para el asma severa mal controlada. El estudio en profundidad de los diferentes procesos moleculares y celulares que participan en el asma ha dado lugar al desarrollo de fármacos biológicos centrados en las rutas inflamatorias más características de la enfermedad.

El tratamiento del asma severa ha consistido durante décadas en el uso de dosis máximas de corticosteroides inhalados junto a agonistas beta 2 adrenérgicos de larga duración que pueden ser combinados con antimuscarínicos de larga duración, antileucotrienos, teofilina o azitromicina que en la mayoría de casos van asociados a intervalos y dosis variables de corticosteroides sistémicos [1]. La aprobación en 2003 del mAB anti-IgE omalizumab para el asma alérgica grave persistente, como tratamiento añadido, supuso una mejora sustancial para un fenotipo concreto de pacientes con enfermedad mediada por IgE. Pero es en la última década cuando se produce una revolución en el tratamiento del asma grave. Los mABs anti-IL-5 mepolizumab y reslizumab, el mAB anti-IL-5R α benralizumab y el mAB

anti-IL4/IL-13 (IL-4R α) dupilumab han sido aprobados para el asma grave eosinofílica como tratamiento añadido. Aunque solo tenemos unos pocos años de experiencia con estos nuevos tratamientos biológicos, los resultados de ensayos clínicos, la experiencia acumulada y los datos publicados en vida real, indican que son eficaces en la mejora de los parámetros inflamatorios, síntomas asmáticos, reducción de uso de corticosteroides orales, disminución de exacerbaciones y mejora de la función respiratoria en los casos de pacientes con asma grave eosinofílica (número de eosinófilos en sangre \geq 200-300 células/ μ l) con elevado grado inflamatorio de tipo T2 [2]. Sin embargo, a largo plazo (>12 meses) la mejora de todos los parámetros nombrados se da únicamente en ~15% de los pacientes tratados (respuesta completa), siendo el

~75% respondedores parciales a alguno de los parámetros, y ~15% no respondedores, lo que obliga a hacer cambios de tratamiento entre biológicos (*switch*) [3]. Considerando que el asma severa con fenotipo de alto grado T2 representa aproximadamente el 70% de los fenotipos de asma grave [4, 5], y que existe un elevado porcentaje de pacientes con respuesta parcial o falta de respuesta, nos da una idea del amplio margen de mejora que existe en el manejo del asma grave.

Los fenotipos de asma son heterogéneos e incluyen patrones eosinofílicos, asociados a mecanismos alérgicos o no alérgicos, así como rasgos neutrofílicos y paucigranulocíticos [6]. Hay evidencia que sugiere que incluso con cada fenotipo inflamatorio existe una gran heterogeneidad, con varios endotipos inmunes diferentes que contribuyen a una superposición inflamatoria. En términos generales, hay dos endotipos inflamatorios de asma principales, caracterizada como inflamación tipo 2 (T2) elevada y T2 baja. En el endotipo T2 elevada, participan los linfocitos T2 colaboradores (Th2) y las células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2) liberando citoquinas T2 (IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13) [7]. Es el endotipo más común y el mejor estudiado y para el que se han desarrollado los actuales fármacos biológicos para el asma grave eosinofílica. Dentro de este contexto patobiológico, el epitelio bronquial ejerce funciones fundamentales al producir tres citocinas innatas denominadas alarminas, que incluyen la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), la IL-33 y la IL-25 [8].

La secreción de estas citoquinas ocurre cuando las células epiteliales de las vías respiratorias sufren lesiones causadas por desencadenantes ambientales, tales como alérgenos, virus respiratorios, bacterias, tabaquismo y contaminantes transportados por el aire. Por lo tanto, TSLP, IL-33 y la IL-25 proporcionan señales de alarma que activan al sistema inmunitario para reaccionar ante el daño del epitelio bronquial [8]. Como consecuencia, estas alarminas se comportan como activadores en las etapas iniciales de las respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas implicadas en el asma tipo T2.

De hecho, las alarminas son capaces de inducir a las células dendríticas convencionales para impulsar la diferenciación y expansión de las células Th2, así como para promover directamente la activación y proliferación de ILC2 [9]. Además, TSLP estimula la diferenciación de los linfocitos T vírgenes (Th0 *naïve*) hacia el inmunofenotipo celular Th17, potenciando el fenotipo de asma neutrofílica T2-baja [9]. El bloqueo de los niveles circulantes de alarminas es por tanto una atractiva estrategia para frenar en sus estadios iniciales la activación de la inflamación de tipo T2, en lugar de bloquear citoquinas individuales producidas por estas células como son la IL-5, IL-4/IL-13.

Tezepelumab es el primer mAB dirigido a bloquear los niveles circulantes de una alarina, la TSLP. Su reciente aprobación por la FDA viene de los resultados de su desarrollo clínico promovido por Amgen y AstraZeneca para el asma severa sin fenotipo definido. Este punto es importante, ya que es el primer mAB para el asma severa sin fenotipo/ biomarcador definido, en el que se ha observado igual eficacia independientemente del número de eosinófilos/fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)/IgE. Tezepelumab recibió la designación de fármaco huérfano para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica en octubre de 2021 en Estados Unidos y está en desarrollo clínico para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la rinosinusitis crónica asociada a poliposis nasal, así como para la urticaria crónica espontánea. En diciembre del 2021 recibió la aprobación como fármaco añadido al tratamiento de mantenimiento de pacientes ≥ 12 años con asma severa mal controlada. Tras la finalización de los diferentes ensayos clínicos, la dosis recomendada de tezepelumab fue de 210 mg, administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas. Los ensayos clínicos fase III, NAVIGATOR (NCT03347279) y SOURCE (NCT03406078) mostraron que tezepelumab reduce los recuentos de eosinófilos en sangre, así como los niveles de FeNO, IL-5, IL-13 y IgE total en suero.

El ensayo clínico NAVIGATOR (NCT03347279) se presentó a la FDA para su aprobación [10]. Es un ensayo

fase III, aleatorizado, doble ciego de 52 semanas de duración en el que se cumplió el objetivo principal de reducir el número de exacerbaciones, así como los objetivos secundarios de mejora de la función pulmonar, control del asma y calidad de vida relacionada con la salud en comparación con placebo en pacientes de ≥ 12 años con asma grave. El estudio de extensión DESTINO (NCT03706079) se encuentra actualmente en curso. Sin embargo, el estudio SOURCE (NCT03406078), un ensayo clínico fase III, de 48 semanas de duración, realizado de forma paralela al estudio NAVIGATOR, no logró alcanzar el objetivo principal de reducción de dosis diaria de corticosteroides sistémicos frente a placebo [11].

A pesar de los datos fallidos del estudio SOURCE, tezepelumab fue aprobado con el registro de dos ensayos clínicos, el ensayo PATHWAY de fase II de 550 pacientes y el ensayo NAVIGATOR de fase III de 1061 pacientes con asma grave en tratamiento con tezepelumab o placebo durante 52 semanas. Ambos ensayos cumplieron con sus criterios de evaluación primarios, reduciendo la tasa de exacerbaciones clínicamente significativas en un 71 % y un 56 %, respectivamente.

En cuanto al perfil de seguridad derivados de los ensayos de registro, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (que ocurrieron en ≥ 3 % de los pacientes y con una mayor incidencia en el grupo de tezepelumab que en el grupo de placebo) fueron faringitis (4 % de 665 receptores de tezepelumab y 3 % de 669 que recibieron placebo), artralgia (4 % frente a 3 %) y dolor de espalda (4 % frente a 3 %). Se informaron reacciones en el lugar de la inyección (p. ej., eritema, hinchazón o dolor en el lugar de la inyección) en el 3,3 % de los que recibieron tezepelumab y en el 2,7 % de los que recibieron placebo [11].

Tezepelumab muestra una farmacocinética típica de los mAB IgG2. Tras la administración subcutánea de 210 mg/ 4 semanas, se ha observado una biodisponibilidad del $\sim 77\%$ independientemente del lugar de inyección. La concentración sérica máxima se alcanza a las ~ 3 -10 días del inicio del tratamiento, obteniendo concentraciones en el estado estacionario en la semana ~ 12 , dando lugar a una semivida de eliminación de ~ 26

días. En cuanto al perfil de inmugenicidad, únicamente el 5% de pacientes desarrollaron anticuerpos anti-tezepelumab, a niveles insuficientes para afectar a la farmacodinamia y farmacocinética de tezepelumab.

Actualmente la Agencia Europea y Japonesa del Medicamento están evaluando la posible aprobación de tezepelumab. Mientras tanto, hay una batería de ensayos clínicos fase III en marcha, para pacientes con asma grave mal controlada que incluyen los estudios DIRECTION (NCT03927157), VECTOR (NCT05062759) y DESTINATION (NCT03706079) que se espera aporten nuevas evidencias para su uso en asma severa mal controlada.

Además de tezepelumab, existen algunos otros candidatos en desarrollo dirigidos a TSLP. Novartis ha alcanzado la fase II de ensayo clínico para su fragmento de anticuerpo inhalado CSJ117. Biosion está probando su anticuerpo monoclonal BSI-045B en dermatitis atópica, y Sanofi ha presentado en fase I, un candidato biespecífico para bloquear tanto TSLP como IL-13.

Todos estos datos parecen indicar nuevas opciones para el tratamiento del asma severa mal controlada. Sin embargo se abre un abanico de posibilidades y de preguntas que habrá que ir respondiendo a medida que la experiencia de uso arroje nuevos datos. En este sentido, según los resultados de los estudios de registro, tezepelumab puede darse en primera línea de tratamiento como terapia añadida al tratamiento de base en asma grave mal controlado, no alérgica, con un bajo perfil de inflamación T2, es decir, con una FeNO baja y un nivel de esinófilos séricos <100 células/ μl . Este fenotipo podría incluir fenotipos mixtos T1/T2 neutrofilicos o paucigranulocíticos. Como segunda o tercera línea de tratamiento tras el fallo de otros mAB anti-IL5 o anti-IL4R α , o bien en casos concretos (off label) en los que se estime oportuno combinar varios mAB con diferentes dianas terapéuticas. El tiempo y la evidencia clínica aclararán su posicionamiento terapéutico.

Referencias

1. Plaza V, Alobid I, Alvarez C, Blanco M, Ferreira J, Garcia G, Gomez-Outes A, Gomez F, Hidalgo A, Korta J, Molina J, Pellegrini FJ, Perez M, Plaza J, Praena M, Quirce S, Sanz J. Spanish Asthma Management Guidelines (GEMA) VERSION 5.1. Highlights and Controversies. *Archivos de bronconeumologia* 2021.
2. Salter B, Lacy P, Mukherjee M. Biologics in Asthma: A Molecular Perspective to Precision Medicine. *Frontiers in pharmacology* 2021: 12: 793409.
3. Eger K, Kroes JA, Ten Brinke A, Bel EH. Long-Term Therapy Response to Anti-IL-5 Biologics in Severe Asthma-A Real-Life Evaluation. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2021: 9(3): 1194-1200.
4. Kroes JA, Zielhuis SW, van Roon EN, Ten Brinke A. Prediction of response to biological treatment with monoclonal antibodies in severe asthma. *Biochemical pharmacology* 2020: 179: 113978.
5. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature medicine* 2012: 18(5): 716-725.
6. Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M, Backer V, Busby J, Canonica GW, Christoff GC, Cosio BG, FitzGerald JM, Heffler E, Iwanaga T, Jackson DJ, Menzies-Gow AN, Papadopoulos NG, Papaioannou AI, Pfeffer PE, Popov TA, Porsbjerg CM, Rhee CK, Sadatsafavi M, Tohda Y, Wang E, Wechsler ME, Alacqua M, Altraja A, Bjermer L, Bjornsdottir US, Bourdin A, Brusselle GG, Buhl R, Costello RW, Hew M, Koh MS, Lehmann S, Lehtimaki L, Peters M, Taille C, Taube C, Tran TN, Zangrilli J, Bulathsinhala L, Carter VA, Chaudhry I, Eleangovan N, Hosseini N, Kerkhof M, Murray RB, Price CA, Price DB. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. *Chest* 2021: 160(3): 814-830.
7. Rodriguez-Rodriguez N, Gogoi M, McKenzie ANJ. Group 2 Innate Lymphoid Cells: Team Players in Regulating Asthma. *Annual review of immunology* 2021: 39: 167-198.
8. Hong H, Liao S, Chen F, Yang Q, Wang DY. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy* 2020: 75(11): 2794-2804.
9. Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell* 2021: 184(9): 2521-2522.
10. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, Brightling CE, Griffiths JM, Hellqvist A, Bowen K, Kaur P, Almquist G, Ponnarambil S, Colice G. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *The New England journal of medicine* 2021: 384(19): 1800-1809.
11. Hoy SM. Tezepelumab: First Approval. *Drugs* 2022.

Implementación de la farmacogenética para la atención a los pacientes en el Hospital Universitario de La Princesa: PriME-PGx

Francisco Abad Santos

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto Teófilo Hernando, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa.

La farmacogenética es una disciplina científica orientada al estudio de los aspectos genéticos relacionados con la variabilidad en la respuesta a los medicamentos en individuos o poblaciones. Su objetivo es conseguir una medicina individualizada, es decir, administrar el fármaco más eficaz, con el menor riesgo de efectos adversos y desde el primer momento, de lo que se deduce que debe tener una aplicación clínica directa.

La Unidad de Farmacogenética del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa empezó su actividad investigadora en el año 2000 y en el año 2006 se recibieron las primeras muestras para genotipado con fines asistenciales. En ese momento, el grado de implementación de la disciplina en la práctica clínica habitual era despreciable a nivel nacional, aunque algunas instituciones estadounidenses o escandinavas ya realizaban pruebas farmacogenéticas asistenciales rutinariamente.

A lo largo de los años se han ido incorporando varias determinaciones farmacogenéticas para la actividad asistencial, que se recogen por orden cronológico (sin contar las determinaciones en muestras tumorales que se hacen en otros servicios):

- 2006: El primer gen que se incluyó en la cartera de servicios fue *TPMT*

para ajustar la dosis de tiopurinas (azatioprina o mercaptopurina) para evitar toxicidad en pacientes con enfermedades autoinmunes o leucemia. Desde 2019 también se genotipa *NUDT15* para mejorar la predicción del riesgo de toxicidad por tiopurinas.

- 2008: *HLA-B* para la prescripción de abacavir en pacientes con infección por VIH; los pacientes portadores de *HLA-B*57:01* no pueden recibir abacavir por el alto riesgo de hipersensibilidad.
- 2011: *IFNL3* (también conocido como *IL-28B*) para autorizar la prescripción de boceprevir o telaprevir asociados a interferón pegilado y ribavirina en pacientes con hepatitis C; los pacientes portadores de una mutación en el rs12979860 tienen una probabilidad baja de conseguir una respuesta

viral sostenida con interferón pegilado y ribavirina, por lo que se permitía la asociación de boceprevir o telaprevir. No obstante, esta prueba apenas se utiliza desde que se dispone de nuevos antivirales de acción directa que no requieren la administración de interferón y consiguen una respuesta viral sostenida mayor del 90% (2014).

- 2013: *CYP2C19* para la prescripción de clopidogrel; como el clopidogrel es un profármaco que se convierte al metabolito activo gracias al enzima *CYP2C19*, los pacientes portadores de mutaciones que no codifican para enzimas activas no van a responder a este fármaco y deben recibir otros antiagregantes como ticagrelor o prasugrel. Aunque la mayor parte de las evidencias van dirigidas a pacientes con patología coronaria a los que se les realiza una angioplastia percutánea con o sin stent, en nuestro centro se genotipan principalmente los pacientes de radiología neurointervencionista.
- 2015: *DPYD* para la prescripción de fluoropirimidinas (5-fluorouracilo, capecitabina y tegafur) en pacientes con cáncer de colon o mama; los pacientes portadores de mutaciones inactivantes deben recibir dosis más bajas para evitar el riesgo de toxicidad grave. En los primeros años el número de pacientes analizados era muy bajo, pero en mayo de 2020 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó una recomendación de genotipado que se ha asociado a un incremento muy importante en el número de determinaciones.
- 2015: *CYP2D6* para ayudar en la prescripción de antidepresivos, antipsicóticos, codeína y tramadol; la dosis se debe ajustar de acuerdo al fenotipo metabolizador (lento, intermedio, normal o ultrarrápido).
- 2020: *CYP2C9* para los pacientes que van a recibir siponimod para esclerosis múltiple secundaria progresiva; la ficha técnica indica que se debe genotipar antes de iniciar el tratamiento y reducir la dosis en los portadores de un alelo *CYP2C9**3 y está contraindicado en los sujetos homocigotos *3/*3.

Desde 2006 hasta 2019, el análisis de estos genes se realizaba manualmente para los alelos más relevantes de cada gen que

permiten la correcta inferencia del fenotipo farmacogenético. La técnica empleada principalmente era la PCR a tiempo real en termocicladores de baja capacidad: de 1 a 50 muestras y 1-5 variaciones de un único nucleótido (single nucleotide polymorphism o SNP). Sin embargo, desde 2019, el análisis se realiza en una plataforma de genotipado de rendimiento medio-alto (QuantStudio 12k Flex-Open Array), que se basa en el genotipado en chip o array; este chip se actualiza anualmente y contiene los genes y polimorfismos clínicamente relevantes incluidos en las guías clínicas del *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC), el *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) y la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF), y en las fichas técnicas de fármacos comercializados en España. El diseño actual del chip contiene 180 SNP en 59 genes, que permite el genotipado de 15-60 muestras por carrera. Se incluyen 16 genes que afectan a 25 grupos farmacológicos para los que existen guías de práctica clínica (ver tabla 1).

En consecuencia, para cada paciente se obtiene el genotipo de cientos de polimorfismos en decenas de genes relevantes clínicamente. Éticamente, esto supuso un reto, puesto que se obtiene información significativa más allá del par gen-fármaco solicitado por el médico prescriptor. Este cambio de tecnología nos llevó a poner en marcha la iniciativa PriME-PGx (figura 1) para la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica.



Figura 1. Marca registrada del programa de implementación de la farmacogenética en la práctica clínica en el Hospital Universitario de La Princesa.

Hasta 2019, se informaba exclusivamente del par fármaco-gen solicitado por el médico responsable el paciente, pero desde entonces disponemos de otros biomarcadores que podrían ser útiles para el paciente en el futuro. Esta situación impulsó el cambio de modelo de

Tabla 1. Genes incluidos en el array del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa y fármacos para los que existen guías de práctica clínica para mejorar la eficacia o reducir la toxicidad.

Gen	Fármaco
<i>CYP3A5</i>	Tacrolimus
<i>CYP2B6</i>	Efavirenz
<i>CYP2C9</i>	Acenocumarol, warfarina Antiinflamatorios no esteroideos (celecoxib, flurbiprofeno, ibuprofeno, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam) Fenitoína Siponimod Fluvastatina Antidepresivos tricíclicos (clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, amitriptilina) Clopidogrel
<i>CYP2C19</i>	Inhibidores de la bomba de protones (dexlansoprazol, lansoprazol, omeprazol y pantoprazol) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (citalopram, escitalopram, sertralina) Voriconazol Antidepresivos tricíclicos (desipramina, nortriptilina)
<i>CYP2D6</i>	Atomoxetina Codeína, tramadol Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluvoxamina, paroxetina) Ondansetrón, tropisetron Tamoxifeno
<i>TPMT/NUDT15</i>	Azatioprina, mercaptopurina, tioguanina
<i>UGT1A1</i>	Atazanavir Irinotecán
<i>DPYD</i>	Fluorouracilo, capecitabina, tegafur
<i>SLCO1B1</i>	Atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, pitavastatina, fluvastatina, lovastatina
<i>HLA-B*57:01 (HCP5)</i>	Abacavir
<i>HLA-A*31:01</i>	Carbamazepina
<i>IFNL3</i>	Peginterferon alfa-2A, peginterferon alfa-2B Ribavirina
<i>VKORC1</i>	Acenocumarol, warfarina
<i>CYP4F2</i>	Acenocumarol, warfarina
<i>ABCG2</i>	Rosuvastatina

asistencia hasta un modelo de informe basado en perfiles farmacogenéticos adaptados a los servicios de nuestro Hospital (**proyecto PROFILE**) y así hemos preparado informes específicos para las siguientes categorías: perfil de la unidad del dolor, cardiovascular, digestivo, infecciosas, inmunosupresores, neuropsiquiatría, oncología y perfil farmacogenético completo. En cada uno de estos perfiles, se informa de los pares gen-fármaco relevantes para cada servicio o especialidad. Con todo ello se prepara un informe que incluye datos sobre los genes y polimorfismos analizados, resultados del paciente y recomendaciones individualizadas para los fármacos afectados. Este informe se incluye en la historia clínica electrónica del

paciente. Además, si el paciente presenta alguna mutación que pueda conllevar algún riesgo en el futuro, se incluye una alerta en la historia clínica (HCIS) para avisar al médico prescriptor cuando vaya a prescribir ese medicamento (tabla 2).

Además, para aquellos pacientes de manejo especialmente complejo porque pueda haber varios genes implicados en las recomendaciones, existe una consulta de farmacogenética que pasa la farmacóloga Gina Mejía un día a la semana, donde se cita a los pacientes para hacerles una historia farmacológica completa y ajustarles el tratamiento de acuerdo a los biomarcadores farmacogenéticos. Habitualmente se trata de

Tabla 2. Ejemplos de alertas farmacogenéticas incluidas en la historia clínica del paciente.

Tipo de aviso	Genotipo o fenotipo y fármacos
Alergias contraindicación de la prescripción	- CYP2C9 metabolizador lento (AS=0): siponimod
	Portador de polimorfismo HLA-B:57:01: abacavir
	DPYD metabolizador lento (AS=0): fluoropirimidinas
Alertas modificación de la prescripción	- CYP2C9 metabolizador intermedio: siponimod
	CYP2C19 metabolizador intermedio o lento: clopidogrel, voriconazol
	CYP2D6 metabolizador lento o ultrarrápido: varios fármacos
	TPMT/NUDT15 metabolizador lento e intermedio: azatioprina, mercaptopurina
	SLCO1B1 función lenta: estatinas
	DPYD metabolizador intermedio: fluoropirimidinas
	UGT1A1 metabolizador lento: irinotecan

pacientes polimedicados, que presentan falta de eficacia, reacciones adversas o riesgo de interacciones. Gracias al genotipado anticipado en poblaciones de riesgo, se puede realizar conciliación de la medicación, promover la adherencia al tratamiento, evaluar posibles interacciones y proporcionar consejo farmacogenético.

Por otro lado, a los voluntarios sanos que participan en los ensayos clínicos de fase I en la Unidad de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario de La Princesa (UECHUP) se les pide el consentimiento informado para ser genotipados. Así, podemos analizar la relación de los marcadores farmacogenéticos con la farmacocinética o seguridad del medicamento administrado, pero también obtenemos resultados clínicamente relevantes que pueden ser útiles para el sujeto en el futuro. Por este motivo, a cada voluntario se le va a proporcionar un informe farmacogenético de hallazgos clínicamente relevantes (**proyecto GENOTRIAL**) para que pueda enseñar a los médicos que le vayan a atender.

Los proyectos PROFILE y GENOTRIAL, sumados a la amplia experiencia investigadora del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa, motivaron la constitución de la iniciativa PriME-PGx. Se trata de una iniciativa muy novedosa a nivel nacional e internacional. Está orientada a la implementación de la farmacogenética en

la práctica clínica con el genotipado anticipado de los grupos de riesgo y los resultados disponibles en la historia clínica.

Además, este proyecto engloba también todas las actividades de investigación que promueve la Unidad de Farmacogenética, con el doctor Pablo Zubiaur como responsable del laboratorio. Debemos reconocer que el desarrollo de la farmacogenética en nuestro centro, tanto a nivel asistencial como de investigación, ha sido posible gracias a la financiación pública conseguida del Instituto de Salud Carlos III (Acción Estratégica de Salud, IMPaCT = Infraestructura de Medicina de Precisión Asociada a la Ciencia y la Tecnología) y de la Comisión Europea (Training European Network e IMI). Actualmente, estamos desarrollando proyectos de investigación farmacogenética con varios Servicios del Hospital: Cardiología, Dermatología, Digestivo, Enfermedades Infecciosas, Farmacia Hospitalaria, Farmacología Clínica, Hematología, Medicina Interna y Unidad del Dolor. Esta actividad debe ser fomentada porque constituye un claro ejemplo de cómo la investigación traslacional acaba aplicándose al cuidado de los pacientes a nivel asistencial.

La situación regulatoria de la farmacogenética hoy en día es muy distinta a 2006. Recientemente se han incluido las pruebas farmacogenéticas en la Cartera de Servicios de Sistema Nacional de Salud y las

autoridades reguladoras cada vez incluyen más marcadores farmacogenéticos en las fichas técnicas (ver <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>). El modelo de asistencia farmacogenética en el Hospital Universitario de La Princesa cumple todas las exigencias regulatorias. Sin embargo, en ocasiones, el progreso por parte de este tipo de instituciones es lento, y es frecuente que marcadores farmacogenéticos relevantes no estén todavía incluidos en las fichas técnicas del medicamento, o tal vez lo estén, pero descritos vagamente.

Podemos concluir que la farmacogenética puede ayudar a seleccionar el fármaco más adecuado y la dosis correcta para cada paciente concreto y ya ha llegado a la práctica clínica para ayudar en la prescripción de algunos medicamentos. No obstante, el avance en este campo es lento porque la predicción de la respuesta depende de un gran número de factores genéticos y no genéticos, por lo que se debe seguir investigando para buscar biomarcadores adecuados y demostrar su utilidad en la práctica médica diaria.

Se puede obtener más información en: Zubiaur P, Mejía-Abril G, Navares-Gómez M, Villalpos-García G, Soria-Chacartegui P, Saiz-Rodríguez M, Ochoa D, Abad-Santos F. PriME-PGx: La Princesa University Hospital Multidisciplinary Initiative for the Implementation of Pharmacogenetics. *J Clin Med.* 2021 Aug 24;10(17):3772. doi: 10.3390/jcm10173772. PMID: 34501219; PMCID: PMC8432257.

¿Se avecina una nueva era en fármacos antihipertensivos?

Los antagonistas de endotelina en hipertensión arterial

Claudio Espinoza-Pérez y Guillermo Díaz Araya.

Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

Desde el descubrimiento de la Endotelina-1 (ET-1) por Yanagisawa y cols., publicada en Nature 1988 (Yanagisawa et al. 1988), hasta hoy han pasado más de 33 años. Desde esos inicios, hemos avanzado en el descubrimiento de las endotelinas, en la descripción de sus receptores, en las vías de señalización activadas por ET-1, en sus efectos moleculares, celulares, fisiopatológicos, en el descubrimiento y diseño de antagonistas específicos o duales para sus receptores, y finalmente en su uso terapéutico (Barton and Yanagisawa, 2019).

Inicialmente, los estudios preclínicos sugirieron que los antagonistas de los receptores de endotelina (ERA), especialmente los antagonistas selectivos del receptor ETA, y los antagonistas duales para los receptores ETA / ETB tenían un alto potencial para convertirse en opciones de tratamiento para enfermedades como insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca aguda, infarto de miocardio, vasoespasma cerebral, hemorragia subaracnoidea, insuficiencia renal, hipertensión, hipertensión pulmonar y también cáncer de próstata (Barton and Yanagisawa, 2019). Actualmente hay tres antagonistas del receptor de endotelina aprobados y en uso en los Estados Unidos: bosentan (2001: Tracleer), ambrisentan (2007: Letairis) y macitentan (2013: Opsumit), todos ellos indicados para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

En esta interesante revisión Angeli et al. (2021), describen el potencial uso de aprocitentan, un metabolito activo de macitentan en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente.

Indudablemente que más investigación es necesaria para confirmar y asegurar su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente. En el presente trabajo hacemos un análisis del trabajo de Angeli et al., (2021); el que por sobre todo, da la esperanza de que se avecinan nuevos fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Generalidades

El enorme potencial para el uso de los ERA como agentes terapéuticos llevó a un importante y significativo esfuerzo de la industria farmacéutica para identificar pequeños antagonistas de los receptores de ET-1, con diversos perfiles de selectividad. Los antagonistas duales ETA / ETB han demostrado una mayor eficacia, así como una mejor seguridad en los estudios en modelos animales y en estudios clínicos, respectivamente (Yang et al., 2004; Michel et al., 2003). Por el contrario, los esfuerzos han sido limitados en búsqueda de antagonistas selectivos de ETB. Dentro de los 3 años posteriores a la clonación de los 2 receptores de endotelina de mamíferos,

los ERA activos por vía oral se probaron en humanos a principios de la década de 1990, y en 1995 se publicó el primer ensayo clínico de la terapia ERA para tratar enfermedades humanas (Haynes et al., 1995a; Haynes et al., 1995b). Cuatro ERA no peptídicos: bosentan, macitentan, ambrisentan y sitaxentan, que son antagonistas mixtos de los receptores ETA / ETB o que muestran selectividad ETA, se han desarrollado para uso clínico principalmente en la hipertensión arterial pulmonar, una enfermedad progresiva sin cura (Barton and Yanagisawa, 2019; Pulido et al., 2013). Hasta la fecha, varios ensayos clínicos publicados, aleatorios doble ciego controlado con placebo han sugerido que los ERA mejoran significativamente la capacidad de ejercicio, los síntomas, las variables hemodinámicas cardiopulmonares y enlentecen el empeoramiento clínico (Dingemans et al., 2014). Por otro lado, un metanálisis mostró que el aumento en la actividad de transaminasas hepáticas, el edema periférico y la anemia son los principales efectos adversos informados para los ERA (Wei et al., 2016). A este respecto, ambrisentan se asoció con un mayor riesgo de edema periférico; macitentan confiere un mayor riesgo de anemia; y bosentan aumentó la actividad de las transaminasas hepáticas, edema periférico y anemia. Sitaxentan, como primer antagonista selectivo de ETA, fue autorizado en la Unión Europea desde 2006 para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y se comercializó en 16 estados miembros de la Unión Europea. No obstante, varios informes de lesiones hepáticas mortales con el uso de sitaxentan en pacientes con hipertensión arterial pulmonar empujaron a Pfizer a retirar el fármaco del mercado mundial en 2010. Sin lugar a dudas que este grupo de fármacos tienen un significativo número de efectos secundarios; sin embargo, y aunque su principal uso es en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, ensayos clínicos en marcha abren la posibilidad de ampliar su uso terapéutico a la presión arterial.

Química Medicinal y origen de aprocitentan

La disponibilidad de fármacos ERA comenzó con el diseño de antagonistas derivados de péptidos, y posteriormente con fármacos sintéticos. Desde esos inicios hasta ahora se han sintetizado antagonistas específicos para los receptores ETA (sitaxentan, ambrisentan, atrasentan, BQ-123, zibotentan), receptores ETB (BQ-788, A192621) y antagonistas duales (bosentan, tezosentan, enrasentan,

darusentan, avosentan, macitentan y aprocitentan) (Boss et al., 2016).

Macitentan se desarrolló a partir de bosentan, y a diferencia del bosentan y sitaxentan, macitentan no tiene una estructura de sulfonamida y pertenece a la clase de sulfamidas (Boss et al., 2016). Macitentan es el resultado de un extenso programa de descubrimiento con el objetivo de maximizar el bloqueo de los receptores de endotelina y minimizar el riesgo de cambios en la actividad de enzimas hepáticas observadas con otros ERA. Por lo tanto, Macitentan se desarrolló desde bosentan con el objetivo de mejorar (a) eficacia / potencia, (b) estabilidad metabólica y (c) seguridad hepática (Boss et al., 2016). La comparación de macitentan contra bosentan y ambrisentan, mostró que macitentan difiere de estos otros dos antagonistas duales en sus propiedades estructurales y biofísicas, su modo de unión al receptor, cinética de disociación y modo de antagonismo (Boss et al., 2016). La alta afinidad de macitentan por sus receptores otorga una cinética de disociación del receptor 20 veces más lenta en comparación con los otros dos antagonistas. Adicionalmente, se ha descrito que el pKa de macitentan no solo causa un modo de interacción diferente con el receptor, sino que también es beneficioso en el contexto de la seguridad al evitar la acumulación hepática (Gatfield et al., 2012). Por otro lado, la metabolización de macitentan da lugar a dos metabolitos principales. Por depropilación oxidativa da lugar a aprocitentan, que es un metabolito que muestra actividad farmacológica, aunque menor que la de macitentan; mientras que por ruptura oxidativa da lugar a ACT-373898, un metabolito sin actividad farmacológica (Bruderer et al., 2012).

Desde el punto de vista químico, aprocitentan es una (N-[5-(4-bromofenil)-6-[2-[(5-bromo-2-pirimidinil)-oxi]-etoxi]-4-pirimidinil]-sulfamida). Aprocitentan es un fármaco activo por vía oral, antagonista dual de los receptores de ET-1 (Boss et al., 2016). Comparado con macitentan, aprocitentan es menos potente pero tiene una vida media más larga y logra concentraciones plasmáticas más altas (Boss et al., 2016, Bruderer, et al. 2012). Aprocitentan tiene una relación de potencia inhibidora ETA / ETB de 1:16, determinado por ensayos funcionales in vitro (Iglarz et al., 2008), y una vida media prolongada (44 horas) en humanos (Sidharta et al., 2019). Las principales vías de eliminación de aprocitentan son por glucuronidación para uno de sus metabolitos; e hidrólisis química

para el otro metabolito. Todas estas vías son independientes de las enzimas del citocromo P450 y, en consecuencia, aprocitentan tendría un potencial limitado de interacciones farmacológicas con fármacos que inducen o inhiben las enzimas del citocromo P450 (Bruderer et al, 2012).

Antagonistas de endotelina en el tratamiento de la hipertensión arterial

El primer estudio clínico en humanos para investigar los efectos de los ERA sobre hipertensión arterial se llevó a cabo con bosentan en pacientes con hipertensión primaria leve a moderada (Krum, et al., 1998). En comparación con el placebo, bosentan resultó en una reducción significativa de la presión arterial diastólica con una dosis diaria de 500 o 2000 mg (una reducción absoluta de 5,7 mmHg en cada dosis). Se documentó una reducción similar de la presión arterial diastólica comparando enalapril (5,8 mm Hg) con bosental (Krum et al., 1998).

Más recientemente, un estudio evaluó el darusentan, un antagonista selectivo de ETA. Hubo un declive progresivo en presión arterial sistólica / diastólica durante todo el estudio, con las mayores reducciones observadas en la semana 10 (Black et al., 1998). Otros autores también obtuvieron resultados similares en un estudio aleatorio, doble ciego que inscribió a 379 pacientes con hipertensión (Weber et al., 2009). Por el contrario, en un ensayo clínico que reclutó a 849 pacientes con hipertensión resistente, los pacientes con tratamiento con darusentan y placebo mostraron una disminución similar de la presión arterial sistólica (Bakris et al., 2010). Debido a este resultado negativo, se interrumpió la administración crónica de darusentan en hipertensión resistente.

En la mayoría de los modelos animales, el macitentan mostró una potencia 10 veces mayor que el bosentan (Boss et al., 2016). Un estudio en ratas hipertensas exploró si macitentan sería más eficaz que el ambrisentan o que el bosentan. Los resultados mostraron que macitentan, administrado en el momento de la disminución máxima de la presión arterial sistémica provocada por ambrisentan o bosentan, disminuyó aún más la presión arterial sistémica, lo que sugiere que la eficacia de macitentan es mayor que la de otros ERA (Iglarz, et al 2014). La administración crónica de macitentan en ratas con hipertensión pulmonar inhibió de forma dosis-dependiente la remodelación vascular pulmonar y el desarrollo de hipertrofia ventricular derecha y

prolongó la supervivencia (Iglarz et al., 2015).

Con respecto a aprocitentan, los autores Angeli et al., (2021), describen que hasta la fecha, son tres los estudios clínicos en el ámbito de la hipertensión arterial (ver ClinicalTrials). La primera, el ensayo PRECISION, tiene como objetivo evaluar el efecto reductor de la presión arterial cuando aprocitentan se co-administra junto a otros fármacos antihipertensivos en pacientes con hipertensión resistente; este ensayo aún está reclutando. El segundo tenía el propósito de evaluar la reducción de la presión arterial cuando se agrega al tratamiento antihipertensivo en pacientes con presión arterial descontrolada y nefropatía crónica. Desafortunadamente se tomó la decisión de no iniciar este estudio. Por lo tanto, hasta la fecha, solo un estudio doble ciego, se ha completado con el objetivo específico de evaluar la dosis-respuesta de aprocitentan en pacientes con hipertensión esencial grado 1 o 2 (Verweij et al., 2020). Los resultados mostraron que, aprocitentan en dosis de 10, 25 y 50 mg disminuyó significativamente la presión arterial sistólica / diastólica. Es de destacar que el efecto máximo se alcanzó con una dosis de aproximadamente 30 mg, y la mitad del efecto se alcanzó a una dosis de aproximadamente 10 mg, con una meseta de la dosis-respuesta entre 25 y 50 mg (Verweij et al., 2020). Además, aprocitentan mejoró los efectos reductores de la presión arterial de otros fármacos antihipertensivos, incluidos los IECA/ARAII.

Finalmente, la incidencia de los principales eventos adversos fueron similares en los grupos de tratamiento y en el grupo de placebo (Verweij et al., 2020). Actualmente, se encuentra en estudio clínico el tratamiento con aprocitentan en pacientes con hipertensión arterial resistente (PRECISION fase III; Identificador de ClinicalTrials: NCT03541174).

Farmacocinética

Con respecto a la farmacocinética de Aprocitentan, se conoce que se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y se elimina tanto en la orina como en las heces (Sidharta et al., 2019). Los ensayos de tolerabilidad de dosis única y múltiple, seguridad, farmacocinética y farmacodinámica de aprocitentan hasta 600 mg (dosis únicas) y 100 mg una vez al día (dosis múltiples), muestran que aprocitentan fue bien tolerado en todas las dosis; y que el perfil de su farmacocinética muestra una vida media de 44 h. Solo diferencias menores fueron encontrados en la exposición entre mujeres y hombres sanos, ancianos

y adultos, alimentados y en ayunas. Por otro lado, aprocitentan no afectó significativamente la farmacocinética de rosuvastatina, y la combinación de rosuvastatin y aprocitentan fue bien tolerada (Sidharta et al., 2020). Finalmente, aprocitentan no afectó el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo y la concentración plasmática máxima de midazolam y 1-hidroxi midazolam (Sidharta and Dingemans, 2020).

Sin embargo, y a pesar de todos estos resultados atractivos, aún se deben realizar estudios adicionales que incluyan un universo más diverso de pacientes y una población con múltiples comorbilidades, como artritis, diabetes y obesidad, y evaluar la eficacia frente a la polifarmacia de pacientes mayores, incluso la de pacientes hipertensos. Adicionalmente, quedan aún otras preguntas que deben responderse que incluyen la seguridad de aprocitentan a largo plazo, la optimización de regímenes combinados de otros antihipertensivos con aprocitentan, comparaciones directas con otras terapias de antihipertensivos. Con base en los datos actuales, aprocitentan puede ser beneficioso en pacientes con hipertensión arterial resistente y puede ser una alternativa para aquellos que no toleran un IECA /ARA II y un antagonista de la aldosterona debido a insuficiencia renal y / o hiperpotasemia. Por otro lado, la larga vida media, de aprocitentan puede ser beneficiosa en aquellos pacientes con problemas de adherencia, particularmente con antihipertensivos alternativos que deben dosificarse varias veces al día. En este sentido, como se mencionó antes, una arista importante a considerar es el potencial uso de aprocitentan como terapia combinada junto a otros fármacos antihipertensivos. Existe un estudio, donde se administró darusentan a pacientes con hipertensión arterial resistente que recibían al menos 3 fármacos antihipertensivos, y se logró reducir la presión arterial a las 10 semanas de tratamiento (Black et al., 2007). Una propuesta de estudio clínico podría ser la combinación de fármacos antihipertensivos clásicos como los IECA o ARAII + hidroclorotiazida como diurético + aprocitentan o placebo para evaluar sus efectos en la disminución de la presión arterial, tomando ventaja de sus propiedades farmacocinéticas como no necesitar metabolismo hepático de los CYP450, su vida media larga y sus mayores concentraciones plasmáticas. Aunque la aparición de edema periférico parece ser menor con aprocitentan en comparación con estudios con otros ERA, la combinación de aprocitentan con un diurético puede ayudar a determinar si esta combinación reduce aún más las tasas de edema.

Conclusión

Actualmente, la endotelina-1 es el péptido endógeno vasoconstrictor más potente conocido y está implicado en la patogenia de la hipertensión. Los ERA podrían ejercer mecanismos adicionales más allá de los efectos beneficiosos esperados de una acción reductora sostenida de la presión arterial, incluyendo una disminución de la resistencia vascular renal e hipertrofia ventricular izquierda. Tomado Juntos, estos resultados apoyan la hipótesis que este nuevo agente podría ampliar nuestro arsenal antihipertensivo en hipertensión resistente, haciendo de aprocitentan un candidato atractivo para ensayos adicionales a gran escala, lo que abriría una nueva era para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Referencias

1. Angeli F et al. Aprocitentan, A Dual Endothelin Receptor Antagonist Under Development for the Treatment of Resistant Hypertension. *Cardiol Ther.* 2021;10(2):397-406.
2. Bakris GL, et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension.* 2010;56:824–30.
3. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy. *Hypertension.* 2019;74(6):1232-1265.
4. Black HR, et al. Efficacy and safety of darusentan in patients with resistant hypertension: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2007;9:760–9.
5. Boss C, et al. From bosentan (Tracleer) to macitentan (Opsumit): The medicinal chemistry perspective. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016
6. Bruderer S, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of macitentan, a dual endothelin receptor antagonist, in humans. *Xenobiotica.* 2012;42(9):901-10.
7. ClinicalTrials.gov. A study to evaluate how aprocitentan is safe and how it is absorbed and broken down in the body of Japanese and Caucasian subjects. U.S. National Library of Medicine Clinical

- Trials Nr. NCT03586570. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03586570>. Accessed February 28, 2021.
8. ClinicalTrials.gov. The effect of hepatic impairment on aprocitentan pharmacokinetics. U.S. National Library of Medicine Clinical Trials Nr. NCT04252495. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252495>. 2021.
 9. ClinicalTrials.gov. A Research Study to Show the Effect of Aprocitentan in the Treatment of Difficult to Control (Resistant) High Blood Pressure (Hypertension) and Find Out More About Its Safety (PRECISION) NCT03541174. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03541174>. 2021.
 10. Dingemans J, et al. Efficacy, safety and clinical pharmacology of macitentan in comparison to other endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(3):391-405.
 11. Gatfield J et al., Slow receptor dissociation kinetics differentiate macitentan from other endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial smooth muscle cells. *PLoS One.* 2012;7(10):e47662.
 12. Haynes WG, et al. Endothelin ETA and ETB receptors cause vasoconstriction of human resistance and capacitance vessels in vivo. *Circulation.* 1995a;92(3):357-63.
 13. Haynes WG, et al. Forearm vasoconstriction to endothelin-1 is mediated by ETA and ETB receptors in vivo in humans. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995b;26 Suppl 3:S40-3
 14. Iglarz M, et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;327:736–45.
 15. Iglarz M, et al. Comparison of pharmacological activity of macitentan and bosentan in preclinical models of systemic and pulmonary hypertension. *Life Sci.* 2014;118(2):333-9.
 16. Iglarz M et al., Comparison of Macitentan and Bosentan on Right Ventricular Remodeling in a Rat Model of Non-vasoreactive Pulmonary Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;66(5):457-67.
 17. Krum H, et al. The effect of an endothelin receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with resistant hypertension. *Bosentan hypertension investigators. N Engl J Med.* 1998: 338:784–790.
 18. Pulido T et al., SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(9):809-18.
 19. Sidharta PN, et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of aprocitentan, a dual endothelin receptor antagonist, in subjects with severe renal function impairment. *Clin Drug Investig.* 2019;39:1117–23.
 20. Sidharta PN and Dingemans J. Effects of multiple-dose administration of aprocitentan on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9:995–1002.
 21. Sidharta PN, Dingemans J. Effect of Multiple-Dose Aprocitentan Administration on the Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Male Subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2020;45(2):227-234.
 22. Verweij P, Danaieash P, Flamion B, Menard J, Bellet M. Randomized dose-response study of the new dual endothelin receptor antagonist aprocitentan in hypertension. *Hypertension.* 2020;75:956–65.
 23. Weber MA, et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet.* 2009;374:1423–31.
 24. Wei A, et al. Clinical Adverse Effects of Endothelin Receptor Antagonists: Insights From the Meta-Analysis of 4894 Patients From 24 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trials. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(11):e003896.
 25. Yang LL, et al. Conditional cardiac overexpression of endothelin-1 induces inflammation and dilated cardiomyopathy in mice. *Circulation.* 2004;109(2):255-61.
 26. Yanagisawa M, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332(6163):411–5.451M.

Omicron variant from SARS-COV-2 and the obligation to anticipate new scenarios for COVID-19 disease

Letícia Barbosa Teixeira¹, Wilson C. Santos^{2,3¶}.

¹Instituto Nacional do Câncer, Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos Para Saúde. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

³Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, Universidad Autónoma de Madrid, España.

¶wsantos@id.uff.br

¶leticiabt@id.uff.br

COVID-19 is a great threat to the world health population, and the new strains for the SARS-COV-2 coronavirus has been spoiling all the cumulative efforts to better understand the Pandemic. Omicron variation has cast many doubts on the management of the infection and also in the efficacy of vaccines and approved drugs for the disease.

Since the outbreak of the COVID-19 pandemic in early 2020, the SARS-CoV-2 virus has been circulating worldwide on a large scale and therefore mutating at an accelerated rate.

The Omicron variant (B.1.1.529) of the virus SARS-CoV-2 quickly spreads worldwide, becoming the principal variant circulating in many countries. According to WHO announcement ([https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)) the variant showed a large number of mutations, and the evidence suggested an increased risk of reinfection with the variant. Besides, the Omicron expands more easily than the original virus that causes COVID-19 and the Delta variant, contaminating even people who already had the disease previously, or those who had been doubly vaccinated. The

main mutations on Omicron rely on the Spike protein, presenting 37 mutations described (Mannar et al, 2022).

The lineage that causes most concern nowadays is called BA.2 (UNICEF, 2022). There is still no consensus that clearly shows the origin of the Omicron variant; until now is just known that this variant has no connection with its predecessors Alpha and Delta (Mallapaty S. 2022). The genetic difference of Omicron from previous variants is so great that evolutionary virologists estimated that its closest genetic ancestor dates back more than a year (Martin DP et al., 2022).

The Omicron was first detected in South Africa and Botswana in early November 2021 (Mallapaty S. 2022). Since then, retrospective tests based on data collected by GISAID have found earlier samples from individuals in England, South Africa, Nigeria and the United

FIGURE 1

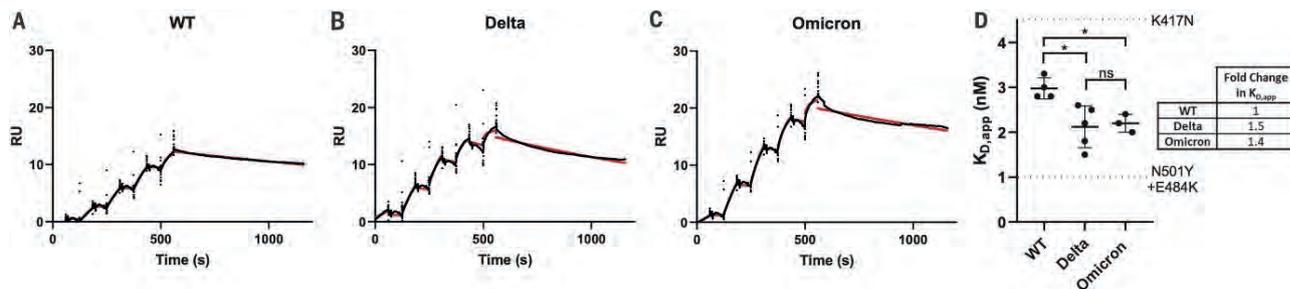


Figure 1. SPR analysis of the wild-type, Delta, and Omicron spike protein affinities for human ACE2. (A to C) Representative traces of single-cycle kinetic analyses of spike protein–ACE2 binding. The raw data (black) is fit (red) to a model using a 1:1 binding stoichiometry from which apparent dissociation constants were derived. The curves were obtained by injecting 6.25, 31.25, 62.5, 125, and 250 nM of each spike protein in successive cycles. RU, response units; WT, wild type. (D) Quantitation of apparent dissociation constants ($K_{D,app}$) for the wild-type, Delta, and Omicron spike protein–ACE2 interactions. The standard deviation obtained from at least three technical replicates is shown. Horizontal dotted lines are plotted for mutants carrying only K417N (top) or N501Y and E484K ($Glu^{484} \rightarrow Lys$; bottom) mutations to demonstrate the range of this assay (see fig. S2 for binding data). A Tukey’s multiple comparisons test was performed on the wild-type, Delta, and Omicron binding affinities ($*P \leq 0.05$; ns, not significant). A table highlighting the fold changes in $K_{D,app}$ for the Delta and Omicron spike protein–ACE2 interactions relative to wild type is shown. (Extracted from Mannar D. et al. 2022).

FIGURE 2

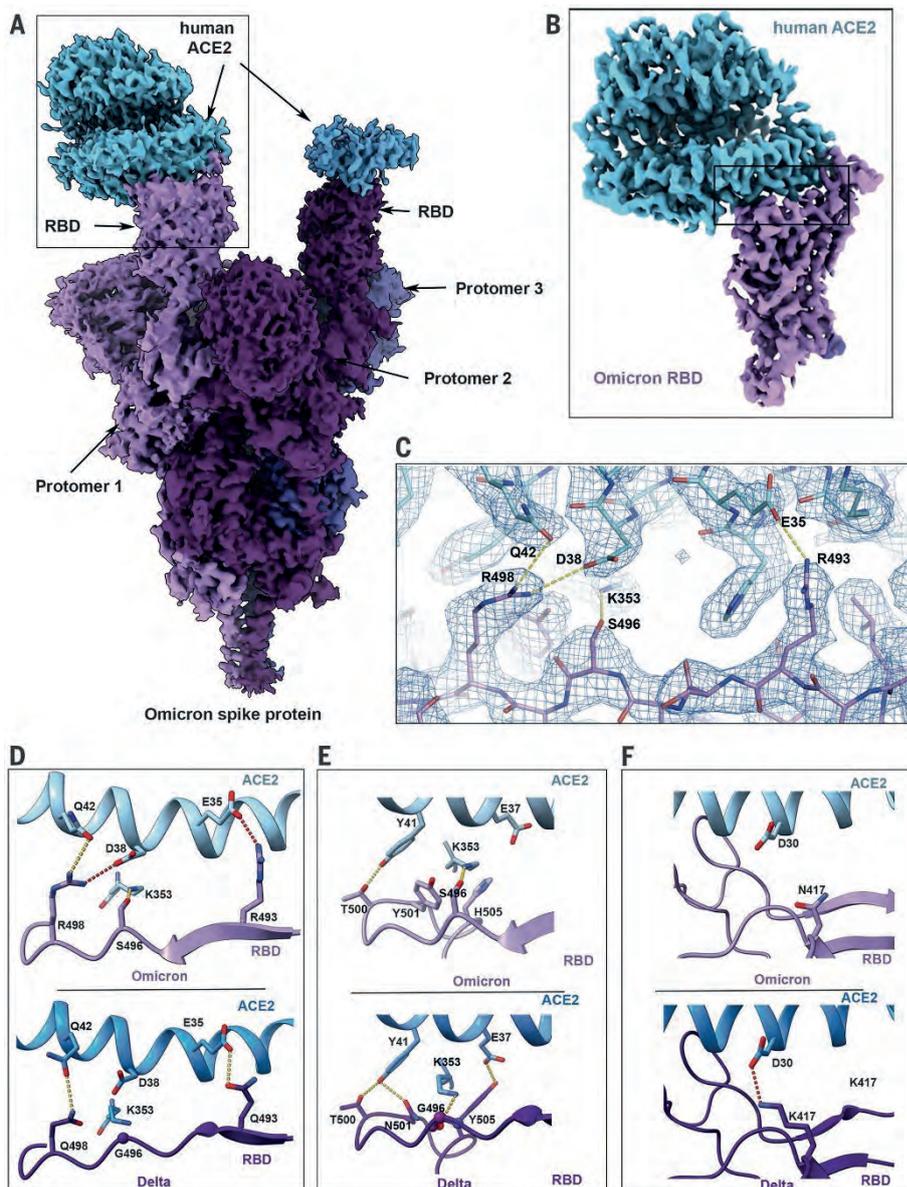


Figure 2. Cryo-EM structure of the Omicron spike protein–ACE2 complex. (A) Cryo-EM map of the Omicron spike protein in complex with human ACE2 at 2.45-Å resolution after global refinement. The three protomers are coloured in different shades of purple, and the density for bound ACE2 is coloured in blue. (B) Cryo-EM map of the Omicron spike protein RBD in complex with ACE2 at 2.66-Å resolution after focused refinement. The boxed area indicates the region highlighted in (C). (C) Cryo-EM density mesh at the Omicron spike protein RBD–ACE2 interface, with the fitted atomic model. Yellow and red dashed lines represent new hydrogen bonds and ionic interactions, respectively. (D to F) Comparison of the RBD–ACE2 interface between the Omicron (top) and Delta (bottom) variants. Compared with the Delta variant, new interactions are formed as a result of the mutations Q493R, G496S, and Q498R (D) and local structural changes owing to the N501Y and Y505H ($Tyr^{605} \square His$) mutations (E) present in the Omicron variant. The salt bridge between Delta RBD K417 and ACE2 D30 that is present in the Delta variant spike protein but lost in the Omicron variant is highlighted in (F). Yellow and red dashed lines represent hydrogen bonds and ionic interactions, respectively (Extracted from Mannar D. et al. 2022).

States between November 1 and 3, 2021 (Mallapaty S. 2022). Phylogenetic analyzes identified the BA.1/ Omicron sequences as a monophyletic clade rooted in the B.1.1 lineage, without clear basal progenitor; concomitantly, it was observed that the BA.1/ Omicron cluster is highly phylogenetically distinct from any variant of interest and also from any other lineages known to circulate in southern Africa (Viana R. et al., 2022). Following the emergence of BA.1 two other related lineages emerged, BA.2 and BA.3, both sharing common mutations to each other and also with BA.1, in addition to particular mutations to each one within (Martin DP et al., 2022).

Peacock TP et al. (2022) identified some mutations in Omicron that provides a huge affinity (20 times greater than previous variants) for the ACE2 receptor, besides helping to evade the host's immune system (Figures 1, 2). Therefore, the virus is more resistant to blocking neutralizing antibodies produced by the hosts who have been vaccinated or infected by previous variants (Cele S. et al. 2021). Mutations presented in the Spike protein have been identified that make the variant less capable of membrane fusion; on the other hand, instead, it tends to infect the cell by the process of endocytosis (Peacock TP et al. 2022).

Based on Qatar's National Database, Altarawneh et al. (2022) developed a study that showed the effectiveness of previous infection by variants before Omicron in preventing reinfection by variants Alpha, Beta and Delta in approximately 90%. They have found that such protection against the Omicron variant, corresponded to 60%, (Altarawneh et al. 2022). Furthermore, protection of the previous infection against

hospitalization or death from reinfection was shown to be robust, regardless of variant (Altarawneh et al. 2022) founded. Stegger M. et al. (2022) have investigated the occurrence of reinfection cases by Omicron from a set of samples of more than 1.8 million cases, and it was founded a total of 187 cases of reinfection. They have described that about 25.13% represented BA.2 reinfections followed by BA.1 infection. According to Stegger M. et al. (2022), cases of BA.2 reinfection followed by BA.1 are rare, as previously proposed by Ledford H. (2022), who has pointed out that T cells continue to respond to infection by new strains from the virus.

The increase in antibody evasion and preservation of strong interactions at the ACE2 receptor represent important molecular features that likely contribute to the rapid spread of the Omicron variant (Mannar D. et al. 2022).

Mannar D. et al., (2022) have experimented six monoclonal antibodies directed to the Spike protein (four RBD-directed antibodies [ab1, ab8, S309, and S2M11] and two NTD-directed antibodies [4-8 and 4A8]) to test the susceptibility of Omicron to neutralization. Five of the tested monoclonal antibodies (Figure 3) did not counteract the Omicron variant, even at maximum concentration. The loss of neutralizing activity for both NTD-directed antibodies (4-8 and 4A8) against Omicron is likely due to the $\Delta 144-145$ deletion, which lies in the footprint of both antibodies (Mannar D. et al. 2022). The leakage of antibodies directed to RBD (receptor binding domain) is likely due to the several (16 in total) RBD-Omicron mutations that lie within their respective footprints (Tian F et al., 2021).

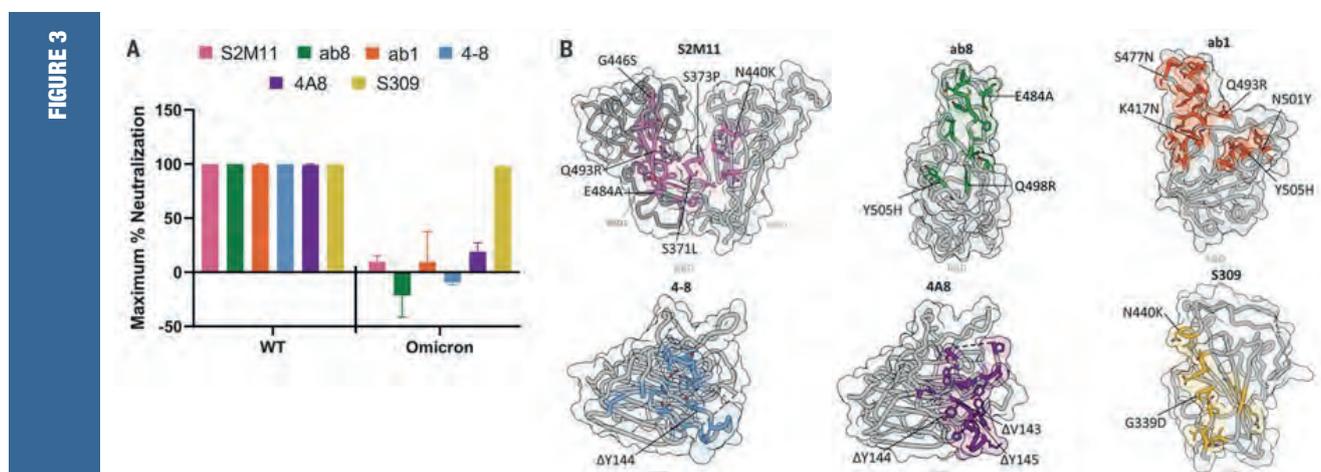


Figure 3. Monoclonal antibodies show decreased potency to neutralize Omicron. (A) Maximum neutralization was achieved by the indicated monoclonal antibodies against wild-type and Omicron pseudoviruses ($n = 3$ technical replicates). Error bars denote the standard deviation of the mean. (B) Antibody binding footprints for the monoclonal antibodies tested in this study. Omicron spike protein mutations that fall within each antibody footprint are labelled. (Extracted from Mannar D. et al. 2022).

Takashita E. et al. (2022) examined the neutralizing capacity of approved monoclonal antibodies for the treatment of COVID-19 to the variant Omicron/BA.1 and Omicron/BA.2. The results demonstrated that Etesevimab and Bamlanivimab (in single and/or combined use) lost their neutralizing capacity for BA.1 and also for BA.2. However, Imdevimab (individually and in combination with Casirivimab) hasn't displayed neutralizing capacity to BA.1, although being able to neutralize BA.2 (Takashita E. et al 2022). The susceptibilities of Omicron/BA.2 to Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remained similar to those of the ancestral strain and other worrying variants: about 50% maximum inhibitory was described (Takashita E. et al. 2022).

A negative test case-control was developed by Andrews N. et al. (2022) to estimate vaccine efficacy against symptomatic disease caused by Omicron and Delta variants in England. Results have pointed out limited protection against symptomatic disease caused by the Omicron variant. However, the primary course of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 followed by BNT162b2 or mRNA-1273 boosters showed a substantial increase in protection that, nevertheless, still declined over time (Andrews N. et al. 2022). Regarding the BA.1/Omicron and BA.2/Omicron strains, Yu et al. (2022) have compared neutralizing antibody titers against both variants after immunization. Overall, data showed lower median titers against BA.2 than BA.1, and both strains required a third dose of the BNT162b2 vaccine to induce consistent neutralizing antibody titers (Yu et al. 2022). Authors also showed that vaccinated people infected with BA.1 were able to develop robust neutralizing antibody titers against BA.2, which suggests a substantial degree of natural cross-reactive immunity.

Taken together, all findings have important public health implications and suggested that the increased frequency of BA.2 over BA.1 is probably related to increased transmissibility and not to increased immune escape. However, the decrease in the effectiveness of vaccines and pharmacotherapy in the context of the emergence of new variants leads to the need to constantly update our technologies to face the COVID-19 pandemic.

References

1. UNICEF **What we know about the Omicron variant.** UNICEF, 14 Jan. 2022. Available at: <https://www.unicef.org/coronavirus/what-we-know-about-omicron-variant>. Access on: 13 Mar. 2022
2. Mallapaty S. **Where did Omicron come from? Three key theories.** Nature. 2022 Feb;602(7895):26-28 . DOI: 10.1038/d41586-022-00215-2. PMID: 35091701.
3. Darren P Martin, Spyros Lytras, Alexander G Lucaci, Wolfgang Maier, Björn Grüning, Stephen D Shank, Steven Weaver, Oscar A MacLean, Richard J Orton, Philippe Lemey, Maciej F Boni, Houriiyah Tegally, Gordon Harkins, Cathrine Scheepers, Jinal N Bhiman, Josie Everatt, Daniel G Amoako, James Emmanuel San, Jennifer Giandhari, Alex Sigal, NGS-SA, Carolyn Williamson, Nei-yuan Hsiao, Anne von Gottberg, Arne De Klerk, Robert W Shafer, David L Robertson, Robert J Wilkinson, B Trevor Sewell, Richard Lessells, Anton Nekrutenko, Allison J. Greaney, Tyler N. Starr, Jesse D. Bloom, Ben Murrell, Eduan Wilkinson, Ravindra K Gupta, Túlio de Oliveira, Sergei L Kosakovsky Pond. **Selection analysis identifies unusual clustered mutational changes in Omicron lineage BA.1 that likely impact Spike function** bioRxiv 2022.01.14.476382; DOI:<https://doi.org/10.1101/2022.01.14.476382>.
4. Viana R, Moyo S, Amoako DG, Tegally H, Scheepers C, Althaus CL, Anyaneji UJ, Bester PA, Boni MF, Chand M, Choga WT, Colquhoun R, Davids M, Deforche K, Doolabh D, du Plessis L, Engelbrecht S, Everatt J, Giandhari J, Giovanetti M, Hardie D, Hill V, Hsiao NY, Iranzadeh A, Ismail A, Joseph C, Joseph R, Koopile L, Kosakovsky Pond SL, Kraemer MUG, Kuate-Lere L, Laguda-Akingba O, Lesetedi-Mafoko O, Lessells RJ, Lockman S, Lucaci AG, Maharaj A, Mahlangu B, Maponga T, Mahlakwane K, Makatini Z, Marais G, Maruapula D, Masupu K, Matshaba M, Mayaphi S, Mbhele N, Mbulawa MB, Mendes A, Mlisana K, Mnguni A, Mohale T, Moir M, Moruisi K, Mosepele M, Motsatsi G, Motswaledi MS, Mphoyakgosi T, Msomi N, Mwangi PN, Naidoo Y, Ntuli N, Nyaga M, Olubayo L, Pillay S, Radibe B, Ramphal Y, Ramphal U, San JE, Scott L, Shapiro R, Singh L, Smith-Lawrence P, Stevens W, Strydom A, Subramoney K, Tebeila N, Tshiabuila D, Tsui J, van Wyk S , Weaver S, Wibmer CK, Wilkinson E, Wolter N, Zarebski AE, Zuze B, Goedhals D, Preis er W, Treurnicht F, Venter M, Williamson C, Pybus OG, Bhiman J, Glass A, Martin DP, Rambaut A, Gaseitsiwe S, von Gottberg A, de Oliveira T. **Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa.** Nature. 2022 Jan 7. doi: 10.1038 / s41586-022-04411-y. Epub ahead of print. PMID: 35042229.
5. Peacock T. P, Brown J. C, Zhou J, Thakur N,

- Newman J, Kugathasan R, Sukhova K, Kaforou M, Bailey D, Barclay S. W. **The SARS-CoV-2 variant, Omicron, shows rapid replication in human primary nasal epithelial cultures and efficiently uses the endosomal route of entry.** Preprint at bioRxiv 2022 Jan 3. <https://doi.org/10.1101/2021.12.31.474653>.
6. Cele S, Jackson L, Khoury S. D, Khan K, Moyo-Gwete T, Tegally H, San J. E, Cromer D, Scheepers C, Amoako D, Karim F, Bernstein M, Lustig G, Archary D, Smith M, Ganga Y, Jule Z, Reedoy K, Hwa S. H, Giandhari J, Blackburn J. M, Gosnell B. I, Karim S. S. A, Hanekom W, Gottberg A, Bhiman J, Lessells R. J, Moosa M. Y. S, Davenport M. P, Oliveira T, Moore P. L, Sigal A. **SARS-CoV-2 Omicron has extensive but the incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection.** Preprint at medRxiv 2021 December 17. <https://doi.org/10.1101/2021.12.08.21267417>.
 7. Altarawneh, Heba N. Chemaitelly, Hiam Hasan, Mohammad R. Ayoub, Houssein H. Qssim, Suelen Al-Mukdad, Sawsan Coyle, Peter Yassine, Hadi M. Al-Khatib, Hebah A. Benslimane, Fatiha M. Al-Kanaani, Zaina Al-Kuwari, Einas Jeremijenko, Andrew Kaleeckal, Anvar H. Latif, Ali N. Shaik, Riyazuddin M. Abdul-Rahim, Hanan F. Nasrallah, Gheyath K. Al-Kuwari, Mohamed G. Butt, Adeel A. Al-Romaihi, Hamad E. Al-Thani, Mohamed H. Al-Khal, Abdullatif Bertollini, Roberto Tang, Patrick Abu-Raddad, Laith J. **Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection** Journal Article New England Journal of Medicine <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2200133>. New England Journal of Medicine, February 9, 2022. DOI: 10.1056/NEJMc2200133.
 8. Ledford H., **'Killer' immune cells still recognize Omicron variant.** Nature 601, 307 (2022) DOI: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00063-0>.
 9. Tian F, Tong B, Sun L, Shi S, Zheng B, Wang Z, Dong X, Zheng P. **N501Y mutation of spike protein in SARS-CoV-2 strengthens its binding to receptor ACE2.** Elife. 2021 Aug 20;10:e69091. DOI: 10.7554/eLife.69091.
 10. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, Iwatsuki-Horimoto K, Halfmann P, Watanabe S, Maeda K, Imai M, Mitsuya H, Ohmagari N, Takeda M, Hasegawa H, Kawaoka Y. **Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2.** N Engl J Med. 2022 Mar 9. doi: 10.1056/NEJMc2201933.
 11. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, Gower C, Kall M, Groves N, O'Connell A. M, Simons D, Blomquist P. B, Zaidi A, Nash S, Aziz N. I. B. A, Thelwall S, Dabrera G, Myers R, Amirthalingam G, Gharbia S, Barrett J. C, Elson R, Ladhani S. N, Ferguson N, Zambon M, Colin NJ Campbell C. NJ, Brown K, Hopkins S, Chand M, Ramsay M, Bernal J. L. **Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant.** N Engl J Med. 2022 Mar 2. doi: 10.1056/NEJMoa2119451.
 12. Yu J, Collier A. Y, Rowe M, Mardas F, Ventura J. D, Wan H, Miller J, Powers O, Chung B, Siamatu M, Hachmann N. P, Surve N, Nampanya F, Chandrashekar A, Barouch D. H, **Neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 Variants.** N Engl J Med. 2022 Mar 16. DOI: 10.1056/NEJMc2201849.
 13. Mannar D, Saville JW, Zhu X, Srivastava SS, Berezuk AM, Tuttle KS, Marquez AC, Sekirov I, Subramaniam S. **SARS-CoV-2 Omicron variant: Antibody evasion and cryo-EM structure of spike protein-ACE2 complex.** Science. 2022 Feb 18;375(6582):760-764. DOI: 10.1126/science.abn7760.
 14. WHO **Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern.** WHO, 26 November 2021. Available at: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)
 15. GISAID - GISAID is a global science initiative and primary source established in 2008 that provides open access to genomic data of influenza viruses and the coronavirus responsible for the COVID-19 pandemic. - <https://www.gisaid.org/>

Nuevos efectos y aplicaciones para betabloqueantes en enfermedades hepáticas

Susana Almenara de Riquer.

Unidad de Farmacología Clínica del Hospital General Universitario de Alicante.

Presentación

Los betabloqueantes se utilizan en la cirrosis hepática para la prevención del sangrado por varices esofágicas desde la década de 1980. Desde entonces se han planteado numerosas cuestiones en cuanto a su seguridad y eficacia en diferentes situaciones y estadios de la enfermedad. Existe controversia acerca de su seguridad durante un episodio de descompensación hepática, aunque en estadios tempranos de la cirrosis podrían ser útiles para prevenir dichos episodios. Se ha observado además que podrían tener un efecto en la prevención y tratamiento del hepatocarcinoma. En este trabajo se revisan los estudios más relevantes publicados en torno a estas nuevas indicaciones de los betabloqueantes en la cirrosis hepática.

Resumen

Los betabloqueante no selectivos (BBNS) se utilizan en los pacientes con cirrosis en la prevención del sangrado por varices esofágicas cuando existen varices de alto riesgo de sangrado. Este efecto se supone consecuencia de la reducción de la presión portal a través del bloqueo beta-adrenérgico y las consiguientes vasoconstricción esplácnica y reducción del gasto cardíaco.

Además de la reducción de la presión portal, se conocen otros efectos de los BBNS en la cirrosis y resultados de estudios observacionales y de algún ensayo clínico aleatorizado sugieren que estos fármacos podrían utilizarse en la prevención del agrandamiento de las varices esofágicas pequeñas, en la prevención de la descompensación hepática y en la prevención y tratamiento del hepatocarcinoma, si bien todavía son necesarios ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados para recomendarlos en estas indicaciones. En cuanto a su seguridad, existe cierta controversia acerca de su utilización durante los episodios de descompensación hepática.

En el presente trabajo se revisan los potenciales efectos y la seguridad de los BBNS en diferentes indicaciones y estadios de la enfermedad hepática y los mecanismos de acción propuestos hasta el momento.

Palabras clave

Beta-bloquetantes, sistema adrenérgico, cirrosis, carcinoma hepatocelular, hipertensión, descompensación hepática.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Non-selective beta-blockers (NSBBs) are used in patients with cirrhosis to prevent bleeding from high risk esophageal varices. This effect is a consequence of portal pressure reduction through beta-2 adrenergic blockade and consequent splanchnic vasoconstriction and reduced cardiac output.

In addition to portal pressure reduction, other effects of NSBBs in cirrhosis are known, and the results of observational studies and some randomized clinical trials suggest that these drugs could be used in the prevention of enlargement of small esophageal varices, in the prevention of hepatic decompensation and in the prevention and treatment of hepatocellular carcinoma, although well-designed randomized clinical trials are still needed to recommend them in these indications. Regarding its safety, there is some controversy about its use during episodes of hepatic decompensation. In this paper, the potential effects and safety of NSBBs in different indications and stages of liver disease and the proposed mechanisms of action are reviewed.

Key words

Beta-blockers, adrenergic system, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, portal hypertension, hepatic decompensation.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Introducción

En 1962 se sintetizó el primer betabloqueante, el pronetolol (Black y Stephenson 1962) y si bien no se llegó a utilizar clínicamente por sus efectos adversos sirvió para confirmar la hipótesis del receptor dual adrenotrópico de Ahlquist (Ahlquist 1948). Dos años después nació el propranolol, el primer betabloqueante utilizado en la práctica clínica (Black et al. 1964) y el que más indicaciones tiene a día de hoy.

Los betabloqueantes se pueden diferenciar en selectivos y no selectivos dependiendo de su afinidad relativa hacia los receptores beta-1 y beta-2 adrenérgicos. Los selectivos (BBS) son aquellos con mayor afinidad por los receptores beta1, mientras que los no selectivos (BBNS) tienen una afinidad similar por ambos receptores. El carvedilol y el labetalol presentan además afinidad por los receptores alfa1-adrenérgicos, lo que les confiere un efecto vasodilatador. Al nebivolol también se le atribuye un efecto vasodilatador, aunque en este caso por su interacción con la vía de L-arginina/óxido nítrico (do Vale et al. 2019).

En España existen 12 fármacos comercializados bajo la definición de betabloqueante y aunque originalmente fueron concebidos para el tratamiento de enfermedades cardíacas actualmente se utilizan en multitud de indicaciones.

El uso de los Beta-bloqueantes en la cirrosis hepática

Actualmente el uso de los BBNS en la prevención del sangrado por varices esofágicas tanto primaria (en pacientes con varices de alto riesgo) como secundaria se encuentra ampliamente aceptado (Lesmana, Raharjo, y Gani 2020).

En sus estadios iniciales la cirrosis suele ser asintomática y encontrarse en un estado “compensado”, cuando todavía no han aparecido las consecuencias de la hipertensión portal (HTP) como la ascitis, el sangrado por varices esofágicas o la encefalopatía hepática. A medida que avanza la enfermedad y se desarrolla hipertensión portal se va haciendo más probable la ocurrencia de uno de estos eventos de “descompensación” que se asocian a una menor supervivencia (Ripoll, Zipprich, y Garcia-Tsao 2014). La presión portal se puede inferir en práctica clínica a partir de la medición del gradiente de presión venoso hepático (GPVH) (Iwao et al. 1994; Escorsell et al. 1999) y valores por encima de 10 mmHg se han asociado a una mayor probabilidad de presentar cirrosis descompensada (Albillos y Garcia-Tsao 2011).

En la cirrosis la resistencia intrahepática al flujo de entrada de sangre portal está aumentada mecánicamente por la fibrosis hepática y los nódulos de regeneración y dinámicamente por una disfunción endotelial en los sinusoides hepáticos que favorece la vasoconstricción sobre la vasodilatación (Gracia-Sancho, Marrone, y Fernández-Iglesias 2019). Por otra parte, conforme la cirrosis avanza y aumenta la presión portal, se produce vasodilatación esplácnica y se desarrollan colaterales portosistémicas, contribuyendo a un estado hiperdinámico y a una hipovolemia efectiva caracterizados por un

aumento del gasto cardíaco y una disminución de las resistencias periféricas. Esta circulación hiperkinética aumenta aún más el flujo sanguíneo a los órganos espláncnicos, lo que a su vez contribuye a un aumento adicional de la presión portal (Groszmann y Abraldes 2005).

En 1980, Lebrec et al. demostraron en un ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECCA) con 16 pacientes con cirrosis y hemorragia por varices esofágicas que el propranolol reducía el GPVH. Los autores teorizaron que la reducción de la presión portal probablemente se debiera a una disminución del flujo sanguíneo esplácnico como consecuencia de una reducción del gasto cardíaco (Lebrec et al. 1980). Posteriormente, se comprobó que el efecto del propranolol, un BBNS, en el descenso de la hipertensión portal era mayor que el producido por atenolol, un BBS (Hillon et al. 1982), los autores especularon con la idea de que los BBNS reducían el flujo de la vena porta no sólo a través de la reducción del gasto cardíaco sino también por la vasoconstricción de los vasos espláncnicos. La vasoconstricción esplácnica se produciría al bloquearse los receptores beta-2-adrenérgicos vasodilatadores, favoreciéndose así la actividad de los receptores alfa-adrenérgicos causantes de vasoconstricción (Price, Cooperman, y Warden 1967). Lo anterior fue corroborado en modelos de hipertensión portal en ratas por Groszmann et al. que atribuyeron el mantenimiento del estado de hipertensión portal, a pesar de la formación de colaterales portosistémicas a la vasodilatación esplácnica y al aumento del flujo portal subsiguiente (Sikuler, Kravetz, y Groszmann 1985). Groszman y Kroeger demostraron posteriormente que el bloqueo beta-2 adrenérgico reducía el flujo esplácnico (Kroeger y Groszmann 1985).

El carvedilol, un BBNS con acción alfa-bloqueante se recomienda también en la prevención del sangrado por varices esofágicas (Lesmana, Raharjo, y Gani 2020). De acuerdo con los resultados de un estudio en animales, el carvedilol disminuiría la presión portal a través de la reducción del flujo esplácnico y del descenso en las resistencias hepatocolaterales (Lin et al. 2006). Es posible además que el bloqueo de los receptores alfa-adrenérgicos contribuya también a una disminución de las resistencias intrahepáticas como se ha observado con el prazosín, un alfa-bloqueante (Albillo et al. 1994). En 2018 una revisión Cochrane de ensayos clínicos en pacientes con cirrosis y varices concluyó que la reducción del GPVH era mayor con el carvedilol que con otros NSBB (propranolol y nadolol) sin encontrarse diferencias en mortalidad, hemorragia digestiva alta o acontecimientos adversos. Sin embargo, los autores señalaban que los ensayos clínicos revisados eran de baja calidad (Zacharias et al. 2018).

Los BBNS en la prevención primaria del agrandamiento de varices esofágicas

Mientras que el tratamiento con BBNS en la prevención del sangrado por varices esofágicas en pacientes con varices de alto riesgo está aceptado, su utilización en estadios iniciales de la cirrosis se encuentra en discusión (Krag et al. 2012). Se ha propuesto como tratamiento en la prevención temprana del agrandamiento de las varices esofágicas pequeñas con resultados desalentadores en diferentes ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) (Lesmana, Raharjo, y Gani 2020), sin embargo un ECCA con 140 pacientes demostró una mayor proporción de pacientes sin progresión hacia varices grandes (79,4% vs 61,4%; $p=0,04$) y un mayor tiempo sin progresión hacia varices grandes (20,8 vs 18,7 meses, $p=0,04$) en el grupo que recibió carvedilol frente al grupo placebo (Bhardwaj et al. 2017), haciendo pensar que quizá este efecto se observe sólo con carvedilol y no con otros BBNS debido a que es más eficaz en la disminución de la hipertensión portal. Estos resultados son prometedores pero dado que el tratamiento con carvedilol no está exento de riesgos serían necesarios nuevos ECCA que demuestren un aumento de la supervivencia en pacientes con cirrosis y varices pequeñas de bajo riesgo de sangrado antes de recomendar su utilización en este grupo de pacientes.

Los BBNS y la disminución del riesgo de infección en cirrosis

Los BBNS son eficaces en la reducción del sangrado por varices esofágicas no sólo en los pacientes que responden hemodinámicamente al tra-

tamiento con descensos significativos del GPVH, sino también en una importante proporción de pacientes que no responden hemodinámicamente, lo que sucede en un 50-67% de los casos (Thalheimer, Bosch, y Burroughs 2007; Brunner, Berzigotti, y Bosch 2017). Además, el efecto observado de los BBNS en la reducción de la mortalidad en la cirrosis no se puede explicar sólo por la reducción que ejercen en el riesgo del sangrado por varices esofágicas (Funakoshi et al. 2012). Estas observaciones han conducido a una serie de trabajos en los que se trata de explicar este efecto beneficioso a través de una posible modulación de la respuesta inflamatoria e inmunológica de los BBNS en la prevención de ciertos desencadenantes de sangrado por varices esofágicas como la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) (Thalheimer, Bosch, y Burroughs 2007).

Los pacientes con cirrosis hepática tienen mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas siendo la PBE la infección más frecuente presentada en estos pacientes con una elevada tasa de mortalidad (Marciano et al. 2019). Las bacterias intestinales y los productos bacterianos como el ADN bacteriano o las endotoxinas cruzan la luz intestinal hacia los nódulos linfáticos mesentéricos asentándose en el líquido peritoneal en un proceso conocido como traslocación bacteriana (TB). Los principales mecanismos de TB propuestos en cirrosis son el sobrecrecimiento bacteriano, la alteración de la barrera mucosa intestinal y las deficiencias en la respuesta inmune local (Căruntu y Benea 2006).

Por otra parte, los pacientes con cirrosis presentan niveles elevados de noradrenalina y adrenalina en sangre, asociados a un aumento de la actividad simpática. A su vez los niveles de noradrenalina en sangre se correlacionan con el grado de hipertensión portal y la gravedad de la enfermedad (Henriksen et al. 1998). Tomando esta premisa de la hiperactividad del sistema adrenérgico se ha probado el efecto que tendría realizar una simpatectomía en animales con cirrosis y ascitis viéndose una disminución de la traslocación bacteriana y la migración de *E. coli* a la cavidad peritoneal y al torrente sanguíneo tras este procedimiento (Worlicek et al. 2010). El tratamiento con propranolol también se ha asociado a tasas más bajas de sobrecrecimiento bacteriano y TB y a un tránsito intestinal más rápido en ratas con cirrosis (Pérez-Paramo et al. 2000).

La hipótesis de un efecto de los BBNS en la prevención de la TB y por tanto la PBE se trasladó posteriormente a pacientes. En un primer estudio observacional llevado a cabo con 134 pacientes con cirrosis, el tratamiento con propranolol no se asoció a un menor riesgo de PBE (OR = 0,46, 95% IC: 0,17–1,22, $P = 0,17$), sin embargo los autores

no excluyeron un error estadístico tipo II alentando a realizar más investigaciones en este sentido (Cholongitas et al. 2006). Posteriormente, en un análisis post-hoc de un ensayo clínico con 230 pacientes con varices esofágicas en los que se aleatorizó para recibir terapia combinada (nadolol y mononitrato de isosorbide) o ligadura por bandas se analizó la incidencia de PBE en ambos grupos y se observó una menor probabilidad de presentar PBE adquirida en la comunidad en el grupo de tratamiento (18% versus 32% en 5 años; $P = 0,02$). La respuesta hemodinámica en estos pacientes se asoció además a una menor probabilidad de PBE. (Gonzalez-Suarez et al. 2006). El trabajo más reciente publicado en este sentido es un estudio observacional en el que se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 2165 pacientes con cirrosis y se analizaron los ingresos hospitalarios por infecciones en cada grupo (tratados con BBNS vs no tratados) mediante un emparejamiento por índice de propensión. Los pacientes no tratados con BBNS tuvieron mayor probabilidad de presentar ingreso hospitalario por infección, en general OR = 2,5; 95% IC 1,6-3,5), por bacteriemia (OR = 6,1; 95% IC 2,4-15,6) y por PBE (OR = 4,2; 95% IC 1,6-11,0). No se encontraron diferencias entre grupos en cuanto a infecciones urinarias ni neumonía (Sasso y Rockey 2021).

Ahondando en los mecanismos que puedan explicar el efecto de los beta-bloqueantes en la disminución del riesgo de PBE en la cirrosis se han realizado diversos estudios experimentales. En primer lugar se conoce la existencia de una comunicación entre el sistema inmunológico y el sistema adrenérgico mediada en mayor medida por los receptores beta2-adrenérgicos que se encuentran en la superficie de las células mononucleares (Marino y Cosentino 2013). Sin embargo, otros receptores adrenérgicos y tipos celulares podrían tener un importante papel en el desarrollo de PBE. Se ha sugerido que el receptor beta1-adrenérgico podría mediar la modulación de la noradrenalina hepática en la respuesta proinflamatoria en la PBE. Así lo muestra un estudio en ratones con cirrosis inducida en el que la presencia de ADN-bacteriano en tejido hepático, un marcador de TB, se asoció a niveles más elevados del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), interleucina (IL)-6 y noradrenalina y con mayores niveles de expresión del receptor beta1-adrenérgico en el hígado (Zapater et al. 2012).

Los BBNS podrían actuar modificando la permeabilidad intestinal. En un estudio con 50 pacientes con cirrosis, la mayoría de ellos en estado compensado, a los que se les realizaron test para evaluar la permeabilidad intestinal (con el test de sacarosa-lactulosa-manitol) y la TB (con la medición de la proteína de unión a polisacáridos y la IL-6 en sangre) y a los que se les midió el GPVH antes

y después del tratamiento con BBNS, se observó una correlación entre el GPVH y marcadores de permeabilidad intestinal y de TB y una disminución en estos marcadores durante el tratamiento con BBNS independiente de la respuesta hemodinámica de los pacientes (Reiberger et al. 2013).

Los BBNS se han asociado a niveles más elevados de IL-6 durante una descompensación ascítica y a una mayor capacidad fagocítica de monocitos y macrófagos ante un episodio de TB en este contexto. Estas conclusiones se extraen de un estudio realizado en 63 pacientes con cirrosis (30 de los cuales mantenían tratamiento con BBNS de manera crónica) en los que se midieron marcadores de respuesta inflamatoria y TB en sangre durante un episodio de descompensación ascítica. En los pacientes tratados con BBNS se vieron niveles más elevados de IL-6 durante los episodios de descompensación ascítica con independencia de la presencia de ADN bacteriano en sangre. En los pacientes no tratados con BBNS, sin embargo, los niveles de IL-6, interferón-gamma (IFN-gamma) e IL-10 fueron significativamente mayores en aquéllos que presentaron ADN bacteriano en sangre frente a los que no, mientras que los niveles de estas citocinas en los pacientes tratados con BBNS fueron similares en ambos grupos. Los pacientes tratados con BBNS mostraron además una mayor capacidad fagocítica de monocitos y granulocitos en presencia de ADN bacteriano. (Gimenez et al. 2018). En esta dirección se ha observado también una mayor respuesta a la adrenalina por parte de las células mononucleares de pacientes cirróticos estables tratados con BBNS (Almenara et al. 2020).

Otro mecanismo propuesto por el que los BBNS podrían disminuir el riesgo de PBE es el de un posible efecto antioxidante sistémico que tendrían según se demostró en un estudio llevado a cabo en 14 pacientes con cirrosis y varices esofágicas y 14 controles sanos. En los pacientes con cirrosis se observaron mayores concentraciones de productos de peroxidación lipídica temprana y tardía y de endotoxina en comparación a los voluntario sanos, que se redujeron significativamente tras un mes de tratamiento con propranolol (Taprantzi et al. 2018).

El uso de BBNS en la prevención de la descompensación hepática

En 2019 se publicó un ECCA con 201 pacientes en el que se demostraba una disminución del riesgo de descompensación en los pacientes con cirrosis compensada y un GPVH mayor o igual a 10 mmHg sin presencia de varices de alto riesgo. Los pacientes que respondían hemodinámicamente recibían propranolol o placebo y los que no respondían carvedilol o placebo. El objetivo

primario fue la presencia de descompensación (definida como ascitis, sangrado o encefalopatía) o muerte. El objetivo primario ocurrió en un 16% de los pacientes tratados con BBNS y en un 27% de los que recibieron placebo (HR= 0,51, IC 95% 0,26-0,97, p=0,041). La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos (Villanueva et al. 2019).

Los resultados obtenidos en este estudio podrían ampliar la indicación de los BBNS a los pacientes estables sin varices de alto grado y un GPVH mayor o igual a 10 mmHg. Aunque esta indicación se encontraría muy limitada por el procedimiento empleado para medir el GPVH que implica ciertos riesgos y no se hace rutinariamente en pacientes con cirrosis compensada.

El tratamiento con BBNS durante la descompensación hepática

Los BBNS tienen efectos adversos idiosincrásicos en los pacientes con cirrosis que son más probables encontrar en estados avanzados de la enfermedad. Varios estudios indican que los BBNS en pacientes descompensados o con enfermedad avanzada pueden aumentar el riesgo de presentar daño renal agudo (Sersté et al. 2015), síndrome hepatorenal (Mandorfer et al. 2014), disfunción circulatoria inducida por paracentesis (Sersté et al. 2011) y trombosis portal (Qi, Bai, y Fan 2014).

Existe gran controversia acerca del balance entre beneficios y riesgos que aportan los BBNS en los pacientes con cirrosis descompensada desde que en 2010 se publicaran los resultados de un estudio observacional en pacientes con ascitis refractaria, en el que se observó un aumento de la mortalidad en los tratados con BBNS. La mediana de supervivencia fue de 20 meses (IC 95% = 4,8-35,2 meses) en los no tratados con propranolol y de 5 meses (IC 95% = 3,5-6,5 meses) en los tratados con propranolol (P = 0.0001) (Sersté et al. 2010). Este estudio tuvo una gran trascendencia, pero también ha sido fuertemente criticado por el pobre control de variables confusoras y porque el grupo tratado con propranolol recibió dosis muy elevadas (Yoon, Liu, y Lee 2021).

Esta observación llevó a hipotetizar sobre una posible “ventana terapéutica” para los BBNS en el tratamiento de la cirrosis, fuera de la cual los riesgos superarían los beneficios. Esta ventana se abriría al aumentar el GPVH por encima de 10 mmHg y se cerraría al presentarse los signos y síntomas de la cirrosis avanzada con la aparición de ascitis refractaria (Krag et al. 2012).

El tratamiento con BBNS se ha asociado también a una mayor mortalidad en los casos de PBE. En un estudio observacional retrospectivo se analizó

el efecto de los BBNS en la supervivencia libre de trasplante en 607 pacientes tras una primera paracentesis y se vio que los BBNS aumentaban la supervivencia en pacientes sin PBE (HR=0,75, IC 95% 0,58-0,97) y reducían los días de hospitalización (19,4 vs 23,9 días/año). Sin embargo, en los pacientes que presentaron PBE los tratados con BBNS tuvieron una menor supervivencia libre de trasplante (HR= 1,58, IC 95% 1,10-2,27) y más días de hospitalización al año (29,6 vs 23,7 días/persona-año). Una proporción mayor de pacientes tratados con BBNS tuvo síndrome hepatorenal (24% vs 11%, p= 0,027) y daño renal grado C (20% vs 8%, p=0,021) (Mandorfer et al. 2014).

Sin embargo, más recientemente se han publicado varios estudios que parecen contradecir la hipótesis de la “ventana terapéutica”. En 2016 se realizó un análisis post-hoc de 3 ECCA con 1198 pacientes con cirrosis incluidos y seguidos durante un año en el que se observó que la mortalidad por todas las causas era similar en ambos grupos con una razón de riesgos (HR) ajustada de 0,92 (IC 95% 0,72-1,18). Específicamente la mortalidad por todas las causas en el subgrupo de 588 pacientes con ascitis refractaria también fue similar en ambos grupos (HR= 1,02, IC 95% 0,74-1,40). La mortalidad relacionada con la cirrosis tampoco fue mayor en el grupo de BBNS (HR= 1,00, IC 95% 0,76-1,31) (Bossen et al. 2016).

En la insuficiencia hepática aguda sobre crónica (IHAC), concepto que se refiere a una descompensación aguda asociada al fallo de diferentes órganos, se ha visto un nivel más bajo de los parámetros asociados a la inflamación como número de glóbulos blancos, PCR e IL6 en los pacientes tratados con BBNS (Jachs et al. 2021). En otro estudio prospectivo que incluyó 349 pacientes con IHAC se vio que los BBNS fueron seguros y se asociaron a una reducción significativa del riesgo de morir (reducción estimada del riesgo 0,60; IC 95%: 0,361–0,985) (Mookerjee et al. 2016).

En cuanto a la encefalopatía hepática recientemente se ha visto una disminución del riesgo de muerte en este contexto asociada al tratamiento con propranolol. En este estudio se incluyeron 4754 pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática. La media de supervivencia fue mayor en el grupo tratado con propranolol (3,46 vs 1, 88 años, P<0.001). Se observó además un aumento de la supervivencia con dosis más elevadas (>30 mg/día) (Lee et al. 2020).

El uso de los BBNS en cirrosis durante una descompensación sigue siendo controvertido y aunque el resultado de estudios observacionales recientes habla a su favor, son necesarios ECCA bien diseñados que demuestren su seguridad y eficacia en este contexto.

Los BBNS y la disminución del riesgo de desarrollar hepatocarcinoma

La cirrosis predispone a padecer hepatocarcinoma (HCC), de hecho la mayor parte de los pacientes que desarrollan HCC tienen una cirrosis subyacente siendo infrecuente encontrarlo fuera de este contexto (Janevska, Chaloska-Ivanova, y Janevski 2015).

Existen varias hipótesis acerca de los mecanismos por los cuales los BBNS podrían influir en el desarrollo del HCC (Thiele et al. 2013). En primer lugar, se han observado diferentes efectos del estrés y de las catecolaminas en el desarrollo y proliferación de las células tumorales (Thaker y Sood 2008) y también se conocen algunos de sus efectos en la regulación de la respuesta inmunitaria asociada (Colon-Echevarria et al. 2019). Por otra parte la expresión de receptores beta2-adrenérgicos está aumentada en las células del HCC en comparación con las células sanas (Kassahun et al. 2012). También se conoce el efecto de la inflamación en la transformación maligna de los hepatocitos (Yu, Ling, y Wang 2018) pudiendo los BBNS influir positivamente en este aspecto al disminuir el riesgo de TB y PBE. Otra posibilidad es que los BBNS reduzcan la angiogénesis tumoral a través del factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) de manera similar a como lo hacen en el hemangioma (Lamy et al. 2010). Además de lo anterior, el efecto de los BBNS en la prevención del HCC en cirrosis podría estar en relación al descenso de la presión portal que producen ya que el GPVH se ha asociado a mayor riesgo de HCC y los pacientes con un GPVH mayor de 10 mmHg tienen una incidencia 6 veces mayor de HCC (Ripoll et al. 2009).

Se han realizado varios estudios con el objetivo de demostrar el efecto de los BBNS en la disminución del riesgo de HCC. En un meta-análisis que incluía datos de 12 ECCA en los que se comparaban los BBNS con otras intervenciones para el tratamiento de las varices esofágicas se observó una menor proporción de pacientes que desarrollaron HCC en los tratados con BBNS. Cuarenta y siete de los 694 pacientes aleatorizados a BBNS desarrollaron HCC vs 65 de los 697 controles (diferencia de riesgo de $-0,026$; IC 95% $-0,052$ a $-0,001$; número necesario a tratar de 38 pacientes) (Thiele et al. 2015). Resultados similares en cuanto a la reducción del riesgo con el tratamiento con BBNS se han obtenido en estudios observacionales. En un estudio observacional retrospectivo que incluyó a 173 pacientes con cirrosis se observó una proporción menor de HCC en el grupo tratado con betabloqueantes (6 vs. 3%, a los 5 años; 19 vs. 6% a los 10 años; 24 vs. 16% a los 15 años; $P=0.048$). En el análisis multivariante la toma de betabloqueantes fue la única variable asociada significativamente con el desarrollo de HCC (Herrera et al. 2016). En esta dirección, otro estudio retrospectivo más re-

ciente que incluyó 107.428 pacientes observó un menor riesgo de padecer HCC entre los tratados con BBNS independientemente del tipo de BBNS [HR: carvedilol 0,61 (IC 95% 0,51-0,73), nadolol 0,74 (IC 95% 0,63-0,87), propranolol 0,75 (IC 95% 0,66-0,84)] (Wijarnpreecha et al. 2021).

El tratamiento con BBNS tras el desarrollo de HCC

El efecto del tratamiento con BBNS en el HCC parece no limitarse a la prevención, sino que también se ha asociado a una mayor supervivencia una vez diagnosticado. En un reciente meta-análisis que incluyó 3 estudios observacionales retrospectivos y 5148 pacientes se observó una menor mortalidad en los pacientes tratados con BBNS (HR = 0,69; IC 95% 0,54-0,88). En cuanto a la mortalidad específica por cáncer, un estudio retrospectivo que incluyó a 2104 pacientes con HCC observó una menor mortalidad por cáncer en los pacientes tratados con BBNS (HR= 0,82 IC 95% 0,72–0,94) (Udumyan et al. 2020).

Conclusiones

El tratamiento con BBNS en pacientes con cirrosis se encuentra ampliamente aceptado en la prevención del sangrado por varices esofágicas de alto riesgo de sangrado. Si bien los datos acerca de su utilidad más allá de esta indicación son escasos su utilización podría ampliarse a la prevención del agrandamiento de varices esofágicas de pequeño tamaño, donde se han visto resultados alentadores con carvedilol en un ECCA, pero no con otros BBNS.

Otra indicación emergente es la de la prevención de la descompensación en pacientes con cirrosis compensada y un GPVH mayor de 10 mmHg según se ha visto en un ECCA, aunque la medición del GPVH entraña ciertos riesgos y no parece factible su realización de manera rutinaria en pacientes sin sintomatología. Por otra parte, no se han realizado ECCA que evalúen la eficacia y seguridad de los BBNS durante un episodio de descompensación.

En cuanto a los efectos de los BBNS en la disminución del riesgo de PBE y el desarrollo y progresión del HCC parecen estar en relación no sólo con la disminución de la presión portal, sino también con su efecto en la motilidad intestinal, la neuromodulación del sistema inmunológico, la disminución de la inflamación y la inhibición de la angiogénesis.

Para poder ampliar las indicaciones de los BBNS en la prevención de descompensación hepática, en la prevención del HCC y en el tratamiento del HCC es necesario realizar ECCA bien diseñados cuyos resultados se puedan trasladar a la práctica clínica.

Referencias

- Ahlquist, Raymond P. 1948. «A STUDY OF THE ADRENOTROPIC RECEPTORS». *American Journal of Physiology-Legacy Content* 153 (3): 586-600. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1948.153.3.586>.
- Albillos, Agustín, y Guadalupe Garcia-Tsao. 2011. «Classification of Cirrhosis: The Clinical Use of HVPG Measurements». *Disease Markers* 31 (3): 121-28. <https://doi.org/10.1155/2011/706032>.
- Albillos, Agustin, Jose Luis Lledó, Rafael Bañares, Irma Rossi, Jerónimo Iborra, Jose Luis Calleja, Aurelio Garrido, Pedro Escartin, y Jaime Bosch. 1994. «Hemodynamic effects of α -adrenergic blockade with prazosin in cirrhotic patients with portal hypertension». *Hepatology* 20 (3): 611-17.
- Almenara, Susana, Beatriz Lozano, Paula Gimenez, Ivan Herrera, Cayetano Miralles, Pablo Bellot, María Rodríguez, Rubén Francés, Jose M. Gonzalez-Navajas, y Sonia Pascual. 2020. «Functionality of beta-adrenergic receptors in patients with cirrhosis treated chronically with non-selective beta-blockers». *Hepatology International* 14 (5): 858-68.
- Bhardwaj, Ankit, Chandan Kumar Kedarisetty, Chitranshu Vashishtha, Ajeet Singh Bhadoria, Ankur Jindal, Guresh Kumar, Ashok Choudhary, S. M. Shasthy, Rakhi Maiwall, y Manoj Kumar. 2017. «Carvedilol delays the progression of small oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomised placebo-controlled trial». *Gut* 66 (10): 1838-43.
- Black, J. W., A. F. Crowther, R. G. Shanks, L. H. Smith, y A. C. Dornhorst. 1964. «A NEW ADRENERGIC: BETA-RECEPTOR ANTAGONIST». *The Lancet* 283 (7342): 1080-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(64\)91275-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(64)91275-9).
- Black, J. W., y J. S. Stephenson. 1962. «Pharmacology of a New Adrenergic Beta-Receptor-Blocking Compound (Nethalide)». *Lancet (London, England)* 2 (7251): 311-14. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(62\)90103-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(62)90103-4).
- Bossen, Lars, Aleksander Krag, Hendrik Vilstrup, Hugh Watson, y Peter Jepsen. 2016. «Nonselective β -Blockers Do Not Affect Mortality in Cirrhosis Patients with Ascites: Post Hoc Analysis of Three Randomized Controlled Trials with 1198 Patients». *Hepatology* 63 (6): 1968-76. <https://doi.org/10.1002/hep.28352>.
- Brunner, Felix, Annalisa Berzigotti, y Jaime Bosch. 2017. «Prevention and Treatment of Variceal Haemorrhage in 2017». *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver* 37 Suppl 1 (enero): 104-15. <https://doi.org/10.1111/liv.13277>.
- Căruntu, Florin Alexandru, y Loredana Benea. 2006. «Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, treatment». *Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD* 15 (1): 51-56.
- Cholongitas, Evangelos, George V Papatheodoridis, Emanuel K Manesis, Andrew K Burroughs, y Athanasios J Archimandritis. 2006. «Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients: Is Prophylactic Propranolol Therapy Beneficial?». *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 21 (3): 581-87. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03982.x>.
- Colon-Echevarria, Claudia B., Rocio Lamboy-Carballo, Alexandra N. Aquino-Acevedo, y Guillermo N. Armaiz-Pena. 2019. «Neuroendocrine Regulation of Tumor-Associated Immune Cells». *Frontiers in Oncology* 9. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/onc.2019.01077>.
- Escorsell, Àngels, Concepció Bru, Rosa Gilabert, Eduardo Moitinho, Juan Carlos García-Pagán, y Jaime Bosch. 1999. «Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis». *Hepatology* 30 (6): 1393-97.
- Funakoshi, Natalie, Yohan Duny, Jean-Christophe Valats, Frédérique Ségalas-Largey, Nicolas Flori, Michael Bismuth, Jean-Pierre Daurès, y Pierre Blanc. 2012. «Meta-Analysis: Beta-Blockers versus Banding Ligation for Primary Prophylaxis of Esophageal Variceal Bleeding». *Annals of Hepatology* 11 (3): 369-83. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)30934-2](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)30934-2).
- Gimenez, Paula, Irma Garcia-Martinez, Rubén Francés, Jose M. Gonzalez-Navajas, Montserrat Mauri, Rocio Alfayate, Susana Almenara, et al. 2018. «Treatment with Non-Selective Beta-Blockers Affects the Systemic Inflammatory Response to Bacterial DNA in Patients with Cirrhosis». *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver* 38 (12): 2219-27. <https://doi.org/10.1111/liv.13890>.
- Gonzalez-Suarez, Begoña, Carlos Guarner, Candid Villanueva, Josep Minana, German Soriano, Adolfo Gallego, Sergio Sainz, Xavier Torras, Xavier Cusso, y Joaquim Balanzo. 2006. «Pharmacologic Treatment of Portal Hypertension in the Prevention of Community-Acquired Spontaneous Bacterial Peritonitis». *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 18 (1): 49-55. <https://doi.org/10.1097/00042737-200601000-00009>.
- Gracia-Sancho, Jordi, Giusi Marrone, y Anabel Fernández-Iglesias. 2019. «Hepatic Microcirculation and Mechanisms of Portal Hypertension». *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 16 (4): 221-34. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0097-3>.
- Groszmann, Roberto J., y Juan G. Abraldes. 2005. «Portal Hypertension: From Bedside to Bench». *Journal of Clinical Gastroenterology* 39 (4): S125. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000155552.14396.3d>.
- Henriksen, Jens H., Søren Møller, Helmer Ring-Larsen, y Niels Juel Christensen. 1998. «The sympathetic nervous system in liver disease». *Journal of hepatology* 29 (2): 328-41.
- Herrera, Iván, Sonia Pascual, Pedro Zapater, Fernando Carnicer, Pablo Bellot, y Jose Maria Palazon. 2016. «The use of β -blockers is associated with a lower risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis». *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 28 (10): 1194-97.
- Hillon, Patrick, Didier Lebrec, Cristina Muñoz, Michel Jungers, Gerard Goldfarb, y Jean-Pierre Benhamou. 1982. «Comparison of the effects of a cardioselective and a nonselective β -blocker on portal hypertension in patients with cirrhosis». *Hepatology* 2 (5): 528S-531S.
- Iwao, Tadashi, Atsushi Toyonaga, Motoki Ikegami, Michihiro Sumino, Kazuhiko Oho, Munenori Sakaki, Hiroyuki Shigemori, Masafumi Nakayama, y Kyuichi Tanikawa. 1994. «Wedged hepatic venous pressure reflects portal venous pressure during vasoactive drug

- administration in nonalcoholic cirrhosis». *Digestive diseases and sciences* 39 (11): 2439-44.
23. Jachs, Mathias, Lukas Hartl, Dunja Schaufler, Christopher Desbalmes, Benedikt Simbrunner, Ernst Eigenbauer, David Josef Maria Bauer, Rafael Paternostro, Philipp Schwabl, y Bernhard Scheiner. 2021. «Amelioration of systemic inflammation in advanced chronic liver disease upon beta-blocker therapy translates into improved clinical outcomes». *Gut* 70 (9): 1758-67.
 24. Janevska, Dafina, Viktorija Chaloska-Ivanova, y Vlado Janevski. 2015. «Hepatocellular Carcinoma: Risk Factors, Diagnosis and Treatment». *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences* 3 (4): 732-36. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2015.111>.
 25. Kassahun, Woubet T., Bianca Guenl, Fritz R. Unge-mach, Sven Jonas, y Getu Abraham. 2012. «Expression and functional coupling of liver β 2-adrenoceptors in the human hepatocellular carcinoma». *Pharmacology* 89 (5-6): 313-20.
 26. Krag, Aleksander, Reiner Wiest, Agustín Albillos, y Lise Lotte Gluud. 2012. «The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of β -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease». *Gut*. BMJ Publishing Group.
 27. Kroeger, R.J., y R.J. Groszmann. 1985. «Effect of Selective Blockade of B2-Adrener Gis Receptors on Portal and Systemic Hemodynamics in a Portal Hypertensive Rat Model». *Gastroenterology* 88 (4): 896-900. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(85\)80005-6](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(85)80005-6).
 28. Lamy, Sylvie, Marie-Paule Lachambre, Simon Lord-Dufour, y Richard Béliveau. 2010. «Propranolol Suppresses Angiogenesis in Vitro: Inhibition of Proliferation, Migration, and Differentiation of Endothelial Cells». *Vascular Pharmacology* 53 (5): 200-208. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2010.08.002>.
 29. Lebrech, Didier, Michèle Corbic, Olivier Nouel, y Jean-Pierre Benhamou. 1980. «Propranolol—a medical treatment for portal hypertension?» *The Lancet* 316 (8187): 180-82.
 30. Lee, Pei-Chang, Yu-Ju Chen, Yueh-Ching Chou, Kuei-Chuan Lee, Ping-Hsien Chen, Wei-Yu Kao, Yi-Hsiang Huang, et al. 2020. «Low Dose of Propranolol Treatment Is Associated with Better Survival in Cirrhotic Patients with Hepatic Encephalopathy». *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 32 (3): 365-72. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001511>.
 31. Lesmana, Cosmas Rinaldi Adithya, Monica Raharjo, y Rino A. Gani. 2020. «Managing Liver Cirrhotic Complications: Overview of Esophageal and Gastric Varices». *Clinical and Molecular Hepatology* 26 (4): 444-60. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0022>.
 32. Lin, Han-Chieh, Yi-Tsau Huang, Hung-Chi Wei, Ying-Ying Yang, Tzung-Yan Lee, Ying-Wen Wang, Ming-Chih Hou, y Shou-Dong Lee. 2006. «Hemodynamic effects of one week of carvedilol administration on cirrhotic rats». *Journal of gastroenterology* 41 (4): 361-68.
 33. Mandorfer, Mattias, Simona Bota, Philipp Schwabl, Theresa Bucsecs, Nikolaus Pfisterer, Matthias Kruzik, Michael Hagmann, et al. 2014. «Nonselective β Blockers Increase Risk for Hepatorenal Syndrome and Death in Patients with Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis». *Gastroenterology* 146 (7): 1680-1690.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.005>.
 34. Marciano, Sebastián, Juan Manuel Díaz, Melisa Dirchwolf, y Adrián Gadano. 2019. «Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies». *Hepatic Medicine : Evidence and Research* 11 (enero): 13-22. <https://doi.org/10.2147/HMER.S164250>.
 35. Marino, Franca, y Marco Cosentino. 2013. «Adrenergic Modulation of Immune Cells: An Update». *Amino Acids* 45 (1): 55-71. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-1186-6>.
 36. Mookerjee, Rajeshwar P., Marco Pavesi, Karen Louise Thomsen, Gautam Mehta, Jane Macnaughtan, Flemming Bendtsen, Minneke Coenraad, et al. 2016. «Treatment with Non-Selective Beta Blockers Is Associated with Reduced Severity of Systemic Inflammation and Improved Survival of Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure». *Journal of Hepatology* 64 (3): 574-82. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.018>.
 37. Pérez-Paramo, M., J. Muñoz, A. Albillos, I. Freile, F. Portero, M. Santos, y J. Ortiz-Berrocal. 2000. «Effect of Propranolol on the Factors Promoting Bacterial Translocation in Cirrhotic Rats with Ascites». *Hepatology (Baltimore, Md.)* 31 (1): 43-48. <https://doi.org/10.1002/hep.510310109>.
 38. Price, Henry L., Lee H. Cooperman, y John C. Warden. 1967. «Control of the splanchnic circulation in man: role of beta-adrenergic receptors». *Circulation Research* 21 (3): 333-40.
 39. Qi, X. S., M. Bai, y D. M. Fan. 2014. «Nonselective β -blockers may induce development of portal vein thrombosis in cirrhosis.» *World Journal of Gastroenterology* 20 (32): 11463-66.
 40. Reiberger, Thomas, Arnulf Ferlitsch, Berit A. Payer, Mattias Mandorfer, Birgit B. Heinisch, Hubert Hayden, Frank Lammert, Michael Trauner, Markus Peck-Radosavljevic, y Harald Vogelsang. 2013. «Non-Selective Betablocker Therapy Decreases Intestinal Permeability and Serum Levels of LBP and IL-6 in Patients with Cirrhosis». *Journal of Hepatology* 58 (5): 911-21. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.011>.
 41. Ripoll, Cristina, Roberto J. Groszmann, Guadalupe Garcia-Tsao, Jaime Bosch, Norman Grace, Andrew Burroughs, Ramon Planas, et al. 2009. «Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Development of Hepatocellular Carcinoma Independently of Severity of Cirrhosis». *Journal of Hepatology* 50 (5): 923-28. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.01.014>.
 42. Ripoll, Cristina, Alexander Zipprich, y Guadalupe Garcia-Tsao. 2014. «Prognostic Factors in Compensated and Decompensated Cirrhosis». *Current Hepatology Reports* 13 (3): 171-79. <https://doi.org/10.1007/s11901-014-0234-6>.
 43. Sasso, Roula, y Don C. Rockey. 2021. «Non-Selective Beta-Blocker Use in Cirrhotic Patients Is Associated with a Reduced Likelihood of Hospitalisation for Infection». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 53 (3): 418-25. <https://doi.org/10.1111/apt.16156>.
 44. Sersté, Thomas, Claire Francoz, François Durand, Pierre-Emmanuel Rautou, Christian Melot, Dominique Valla, Richard Moreau, y Didier Lebrech. 2011. «Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory

- ascites: A cross-over study». *Journal of Hepatology* 4 (55): 794-99.
45. Sersté, Thomas, Christian Melot, Claire Francoz, François Durand, Pierre-Emmanuel Rautou, Dominique Valla, Richard Moreau, y Didier Lebrec. 2010. «Deleterious Effects of Beta-Blockers on Survival in Patients with Cirrhosis and Refractory Ascites». *Hepatology* 52 (3): 1017-22. <https://doi.org/10.1002/hep.23775>.
 46. Sersté, Thomas, Hassane Njimi, Delphine Degré, Pierre Deltenre, Jonas Schreiber, Antonia Lepida, Eric Trépo, Thierry Gustot, y Christophe Moreno. 2015. «The Use of Beta-Blockers Is Associated with the Occurrence of Acute Kidney Injury in Severe Alcoholic Hepatitis». *Liver International* 35 (8): 1974-82. <https://doi.org/10.1111/liv.12786>.
 47. Sikuler, EMANUEL, DAVID Kravetz, y ROBERTO J. Groszmann. 1985. «Evolution of portal hypertension and mechanisms involved in its maintenance in a rat model». *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 248 (6): G618-25.
 48. Taprantzi, Dimitra, Dimitrios Zisimopoulos, Konstantinos C. Thomopoulos, Iris Spiliopoulou, Christos D. Georgiou, Georgios Tsiaoussis, Christos Triantos, Charalambos A. Gogos, Chrisoula Labropoulou-Karatzá, y Stelios F. Assimakopoulos. 2018. «Propranolol reduces systemic oxidative stress and endotoxemia in cirrhotic patients with esophageal varices». *Annals of Gastroenterology* 31 (2): 224-30. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0222>.
 49. Thaker, Premal H., y Anil K. Sood. 2008. «Neuroendocrine influences on cancer biology». En *Seminars in cancer biology*, 18:164-70. Elsevier.
 50. Thalheimer, Ulrich, Jaime Bosch, y Andrew K. Burroughs. 2007. «How to prevent varices from bleeding: shades of grey—the case for nonselective β blockers». *Gastroenterology* 133 (6): 2029-36.
 51. Thiele, Maja, Agustín Albillos, Rozeta Abazi, Reiner Wiest, Lise L. Gluud, y Aleksander Krag. 2015. «Non-selective beta-blockers may reduce risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials». *Liver international* 35 (8): 2009-16.
 52. Thiele, Maja, Reiner Wiest, Lise Lotte Gluud, Agustín Albillos, y Aleksander Krag. 2013. «Can non-selective beta-blockers prevent hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis?». *Medical hypotheses* 81 (5): 871-74.
 53. Udumyan, Ruzan, Scott Montgomery, Ann-Sofi Duberg, Fang Fang, Unnur Valdimarsdottir, Anders Ekblom, Karin E. Smedby, y Katja Fall. 2020. «Beta-adrenergic receptor blockers and liver cancer mortality in a national cohort of hepatocellular carcinoma patients». *Scandinavian journal of gastroenterology* 55 (5): 597-605.
 54. Vale, Gabriel T. do, Carla S. Ceron, Natália A. Gonzaga, Janaina A. Simplicio, y Júlio C. Padovan. 2019. «Three Generations of β -Blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability». *Current Hypertension Reviews* 15 (1): 22-31. <https://doi.org/10.2174/1573402114666180918102735>.
 55. Villanueva, Cándid, Agustín Albillos, Joan Genescà, Joan C Garcia-Pagan, José L Calleja, Carles Aracil, Rafael Bañares, et al. 2019. « β Blockers to Prevent Decompensation of Cirrhosis in Patients with Clinically Significant Portal Hypertension (PREDESCI): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial». *The Lancet* 393 (10181): 1597-1608. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31875-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31875-0).
 56. Wijarnpreecha, Karn, Fang Li, Yang Xiang, Xun Xu, Cong Zhu, Vahed Maroufy, Qing Wang, Wei Tao, Yifang Dang, y Huy Anh Pham. 2021. «Nonselective beta-blockers are associated with a lower risk of hepatocellular carcinoma among cirrhotic patients in the United States». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 54 (4): 481-92.
 57. Worlicek, M., K. Knebel, H. J. Linde, L. Moleda, J. Schölmerich, R. H. Straub, y R. Wiest. 2010. «Splanchnic Sympathectomy Prevents Translocation and Spreading of E Coli but Not S Aureus in Liver Cirrhosis». *Gut* 59 (8): 1127-34. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.185413>.
 58. Yoon, Ki Tae, Hongqun Liu, y Samuel S. Lee. 2021. « β -Blockers in Advanced Cirrhosis: More Friend than Enemy». *Clinical and Molecular Hepatology* 27 (3): 425-36. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0234>.
 59. Yu, Le-Xing, Yan Ling, y Hong-Yang Wang. 2018. «Role of Nonresolving Inflammation in Hepatocellular Carcinoma Development and Progression». *Npj Precision Oncology* 2 (1): 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41698-018-0048-z>.
 60. Zacharias, Antony P., Rebecca Jeyaraj, Lise Hobolth, Flemming Bendtsen, Lise Lotte Gluud, y Marsha Y. Morgan. 2018. «Carvedilol versus traditional, non-selective beta-blockers for adults with cirrhosis and gastroesophageal varices». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n.º 10.
 61. Zapater, Pedro, Isabel Gómez-Hurtado, Gloria Peiró, José Manuel González-Navajas, Irma García, Paula Giménez, Alba Moratalla, José Such, y Rubén Francés. 2012. «Beta-Adrenergic Receptor 1 Selective Antagonism Inhibits Norepinephrine-Mediated TNF- α Downregulation in Experimental Liver Cirrhosis». *PLOS ONE* 7 (8): e43371. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043371>.

Fármacos beta-bloqueantes: ¿unos clásicos con mucho futuro?

Pedro Zapater Hernández.

Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.
Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica. Universidad Miguel Hernández.

Presentación

Los fármacos beta-bloqueantes se empezaron a usar en el tratamiento de la enfermedad cardíaca isquémica hace 70 años y desde entonces han visto multiplicarse sus indicaciones a patologías como la hipertensión arterial, las arritmias cardíacas, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión pulmonar, la prevención de hemorragia por varices esofágicas, y el tratamiento de hemangiomas, migraña, glaucoma, ansiedad, temblores e hipertiroidismo. Investigaciones de los últimos años apuntan a nuevas indicaciones para estos fármacos en patologías como el cáncer, la osteoporosis, los pacientes críticos o la enfermedad arterioesclerótica.

Resumen

Los fármacos beta-bloqueantes son fármacos ampliamente usados en el tratamiento de la enfermedad cardíaca isquémica, que fue el motivo inicial de su desarrollo hace 70 años, y de otras patologías como hipertensión arterial, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, prevención de hemorragia por varices esofágicas, y el tratamiento de hemangiomas, migraña, glaucoma, ansiedad, temblores e hipertiroidismo. Nuevos datos sugieren la posibilidad de nuevas indicaciones. Concretamente, se están realizando varios ensayos clínicos en los que se estudia su eficacia y seguridad como fármacos contra el cáncer. Otras patologías en las que ya se han publicado evidencias básicas y clínicas preliminares que apoyarían un potencial terapéutico para los beta-bloqueantes son la migraña crónica, el síndrome de Marfan, la osteoporosis, la malaria, el tratamiento de la sepsis y de otras situaciones en pacientes críticos. Incluso, existen datos procedentes de la experimentación básica que apoyan un papel de estos fármacos en el tratamiento de la enfermedad arteriosclerótica y que están pendientes de confirmación en la clínica. En conjunto, toda esta información nos indica que en los próximos años asistiremos al surgimiento de nuevas indicaciones terapéuticas para el viejo grupo de fármacos beta-bloqueantes.

Palabras clave

Beta-bloqueantes, nuevas indicaciones, cáncer, migraña, síndrome de Marfan, osteoporosis, malaria, sepsis.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Beta-blocker drugs are widely used in the treatment of ischemic heart disease, which was the initial reason for their development 70 years ago, and other pathologies such as arterial hypertension, cardiac arrhythmias, heart failure, pulmonary hypertension, esophageal variceal bleeding prophylaxis, and the treatment of hemangiomas, migraine, glaucoma, anxiety, tremors and hyperthyroidism. New data suggest the possibility of new indications. Specifically, clinical trials are being carried out in which efficacy and safety of beta-blockers as anticancer drugs are being studied. Other pathologies in which preliminary basic and clinical evidences have already been published supporting a therapeutic potential for beta-blockers are chronic migraine, Marfan syndrome, osteoporosis, malaria and the treatment of sepsis and other situations in critical patients. Data from basic experimentation support the role of beta-blockers in the treatment of atherosclerotic disease that needs to be confirmed in the clinic. Taken together, all this information tells us that in the coming years we will witness the emergence of new therapeutic indications for the old group of beta-blocker drugs.

Key words

Beta-blockers, new indications, cancer, migraine, Marfan syndrome, osteoporosis, malaria, sepsis.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Los fármacos beta-bloqueantes

A mediados de los años 50 del pasado siglo, James Black hipotetizó que el tratamiento de la angina de pecho podría basarse en una disminución de la demanda de oxígeno cardíaca en lugar de un aumento del aporte de oxígeno al miocardio isquémico como se postulaba hasta ese momento. Con esta idea en mente, Black empezó a buscar sustancias capaces de antagonizar los efectos de la adrenalina y noradrenalina sobre los receptores adrenérgicos beta 1 cardíacos. En 1958 se publicaron las propiedades farmacológicas de la molécula dicloroisoproterenol sintetizada por los Laboratorios Eli Lilly a partir del agonista de los receptores beta isoproterenol en un programa de búsqueda de nuevas moléculas broncodilatadoras para el tratamiento del asma. Sin embargo, en los primeros experimentos se observó que esta molécula tenía un efecto antagónico de la función cardíaca. A la vista de estas propiedades, Black empezó la búsqueda de análogos del dicloroisoproterenol que pudieran ser más potentes y selectivos en sus propiedades antagónicas cardíacas y fruto de esta búsqueda resultó el propranolol que se convirtió en el primer fármaco antagonista de los receptores beta o beta-bloqueante con utilidad clínica y en el prototipo de los fármacos beta-bloqueantes de primera generación. El propranolol muestra una afinidad parecida por los receptores adrenérgicos beta 1 y beta 2 por lo que a esta primera generación de beta-bloqueantes se les conoce como “beta-bloqueantes no selectivos” (Quirke 2006).

En los años siguientes se inició una búsqueda de derivados capaces de evitar el efecto broncoconstrictor del propranolol en pacientes con asma consecuencia de su efecto antagonista de los receptores beta 2 bronquiales. En 1966 el equipo de Imperial Chemical Industries sintetizó el practolol que sería el primer fármaco de los beta-bloqueantes de segunda generación caracterizados por tener una mayor afinidad por el receptor beta 1 que por el beta 2 (“beta-bloqueantes 1 selectivos” o también denominados “bloqueadores beta cardioselectivos”). Los fármacos más representativos de este grupo son el atenolol y el metoprolol.

En las décadas de los 70 y 80 del pasado siglo se desarrollaron los fármacos beta-bloqueantes de tercera generación también conocidos como “beta-bloqueantes vasodilatadores” al ser fármacos con propiedades vasodilatadoras adicionales que

les permite reducir la resistencia vascular periférica a la vez que se mantiene o mejora el gasto cardíaco, el volumen sistólico y la función ventricular izquierda. Destacan en este último grupo el carvedilol, labetalol y nebivolol.

En la actualidad, los beta-bloqueantes siguen siendo fármacos ampliamente usados en el tratamiento de la enfermedad cardíaca isquémica que fue el motivo inicial de su búsqueda por Black pero en estos 70 años desde su descubrimiento, sus indicaciones se han multiplicado exponencialmente y se han convertido en fármacos importantes en el tratamiento de la hipertensión arterial, las arritmias cardíacas, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión pulmonar, la prevención de hemorragia por varices esofágicas, y el tratamiento de hemangiomas, migraña, glaucoma, ansiedad, temblores e hipertiroidismo. Pocos grupos farmacológicos han visto tal aumento de sus aplicaciones e indicaciones como los beta-bloqueantes y nuevos datos sugieren que probablemente esta evolución no ha terminado y podemos encontrarnos ante nuevas indicaciones en los próximos años.

Los fármacos beta-bloqueantes y el cáncer

En los últimos 10 años se han acumulado evidencias que apuntan a que las catecolaminas desempeñan un importante papel en la progresión de los tumores. Las concentraciones elevadas de catecolaminas y el aumento del número de receptores adrenérgicos beta han demostrado promover el crecimiento y la agresividad de células tumorales de mama, páncreas y ovario (Gelosa et al. 2020). Como mecanismo se ha sugerido que las catecolaminas podrían estimular la proliferación y supervivencia celular, favorecer el crecimiento tumoral y el desarrollo de metástasis, potenciar los fenómenos de angiogénesis y reducir la respuesta inmune dirigida contra el tumor a través de su efecto sobre los receptores beta adrenérgicos y la ulterior activación de dos vías de señalización distintas, la vía de la proteína cinasa A dependiente de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y la vía de la cinasa de adhesión focal (FAK) (Tang et al. 2013; Işeri et al. 2014). Experimentalmente se ha comprobado la capacidad de los fármacos antagonistas de los receptores beta 2 de suprimir la migración a distancia de las células tumorales (Chin et al. 2016).

En línea con estos resultados experimentales, se han publicado estudios epidemiológicos en los que se ha descrito una menor incidencia y mortalidad por cáncer de diversos tipos entre pacientes, mayormente hipertensos, tratados con propranolol (Chang et al. 2015; Childers, Hollenbeak, and Cheriya 2015). En el año 2012, Nkontchou et al. publicaron los resultados de un estudio retrospectivo de casos y controles en el que se describía una menor frecuencia de aparición de hepatocarcinoma (HCC) entre los pacientes con cirrosis por el virus de la hepatitis C que habían sido tratados con propranolol (Nkontchou et al. 2012) y en 2016, nuestro grupo publicó los resultados de un estudio de casos y controles que confirmaba este efecto protector del propranolol en pacientes con cirrosis de cualquier etiología (Herrera et al. 2016). También, un meta-análisis de todos los ensayos clínicos aleatorizados que analizaban la eficacia de los beta-bloqueantes no selectivos en la profilaxis del sangrado por varices en pacientes con cirrosis concluyó que estos fármacos podían reducir el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma (Thiele et al. 2015). En otros estudios se ha observado que el uso de los fármacos beta-bloqueantes se asoció con una mayor supervivencia general en pacientes con cáncer de próstata (Grytli et al. 2014), con mieloma múltiple (Hwa et al. 2017), y con cánceres de mama, de ovario y de pulmón de células no pequeñas (Ishida et al. 2016).

Sin embargo, otros estudios han mostrado resultados contrarios no observando beneficio alguno en pacientes tratados con beta-bloqueantes (Weberpals et al. 2017; Jansen et al. 2017; Johannsdottir et al. 2013). Dos metanálisis de estudios observacionales publicados en 2018 describen que si bien los pacientes tratados con beta-bloqueantes no tienen diferencias en supervivencia cuando se consideran todos los tipos de cánceres agrupados, sí existen diferencias en subtipos concretos de cáncer. En el primero de estos estudios en el que se incluyeron 36 estudios y un total de 319.006 pacientes se observó una mayor supervivencia en los tratados con beta-bloqueantes específicamente en los casos del cáncer de ovario (HR = 0,59; IC 95 %: 0,36–0,96; p = 0,034), cáncer de páncreas (HR = 0,85; IC 95 %: 0,75–0,97; p = 0,014) y melanoma (HR = 0,81; IC 95 %: 0,67–0,97; p = 0,026) (Na et al. 2018). En el segundo metanálisis, el uso de beta-bloqueantes mejoró la supervivencia libre de enfermedad en el melanoma (HR = 0,03; IC del 95

%: 0,01–0,17; p < 0,01) y en el cáncer de ovario (HR = 0,56; IC 95%: 0,25–1,27; p = 0,017) (Yap et al. 2018). Sin embargo, otros dos metanálisis sí observaron mejores supervivencias en enfermos con cáncer sin diferenciar entre tipos de cánceres (Choi et al. 2014; Zhong et al. 2016).

Que los resultados de todos estos estudios hayan resultado contradictorios se ha explicado por la naturaleza observacional de los estudios (cohortes retrospectivas, estudios de casos y controles), el seguimiento corto, la población (pacientes con enfermedades cardiovasculares o cirróticos) y la influencia no controlada de otras muchas variables, incluido el uso de beta-bloqueantes no selectivos o selectivos beta 1 y beta 2. Por ello, en la actualidad, hay en curso varios ensayos clínicos en los que se estudia la eficacia y la seguridad de los beta-bloqueantes como fármacos contra el cáncer y los resultados de estos ensayos que estarán disponibles en los próximos años nos dirán si los beta-bloqueantes pasan a convertirse en nuevas herramientas terapéuticas contra el cáncer.

Los fármacos beta-bloqueantes y la migraña

A finales de los años 60 se empezó a usar a los fármacos beta-bloqueantes en el tratamiento profiláctico de la migraña. Se han sugerido varios mecanismos de acción para explicar el efecto de estos fármacos como son la inhibición de la dilatación de las arterias cerebrales y la modulación de la liberación de serotonina por las plaquetas. En el año 2012 la Academia Estadounidense de Neurología recomendó el uso de los beta-bloqueantes, específicamente propranolol y metoprolol, como tratamiento de primera línea para prevenir la migraña (Ishida et al. 2016). En 2019 se publicaron los resultados de una revisión sistemática y metanálisis que analizaba la eficacia de los fármacos beta-bloqueantes en el tratamiento profiláctico de la migraña. En este metanálisis se incluyeron 108 ensayos clínicos aleatorizados (50 de ellos controlados con placebo y 58 con controles activos) en los que se estudió el efecto principalmente de propranolol (n = 74 ensayos) y metoprolol (n = 21 ensayos) (Jackson et al. 2019). En la migraña episódica, el propranolol administrado durante 8 y 12 semanas se mostró más eficaz que el placebo en reducir el número de cefaleas mensuales, la gravedad de las cefaleas y la duración de la cefalea. Metoprolol, bisoprolol y timolol también se muestra-

ron más eficaces que placebo, aunque el número de ensayos clínicos y de pacientes fue menor que en el caso del propranolol.

El problema es que muy pocos ensayos clínicos han estudiado la eficacia de los beta-bloqueantes en migraña crónica no episódica o en pacientes con cefalea tensional. En los pocos ensayos realizados en estas condiciones, el propranolol no fue mejor que el ácido valproico o la flunarizina, y las combinaciones propranolol más topiramato y propranolol más flunarizina no fueron mejores que topiramato y flunarizina solos (Jackson et al. 2019). Sin embargo, estos ensayos presentan importantes limitaciones y no es posible desechar la idea de que los beta-bloqueantes puedan servir en la migraña crónica o en otros tipos de cefaleas y en la actualidad se están desarrollando nuevos ensayos con el objetivo de definir adecuadamente su eficacia en la migraña crónica y en la cefalea tensional.

Los fármacos beta-bloqueantes en el síndrome de Marfan

El síndrome de Marfan es un trastorno autosómico dominante del tejido conectivo causado por mutaciones en el gen que codifica la fibrilina-1 que se asocian a una actividad excesiva del factor de crecimiento tumoral beta. Este síndrome se caracteriza por un fenotipo particular consistente en personas altas y delgadas con brazos, piernas, dedos de los pies y las manos inusualmente largos y por una afectación multisistémica entre la que destacan los problemas cardíacos, vasculares, oculares y esqueléticos. El principal factor de morbilidad y mortalidad es la progresiva dilatación y disección de la raíz aórtica. Varios estudios realizados en modelos animales han demostrado que el propranolol puede preservar la arquitectura de la pared aórtica e inhibir la dilatación aórtica, el crecimiento de la raíz y el grosor de la pared (Pepe et al. 2016). En 2017 la colaboración Cochrane publicó una revisión de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados, con al menos 1 año de duración, en los que se estudiaba la eficacia a largo plazo en monoterapia de los beta-bloqueantes en comparación con el placebo o con no tratamiento (Koo, Lawrence, and Musini 2017). Esta revisión encontró solo un ensayo clínico aleatorizado, abierto y unicéntrico, que comparaba propranolol a largo plazo con no trata-

miento en 70 pacientes con síndrome de Marfan. El tratamiento a largo plazo con propranolol redujo las dimensiones de la raíz aórtica (0,023 vs 0,084 por año, $p < 0,001$), pero no redujo la incidencia de mortalidad por cualquier causa (RR = 0,24, IC 95%: 0,01-4,75), de disección aórtica (RR = 0,59, IC 95 %: 0,12-3,03), de insuficiencia aórtica (RR = 1,19, IC 95 %: 0,18-7,96), de insuficiencia cardíaca congestiva (RR = 1,19, IC 95 %: 0,18-7,96) ni de cirugía cardiovascular (RR = 0,59, IC 95 %: 0,12-3,03). La amplitud de los intervalos de confianza nos muestra la potencia insuficiente de este estudio consecuencia del reducido tamaño muestral para obtener conclusiones precisas en la mayoría de las variables estudiadas. Otros estudios observacionales, retrospectivos y prospectivos, que han analizado la eficacia de los beta-bloqueantes en el síndrome de Marfan mostraron resultados contradictorios (Koo, Lawrence, and Musini 2017). En la actualidad, la mayoría de los autores sugieren que la terapia con beta-bloqueantes podría disminuir la tasa de dilatación de la raíz aórtica y por ello recomiendan iniciar el tratamiento con estos fármacos tan pronto como se haga el diagnóstico.

Los fármacos beta-bloqueantes y la osteoporosis

La osteoporosis se caracteriza por una disminución de la masa ósea debido a un desequilibrio entre la reabsorción ósea por los osteoclastos y la formación de hueso por los osteoblastos que resulta en huesos que son más frágiles y se fracturan fácilmente. En varios estudios observacionales se ha identificado una asociación entre el tratamiento beta-bloqueante y un menor riesgo de fractura ósea (Baker, Hill, and Summers 2011). En ratas y ratones se ha demostrado que el tratamiento con propranolol aumenta la masa ósea mientras que los fármacos agonistas de los receptores beta-adrenérgicos como la isoprenalina, el clenbuterol y el salbutamol tienen el efecto contrario (Elefteriou 2008). Se piensa que el efecto sobre la densidad ósea de los fármacos agonistas y antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos está mediado por los receptores beta 2 presentes en los osteoblastos (Huang et al. 2009). Son necesarios nuevos estudios básicos y ensayos clínicos que confirmen la eficacia de los beta-bloqueantes antes de plantear su uso en osteoporosis.

Los fármacos beta-bloqueantes y la malaria

Se ha descrito que el proceso de invasión de los eritrocitos humanos por el parásito de la malaria *Plasmodium falciparum* es potenciado por el tratamiento con fármacos agonistas de los adrenocéptores beta y se bloquea con propranolol y con el agonista inverso ICI118551 (Harrison et al. 2003). In vitro, el propranolol redujo entre cinco y diez veces las concentraciones inhibitorias contra el *P falciparum* de los fármacos antipalúdicos y permitió reducir las dosis de antipalúdicos en modelos animales de enfermedad (Murphy et al. 2006). Todos estos estudios sugieren que los fármacos beta-bloqueantes serían potenciales tratamientos para combinar con los actuales antipalúdicos en el tratamiento de la malaria.

Los fármacos beta-bloqueantes en pacientes críticos

En los pacientes sépticos se produce una respuesta inflamatoria exagerada que se acompaña de una activación muy importante del sistema adrenérgico responsable en parte del compromiso hemodinámico y de las alteraciones metabólicas. Estudios observacionales y series de casos han sugerido que los fármacos beta-bloqueantes, sobre todo el esmolol, pueden tener un papel beneficioso estabilizando hemodinámicamente a los pacientes con sepsis. En 2018 se publicaron los resultados de un metanálisis que analizó el uso del esmolol en shock séptico y sepsis (Liu et al. 2018). Los tres ensayos que evaluaron supervivencia mostraron un aumento significativo de la misma con el esmolol en comparación con el control (RR = 2,06; IC del 95 % 1,52–2,79; p 0,006). El uso de esmolol no influyó en la presión arterial media, presión venosa central ni en la saturación de oxígeno, pero redujo la frecuencia cardíaca y las concentraciones de troponina I. En un segundo metanálisis publicado en 2019 en el que se incluyeron estudios observacionales además de ensayos clínicos se observó, sin que puedan descartarse sesgos, una reducción de la mortalidad en los pacientes tratados con beta-bloqueantes (Lee et al. 2019). Posteriormente se han publicado diversos estudios que han demostrado un efecto hemodinámico beneficioso de los fármacos beta-bloqueantes aumentando la función cardíaca tras resucitaciones cardíacas. Estos fármacos se han mostrado beneficiosos en otro tipo de pacientes críticos y hay estudios que sugieren que disminuyen el tiempo de curación de

las quemaduras, reducen la mortalidad en traumatismos craneoencefálicos y mitigan la fibrilación auricular en pacientes sépticos con taquicardia persistente (Bruning et al. 2021). Sin duda, el surgimiento de los fármacos bloqueantes selectivos de los receptores beta 1 de acción ultracorta como el esmolol o el landiolol ha modificado el uso y la visión que se tenía sobre éste tipo de fármacos en los pacientes críticos.

Los fármacos beta-bloqueantes en arteriosclerosis

Fármacos beta-bloqueantes como metoprolol, carvedilol, bisoprolol y nebivolol, a diferencia de los beta-bloqueantes de primera generación, han mostrado en diversos estudios efectos metabólicos beneficiosos o neutros sobre el metabolismo lipídico y de los glúcidos. Igualmente, se ha descrito en estudios experimentales que algunos beta-bloqueantes pueden reducir la adhesión plaquetaria, causar vasodilatación arterial, reducir los fenómenos de adhesión y trans migración de monocitos, disminuir el número y la actividad de células inflamatorias y disminuir la proliferación del músculo liso de la pared arterial. Como consecuencia de todos estos efectos sobre la pared arterial y de la ausencia de efectos metabólicos perjudiciales se ha propuesto a algunos beta-bloqueantes como potenciales agentes para la prevención de la arteriosclerosis y de la enfermedad cardiovascular arterioesclerótica. Futuros ensayos clínicos nos dirán si estos efectos tienen traducción en la clínica.

En resumen, los fármacos beta-bloqueantes constituyen un grupo de fármacos con un notable pasado ya que se vienen utilizando desde hace muchos años en indicaciones de gran relevancia clínica, un brillante presente al haberse aumentado el número de sus indicaciones más allá de las patologías cardiovasculares y un prometedor futuro como nos muestran las nuevas investigaciones publicadas que apoyan su potencial utilidad en patologías de gran relevancia como son el cáncer, la osteoporosis, los pacientes críticos o la enfermedad arterioesclerótica.

Referencias

- Baker, Jillian G., Stephen J. Hill, and Roger J. Summers. 2011. "Evolution of β -Blockers: From Anti-Anginal Drugs to Ligand-Directed Signalling." *Trends in Pharmacological Sciences* 32 (4): 227–34. <https://doi.org/10.1016/J.TIPS.2011.02.010>.
- Bruning, Rebecca, Hannah Dykes, Timothy W. Jones, Nathaniel B. Wayne, and Andrea Sikora Newsome. 2021. "Beta-Adrenergic Blockade in Critical Illness." *Frontiers in Pharmacology* 12 (October). <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2021.735841>.
- Chang, Ping Ying, Wen Yen Huang, Cheng Li Lin, Tzu Chuan Huang, Yi Ying Wu, Jia Hong Chen, and Chia Hung Kao. 2015. "Propranolol Reduces Cancer Risk: A Population-Based Cohort Study." *Medicine* 94 (27): e1097. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001097>.
- Childers, W. Kurtis, Christopher S. Hollenbeak, and Pramil Cheriya. 2015. " β -Blockers Reduce Breast Cancer Recurrence and Breast Cancer Death: A Meta-Analysis." *Clinical Breast Cancer* 15 (6): 426–31. <https://doi.org/10.1016/J.CLBC.2015.07.001>.
- Chin, Chih Chien, Jhy Ming Li, Kam Fai Lee, Yun Ching Huang, Kuan Chieh Wang, Hsiao Ching Lai, Chih Chung Cheng, Yi Hung Kuo, and Chung Sheng Shi. 2016. "Selective B2-AR Blockage Suppresses Colorectal Cancer Growth Through Regulation of EGFR-Akt/ERK1/2 Signaling, G1-Phase Arrest, and Apoptosis." *Journal of Cellular Physiology* 231 (2): 459–72. <https://doi.org/10.1002/JCP.25092>.
- Choi, Chel Hun, Taejong Song, Tae Hyun Kim, Jun Kuk Choi, Jin Young Park, Aera Yoon, Yoo Young Lee, et al. 2014. "Meta-Analysis of the Effects of Beta Blocker on Survival Time in Cancer Patients." *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 140 (7): 1179–88. <https://doi.org/10.1007/S00432-014-1658-7>.
- Eleftheriou, Florent. 2008. "Regulation of Bone Remodeling by the Central and Peripheral Nervous System." *Archives of Biochemistry and Biophysics* 473 (2): 231–36. <https://doi.org/10.1016/J.ABB.2008.03.016>.
- Gelosa, Paolo, Laura Castiglioni, Marina Camera, and Luigi Sironi. 2020. "Repurposing of Drugs Approved for Cardiovascular Diseases: Opportunity or Mirage?" *Biochemical Pharmacology* 177 (July): 113895. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113895>.
- Grytli, Helene Hartvedt, Morten Wang Fagerland, Sophie D. Fosså, and Kristin Austlid Taskén. 2014. "Association between Use of β -Blockers and Prostate Cancer-Specific Survival: A Cohort Study of 3561 Prostate Cancer Patients with High-Risk or Metastatic Disease." *European Urology* 65 (3): 635–41. <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2013.01.007>.
- Harrison, Travis, Benjamin U. Samuel, Thomas Akompong, Heidi Hamm, Narra Mohandas, Jon W. Lomasney, and Kasturi Haldar. 2003. "Erythrocyte G Protein-Coupled Receptor Signaling in Malarial Infection." *Science (New York, N.Y.)* 301 (5640): 1734–36. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1089324>.
- Herrera, Iván, Sonia Pascual, Pedro Zapater, Fernando Carnicer, Pablo Bellot, and José María Palazón. 2016. "The Use of β -Blockers Is Associated with a Lower Risk of Developing Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis." *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 28 (10): 1194–97. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000677>.
- Huang, H. H., T. C. Brennan, M. M. Muir, and R. S. Mason. 2009. "Functional Alpha1- and Beta2-Adrenergic Receptors in Human Osteoblasts." *Journal of Cellular Physiology* 220 (1): 267–75. <https://doi.org/10.1002/JCP.21761>.
- Hwa, Yi L., Qian Shi, Shaji K. Kumar, Martha Q. Lacy, Morie A. Gertz, Prashant Kapoor, Francis K. Buadi, et al. 2017. "Beta-Blockers Improve Survival Outcomes in Patients with Multiple Myeloma: A Retrospective Evaluation." *American Journal of Hematology* 92 (1): 50–55. <https://doi.org/10.1002/AJH.24582>.
- Işeri, Özlem Darcansoy, Feride İffet Sahin, Yunus Kasim Terzi, Erkan Yurtcu, S. Remzi Erdem, and Faik Sarialioglu. 2014. "Beta-Adrenoreceptor Antagonists Reduce Cancer Cell Proliferation, Invasion, and Migration." *Pharmaceutical Biology* 52 (11): 1374–81. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.892513>.
- Ishida, Junichi, Masaaki Konishi, Nicole Ebner, and Jochen Springer. 2016. "Repurposing of Approved Cardiovascular Drugs." *Journal of Translational Medicine* 14 (1): 269. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1031-5>.
- Jackson, Jeffrey L., Akira Kuriyama, Yachiyo Kuwatsuka, Sarah Nickoloff, Derek Storch, Wilkins Jackson, Zhi Jiang Zhang, and Yasuaki Hayashino. 2019. "Beta-Blockers for the Prevention of Headache in Adults, a Systematic Review and Meta-Analysis." *PloS One* 14 (3). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0212785>.
- Jansen, Lina, Janick Weberpals, Josephina G. Kuiper, Pauline A.J. Vissers, Martin Wolkevit, Michael Hoffmeister, and Hermann Brenner. 2017. "Pre- and Post-Diagnostic Beta-Blocker Use and Prognosis after Colorectal Cancer: Results from a Population-Based Study." *International Journal of Cancer* 141 (1): 62–71. <https://doi.org/10.1002/IJC.30717>.
- Johannesdottir, Sigrun A., Morten Schmidt, Gary Phillips, Ronald Glaser, Eric V. Yang, Michael Blumenfeld, and Stanley Lemeshow. 2013. "Use of

- SS-Blockers and Mortality Following Ovarian Cancer Diagnosis: A Population-Based Cohort Study." *BMC Cancer* 13 (February). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-85>.
19. Koo, Hyun Kyoung, Kendra Ak Lawrence, and Vijaya M. Musini. 2017. "Beta-Blockers for Preventing Aortic Dissection in Marfan Syndrome." *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 11 (11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011103.PUB2>.
 20. Lee, Young R., Michael Sadanand Seth, Dylan Soney, and Hanyu Dai. 2019. "Benefits of Beta-Blockade in Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review." *Clinical Drug Investigation* 39 (5). <https://doi.org/10.1007/S40261-019-00762-Z>.
 21. Liu, Ping, Qi Wu, Yu Tang, Zhiguo Zhou, and Malong Feng. 2018. "The Influence of Esmolol on Septic Shock and Sepsis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies." *The American Journal of Emergency Medicine* 36 (3): 470–74. <https://doi.org/10.1016/J.AJEM.2017.11.013>.
 22. Murphy, Sean C., Travis Harrison, Heidi E. Hamm, Jon W. Lomasney, Narla Mohandas, and Kasturi Haldar. 2006. "Erythrocyte G Protein as a Novel Target for Malarial Chemotherapy." *PLoS Medicine* 3 (12): 2403–15. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.0030528>.
 23. Na, Zhijing, Xinbo Qiao, Xuanyu Hao, Ling Fan, Yao Xiao, Yining Shao, Mingwei Sun, et al. 2018. "The Effects of Beta-Blocker Use on Cancer Prognosis: A Meta-Analysis Based on 319,006 Patients." *Oncotargets and Therapy* 11: 4913–44. <https://doi.org/10.2147/OTT.S167422>.
 24. Nkontchou, Gisèle, Mounir Aout, Amel Mahmoudi, Dominique Roulot, Valérie Bourcier, Véronique Grand-Lemaire, Nathalie Ganne-Carrie, Jean Claude Trinchet, Eric Vicaut, and Michel Beaugrand. 2012. "Effect of Long-Term Propranolol Treatment on Hepatocellular Carcinoma Incidence in Patients with HCV-Associated Cirrhosis." *Cancer Prevention Research* 5 (8): 1007–14. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-11-0450>.
 25. Pepe, Guglielmina, Betti Giusti, Elena Sticchi, Rosanna Abbate, Gian Franco Gensini, and Stefano Nistri. 2016. "Marfan Syndrome: Current Perspectives." *The Application of Clinical Genetics* 9 (May): 55–65. <https://doi.org/10.2147/TACG.S96233>.
 26. Quirke, Viviane. 2006. "Putting Theory into Practice: James Black, Receptor Theory and the Development of the Beta-Blockers at ICI, 1958-1978." *Medical History* 50 (1): 69–92. <https://doi.org/10.1017/S0025727300009455>.
 27. Tang, Jing, Zhijie Li, Lan Lu, and Chi Hin Cho. 2013. "β-Adrenergic System, a Backstage Manipulator Regulating Tumour Progression and Drug Target in Cancer Therapy." *Seminars in Cancer Biology* 23 (6 Pt B): 533–42. <https://doi.org/10.1016/J.SEMCAN-CER.2013.08.009>.
 28. Thiele, Maja, Agustín Albillos, Rozeta Abazi, Reiner Wiest, Lise L. Gluud, and Aleksander Krag. 2015. "Non-Selective Beta-Blockers May Reduce Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Randomized Trials." *Liver International* 35 (8): 2009–16. <https://doi.org/10.1111/liv.12782>.
 29. Weberpals, Janick, Lina Jansen, Walter E. Haefeli, Michael Hoffmeister, Martin Wolkewitz, Myrthe P.P. Van Herk-Sukel, Pauline A.J. Vissers, and Hermann Brenner. 2017. "Pre- and Post-Diagnostic β-Blocker Use and Lung Cancer Survival: A Population-Based Cohort Study." *Scientific Reports* 7 (1). <https://doi.org/10.1038/S41598-017-02913-8>.
 30. Yap, A., M. A. Lopez-Olivo, J. Dubowitz, G. Pratt, J. Hiller, V. Gottumukkala, E. Sloan, B. Riedel, and R. Schier. 2018. "Effect of Beta-Blockers on Cancer Recurrence and Survival: A Meta-Analysis of Epidemiological and Perioperative Studies." *British Journal of Anaesthesia* 121 (1): 45–57. <https://doi.org/10.1016/J.BJA.2018.03.024>.
 31. Zhong, Shanliang, Dandan Yu, Xiaohui Zhang, Xiu Chen, Sujin Yang, Jinhai Tang, Jianhua Zhao, and Shukui Wang. 2016. "β-Blocker Use and Mortality in Cancer Patients: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies." *European Journal of Cancer Prevention : The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 25 (5): 440–48. <https://doi.org/10.1097/CEJ.000000000000192>.

Iniciativas en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos para enfermedades desatendidas

Juan Antonio Gilabert Santos.

Dpto. de Farmacología y Toxicología. Universidad Complutense de Madrid.

Presentación

El 30 de enero de 2020 se conmemoró el primer Día Mundial de las Enfermedades Tropicales Desatendidas, bajo el lema “#BeatNTDs: Para bien. Para todos”, recordando el aniversario de la Declaración de Londres (2012) que alentaba a los responsables políticos mundiales a potenciar la inversión y el compromiso para el control y la eliminación de estas patologías infecciosas con consecuencias sanitarias, económicas y sociales devastadoras para 1 de cada 5 personas en el mundo, pero que han sido poco consideradas en la investigación y desarrollo de nuevos y mejores tratamientos por parte de la industria farmacéutica.

Resumen

Las enfermedades desatendidas constituyen un grupo de algo más de veinte patologías habituales en países tropicales y subtropicales que causan medio millón de muertes anuales y afectan a 1.700 millones de personas (casi la mitad de ellas, niños) especialmente en los lugares y clases sociales más desfavorecidos. Sin embargo, la investigación y desarrollo de nuevos tratamientos para estas enfermedades es minoritaria en esfuerzos y en recursos económicos comparada con su carga global de enfermedad, lo que se traduce en un número limitado y muy escaso de nuevas alternativas terapéuticas.

Para paliar esta situación han surgido distintas acciones como la Iniciativa sobre Medicamentos para Enfermedades Desatendidas (DNDi), una organización independiente cuyo objetivo es la investigación y el desarrollo de nuevos tratamientos para estas enfermedades. Desde su creación en 2003, fomenta la cooperación entre distintos agentes públicos y privados para el desarrollo de nuevos medicamentos y protocolos terapéuticos, así como la revisión científica de los ya existentes para el tratamiento de enfermedades como la malaria, la enfermedad del sueño, la enfermedad de Chagas o la leishmaniasis.

Este trabajo analiza y revisa las novedades terapéuticas para las enfermedades desatendidas, especialmente las desarrolladas por DNDi en los últimos años y su perspectiva futura.

Palabras clave

enfermedades desatendidas, DNDi, I+D de medicamentos.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Neglected diseases constitute a group of just over twenty common pathologies in tropical and subtropical countries that cause half a million deaths annually and affect 1.7 billion people (almost half of them children) especially in the most disadvantaged places and social classes.

However, the research and development of new treatments for these diseases is a minority in efforts and economic resources compared to their global burden of disease, which translates into a limited and a very scarce number of new therapeutic alternatives.

To alleviate this situation, different actions have emerged, such as the Initiative on Drugs for Neglected Diseases (DNDi), an independent organization whose objective is the research and development of new treatments for these diseases. Since its creation in 2003, it fosters cooperation between different public and private agents for the development of new medicines and therapeutic protocols, as well as the scientific review of existing ones for the treatment of diseases such as malaria, sleeping sickness, Chagas disease or leishmaniasis.

This paper analyzes and reviews the therapeutic innovations for neglected diseases, especially those developed by DNDi in recent years and their prospects.

Key words

neglected diseases, DNDi, R+D of drugs.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Investigación y desarrollo en enfermedades desatendidas

El término de enfermedades desatendidas (ED) u olvidadas hace referencia a un conjunto de condiciones que son poco consideradas para su investigación y prevención o para el desarrollo de nuevos tratamientos o alternativas terapéuticas más eficaces y seguras por parte de la industria farmacéutica, a pesar de incluir algunas de las enfermedades con más mortalidad y que se estima que causan el 11% de la carga global de enfermedad (Yamey et al., 2018).

Las ED incluyen malaria, tuberculosis, enfermedades diarreicas y las veinte ED tropicales que contempla la Organización Mundial de la Salud (OMS) conformando un conjunto muy diverso de patologías infecciosas, con una elevada prevalencia en zonas tropicales y subtropicales, frecuentes en casi 150 países, particularmente en aquellos en vías de desarrollo y en zonas rurales, pobres, remotas o en conflicto y que afectan de forma desproporcionada a mujeres y niños.

Desde 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica veinte procesos como ED tropicales causantes de graves problemas de salud o la muerte: la úlcera de Buruli, la enfermedad de Chagas, el dengue y el chikungunya, la dracunculosis (o enfermedad del gusano de Guinea), las equinocosis, las trematodiasis transmitida por los alimentos, la tripanosomiasis africana humana (o enfermedad del sueño), la leishmaniasis, la lepra (o enfermedad de Hansen), la filariasis linfática, la cromoblastia y otras micosis profundas, la oncocercosis (o ceguera de los ríos), la rabia, la sarna y otras ectoparasitosis, la esquistosomiasis, las helmintiasis transmitidas por el suelo, los envenenamientos por mordedura de serpiente, las teniasis/cisticercosis, la tracoma y frambesia y otras treponematosis endémicas.

Según datos del Observatorio de Salud Global de la OMS (World Health Organization, 2022), 1.743 millones de personas (incluyendo a más de 500 millones de niños) necesitaron en 2019 intervenciones contra ED que causaron más de medio millón de muertes y suponen un elevadísimo coste de varios miles de millones de dólares sobre muchas economías en desarrollo.

La investigación y desarrollo (I+D) sobre estas patologías y sus tratamientos suele estar financiada con fondos procedentes de organismos tanto públicos como privados junto con numerosas entidades filantrópicas que, normalmente, se asocian en distintos consorcios, plataformas

o entes internacionales. Sin embargo, los recursos económicos destinados a la I+D de nuevos tratamientos suponen una pequeña porción si se comparan con la inversión global de la industria farmacéutica o en relación con su carga global de enfermedad (Barrenho et al., 2019).

Por tanto, nos encontramos con un grupo de enfermedades a las que se destina una cantidad de recursos minoritaria, desigual entre las distintas patologías e insuficiente. Esto se traduce en un limitado y escaso número de nuevos tratamientos o de alternativas terapéuticas más eficaces y seguras que las disponibles actualmente, si es que existen.

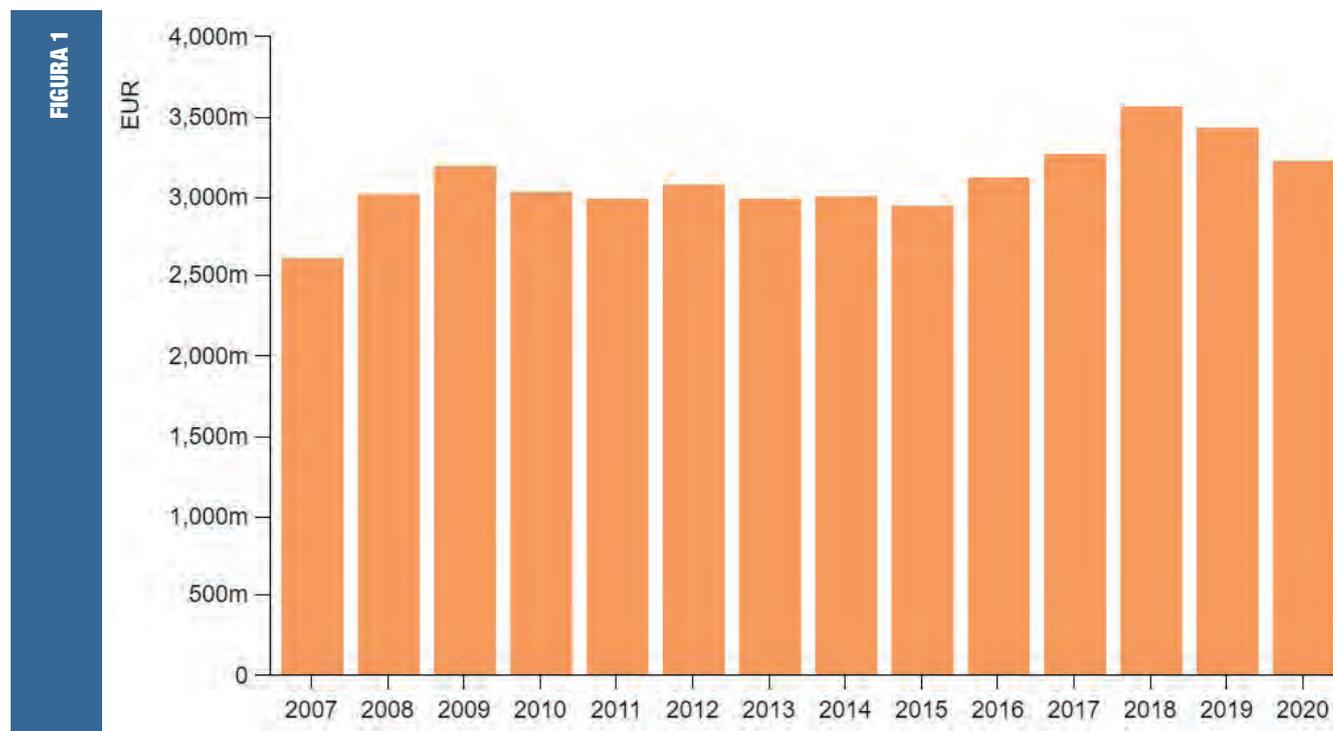
Para paliar esta situación, han surgido diferentes iniciativas para la investigación, desarrollo e innovación de nuevos tratamientos para las ED desde la coordinación de distintos agentes tanto de entornos públicos como privados para potenciar tanto la financiación como la gestión de los recursos destinadas a este fin.

Análisis de la financiación en I+D para enfermedades desatendidas: evolución y situación actual

Desde el año 2007, la ONG australiana G-Finder (www.policycuresresearch.org) para la promoción de la salud y financiada por la Fundación Bill & Melinda Gates, elabora informes anuales sobre la inversión global destinada a la I+D de nuevos productos y tecnologías sanitarias para abordar los desafíos de salud globales prioritarios, entre ellos, las enfermedades consideradas como desatendidas. En su último informe (Policy Cures Research, 2022) cubre la financiación en I+D para las enfermedades desatendidas durante 2020. El informe complementa las cifras de financiación principales (disponibles en el portal de datos G-FINDER) con un análisis de tendencias que tiene en cuenta el impacto de los cambios relacionados con la COVID en la participación en la encuesta. El informe recoge datos sobre las inversiones de unas 200 organizaciones con información sobre fármacos, vacunas (preventivas y terapéuticas), diagnósticos, microbicidas y productos de control vectorial (agentes de control químicos y biológicos y vacunas dirigidas por reservorio) así como de la investigación básica destinada a enfermedades desatendidas.

Gracias a los informes de G-Finder se puede constatar que la inversión anual media en la últimos años (2007-2020) ronda una cantidad de algo más

Figura 1. Financiación total anual (en millones de euros, EUR) destinada a la I+D en enfermedades desatendidas (*neglected diseases*, ND) durante el periodo 2007-2020. Fuente: Informe G-Finder 2020 (Policy Cures Research, 2022). Accesible en: Policy Cures Research, G-Finder data portal, <https://gfinderdata.policycuresresearch.org>



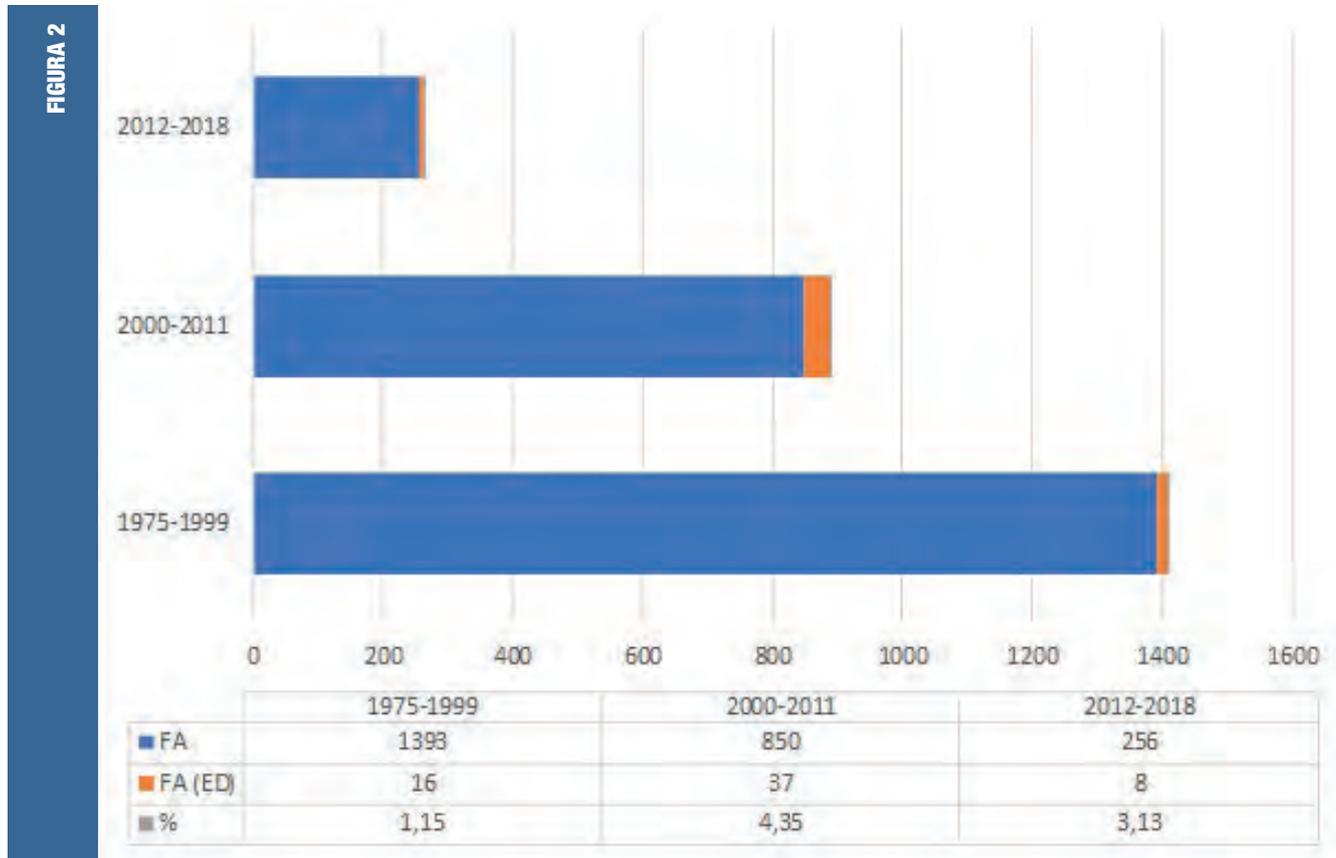
de 3.000 millones de euros (€) (figura 1). Para hacernos una idea comparativa de esta cantidad, la inversión global estimada en I+D en el año 2019 fue de unos 170.000 millones de euros (según Statista, es.statista.com), esto es menos del 2% y supone algo más de dos y media veces el presupuesto de I+D de la industria farmacéutica española en 2019 (1.211 millones de €) según Farmalindustria (Capdevila, 2018).

En concreto, para el año 2020 la financiación global fue de 3.221 millones de €, con un descenso respecto al anterior informe (2019) de 197 millones aunque se sigue manteniendo en los niveles más altos en la última década y que se atribuye al impacto de la pandemia COVID-19 que ha marcado la caída en la inversión en los dos últimos años, especialmente en estudios clínicos pre- y post-autorización (Policy Cures Research, 2022). Del total anual, casi 3/4 partes son destinados a la I+D en VIH-SIDA, malaria y tuberculosis (“las tres grandes”) que acopian casi todos los recursos, reflejando la desigualdad en la dedicación de los recursos económicos destinados a algunas de estas enfermedades. Para algunas de ellas (como las hepatitis B y C; los envenenamientos por mordedura de

serpientes; la meningitis criptocócica; la lepra; la úlcera de Buruli; el tracoma; la fiebre reumática; el micetoma y la leptospirosis) la inversión económica es ínfima o prácticamente nula suponiendo un 0,3% o menos del total de esa inversión anual.

Por otra parte, en el periodo comprendido entre 1975 y 2018, sólo 61 nuevos tratamientos fueron aprobados para el tratamiento de ED por las agencias reguladoras del medicamento tanto la europea (EMA) como la norteamericana (FDA), entre un total de 2.499 principios aprobados según los datos recogidos en tres estudios para los periodos 1975-1999, 2000-2011 y 2012-2018 (Ferreira and Andricopulo, 2019; Pedrique et al., 2013; Trouiller et al., 2002), lo que representa un escaso 2,44% (figura 2). Sin embargo, los esfuerzos desde el punto de vista del acopio de recursos económicos son claramente deficitarios si se comparan con la carga global de enfermedad que representan estas enfermedades infecciosas (Jung et al., 2020). Esto se traduce en un reducido número de nuevos tratamientos (menos del 2,5%) en los últimos cuarenta años en comparación con el total de los desarrollados por la industria farmacéutica.

Figura 2. Número de nuevos fármacos autorizados (FA) entre 1975 y 2018. Se recogen los datos de nuevos fármacos aprobados conjuntamente por las agencias reguladoras del medicamento europea (EMA) y norteamericana (FDA) y los destinados para el tratamiento de enfermedades desatendidas (ED) (en número total y en porcentaje relativo). Elaboración propia a partir de los datos recogidos en tres estudios para los periodos 1975-1999, 2000-2011 y 2012-2018 (Ferreira and Andricopulo, 2019; Pedrique et al., 2013; Trouiller et al., 2002).



La iniciativa Medicamentos para Enfermedades Desatendidas (DNDi)

Cuando la organización médico-humanitaria *Médecins Sans Frontières/Médicos Sin Fronteras* (MSF) ganó el Premio Nobel de la Paz, en 1999, dedicó una parte del galardón económico a abordar este desequilibrio y explorar un modelo alternativo para desarrollar medicamentos para las ED sin ánimo de lucro. Para ello, en el año 2003, formó junto con cinco instituciones del sector público (la Fundación Oswaldo Cruz de Brasil, el Consejo Indio de Investigación Médica, el Instituto de Investigación Médica de Kenia, el Ministerio de Salud de Malasia y el Instituto Pasteur de Francia) la Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Desatendidas o DNDi (dndi.org). El Programa Especial para la

Investigación y la Capacitación en Enfermedades Tropicales de la Organización Mundial de la Salud, actúa como observador permanente de esta iniciativa.

Desde su inicio, DNDi se ha centrado en el desarrollo de nuevos tratamientos para enfermedades como la enfermedad del sueño, la leishmaniasis, la enfermedad de Chagas, la malaria, las enfermedades filariales, el micetoma, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) pediátrico o la hepatitis C. El objetivo principal de esta iniciativa es el de entregar entre 16 y 18 nuevos tratamientos para 2023 y establecer una sólida cartera de I+D en estas enfermedades con un presupuesto total estimado de “sólo” 650 millones de € (según datos de su página web).

Las estrategias terapéuticas abarcan desde el desarrollo y caracterización de nuevas moléculas, la reformulación de las ya disponibles o la combinación de distintos tratamientos ya existentes o con otras nuevas moléculas. Además, se busca el refuerzo de la evidencia clínica para el desarrollo de nuevas directrices y protocolos terapéuticos para disponer de tratamientos más eficaces y seguros o bien establecer su mayor utilidad comparativamente con los ya disponibles.

Hasta la fecha, DNDi ha participado en 39 proyectos y ha desarrollado 20 nuevas moléculas que se encuentran en diferentes fases de desarrollo. DNDi ha asentado un modelo marco de investigación a nivel mundial que puede garantizar tanto la innovación como un acceso equitativo de los pacientes a las tecnologías de la salud en enfermedades que durante demasiado tiempo hemos dejado olvidadas.

Gracias a la participación y colaboración con un amplio número de socios ha realizado actividades de I+D en varias ED donde ha conseguido desarrollar los siguientes nuevos tratamientos:

- Desarrollo e implementación de una combinación antipalúdica (artesanato junto con amodiaquina) a dosis fijas que ha llegado a más de 500 millones de pacientes.
- Desarrollo e implementación de una segunda nueva combinación antipalúdica (artesanato junto con mefloquina) a dosis fijas.
- Desarrollo e implementación del primer tratamiento combinado (nifurtimox-eflornitina) mejorado para la enfermedad del sueño en más de 25 años.
- Desarrollo de fexinidazol, el primer tratamiento totalmente oral para la enfermedad del sueño que reemplaza a otros tratamientos tóxicos y farragosos.
- Desarrollo de dos presentaciones de benznidazol pediátrico, el primer medicamento para niños contra la enfermedad de Chagas en el mundo.
- Establecimiento de las bases de evidencia clínica para la adopción de estibogluconato de sodio y paromomicina para el tratamiento de la leishmaniasis visceral en África Oriental.
- Establecimiento de las bases de evidencia para los cambios en las guías nacionales para el tratamiento de la leishmaniasis visceral en el sur de Asia.
- Establecimiento de las bases de evidencia para los cambios en las directrices nacionales e internacionales para el tratamiento de la coinfección pediátrica de VIH y tuberculosis.

A continuación, se describen con más detalle los tratamientos terapéuticos más destacables y novedosos entre los desarrollados por parte de DNDi y se analiza su impacto en la salud pública.

Desarrollo de nuevas combinaciones de fármacos para el tratamiento de la malaria

El paludismo o malaria es una enfermedad potencialmente mortal causada por protozoos parásitos del género *Plasmodium*, que se transmiten al ser humano tras la picadura de mosquitos hembra infectados del género *Anopheles*. Se trata de una enfermedad prevenible y tratable, que comienza como un cuadro similar a una gripe tras 8 a 30 días después de la infección, que incluye síntomas como fiebre con o sin dolor de cabeza, dolores musculares y debilidad, vómitos y diarrea. Tras esta fase pueden desarrollarse ciclos típicos de fiebre, con escalofríos y sudoración. La muerte puede sobrevenir por el daño en el cerebro (malaria cerebral) o en otros órganos vitales.

Según datos del portal de la OMS en 2020 hubo 241 millones de casos en más de 95 países, con más de 600.000 muertes principalmente en niños menores de 5 años. Se estima que amenaza a casi la mitad de la población mundial. En 2020, el 95% de los casos y el 96% de los fallecimientos por la enfermedad se produjeron en la Región Africana de la OMS. En el África subsahariana, donde es la principal causa de muerte en niños menores de cinco años, la malaria mata a casi un niño por minuto y es la principal causa de morbilidad y mortalidad por parasitosis en todo el mundo.

El objetivo primordial del tratamiento consiste en lograr la eliminación de forma rápida y completa del parásito de la sangre del paciente, para así prevenir que el paludismo no complicado evolucione hacia las formas más graves de la enfermedad, la muerte o a la anemia persistente tras una infección crónica. Asimismo, se busca reducir el desarrollo de resistencias.

La malaria es una enfermedad que se puede prevenir y para la que ya existían tratamientos efectivos, pero con la limitación del desarrollo de resistencias en el parásito junto con otros problemas o inconvenientes, como son:

- Resistencia generalizada a los medicamentos, como a la cloroquina, uno de los tratamientos contra la malaria más fáciles de usar y con una alta disponibilidad, pero que ya no es eficaz dada la resistencia de los parásitos en más del 90% de los tratamientos en algunas partes del mundo.

Figura 3. Evolución de los diseños de los envases de los comprimidos de artesunato y amodiaquina (ASAQ). El diseño de los envases ha ido modificándose para incluir pictogramas, logotipos y colores, siguiendo las recomendaciones de Médicos Sin Fronteras (MSF) para facilitar la comprensión de su posología por parte de los pacientes o cuidadores que puedan carecer de habilidades de comprensión lectora. En la imagen, aparecen las distintas presentaciones disponibles según rango de edad (y de peso). Fuente: Monografía sobre el desarrollo de ASAQ de DNDi (Drug for Neglected Disease initiative, 2015).



- Las terapias de combinación existentes, ahora adoptadas como tratamiento de primera línea en la mayoría de los países endémicos de malaria, pueden ser costosas y tener regímenes de tratamiento complicados para los pacientes.
- El acceso limitado de los pacientes desatendidos a los pocos tratamientos combinados de más de un principio activo y de dosis fija disponibles para pacientes pediátricos.
- Los países más afectados por la malaria carecen de la capacidad y de los fondos necesarios para hacer llegar los medicamentos a los pacientes que los necesitan.

Se ha comprobado la ventaja de que los tratamientos combinados de dosis fijas consistan en incorporar, en un mismo comprimido, los dos principios activos en lugar de ir en un mismo *blister* o por separado, ya que se mejora notablemente la adherencia al tratamiento y reducen la posibilidad del desarrollo de resistencias a un solo agente.

Los primeros proyectos desarrollados por DNDi fueron la preparación de terapias combinadas de artesunato (AS) junto con amodiaquina (AQ) o con

mefloquina (MQ), conocidas como ASAQ o ASMQ, basados en las recomendaciones terapéuticas de la OMS en 2001. Para ello, se creó el *Fixed-Dose Combination Therapy Consortium* en 2002 y el primer compuesto salió en 2006 para mercados privados (Coarsucam™) y en 2007 para mercados públicos (ASAQ-Winthrop®), como el primer producto registrado de DNDi y desarrollado en colaboración con laboratorios Sanofi, de una dosis fijada de AS junto con AQ (Pécoul et al., 2008) (figura 3); le siguió ASMQ en 2008. Tanto ASAQ como ASMQ aparecen en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS (World Health Organization, 2021a).

El impacto de ASAQ, desde su disponibilidad en 2007, ha sido consecuencia de ofrecer un tratamiento para 3 días, disponible en más de 35 países del cual se han distribuido más de 500 millones de tratamientos a un coste de 0,50 US\$ para niños y de 1,00 US\$ para los adultos. El coste estimado de esta acción fue de 12,5 millones de € entre los años 2002 a 2015, gracias a la colaboración de distintos agentes públicos y privados (Drug for Neglected Disease initiative, 2015).

La fabricación de la combinación ASMQ, tratamiento de elección para malaria multirresistente, fue transferida a laboratorios Cipla en India y se encuentra registrada en 11 países, libre de patente y de uso público. Se han distribuido más de 1,2 millones de tratamientos de ASMQ desde 2008, principalmente para pacientes pediátricos (bebés a partir de 6 meses), en Asia y Latinoamérica con un coste por tratamiento dependiendo de las dosis de entre 1,5 a 3 US\$¹.

Desarrollos de un nuevo tratamiento combinado y el primero por sólo vía oral para la enfermedad del sueño

La enfermedad del sueño o tripanosomiasis africana humana (HAT, por sus siglas en inglés) es endémica en 36 países africanos (y en particular, en la República Democrática del Congo, que registró un 70% de todos los casos registrados en 2020), especialmente en las zonas rurales y más pobres, con unos 5,6 millones de personas viviendo en zonas de riesgo de infección medio o alto, según la web de DNDi. La enfermedad del sueño es transmitida por moscas tse-tsé (género *Glossina*) y es generalmente fatal sin un tratamiento farmacológico.

Está causada por dos subespecies de un protozoo parásito: *Trypanosoma brucei gambiense* (g-HAT), en la zona de África Occidental y Central (98% de los casos) y *Trypanosoma brucei rhodesiense* (r-HAT), en África Oriental.

Según datos de la OMS, 65 millones de personas están en riesgo de contraer HAT, especialmente aquellas expuestas a desplazamientos masivos de poblaciones, a la guerra o a la pobreza y en zonas no cubiertas por programas de vigilancia y de control que conllevan una mayor transmisión con graves consecuencias sociales y económicas.

La enfermedad del sueño se produce en dos etapas. En la etapa 1 o fase hemolinfática, se presenta con síntomas no específicos como dolores de cabeza y episodios de fiebre (y generalmente no se suele diagnosticar) y en la etapa 2 o fase neurológica, que se produce cuando el parásito atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que es más tardía, suele provocar graves interrupciones en el ciclo del sueño, parálisis, deterioro mental progresivo y, en última instancia, la muerte si no se dispone de un tratamiento eficaz.

El objetivo de DNDi fue el desarrollo de fármacos efectivos para ambas etapas de la enfermedad y

frente a ambas subespecies del parásito, que pudieran ser administrados de forma segura y eficaz por vía oral, para reemplazar los tratamientos HAT de primera línea disponibles hasta entonces (2009). En la etapa 1, el tratamiento tradicional presentaba la limitación que los dos agentes disponibles, la pentamidina (desde 1940) para g-HAT y la suramina (desde 1920) para r-HAT, requieren ser administrados por vía parenteral y no son efectivos para la etapa 2. En la etapa 2, el tratamiento tradicional ha consistido en el uso de eflornitina (desde 1981), que hoy en día, rara vez se usa en monoterapia al requerir de una estancia hospitalaria prolongada, ya que implica la administración de numerosas infusiones intravenosas (cuatro veces al día durante dos semanas, esto es, un total de 56 administraciones). La alternativa era el melarso-prol (desde 1949), un derivado arsenical trivalente orgánico eficaz, pero con efectos adversos graves como la encefalopatía mortal en un 4% de los pacientes (Aronson, 2015). Ya no se usa para g-HAT, pero era el único medicamento disponible para la etapa 2 causada por r-HAT.

En 2009, DNDi y sus socios lanzaron la terapia de combinación de nifurtimox y eflornitina o NECT (figura 4), que supuso el primer tratamiento nuevo para la enfermedad del sueño tras 25 años. La alternativa con la terapia combinada basada en NECT para el tratamiento de la etapa 2 causada por g-HAT consiste en 14 infusiones intravenosas lentas de eflornitina de 2 horas cada una durante 7 días, junto con la toma tres veces al día de nifurtimox por vía oral durante 10 días. Requiere, por tanto, una administración hospitalaria especializada y personal capacitado. Desde su incorporación a la Lista de Medicamentos Esenciales en 2009, NECT es el tratamiento de primera línea para la etapa 2 causada por g-HAT. Los costes de este proyecto, según DNDi², entre 2003 y 2014 han sido de 6,9 millones de €.

Las ventajas de la disponibilidad de este tratamiento han sido reducir el número de administraciones y una duración más corta del mismo y, por lo tanto, una más favorable relación coste-efectividad. Es recomendado como tratamiento de primera línea en los 13 países endémicos para g-HAT, que lo reciben como suministros gratuitos de la OMS a través de donaciones de medicamentos de Sanofi y de Bayer; esto ha permitido tratar al 100% de los pacientes con enfermedad del sueño por g-HAT en fase 2 en países africanos endémicos.

Por otro lado, fexinidazol, es el resultado de un programa de cribado de compuestos iniciado por

1 DNDi, 2014 <https://dndi.org/research-development/portfolio/asmq/>

2 <https://dndi.org/research-development/portfolio/nect/>

Figura 4. Ejemplos de presentaciones. A) Envases de Ornidyl® (eflornitina) de Sanofi y Lampit® (nifurtimox) de Bayer para el tratamiento combinado con nifurtimox y eflornitina (NECT) para la enfermedad del sueño (Reproducido de: dndi.org). B) Presentaciones de benznidazol (Abarax®) de Laboratorios ELEA de Argentina para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. A la derecha, presentación de la dosis de 12,5 mg para su uso en pacientes pediátricos de entre 2 y 12 años (Reproducido de: www.elea.com).

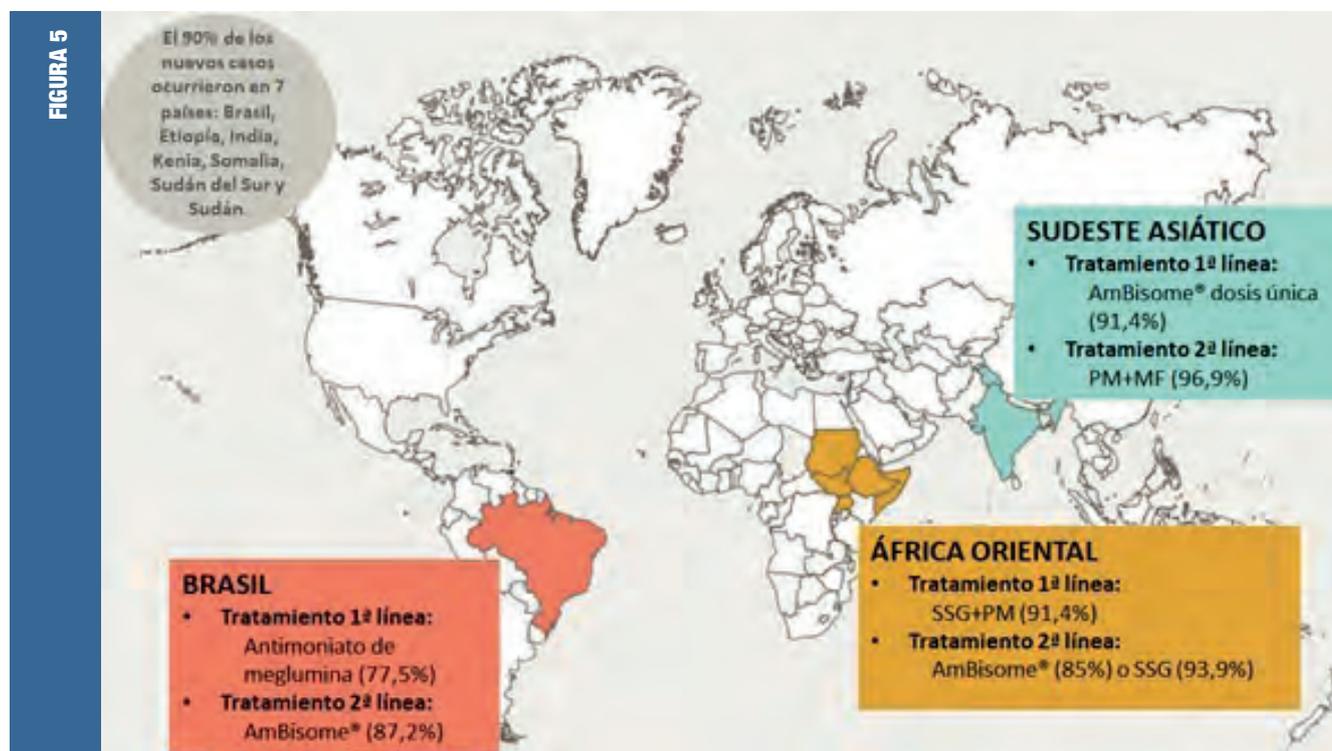


DNDi en 2005 que alcanzó el desarrollo clínico en septiembre de 2009 y contó con la participación del laboratorio Sanofi. DNDi está llevando a cabo el desarrollo clínico y farmacéutico, mientras que Sanofi es responsable de su desarrollo industrial, la producción y la distribución. Fue autorizado por la EMA en noviembre de 2018 y constituye el primer tratamiento exclusivamente por vía oral para las fases 1 y 2 de la enfermedad causada por g-HAT, con una duración del tratamiento de diez días que reduce notablemente la hospitalización recurrente de los pacientes (Eperon et al., 2014). Además, es un tratamiento apto para adultos y para niños mayores de 6 años (con un peso corporal de al menos 20 kg) para ambas etapas de la enfermedad. El coste de este proyecto fue de 55 millones de € entre 2005 y 2018³.

La administración de fexinidazol ha mejorado enormemente las opciones terapéuticas para la enfermedad, pero el desarrollo de un medicamento oral adicional, especialmente uno de administración única diaria, simplificaría la administración y los esfuerzos para una eliminación progresiva de la enfermedad. Acoziborol (SCYX-7158) es una nueva entidad química desarrollada por DNDi, la cual, gracias a su inusualmente larga semivida (400 h.) cuando se probó en voluntarios sanos se postuló como candidato a administrarse en una dosis única. En agosto de 2020, se completó el ensayo clínico fundamental en fase II y III en 208 pacientes con g-HAT en la República Democrática del Congo y Guinea para evaluar la eficacia y seguridad de acoziborol como un tratamiento potencial para la tripanosomiasis africana humana en etapas 1 y 2 causada por g-HAT. Se espera un informe final del estudio en el presente año.

3 <https://dndi.org/research-development/portfolio/fexinidazole/>

Figura 5. Tratamientos de la leishmaniasis por zona geográfica y eficacia a los 6 meses postratamiento. Las abreviaturas corresponden a PM (paromomicina), MF (miltefosina), SSG+PM (estibogluconato de sodio más paromomicina), SSG (estibogluconato de sodio). AmBisome® es marca registrada de la formulación liposomal de anfotericina B. La eficacia del tratamiento a los 6 meses, expresada como porcentaje, se indica entre paréntesis. Elaboración propia a partir de datos de DNDi (dndi.org).



Desarrollo del primer tratamiento pediátrico para la enfermedad de Chagas

La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas es una parasitosis que está causada por un protozoo cinetoplástico, *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) que se transmite principalmente a través de insectos triatomíneos hematófagos como los chinches o vinchucas de distintos géneros. Otras formas de transmisión posibles son al recibir una transfusión de sangre contaminada, un trasplante de órganos o por transmisiones congénitas u orales. Según DNDi, 75 millones de personas están en riesgo, principalmente en América Latina, y se contabilizan aproximadamente 6 millones de personas infectadas, de las cuales mueren casi 10.000 cada año. Se estima, que menos del 1% de las personas infectadas tienen acceso al diagnóstico y a los tratamientos disponibles actuales. La enfermedad de Chagas es endémica en 21 países de América Latina y mata cada año a más personas en esta región que cualquier otra enfermedad parasitaria, incluida la malaria. El número de pacientes está aumentando en los países desarrollados no endé-

micos (por ejemplo, Australia, los Estados Unidos, Canadá, Japón y España), debido al aumento de migrantes latinoamericanos que desconocen ser portadores.

La enfermedad tiene dos etapas clínicas. Una fase aguda (en la que muere el 5% de los niños infectados) caracterizada por fiebre, malestar, edema facial, linfadenopatía generalizada y hepatoesplenomegalia que, a menudo, se resuelve espontáneamente tras cuatro a seis semanas y, otra crónica, que tiene dos fases, una asintomática, pero durante la cual los pacientes pueden transmitir el parásito y que puede durar de 10 años a toda la vida y otra, sintomática, que afecta del 10% al 30% de los pacientes infectados y que, con mayor frecuencia, ataca al corazón o al tracto gastrointestinal. La enfermedad de Chagas es una de las principales causas de cardiomiopatía infecciosa en todo el mundo.

Los tratamientos empleados actualmente, benznidazol (figura 5) y nifurtimox, son efectivos contra la fase aguda de la infección y, si bien hay una evidencia creciente de su eficacia en la fase cró-

nica de la enfermedad, el uso generalizado de estos medicamentos se ha limitado debido a la falta de adecuadas directrices y políticas que apoyen su implementación o por un acceso limitado. Los inconvenientes incluyen largos períodos de tratamiento (de 60 días), con una toxicidad dependiente de la dosis y una alta tasa de abandono de los pacientes debido a los efectos secundarios (intolerancia gástrica, erupciones cutáneas y problemas neuromusculares). Actualmente, no existe un tratamiento aprobado para la forma crónica de la enfermedad que conlleva la afectación de órganos diana (estadio sintomático crónico). Por tanto, se necesitan mejores opciones de tratamiento para todas las etapas de la enfermedad de Chagas, especialmente para el tratamiento de los pacientes pediátricos al inicio de la enfermedad, con una terapia asequible, adaptada a la edad, segura y eficaz.

En la actualidad, los esfuerzos se dirigen al establecimiento de regímenes alternativos del uso de los fármacos existentes, como dosis más bajas, duración del tratamiento más corta o el uso de combinaciones de fármacos para probar su eficacia y con menos efectos adversos.

Entre sus proyectos DNDi tiene los siguientes: un nuevo régimen de monoterapia con benznidazol; un nuevo régimen de tratamiento combinado con benznidazol y fosravuconazol y un nuevo régimen de monoterapia con fexinidazol. Además, se busca el desarrollo de un nuevo tratamiento para todas las fases de la enfermedad y apto para pacientes de todas las edades y seguro durante el embarazo; y también de una prueba diagnóstica temprana de curación y/o de marcadores de respuesta terapéutica.

Para apoyar sus actividades de I+D en la enfermedad de Chagas, DNDi lanzó la Plataforma de Investigación Clínica de Chagas fundada en 2009 en Brasil que hoy cuenta con unos 400 miembros de 150 instituciones y 24 países. La plataforma busca catalizar la participación de investigadores e instituciones de países endémicos para la mejora de la investigación y desarrollo en torno al Chagas, desde el descubrimiento de nuevos y mejores fármacos hasta su implementación. Esta plataforma reúne agentes y donantes para brindar apoyo para la evaluación y el desarrollo de nuevos tratamientos. Entre otras acciones, identifica y revisa las necesidades prioritarias, trabajando hacia la estandarización de la metodología para evaluar la eficacia de los medicamentos y revisará las alternativas para el uso de los medicamentos aprobados actualmente (nuevos esquemas, dosis, combinaciones) y en escenarios especiales (como desarrollo de resistencias). En la actualidad, se lle-

van a cabo distintos ensayos clínicos sobre estos objetivos y se están aunando esfuerzos en revisar los protocolos para establecer tratamientos más eficaces basados en la evidencia clínica (Pereiro, 2019).

Hasta el año 2011, benznidazol, el primer fármaco autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Chagas sólo estaba disponible en presentaciones orales para adultos (de 50 ó 100 mg), por lo que los bebés y los niños eran tratados con los comprimidos para adultos que tenían que ser fraccionados y/o triturados, lo cual era complicado y provocaba una irregular dosificación. La formulación pediátrica de 12,5 mg (figura 5), mejora la precisión de las dosis, la seguridad y la adherencia al tratamiento. DNDi ha invertido 3,3 millones de € entre 2008 y 2018 en este proyecto. En 2017, la FDA aprobó el uso en pacientes pediátricos (de 2 a 12 años) de benznidazol, lo que facilitará el registro de este fármaco en países endémicos donde aún no esté registrado.

Desde 2013 DNDi ha explorado alternativas al tratamiento de larga duración en monoterapia con benznidazol. Bajo el estudio BENDITA (*Benznidazole New Doses Improved Treatment & Therapeutic Associations*) (Torricco et al., 2021) se llevó a cabo entre 2016 a 2018 un estudio de fase II aleatorizado y controlado con placebo en Bolivia para probar seis tratamientos con benznidazol con diferentes dosis y duraciones, tanto en monoterapia como en asociación con fosravuconazol. Los resultados han indicado una buena eficacia y seguridad en regímenes más cortos de benznidazol y de la asociación con fosravuconazol. DNDi comenzó a dirigir, junto a la Fundación Mundo Sano y laboratorios ELEA, un estudio en Argentina de fase III (ahora suspendido temporalmente por la COVID) para comparar la eficacia y seguridad de un régimen de tratamiento corto de dos semanas frente al tradicional de 8 semanas.

Además, DNDi ha realizado estudios acerca de la efectividad y seguridad de fexinidazol para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Tras la suspensión en 2014 de un estudio de prueba de concepto de fase II en Bolivia por problemas de seguridad y tolerabilidad, un nuevo estudio con regímenes de tratamiento más cortos y con dosis más bajas comenzó en octubre de 2017 en cuatro centros en España (país donde la enfermedad no es endémica pero que presenta una alta prevalencia). Los resultados de este estudio se esperan para el presente año y de demostrar su efectividad y seguridad convertirán al fexinidazol en el primer medicamento nuevo para tratar la enfermedad de Chagas en más de 50 años.

Desarrollo de un tratamiento antifúngico más efectivo y seguro para el tratamiento del micetoma

Con el término micetoma se describe tanto a una infección bacteriana, el actinomicetoma, causada por bacterias filamentosas (actinomicetos) que suele responder con tasas de curación de más del 90% a los tratamientos con antibióticos (amikacina y cotrimoxazol), como a una infección micótica de crecimiento lento, el eumicetoma, que se convierte en una infección crónica de la piel que, sin tratamiento, llega a invadir el tejido circundante y el hueso. Los niños y adultos jóvenes, especialmente los hombres que trabajan al aire libre están en mayor riesgo.

La tasa de curación es del 35% y requiere del uso de antifúngicos, pero también de tratamiento quirúrgico. La carga global es desconocida pero aproximadamente el 40% de los casos de micetoma en todo el mundo son eumicóticos. Sólo un 25 a 35% de los pacientes se curan, pero el 80% de los pacientes conocidos desarrollan deformidades que necesitan de amputaciones (van de Sande, 2013).

El micetoma se describió por vez primera a mediados del siglo XIX en Madura (India), por lo que también se conoce como pie de Madura o maduromicosis. Es una enfermedad endémica en las regiones tropicales y subtropicales, en particular en una franja de África Central (incluyendo Chad, Etiopía, Mauritania, Sudán, Senegal y Somalia) y de Venezuela, México, Tailandia, India y Yemen, englobando una zona que se conoce como “cinturón del micetoma”, situado entre las latitudes 15°S y 30°N, que se caracteriza por un clima cálido y seco con una estación de lluvias corta e intensa que favorece el crecimiento de plantas espinosas rastreras.

No se conoce bien la vía de transmisión y se cree que los hongos pueden proceder del suelo o de los excrementos de animales que pueden ver facilitada su entrada en el organismo a través de heridas normalmente en los pies. En tales casos, los pies se hinchan y se desfiguran, pero con poco dolor por lo que las personas demoran la búsqueda de tratamiento o no acuden a un centro sanitario, bien por falta de ellos o por su lejanía. Cuando la enfermedad ha alcanzado las etapas más avanzadas es ya necesaria la amputación y existe un alto riesgo asociado de complicaciones y de muerte, ya que el tratamiento farmacológico es muy poco efectivo en fases avanzadas (Verma and Jha, 2019).

Los antifúngicos actuales (ketoconazol e itraconazol) para el tratamiento del eumicetoma son cos-

tosos y causan efectos secundarios graves por lo que se necesita desesperadamente un tratamiento curativo más eficaz, seguro, asequible y accesible, en particular, en entornos rurales. Las preocupaciones sobre la toxicidad hepática han llevado a la FDA y a la EMA a restringir el uso de ketoconazol. Tanto la duración (doce meses) como el coste del tratamiento son barreras importantes para el acceso al mismo de los pacientes y de las autoridades sanitarias en áreas endémicas y una adecuada adherencia, como resultado, las tasas de abandono son altas.

El fosravuconazol, un azol biodisponible por vía oral, fue desarrollado para el tratamiento de la onicomosis por la compañía farmacéutica japonesa Eisai Co. Ltd. (Nakano et al., 2019). En colaboración con DNDi, este principio también está en estudio para su uso en la enfermedad de Chagas, ya que presenta propiedades farmacocinéticas favorables y su toxicidad es baja. El fosravuconazol, es un profármaco y se convierte rápidamente en ravuconazol, que ha demostrado tener una potente actividad *in vitro* contra uno de los agentes causantes del eumicetoma, *Madurella mycetomatis* (Nakano et al., 2019).

Desde el año 2017 DNDi junto con el Centro de Investigación de Micetomas de Jartum (Sudán) se lleva a cabo el primer ensayo clínico aleatorizado doble ciego para el tratamiento del eumicetoma. El ensayo está estudiando la eficacia del tratamiento de micetoma con lesiones de tamaño moderado con una dosis semanal de fosravuconazol durante 12 meses en comparación con itraconazol en dosis diarias y se pretende finalizar en 2022. Además desde 2018, se lleva a cabo el proyecto Mycetoma Open Source (MycetOS) que utiliza un enfoque “farmacéutico de código abierto” para descubrir nuevos tratamientos dirigidos contra *M. mycetomatis*, el agente causal predominante del micetoma fúngico (eumicetoma).

Desarrollo de un nuevo tratamiento combinado para el tratamiento de la leishmaniasis visceral

La leishmaniasis es una enfermedad compleja que involucra a más de 20 especies de protozoos del género *Leishmania* que pueden transmitirse a los seres humanos por la picadura de unas 30 especies de insectos flebotominos (subfamilia *Phlebotominae*).

La leishmaniasis es una enfermedad que se asocia con la pobreza y que se presenta en dos formas clínicas: la leishmaniasis visceral (LV) o kala azar, fatal sin tratamiento, y la leishmaniasis cutánea (LC), no mortal, pero que puede provocar graves

ulceraciones en la piel. Según DNDi, más de mil millones de personas están en riesgo de padecer leishmaniasis. La LV afecta a las poblaciones pobres que viven en zonas remotas de más de 80 países de Asia, África Oriental, Sudamérica y de la región mediterránea (incluida España). El 90% de los nuevos casos ocurrieron en siete países: Brasil, Etiopía, India, Kenia, Somalia, Sudán del Sur y Sudán (figura 5). En algunas áreas se han asociado con movimientos masivos de poblaciones no inmunes desde o hacia zonas endémicas, como ocurrió en Sudán en 1990, que supuso la pérdida de cientos de miles de vidas. Por otra parte, la mayoría de los casos de LC se producen en Afganistán, Argelia, Brasil, Colombia, Irán y Siria. La falta de sistemas de vigilancia epidemiológica y la frecuencia de las enfermedades en zonas remotas y en poblaciones marginadas hacen difícil estimar la verdadera incidencia y la mortalidad de la LV. Se estiman anualmente en 50.000 a 90.000 los nuevos casos de LV (casi la mitad en niños) y en 600.000 a 1.000.000 los nuevos casos de LC. Alrededor de 20.000 a 30.000 muertes son atribuibles a la LV cada año.

Los medicamentos existentes tienen serios inconvenientes en términos de seguridad, resistencias, estabilidad y costes. Tienen una baja tolerabilidad, implican un tratamiento de una larga duración y son difíciles de administrar. Estos medicamentos se utilizan bien en monoterapia o en combinación para las diversas formas de leishmaniasis (Alves et al., 2018). Los tratamientos actuales varían mucho de unas zonas geográficas a otras y también su efectividad en función de las resistencias de los diferentes parásitos a los tratamientos.

Los distintos tratamiento disponibles consisten en:

- Antimoniales pentavalentes (estibogluconato de sodio y antimoniato de meglumina): se usan para LV y LC desde hace más de 60 años, pero ya existe resistencia adquirida en áreas con una alta prevalencia y con una alta transmisión y presentan el inconveniente de su cardiotoxicidad. En monoterapia, el tratamiento intravenoso es de 30 días (para la LV) e inyecciones intramusculares durante 21 días (para la LC) además de aplicaciones intralesionales semanales durante 3 a 7 semanas. Se encuentran autorizados en el Sudeste Asiático, América Latina y algunos países mediterráneos y africanos.
- Anfotericina B (desoxicolato): es el tratamiento alternativo para la LV en áreas con donde se presentan altas tasas de falta de respuesta a los fármacos antimoniales y si no hay otras opciones disponibles. Sin embargo, presenta muchas limitaciones como la necesidad de hospitalización, la monitorización renal constante de los pacientes, una larga duración del tratamiento de 28 días junto a los efectos adversos relacionados con la infusión. Está autorizada en países del Sur de Asia y algunos países de África y América Latina.
- AmBisome®: es una formulación liposomal de anfotericina B, alternativa que es comparativamente mucho más segura y altamente eficaz con altas tasas de curación con una sola infusión. Sin embargo, su alto coste y la necesidad de una cadena de frío limitan su uso generalizado. Está autorizada para el tratamiento de la LV en India, EE. UU. y Europa, se usa como un fármaco de segunda línea en Brasil y en África Oriental a dosis más altas que en India. Una donación a la OMS facilita la distribución gratuita de AmBisome® dentro de la estrategia de eliminación en el Sur de Asia para pacientes con LV primaria y como tratamiento de rescate para la LV africana. No se ha evaluado adecuadamente para la LC.
- Miltefosina (MF): es un medicamento administrado dos veces al día por vía oral y autorizado para LV en India con un tratamiento de 28 días. Las principales limitaciones incluyen el bajo cumplimiento terapéutico, el riesgo de resistencias como apunta la pérdida de su eficacia en monoterapia, la contraindicación en el embarazo y la anticoncepción obligatoria para mujeres en edad fértil durante la terapia y tres meses después. Está aprobado su uso en LC. Sin embargo, al no estar registrada en muchos países endémicos no se encuentra disponible.
- Paromomicina (PM): se encuentra disponible como formulación intramuscular de bajo coste pero requiere tres semanas de administración, aunque dolorosa se ha mostrado altamente eficaz en Asia pero está asociada con cierto grado de nefro y ototoxicidad. Su eficacia en monoterapia es también limitada en el este de África.

Por tanto, aunque las opciones de tratamiento para la LV habían aumentado en los últimos 20 años se presentan serias limitaciones: la anfotericina B liposomal es muy costosa y requiere cadena de frío mientras que los antimoniales, como el estibogluconato de sodio (SSG) tenían tiempos de tratamiento prolongados, una administración difícil, resistencias emergentes y poca tolerancia causando efectos secundarios frecuentes.

Por ello, DNDi se asoció con la Plataforma de Leishmaniasis del Este de África (LEAP) en ensayos clínicos que mostraron que la combina-

ción de SSG y paromomicina (SSG+PM) fue tan segura y efectiva como el tratamiento estándar existente. Administrado por vía intramuscular, el tratamiento dura 17 días en lugar de 30 con SSG sólo y cuesta menos. Este tratamiento más corto es más conveniente para los pacientes y para los centros sanitarios, y significa que se pueden tratar más pacientes durante los brotes. Al combinar dos medicamentos diferentes, es menos probable que SSG+PM se vuelvan ineficaces debido a las resistencias (Alves et al., 2018).

En todas las áreas, el control de la leishmaniasis visceral está limitado por el acceso de los pacientes a los centros de tratamiento con personal capacitado (especialmente en el África rural), así como el coste y la disponibilidad de medicamentos. Desde 2010, la OMS ha recomendado este tratamiento como el de primera línea para la LV en África Oriental. La inversión en este proyecto iniciado en 2004 por DNDi ha sido de 11,5 millones de €.

Aparte de que la quimioterapia sigue siendo el elemento más importante en el control de la LV, su diagnóstico definitivo es invasivo y todavía se basa en la demostración de los parásitos en una muestra obtenida mediante biopsia. Por ello, los esfuerzos se centran también en mejorar los métodos diagnósticos, como los de tira reactiva (basados en anticuerpos) que ofrecen una mejora considerable en la búsqueda de casos y en el estudio epidemiológico, pero tienen un papel limitado en la determinación de la eficacia de los fármacos.

Un mejor diagnóstico basado en antígenos en lugar de anticuerpos, que sean fáciles de usar y no invasivos, junto con un tratamiento de corta duración, seguro, eficaz y asequible podría conducir a un control eficaz de la enfermedad.

CONSIDERACIONES FINALES

Es indudable el hecho de que las ED representan uno de los principales problemas de salud pública a nivel global y como tal, intentar reducir su impacto es clave para la consecución de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (www.un.org/sustainabledevelopment) que, pretende entre otros objetivos propuestos por la Organización Mundial de Naciones Unidas, poner fin a las epidemias del SIDA, la tuberculosis, la malaria y las enfermedades tropicales desatendidas y combatir la hepatitis, las enfermedades transmitidas por el agua y otras enfermedades transmisibles para el año 2030. En este marco la OMS ha elaborado el informe "Poner fin a la desatención para alcanzar los objetivos de desarrollo sostenible: hoja de ruta sobre enfermedades tropicales desatendidas 2021-2030" (Orga-

nización Mundial de la Salud, 2021), presentada para conmemorar el segundo Día Mundial de las Enfermedades Tropicales Desatendidas el 30 de enero de 2021 y elaborada tras una amplia consulta mundial que culminó con la aprobación del documento por la 73ª Asamblea Mundial de la Salud de la OMS en noviembre de 2020.

El informe incluye un anexo con resúmenes sobre las diferentes ED detallando su situación epidemiológica actual y su carga de morbilidad, las intervenciones estratégicas básicas y los progresos realizados en la consecución de las metas para 2020 de la anterior hoja de ruta (periodo 2012-2020). Presenta las metas, submetas e hitos marcados para 2030, así como las medidas decisivas necesarias para su consecución.

La hoja de ruta tiene como objetivos aumentar la prevención y control (Casulli, 2021) de las ED basándose en tres pilares: acelerar la acción programática, intensificar los enfoques transversales y modificar los modelos y la lógica de funcionamiento para facilitar la implicación de los países.

La escasez de inversión y de recursos animó la propuesta de planes de acción que incluyen acciones como la Declaración de Londres de 2012 sobre ED para controlar, eliminar o erradicar diez de estas enfermedades y se amplía con los objetivos propuestos por esta hoja de ruta que reconoce la complejidad que rodea el control y la eliminación de las 20 enfermedades tropicales desatendidas y plantea la necesidad de un cambio de paradigma desde las intervenciones específicas de la enfermedad a enfoques transversales holísticos que se coordinen con disciplinas adyacentes.

El enfoque de Una Salud ejemplifica este cambio como han apuntado Laing y cols., y ha de ampliar un modelo convencional de control de enfermedades zoonóticas para considerar las interacciones de los sistemas de salud humana y animal dentro de su entorno compartido y en un contexto social y económico más amplio. Un enfoque que también puede promover la sostenibilidad y la resiliencia dentro de estos sistemas. Pero, la voluntad política de los países afectados y la infraestructura requerida junto con estrategias científicas innovadoras son también factores clave para el seguimiento, control y eliminación de las ED (Laing et al., 2021).

Sin embargo, son necesarias más acciones para compensar el déficit en inversiones y el reducido número de recursos terapéuticos frente a la carga de enfermedad a la que nos enfrentamos. De momento, parte de este desequilibrio se está paliando a través de distintas iniciativas para atraer la financiación de distintas fuentes ya sean públicas

o privadas con un carácter comercial o filantrópico y con la participación de distintos agentes involucrados en la salud y en la cooperación para el desarrollo, como es el caso de DNDi.

Como fruto de estas acciones, entre otras, han aparecido nuevos productos registrados por las agencias reguladoras para la lucha contra las ED. Entre las últimas incorporaciones podemos citar bedaquilina (aprobada en 2012), para el tratamiento de la tuberculosis (TB) multirresistente como parte de una terapia combinada, y que ha sido el primer fármaco aprobado para TB desde 1998 y la primera con un nuevo mecanismo de acción en 40 años. Bedaquilina fue descubierta por un equipo de Jonhson & Johnson (de Jonge et al., 2007) y fue aprobada por un procedimiento acelerado al no existir otras alternativas terapéuticas.

La FDA aprobó en 2018 tafenoquina Arakoda™, un antimalárico que ha sido el primero para esta indicación en 60 años (Frampton, 2018) y aprobado como profilaxis frente a *P. vivax* en EEUU. Y la aprobación de fexinidazol, desarrollado por DNDi junto con Sanofi para el tratamiento oral de la tripanosomiasis africana (Deeks, 2019), una enfermedad para la cual no se aprobaba un fármaco desde la autorización de eflornitina en 1990.

El resto de las autorizaciones entre 2012 y 2018 han consistido en nuevas indicaciones para principios ya existentes, nuevas formulaciones o fármacos biológicos. Así, en el año 2014, se aprobó miltefosina, como único tratamiento oral disponible para tratar todas las formas clínicas de la leishmaniasis. En 2017, fue autorizado benznidazol para su uso pediátrico en pacientes con enfermedad de Chagas. Y en 2018, el fármaco de uso veterinario moxidectina, fue autorizado para el tratamiento de la oncocercosis o ceguera de los ríos en pacientes mayores de 12 años, un logro que podemos enmarcar en la filosofía de *One Health* que pretende aunar la salud humana, animal y ambiental.

Los otros tres productos son fármacos biológicos empleados como vacunas. En 2016 se aprobó por la FDA, Vaxchora®, una vacuna viva atenuada que es la primera vacuna para la profilaxis del cólera basada en la inmunización activa con un sola dosis oral en adultos y niños a partir de 2 años contra la enfermedad causada por el serogrupo O1 de *Vibrio cholerae*. Y también, dos inmunoglobulinas (KedRab® y HyperRAB®) indicadas para la profilaxis postexposición de la infección de rabia en personas de todas las edades.

Claramente un mayor esfuerzo es necesario, pues aparte del reducido número de nuevos tratamientos estos se concentran en las enfermedades que

atraen una mayor cantidad de fondos, como son malaria, tuberculosis o VIH-SIDA, a lo que se ha unido la deriva de fondos para la lucha contra la pandemia de la COVID-19.

La pandemia causada por la COVID-19 ha empeorado desproporcionadamente la vida de las poblaciones desatendidas, ha aumentado la pobreza a nivel mundial y ha afectado directamente las intervenciones (una encuesta de la OMS informó que se produjeron interrupciones en el 44% de los países). Los modelos han demostrado que el tracoma, la esquistosomiasis y la leishmaniasis visceral son las ED más afectadas, lo que exige la implementación de estrategias de intervención más intensivas (World Health Organization, 2021b).

En 2020, 600 millones de personas menos que en 2010 requirieron intervenciones contra las ED y en 42 países se eliminó al menos una ED; pero la consecución exitosa de los objetivos planteados en la Hoja de Ruta de la OMS 2021-2030 requiere de esfuerzos para incrementar la captación de fondos con mecanismos incentivadores por parte de agentes tanto públicos como privados con el objeto de compensar y revertir la deficiente financiación. A nivel europeo, a comienzos de 2022 se ha presentado la *Innovative Health Initiative* (IHI; www.ihl.europa.eu) en la que participa la Comisión Europea junto a las asociaciones de la industria farmacéutica EFPIA (con su grupo *Vaccines Europe*) y *EuropaBio* y las de tecnología médica CO-CIR y *MedTech Europe* que constituye un nuevo proyecto de colaboración público-privada para el progreso de la I+D de medicamentos, especialmente en aquellas áreas de interés común y con necesidades médicas no cubiertas. Las plataformas de inversores en salud donde se coordinen estas acciones (como se plantea desde el nuevo Observatorio Global en Investigación y Desarrollo en Salud de la OMS), tanto a nivel regional como internacional pueden potenciar las estructuras ya desarrolladas, especialmente aquellas en países en vías de desarrollo como Brasil, Cuba, India, Indonesia o Sudáfrica que han apostado por la I+D farmacéutica en ED. Por eso, iniciativas como la de DNDi centrada en las ED a las que se dedica menor atención y recursos son cruciales.

Referencias

- Alves F, Bilbe G, Blesson S, Goyal V, Monnerat S, Mowbray C, et al. Recent Development of Visceral Leishmaniasis Treatments: Successes, Pitfalls, and Perspectives. *Clin Microbiol Rev* 2018;31:e00048-18.
- Aronson J. Meyler's Side Effects of Drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 16th ed. Amsterdam: Elsevier Science; 2015.
- Barrenho E, Miraldo M, Smith PC. Does global drug innovation correspond to burden of disease? The neglected diseases in developed and developing countries. *Health Econ* 2019;28:123-43.
- Capdevila C. La industria farmacéutica bate su récord de inversión en I+D. *El Periódico* [Internet]. 18 de noviembre de 2018. Consultado el 11 de enero de 2022. Recuperado a partir de: <https://www.elperiodico.com/es/>
- Casulli A. New global targets for NTDs in the WHO roadmap 2021-2030. *PLoS Negl Trop Dis* 2021;15:e0009373.
- Deeks ED. Fexinidazole: First Global Approval. *Drugs* 2019;79:215-20.
- Drug for Neglected Disease initiative. The successful development of a fixed dose combination of artesunate plus amodiaquine antimalarial. Geneva: Drug for Neglected Disease Initiative; 2015.
- Eperon G, Balasegaram M, Potet J, Mowbray C, Valverde O, Chappuis F. Treatment options for second-stage gambiense human African trypanosomiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:1407-17.
- Ferreira LLG, Andricopulo AD. Drugs and vaccines in the 21st century for neglected diseases. *Lancet Infect Dis* 2019;19:125-7.
- Frampton JE. Tafenoquine: First Global Approval. *Drugs* 2018;78:1517-23.
- de Jonge MR, Koymans LHM, Guillemont JEG, Koul A, Andries K. A computational model of the inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* ATPase by a new drug candidate R207910. *Proteins* 2007;67:971-80.
- Jung YL, Hwang J, Yoo HS. Disease burden metrics and the innovations of leading pharmaceutical companies: a global and regional comparative study. *Glob Health* 2020;16:80.
- Laing G, Vigilato MAN, Cleaveland S, Thumbi SM, Blumberg L, Salahuddin N, et al. One Health for neglected tropical diseases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2021;115:182-4.
- Nakano M, Aoki Y, Yamaguchi H. [Drug properties of fosravuconazole L-lysine ethanolate (NAILIN® Capsules 100 mg), a new oral azole therapeutic for onychomycosis: an analysis based on non-clinical and clinical trial data]. *Nihon Yakurigaku Zasshi Folia Pharmacol Jpn* 2019;153:79-87.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Poner fin a la desatención para alcanzar los Objetivos de Desarrollo Sostenible: hoja de ruta sobre enfermedades tropicales desatendidas 2021-2030 [Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021-2030]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021.
- Pécoul B, Sevcsik AM, Amuasi J, Diap G, Kiechel J. The story of ASAQ: the first antimalarial product development partnership success. *Health Partnersh Rev* 2008:77-83.
- Pedrique B, Strub-Wourgaft N, Some C, Olliaro P, Trouiller P, Ford N, et al. The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000-11): a systematic assessment. *Lancet Glob Health* 2013;1:e371-379.
- Pereiro AC. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. *The Lancet* 2019;393:1486-7.
- Policy Cures Research. Neglected disease research and development: new perspectives 2022. Australia: Policy Cures Research; 2022.
- van de Sande WWJ. Global Burden of Human Mycetoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2550.
- Torrice F, Gascón J, Barreira F, Blum B, Almeida IC, Alonso-Vega C, et al. New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21:1129-40.
- Trouiller P, Olliaro P, Torreele E, Orbinski J, Laing R, Ford N. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. *Lancet Lond Engl* 2002;359:2188-94.
- Verma P, Jha A. Mycetoma: reviewing a neglected disease. *Clin Exp Dermatol* 2019;44:123-9.
- World Health Organization. Neglected tropical diseases. *Glob Health Obs* 2022.
- World Health Organization. Model List of Essential Medicines – 22nd List, 2021. Geneva: WHO; 2021a.
- World Health Organization. Neglected tropical diseases: impact of COVID-19 and WHO's response – 2021 update. *Wkly Epidemiol Rec* 2021b;96:461-8.
- Yamey G, Batson A, Kilmarx PH, Yotebieng M. Funding innovation in neglected diseases. *BMJ* 2018;360:k1182.

Apendicitis: ¿antibióticos o cirugía?

Rafael García de La Cruz.

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa,
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Introducción

La apendicectomía ha sido hasta la fecha, el tratamiento de elección para la apendicitis. La pandemia de COVID-19 y la necesidad de priorizar el uso de recursos sanitarios para las patologías de mayor gravedad, han provocado que los cirujanos se replanteen el uso de antibióticos como tratamiento de la apendicitis (1). Los estudios realizados hasta el momento incluían pocos pacientes y los criterios de inclusión eran muy restrictivos y excluían a pacientes con apendicolito, que es un factor obstructivo que produce inflamación en el apéndice y se asocia a mayores tasas de perforación en pacientes con apendicitis (2). Esto ha llevado a la realización de este estudio aleatorizado con criterios de inclusión más amplios y con una mayor muestra de pacientes.

CODA Collaborative, Flum DR, Davidson GH, Monsell SE et al. A randomized trial comparing antibiotics with appendectomy for appendicitis. *N Engl J Med.* 2020 Nov 12;383(20):1907-1919.

Métodos

Diseño del estudio

El ensayo CODA (Comparison of Outcomes of Antibiotic Drugs and Appendectomy) fue financiado por el Patient-Centered Outcomes Research Institute. Es un ensayo clínico pragmático, aleatorizado, no ciego y de no inferioridad realizado en 25 hospitales relacionados con la Universidad de Washington. Se comparó el tratamiento con antibióticos durante 10 días con la apendicectomía en el tratamiento de la apendicitis.

Se aleatorizaron 1552 adultos, 776 fueron asignados al grupo de antibióticos y 776 al grupo de apendicectomía. Se realizó una aleatorización por bloques de 4, 6 y 8 pacientes que fueron estratificados en base al lugar de reclutamiento y a la presencia o ausencia de apendicolito.

Participantes

Los pacientes debían ser mayores de 18 años que hablasen inglés o español y que acudían a urgencias por una apendicitis diagnosticada por imagen. Aquellos pacientes en los que se sospechaba que tuvieran apendicolito eran incluidos en un subgrupo específico.

Se excluyeron a los pacientes con shock séptico, peritonitis difusa, apendicitis recurrente, evidencia de plastrón apendicular en la imagen, aire o líquido libre en el abdomen, evidencia de neoplasia y absceso amurallado. La presencia de perforación en la imagen no fue un criterio de exclusión. Aquellos pacientes que rechazaban participar en la aleatorización eran invitados a participar en un estudio observacional.

Objetivos

La variable principal a estudio fue el estado de salud en 30 días valorado con la escala European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) que sirve para valorar la calidad de vida. Esta escala nos da unos valores de 0 a 1. Las puntuaciones más altas indican mejor estado de salud y el 0 la muerte (3). Los investigadores de este estudio establecieron un margen de no inferioridad de 0.05 puntos. Los pacientes fueron contactados 24 horas después del alta y se les preguntó por teléfono, correo o email en las semanas 1, 2 y 4 posteriores.

Las variables secundarias incluyeron apendicectomía en el grupo que recibió tratamiento con antibióticos en los 90 días tras el tratamiento y la resolución de los síntomas indicada por el paciente. Se realizó un análisis por subgrupos según la presencia o ausencia de apendicolito.

Tratamiento

Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria en el grupo de antibióticos o en el de apendicectomía. Los pacientes que recibieron antibióticos eran hospitalizados con una infusión de antibiótico intravenosa (seleccionados de la guía de la Surgical Infection Society and Infectious Diseases Society of America (4)) durante al menos 24 horas, tras lo cual eran dados de alta con tratamiento antibiótico por vía oral durante 10 días. El tipo de cirugía a realizar no fue estandarizado previamente por lo que la mayor parte de los pacientes fueron intervenidos por vía laparoscópica, el resto por cirugía abierta. La toma de analgésicos y de medicación de control del dolor no fue estandarizada en ningún grupo de tratamiento por lo que se usaron de manera indistinta según los criterios de los médicos responsables y de las necesidades de los pacientes.

Análisis estadístico

Se calculó que una muestra de 1552 pacientes era suficiente para obtener significación estadística. El límite de no inferioridad se puso en 0.05 puntos. Se realizó un análisis por intención de tratar modificada de todos aquellos pacientes que habían completado la escala EQ-5D a los 30 días, con un modelo de regresión lineal con indicadores para el grupo de tratamiento, así como para la presencia o ausencia de apendicolito y para el lugar de reclutamiento. El efecto del tratamiento y el intervalo de confianza unilateral del 97.5% fueron analizados con el uso de un margen de no inferioridad de -0.05. No se realizaron cambios para la multiplicidad en el análisis de variables secundarias por lo que deberían ser consideradas exploratorias. Para valorar posibles sesgos de selección se realizó un análisis por protocolo de los resultados de la escala EQ-5D y efectos adversos graves a los 30 días. Se usó una regresión binomial para calcular riesgos relativos en las variables binarias. La regresión de Poisson con errores estándar se usó para calcular ratios para variables discretas y regresión lineal para variables continuas. Se realizó un análisis de Kaplan-Meier de incidencia acumulada para describir la incidencia de apendicectomía en el grupo de antibióticos en el total y según la presencia o ausencia de apendicolito. El análisis se hizo con el programa informático R.

Resultados

Población

El ensayo se realizó desde el 3 de mayo de 2016 hasta el 5 de febrero de 2020. Un total de 8168 pacientes fueron evaluados para participar en el estudio. De los cuales 3987 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión, y de los 4181 que cumplían los criterios de inclusión 2629 no fueron

aleatorizados. Las características clínicas y socio-demográficas de estos pacientes fueron similares a los 1552 pacientes que fueron aleatorizados. En un 27% de los pacientes se encontró la presencia de apendicolito por pruebas de imagen. De los pacientes que fueron tratados con antibióticos un 51% fueron hospitalizados para la administración del tratamiento mientras que un 47% fueron dados de alta de la urgencia. El 96% de los pacientes tratados con apendicectomía fueron a través de cirugía laparoscópica. El tiempo transcurrido desde que fueron aleatorizados hasta que se les dio el alta fue de 1.33 días para el grupo que tomaron antibióticos, y de 1.30 días para el grupo que fueron apendicectomizados (Tabla 1). En 73 de 676 (11%) pacientes del grupo de antibióticos (de los que se disponían datos a los 90 días de seguimiento) se necesitaron al menos una pauta adicional de antibióticos. La adherencia al tratamiento fue de un 90% en el grupo de antibióticos y de un 99% en el grupo de apendicectomía.

Eficacia

Los resultados obtenidos en la variable primaria que era la calidad de vida medida a través de la escala EQ-5D a los 30 días fue de 0.91 ± 0.13 en el grupo que tomaba antibióticos y de 0.91 ± 0.13 en el grupo que fueron apendicectomizados (Tabla 1). Estos hallazgos apoyan que el tratamiento con antibióticos es no inferior al tratamiento con la apendicectomía con una diferencia de 0.01 puntos y un intervalo de confianza al 95% de 0.01 a 0.03 (límite de no inferioridad de 0.05)

En el subgrupo de pacientes con apendicolito los resultados demostraron también la no inferioridad en el tratamiento con antibióticos con respecto a la apendicectomía. Aunque de los pacientes que fueron tratados con antibióticos, la incidencia de apendicectomía a los 90 días fue de un 41% en los pacientes con apendicolito, y de un 25% en pacientes sin apendicolito.

En cuanto a los síntomas a los 7, 14 y 30 días, los resultados en ambos grupos fueron muy similares. Los pacientes que visitaron urgencias tras el tratamiento inicial fueron de un 9% en el grupo de antibióticos y de un 4% en el grupo de apendicectomizados. Un 24% de los pacientes que tomaron antibióticos fueron hospitalizados (incluyendo los que fueron hospitalizados para una apendicectomía) mientras que solo un 5% de los pacientes apendicectomizados fueron hospitalizados tras el tratamiento por complicaciones como infección en el lugar de la cirugía (Tabla 1).

La media de días de trabajo perdidos fue de 5.26 en el grupo que tomaron antibióticos y de 8.73 en los apendicectomizados. Los cuidadores principales de los pacientes perdieron 1.33 días en el grupo de antibióticos y 2.04 en el grupo de apendicectomía (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de los resultados obtenidos en los distintos grupos de pacientes según tratamiento recibido y presencia o ausencia de apendicolito.

Variables	Total		No apendicolito		Apendicolito	
	Antibióticos	Cirugía	Antibióticos	Cirugía	Antibióticos	Cirugía
EQ-5D a los 30 días*	0.920.13	0.910.13	0.920.13	0.910.13	0.920.14	0.920.13
% de pacientes con resolución de los síntomas						
- A los 7 días	49	50	53	51	38	46
- A los 14 días	65	64	68	66	57	58
- A los 30 días	68	70	68	71	69	68
Nº de días desde la aleatorización hasta el alta	1.33	1.30	1.11	1.18	1.90	1.63
% de hospitalizaciones en los 90 días tras el tratamiento	24#	5	21#	5	32#	5
Nº días en hospital en los 90 días tras el tratamiento	0.68#	0.15	0.50#	0.12	1.15#	0.24
% de pacientes visitas a urgencias en los 90 días tras el tratamiento	9#	4	9#	5	8#	1
Nº de visitas a urgencias por paciente en los 90 días tras el tratamiento	0.11#	0.04	0.11#	0.05	0.10#	0.01
Nº de días de trabajo perdidos por los pacientes en los 90 días tras el tratamiento	5.26#	8.73	4.97#	8.61	6.14	9.07
Nº de días de trabajo perdidos por los cuidadores en los 90 días tras el tratamiento	1.3#	2.04	1.17#	2.16	1.77	1.69

*Escala EQ-5D de calidad de vida del paciente donde 0 es defunción y 1 mejor estado de salud, el límite de no inferioridad en este ensayo es de 0.05. # Diferencia estadísticamente significativa

Se identificaron neoplasias en 9 pacientes de los cuales 7 eran apendicectomizados y 2 del grupo que tomaron antibióticos. La edad media de estos pacientes era de 47±17 años.

Seguridad

Los efectos adversos graves se dieron en 4 de cada 100 pacientes del grupo de antibióticos y 3 de cada 100 en el grupo de apendicectomizados. Los pacientes que recibieron tratamiento con antibióticos sufrieron con más frecuencia drenajes percutáneos y reacciones adversas a antibióticos. La infección por *Clostridium difficile* fue similar en ambos grupos de pacientes.

Dentro del subgrupo de pacientes con apendicolito, las complicaciones en el lugar de la infección fueron mayores. Presentaron más complicaciones los que recibieron antibióticos en comparación con

los apendicectomizados (20.2 vs 3.6 de cada 100), a diferencia de los pacientes sin apendicolito (3.7 vs 3.5 de cada 100).

Entre los pacientes que tomaron antibióticos y luego tuvieron que ser apendicectomizados el porcentaje de perforación fue mayor (32% vs 16%) sobre todo aquellos que presentaban apendicolito (61% vs 24%).

Discusión

En base a los resultados obtenidos a los 30 días por la escala EQ-5D, el tratamiento con antibióticos fue no inferior a la apendicectomía. Aunque un 29% de los pacientes en tratamiento con antibióticos fueron apendicectomizados en los 90 días siguientes al diagnóstico de la enfermedad, sobre todo aquellos pacientes que presentaron apendicolito.

Las complicaciones fueron mayores en el grupo de antibióticos que en el grupo de apendicectomizados, pero estas están atribuidas sobre todo a aquellos pacientes que tenían apendicolito.

La resolución de los síntomas al cabo de una semana fue similar en ambos grupos. Cerca de la mitad de los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico, no fueron hospitalizados para recibir el tratamiento. Los pacientes que tomaron antibióticos y sus cuidadores perdieron menos días de trabajo que los pacientes que fueron apendicectomizados, aunque las visitas a urgencias y las hospitalizaciones posteriores fueron más frecuentes en el grupo que tomaron antibióticos.

Las neoplasias que no se pudieron ver porque los pacientes no fueron apendicectomizados es una variable importante. Aunque a casi todos los pacientes se les hizo un TC, todos aquellos en los que se evidenciaba una masa en la imagen eran excluidos del ensayo.

El ensayo CODA incluyó pacientes con apendicitis más severas que los estudios previos ya que se incluyeron aquellos pacientes que presentaron apendicolito. Los pacientes con apendicolito fueron asignados a un subgrupo ya que se asocia a mayor riesgo. El amplio criterio de inclusión de este ensayo puede explicar las diferencias encontradas con ensayos previos como el APPAC, donde solo se incluyeron 350 pacientes de los cuales solo un 30% tenían apendicitis y en donde hubo un porcentaje menor de complicaciones (solo un 16% de los pacientes del grupo de antibióticos fueron apendicectomizados en los 90 días) (5). La severidad de la enfermedad, relacionada sobre todo con la presencia de apendicolito, puede explicar la mayor frecuencia de drenajes percutáneos y de abscesos que se daban en los pacientes en tratamiento con antibióticos. En el ensayo CODA la mayoría de las cirugías se realizaron por vía laparoscópica y los pacientes recibían el tratamiento antibiótico en urgencias; mientras que en el APPAC los cirujanos hacían cirugías abiertas y los pacientes se quedaban ingresados para recibir el tratamiento antibiótico. Esto puede explicar la existencia de mayor número de días de ingreso y de complicaciones que presentaron los pacientes del ensayo APPAC. En ambos ensayos se demuestra que los días de trabajo perdidos fue menor en el grupo que fueron tratados con antibióticos.

Este ensayo tiene varias limitaciones ya que incluye un seguimiento de tan sólo 90 días, lo que infraestima las complicaciones que pueden aparecer a largo plazo. El hecho de que solo hayan podido ser aleatorizados un 30% de los pacientes con apendicitis puede haber afectado a la validez externa del estudio. Actualmente, se está llevando a cabo un estudio de cohortes que incluye aproximadamente a 500 pacientes que eligieron ellos mismos el tratamiento que iban a recibir (1).

En el grupo de pacientes que fueron tratados con

antibióticos, 7 de cada 10 evitaron la cirugía y muchos fueron tratados de manera ambulatoria. Perdieron menos días de trabajo ellos y sus cuidadores. Mientras que aquellos que presentaban apendicolito tuvieron mayores complicaciones.

Los resultados obtenidos por el ensayo CODA ofrecen nuevos datos en el tratamiento de la apendicitis. Sin embargo, los hallazgos encontrados sugieren que el tratamiento de la apendicitis debe ser individualizado según las características del paciente y de la enfermedad evitando la elección del tratamiento según criterios socioeconómicos, que pueden afectar a países donde la cobertura sanitaria depende en gran medida del estatus económico de cada individuo. A pesar de esto, el tratamiento con antibióticos parece ser una alternativa eficaz en situaciones de emergencia sanitaria como la vivida recientemente con la pandemia de COVID-19 (6).

Bibliografía

1. CODA Collaborative, Flum DR, Davidson GH, Monsell SE, Shapiro NI, Odom SR, Sanchez SE, Drake FT, Fischkoff K, Johnson J, Patton JH, Evans H, Cuschieri J, Sabbatini AK, Faine BA, Skeete DA, Liang MK, Sohn V, McGrane K, Kutcher ME, Chung B, Carter DW, Ayoung-Chee P, Chiang W, Rushing A, Steinberg S, Foster CS, Schaezel SM, Price TP, Mandell KA, Ferrigno L, Salzberg M, DeUgarte DA, Kaji AH, Moran GJ, Saltzman D, Alam HB, Park PK, Kao LS, Thompson CM, Self WH, Yu JT, Wiebusch A, Winchell RJ, Clark S, Krishnadasan A, Fannon E, Lavalley DC, Comstock BA, Bizzell B, Heagerty PJ, Kessler LG, Talan DA. A randomized trial comparing antibiotics with appendectomy for appendicitis. *N Engl J Med.* 2020 Nov 12;383(20):1907-19.
2. Wang N, Lin X, Zhang S, Shen W, Wu X. Apendicolito: factor explícito que ocasiona apendicitis complicada en la niñez. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):102-8.
3. Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten Primaria* 2001; 28(6): 425-9.
4. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hifiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010 Jun 15; 50(2): 133-64.
5. Salminen P, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, Tuominen R, Hurme S, Virtanen J, Mecklin JP, Sand J, Jartti A, Rinta-Kiikka I, Grönroos JM. Antibiotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: The APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Jun 16;313(23):2340-8.
6. Jacobs D. Antibiotics for appendicitis - proceed with caution. *N Engl J Med.* 2020 Nov 12;383(20):1985-6.

Nueva indicación terapéutica de sacubitrilo/valsartán para pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada

Jonathan Rojo¹ y Victoria Maneu².

¹Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Burgos.

²Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía. Universidad de Alicante.

Introducción

En 2015, las agencias del medicamento americana (FDA) y europea (EMA) aprobaron el uso de la combinación fija de sacubitrilo y valsartán (comercializada como Entresto© por Novartis) para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática en pacientes con fracción de eyección reducida. Esta combinación redujo significativamente la mortalidad y el fallo cardíaco en dichos pacientes (1). Basándose en los datos del ensayo clínico “Eficacia y seguridad de LCZ696 (denominado ahora sacubitrilo/valsartán) en comparación con valsartán, sobre la morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (PARAGON-HF)” (NCT01920711), en febrero de 2021 la FDA extendió la aprobación de uso de la combinación sacubitrilo y valsartán a pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. Se estima que esta medida puede afectar a un gran número de pacientes que antes no cumplían con los requisitos establecidos para el tratamiento. Sólo en Estados Unidos, puede suponer la inclusión de unos 1,8 millones de pacientes y evitar o retrasar hasta 180.000 episodios de empeoramiento de la enfermedad en un período de tres años (2).

La combinación de sacubitrilo y valsartán persigue mejorar el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca actuando sobre una doble diana. En pacientes con insuficiencia cardíaca, está activado el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que conlleva un aumento del tono simpático, vasoconstricción, hipertensión, aumento de los niveles de aldosterona y posible remodelación cardíaca, todo lo cual empeora la evolución de la enfermedad. Los péptidos natriuréticos compensan en parte estos efectos provocando una reducción del tono simpático, vasodilatación, diuresis, natriuresis, disminución de la presión arterial y reducción de los niveles de aldosterona (3). El valsartán es un fármaco inhibidor del receptor de angiotensina II (ARAI), que bloquea el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El sacubitrilo es un profármaco que, tras su hidrólisis por esterasas, se convierte en LBQ657, un inhibidor de la presinilina, enzima responsable de la degradación de péptidos natriuréticos y otros péptidos vasoactivos, como la bradiquinina o sustancia P. Así, la combinación de ambos fármacos permite, por una parte, bloquear la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona con el valsartán y, por otra, aumentar el efecto beneficioso de los péptidos natriuréticos, con el sacubitrilo (1,3).

Además, dado que la neprilisina descompone la angiotensina II, la combinación con un ARAII resulta más beneficiosa que la monoterapia, pues bloqueará el efecto de la angiotensina II y su repercusión en la progresión de la insuficiencia cardíaca (3).

La combinación de sacubitrilo y valsartán está formulada en forma de cocrystal, formando un complejo supramolecular compuesto por cantidades equimoleculares de ambos fármacos. El complejo está formado por 6 moléculas de sacubitrilo, 6 de valsartán, 18 cationes de sodio y 15 moléculas de agua, dando lugar a la fórmula $C_{288}H_{330}N_{36}O_{48}Na_{18} \cdot 15H_2O$, con un peso molecular de 5748.03. Esta estructura compleja está estabilizada por una intrincada red de enlaces por puente de hidrógeno (4). En estado sólido es muy estable y está formado por placas hexagonales muy finas. El uso de cocrystal permite mejorar las características de solubilidad de los fármacos, su absorción y su biodisponibilidad (5–7). Así, la biodisponibilidad del valsartán en este cocrystal es un 50% superior a la del valsartán administrado solo (5,8), con lo que se puede conseguir el mismo efecto terapéutico con dosis menores de valsartán que con otras preparaciones (7). Además, se están estudiando nuevas

formulaciones que podrían mejorar la solubilidad en el futuro, maximizando su biodisponibilidad (9).

Tras décadas de esfuerzos infructuosos en el ámbito académico e industrial buscando inhibidores de neprilisina de utilidad clínica, finalmente la inhibición de la neprilisina, combinado con el bloqueo de los receptores de angiotensina, ha demostrado unos notables y prometedores beneficios en los recientes ensayos clínicos PARADIGM -HF Y PARAGON-HF, aunque existen posibles riesgos en su uso que quedan pendientes de esclarecer, tal y como se describe en la evaluación de Entresto por parte de la Agencia Europea del Medicamento (10).

Finalmente habrá que investigar la relación coste-efectividad de este fármaco, puesto que actualmente se usan en la práctica clínica otros fármacos eficaces en la insuficiencia cardíaca, como el enalapril (un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina), con un coste realmente muy bajo (11).

Bibliografía

1. Hubers SA, Brown NJ. Combined Angiotensin Receptor Antagonism and Neprilysin Inhibition. *Circulation*. 2016 Mar 15;133(11):1115–24.
2. Vaduganathan M, Claggett BL, Greene SJ, Aggarwal R, Bhatt AS, McMurray JJ V., et al. Potential Implications of Expanded US Food and Drug Administration Labeling for Sacubitril/Valsartan in the US. *JAMA Cardiology*. 2021 Dec 1;6(12):1415.
3. Nicolas D, Kerndt CC, Reed M. Sacubitril/Valsartan. *StatPearls*. 2022.
4. Feng L, Karpinski PH, Sutton P, Liu Y, Hook DF, Hu B, et al. LCZ696: a dual-acting sodium supramolecular complex. *Tetrahedron Letters*. 2012 Jan;53(3):275–6.
5. Kumar Bandaru R, Rout SR, Kenguva G, Gorain B, Alhakamy NA, Kesharwani P, et al. Recent Advances in Pharmaceutical Cocrystals: From Bench to Market. *Frontiers in Pharmacology*. 2021 Nov 11;12.
6. Liu XJ, Zhang Y, Wang XZ. Study on Co-Crystallization of LCZ696 Using In Situ ATR-FTIR and Imaging. *Crystals*. 2020 Oct 12;10(10):922.
7. Kavanagh ON, Croker DM, Walker GM, Zaworotko MJ. Pharmaceutical cocrystals: from serendipity to design to application. *Drug Discovery Today*. 2019 Mar;24(3):796–804.
8. FDA. Entresto, Highlights of prescribing information (2015). WWW Document. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207620Orig1s000lbl.pdf.
9. Zhang Y, Du X, Wang H, He Z, Liu H. Sacubitril-valsartan cocrystal revisited: role of polymer excipients in the formulation. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2021 Apr 3;18(4):515–26.
10. EMA. Entresto [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2022 Mar 6]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entresto>
11. Bayes-Genis A, Lupón J. Neprilisina: indicaciones, expectativas y retos. *Rev Esp Cardiol*. 2016 Jul 1;69(7):647–9.

Eutimología

por **Juan Antonio Formigós Bolea**

Según la RAE, la etimología es la ciencia que estudia el origen de las palabras, la razón de su existencia, de su significación y de su forma. Sin embargo, el origen de algunas palabras que se utilizan en Farmacología, ni justifica la razón de su existencia, ni justifica su significación ni tan siquiera su forma. Cuando se estudia la etimología de estas palabras se descubre que no es una etimología seria, que es un timo, de ahí el título de este artículo: eutimología, del cheli “timo” y del griego “eu”, que, como se explica en bachiller, significa verdadero. Son un verdadero timo. Veamos algunos ejemplos:

En ocasiones el origen de la palabra se establece sin ninguna prueba empírico-científica ni argumento razonable que la sustente, y si no, que alguien me explique en qué se apoyó Linneo para justificar que la *Theobroma cacao* era el alimento de Dios (de θεός teos = “dios” + βρώμα broma = “alimento”). Otras veces el origen es directamente erróneo como el de las vitaminas, que eran “las aminas de la vida”. Vale. Diez años después de descubrir la primera, Drummond dijo lo evidente: Si NO son aminas ¿Por qué las llamamos así? y entonces pensaron una solución ingeniosa y audaz: en vez de llamarlas “vitamines” las vamos a llamar “vitamins”, así ya no hablamos de aminas. Trepidante. Lo malo es que a los castellanoparlantes NO nos afectó el cambio y las seguimos llamando igual. Total, tampoco nos perdimos tanto...

También ocurre a veces que el origen de la palabra, aunque sea cierto, parece diseñado para despistar a los estudiantes. Sea un pobre veinteañero enloquecido con que el parasimpático ejerce su acción mediante dos grandes grupos de receptores ¿los P1 y P2? NO. Los muscarínicos y los nicotínicos. Sea que el chaval intenta desde la etimología descubrir un truqui para memorizarlos antes. Pues mala suerte. Los muscarínicos toman su nombre de la *Amanita muscaria*, que a su vez se llama así porque era la seta que se utilizaba en Europa para ponerla en la leche y atraer moscas,. ¡Vamos, toda una ayuda para el alumno!... Pero peor es el caso de los nicotínicos, cuyo nombre viene de la nicotina,

que se llama así porque el embajador de Francia en Lisboa (J. Nicot) introdujo y propagó el tabaco en Francia. Menos mal que no se llamaba como la actual, Florence Mangin, porque tendríamos receptores muscarínicos y manginicos, lo que acabaría por liar a los estudiantes con los subtipos, que tendrían que llamarse MA1, MA2 y MU1, MU2...

Y cuando digo que la gente se lía, lo digo en serio, basta con mirar cómo jueces, fiscales, policías y demás agentes del orden condenan erróneamente a uno que trapichea con farlopa por ser narcotraficante. Empecemos porque el nombre del delito está mal puesto: según mi humilde criterio, si quieren decir que alguien trafica con narcóticos deberían decir que es un narcoticotraficante, porque un narcotraficante es quien trafica con el sueño, esto es, quien vende la capacidad de dormir a los insomnes quitándosela (o comprándosela) a otros, sus víctimas, que pasarán las noches en vela. Pero, aun suponiendo que se refieran a la persona que trafica con narcóticos, según la RAE, un narcótico es una “sustancia que produce sopor, relajación muscular y embotamiento de la sensibilidad” y mucho me temo que quien consume este anestésico cristalino NO busca ni el sopor ni la relajación, ni tan siquiera el embotamiento de la sensibilidad de la mucosa nasal... Los verdaderos narcotraficantes, son los farmacéuticos, y a esos NO los condenan, al menos en la mayoría de los casos. Por cierto, ya que estamos con el tema, dejo como tarea a quien lea esto, que descubra porqué un “descocado” NO es la persona que enseña

Ocurre a veces que el origen de la palabra, aunque sea cierto, parece diseñado para despistar a los estudiantes.

Cuesta entender que algunos “fármacos” se puedan utilizar como “veneno”.

sus vergüenzas por falta de cocaína, a pesar de que el origen de la palabra Sí que deriva de coca.

Y aprovechando que esta revista es para expertos en la materia, quiero acabar este lío en el que me ha metido mi amigo Francisco Sala con una duda existencial que tengo con la propia palabra fármaco, que viene del griego φάρμακον que quiere decir medicamento pero que también quiere decir veneno. Escotado, en su Historia general de las drogas, libro absolutamente imprescindible que aprovecho para recomendar, dice que “*phármakon* indica remedio y veneno. No una cosa u otra, sino las dos inseparablemente”. No voy a descubrir que muchos fármacos son tóxicos (el mismo Escotado pone como ejemplo a los barbitúricos que se han utilizado con las dos finalidades). Sin embargo, cuesta entender que algunos “fármacos” se puedan utilizar como “veneno” (Ac. ascórbico, *Plántago ovata*, Nistatina oral), cuando son menos tóxicos que el melón, los pepinillos en vinagre o los anacardos crudos. Igual deberíamos pensar en otra palabra para los fármacos más seguros, los que son remedios, pero NO son venenos. Así se podrían distinguir los que por su toxicidad se deben dispensar en las farmacias (=fármacos) y los otros, más inocuos, que se podrían vender en establecimientos hosteleros y áreas de servicio para camioneros (=bármacos). Ahí dejo la propuesta por si cuela....

Juan Antonio Formigós Bolea
Departamento de
Óptica, Farmacología y Anatomía
Universidad de Alicante

Referencias

1. Rosenfeld L. Vitamine--vitamin. The early years of discovery. Clin Chem. 1997 Apr;43(4):680-5. PMID: 9105273. Descargado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9105273/>
2. http://redaragon.elperiodicodearagon.com/turismo/naturaleza/setas_y_frutos_del_bosque/1515_guia.asp
3. Lumpert M, Kreft S. Catching flies with Amanita muscaria: traditional recipes from Slovenia and their efficacy in the extraction of ibotenic acid. J Ethnopharmacol. 2016 Jul 1;187:1-8. doi: 10.1016/j.jep.2016.04.009. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27063872. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27063872/>
4. <https://dle.rae.es/narcótico>
5. Diccionario médico-biológico, histórico y etimológico de la Universidad de Salamanca. <https://diciomed.usal.es/palabra/farmaco>
6. Escotado, A (1998) Historia General de las Drogas, 5º Edición, Espasa, Madrid, 2002. pp 20.

‘Ignorancia y disculpas’

por **Francisco Sala**

La sección ‘El Fármaco y la Palabra’ del número anterior consistió en una segunda entrega dedicada a refranes y proverbios referidos a los medicamentos. Me centré casi exclusivamente en una máxima de primeros del siglo XIX recogida por el Dr. Manuel Casal que dice: “*Si en el cólico das opiados, por el castor asociado*”.

A la postre, el castor en cuestión era el *castóreo*, sustancia segregada por las glándulas abdominales de tan industriosos animales, y de uso ya extinguido. Curiosamente, se aludía a una doble confusión debida a su asociación con el aceite de ricino, ya que es frecuente la mala traducción de *castor oil* (denominación en inglés del aceite ricino) por aceite de castor.

A todo eso, como es fácil comprobar, una interesante advertencia sobre esa deficiente traducción debida a “falsa amistad” ya había sido publicada en esta misma sección en 2006 por el Profesor Federico Gago (AFT 4, 133), circunstancia que yo **ignoraba**.

... Un momento, ¿lo ignoraba? ¿cómo? El diccionario de la RAE recoge dos usos del verbo ignorar: 1. *No saber algo o no tener noticia de ello*; y 2) *No hacer caso de algo o de alguien, o tratarlos como si no merecieran atención*.

Quisiera que reparemos en este matiz que puede distinguir ambas acepciones, y es que mientras al ignorante en el primer sentido se le puede corregir con información, al ignorante en el segundo sentido no es información lo que le falta, acaso solamente sea buena educación y maneras.

El uso de esta segunda acepción es relativamente nuevo (el DRAE la recoge desde 2001) y proviene, cómo no, del principal

significado que el verbo *to ignore* tiene en inglés, siendo por consiguiente un barbarismo que se ha extendido a velocidad inusitada (y lamentable según mi criterio). A la larga es más que probable que este uso superfluo del verbo *ignorar* como **no hacer caso** (acepción 2), acabe predominando sobre el de **no saber** (acepción 1, y etimológicamente más sólida), de modo que una mayoría de lectores tomen mi confesión como signo de desdén o arrogancia, por no tratar a mis colegas con la atención que merecen.

Nada más lejos de la realidad, mi omisión solamente reflejaba ignorancia de la clásica, por desconocimiento (aunque para ser más preciso, no se trataría tanto de no saber como de haber olvidado). En cualquier caso, confío en que el Profesor Gago y nuestros lectores acepten estas disculpas por mostrarme tan ignorante.

Francisco Sala Merchán
Catedrático de Farmacología
Universidad Miguel Hernández
fsala@umh.es

Es probable que el uso superfluo del verbo *ignorar* como **no hacer caso**, acabe predominando sobre el de **no saber**

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

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.

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

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.

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 (24ª EDICIÓN) TÍTULO PROPIO DE LA UAM

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



Plazas disponibles

micom

MÁSTER EN INVESTIGACIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DEL MEDICAMENTO (12ª EDICIÓN) TÍTULO PROPIO DE LA UAM

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



Plazas disponibles

cta

CURSO DE ESPECIALISTA EN GESTIÓN ADMINISTRATIVA DE ENSAYOS CLÍNICOS (12ª EDICIÓN)

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDC I+D del Medicamento / Drug Discovery



cta Online

CURSO DE ESPECIALISTA EN GESTIÓN ADMINISTRATIVA DE ENSAYOS CLÍNICOS (ON LINE)

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDC I+D del Medicamento / Drug Discovery



Farvacovigilancia

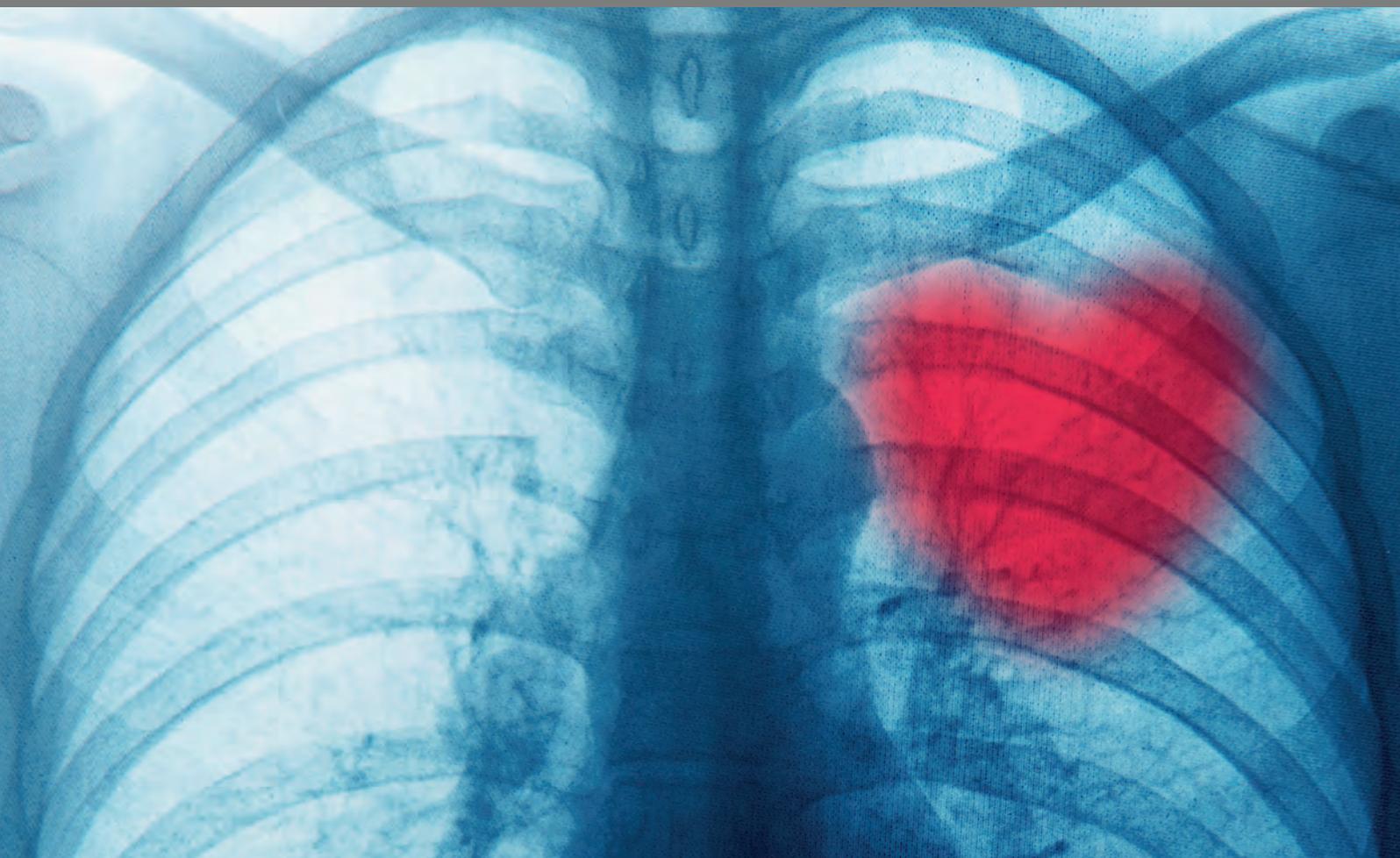
CURSO DE ESPECIALISTA EN FARMACOVIGILANCIA (2ª EDICIÓN)

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDC I+D del Medicamento / Drug Discovery



PRÓXIMAMENTE... visita nuestra web www.ifth.es

25^a LECCIÓN CONMEMORATIVA TEÓFILO HERNANDO



NUEVAS ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS PARA MEJORAR LA CAPACIDAD REGENERATIVA MUSCULAR DURANTE EL ENVEJECIMIENTO

DRA. PURA MUÑOZ-CÁNOVES

UNIVERSIDAD POMPEU FABRA, ICREA Y CIBERNED, BARCELONA
CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES
CARDIOVASCULARES, MADRID

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

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

FACULTAD DE MEDICINA, UAM
AULA MAGNA
"JOSÉ MARÍA SEGOVIA DE ARANA"
22 DE ABRIL DE 2022
12.15 HORAS