

actualidad en
farmacología
y terapéutica

aft

VOL.20 Nº2
REVISTA
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Ventajas del uso de la iontoforesis para la administración transdérmica de analgésicos



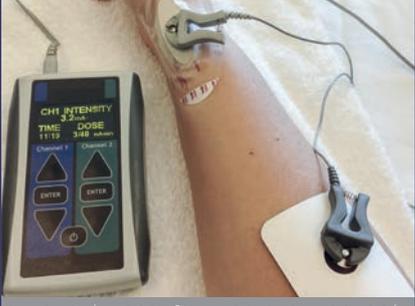
actualidad en
**farmacología
y terapéutica**

aft

VOL.20 Nº2
REVISTA
TRIMESTRAL

ORGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Ventajas del uso de la iontoforesis para la administración transdérmica de analgésicos



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

actualidad en
**farmacología
y terapéutica**

CONSEJO DE REDACCIÓN

DIRECTOR

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

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

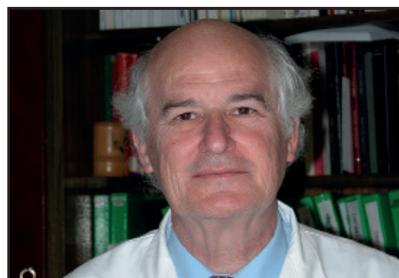
aft

VOL.20 Nº2
REVISTA
TRIMESTRAL

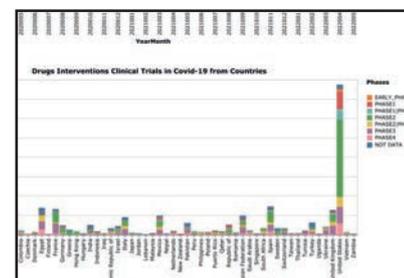
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA



81



83



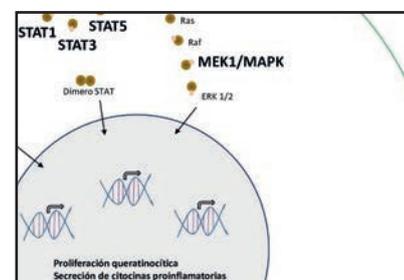
90



101

Triptanes (ataque agudo) Ditanes (ataque agudo) Gepantes Anticuerpos anti-CGRP Anticuerpos anti-receptor Otros		
Pródromo	Aura	Cefalea
Fatiga debilidad Irritabilidad Antojos Fotofobia sonofobia	Pérdida visual Parestesia Fotofobia sonofobia	<u>Dolor de cabeza</u> Nauseas Fotofobia sonofobia

107



132

114. Ventajas del uso de la iontoforesis para la administración transdérmica de analgésicos.





Vol 20 N°2

Índice

Junio 2022

81. EDITORIAL DEL PRESIDENTE

La SEF y la internacionalización

83. EDITORIAL DEL DIRECTOR

Ciencia, música y poesía en homenaje a la figura de Teófilo Hernando

85. EDITORIAL INVITADO

85. Búsqueda de una terapia neuroprotectora para la enfermedad de Parkinson

88. SCReN: haciendo realidad la investigación clínica independiente en España

90. Drug repositioning as an alternative for the treatment of COVID-19 and future pandemics

101. REVISIONES EN FARMACOTERAPIA

101. Opiáceos en uso crónico: Enemigos o aliados para pacientes y facultativos en Atención Primaria.

107. Hacia un mejor control terapéutico de la migraña

114. Ventajas del uso de la iontoforesis para la administración transdérmica de analgésicos

132. Nemozumab en el tratamiento de la dermatitis atópica

140. NOVEDADES TERAPÉUTICAS

Faricimab, un anticuerpo dual para el tratamiento de la degeneración macular

143. HAZTE SOCIO DE LA SEF

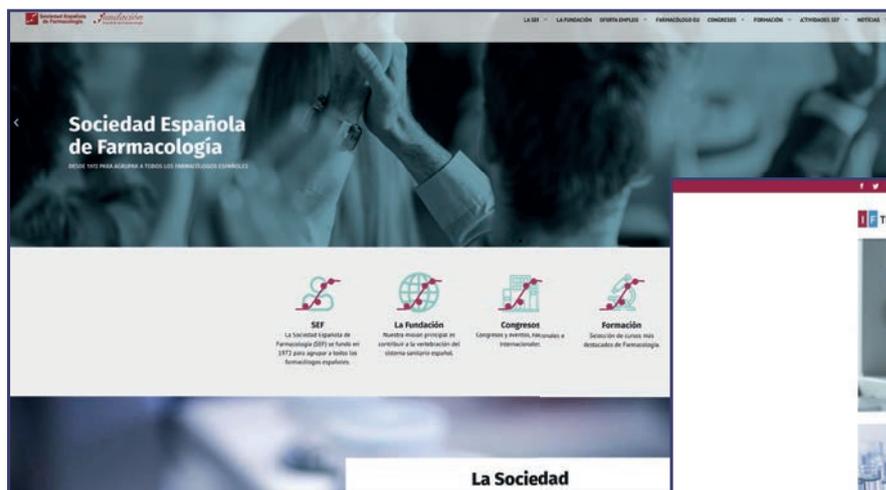
144. NORMAS PARA LOS AUTORES

Descárguese en formato electrónico la revista



actualidad en farmacología y terapéutica

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





Valentín Ceña Callejo

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

La SEF y la internacionalización

El tiempo en el que un investigador solo, encerrado en su pequeño laboratorio, era capaz de realizar hallazgos que cambiaron nuestra forma de entender como funciona tanto el mundo a nivel global como los sistemas biológicos en particular terminó hace bastante tiempo. Uno de los más brillantes representantes de esa forma de hacer ciencia fue Albert Einstein que en su *Annus mirabilis* de 1905 describió, en 4 artículos diferentes, que la luz estaba compuesta por partículas (fotones) iniciando el desarrollo de la mecánica cuántica, presentó predicciones comprobables de la hipótesis atómica, elaboró la teoría de la relatividad especial y estableció la equivalencia entre masa y energía en su famosa ecuación $E=mc^2$. El otro gran científico que resaltó dentro de esta forma de abordar los problemas científicos fue Santiago Ramón y Cajal que elaboró la teoría neuronal que constituye la base de la Neurociencia moderna trabajando, en gran medida, en el laboratorio situado en su domicilio.

La internacionalización de la ciencia se aplica también a las sociedades científicas

Actualmente, es impensable este tipo de abordaje individualista a la resolución de problemas científicos ya que contestar a una pregunta científica relevante requiere contar con un número significativo de personas en el equipo de investigación y, en un buen número de casos, con la colaboración de otros grupos de investigación que, muchas veces, están ubicados fuera de España y que complementan, con sus conocimientos y experiencia en otros campos científicos, al grupo que plantea la pregunta científica a resolver. Es decir, la ciencia está cada vez más internacionalizada y utiliza un abordaje multidisciplinar para poder abordar problemas científicos relevantes. Esta internacionalización de la ciencia se aplica también a las sociedades científicas que pertenecen a distintas sociedades supranacionales que agrupan a las distintas sociedades científicas nacionales de cada disciplina. La Sociedad Española de Farmacología no es una excepción a esta internacionalización.

A nivel europeo, nuestra sociedad forma parte de la *Federation of European Pharmacological Societies* (EPHAR) que integra a 27 sociedades nacionales de farmacología en el entorno geográfico europeo. La EPHAR se fundó en 1990 con la idea de generar una organización europea y supranacional que acogiera a todas las sociedades nacionales de farmacología y que proporcionara un marco adecuado para acoger las múltiples facetas que tiene la farmacología moderna y que van desde la farmacología molecular a la nanofarmacología pasando por áreas más clásicas como la farmacología de sistemas o la interacción fármaco-receptor. Desde su creación, la EPHAR, con la colaboración de las sociedades nacionales que la integran, ha establecido varios programas dirigidos a potenciar la educación de los jóvenes farmacólogos así como las habilidades y la experiencia profesional de los miembros de las sociedades nacionales que la integran.

La certificación como farmacólogo europeo contribuye a la generación de un espacio común para la farmacología europea

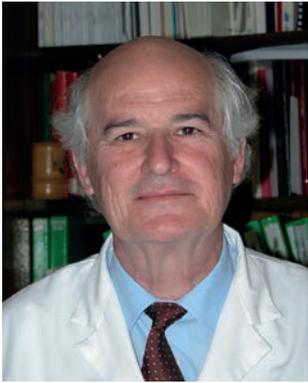
Una de las actividades más relevantes llevadas a cabo por la EPHAR en esta dirección, la constituye el proyecto de Certificación de Farmacólogo Europeo (*European Certified Pharmacologist*; EuCP) que pretende establecer unos estándares de excelencia para reconocer a aquellas personas que acreditan el suficiente nivel de conocimiento y competencia en el conjunto del campo de la farmacología así como un conocimiento teórico y práctico en un amplio espectro de técnicas farmacológicas. El proceso de certificación garantiza que se apliquen elevados niveles de exigencia de calidad de forma similar por cada una de las sociedades nacionales que acreditan a los farmacólogos de su país, provengan estos del campo académico, de la industria o de las agencias regulatorias. Esta certificación tiene por objetivo armonizar, en el entorno de la Unión Europea y dentro del nivel de excelencia exigido, los conocimientos que debe tener un farmacólogo para que sean equiparables a los requeridos en cualquier país de la Unión Europea contribuyendo, de forma importante, a la generación de un espacio común para la farmacología europea. La obtención de este certificado proporciona evidencia de que la persona que lo obtiene posee las cualificaciones necesarias para aplicar a la obtención de empleos de alto nivel relacionados con la farmacología a nivel europeo en los que se requiere un conocimiento amplio del campo de la farmacología.

La SEF se integró en la EPHAR desde su creación y ha venido trabajando en colaboración con ella en el desarrollo de los diversos proyectos que se han lanzado desde la misma, incluyendo la Certificación de Farmacólogo Europeo. Varios miembros de la SEF como el Prof. Juan Tamargo y la Prof. María Jesús Sanz, han sido elegidos para formar parte del Comité Ejecutivo de EPHAR a lo largo del tiempo, habiendo sido elegida la Prof. María Jesús Sanz, como nueva Presidenta Electa de EPHAR en una reciente reunión celebrada en Atenas.

La otra gran organización internacional que acoge a las sociedades nacionales de farmacología, en este caso a nivel global, es la *International Union of Basic and Clinical Pharmacology* (IUPHAR) que

desde 1965 (aunque cambió el nombre al actual en 2006) tiene como misión apoyar la investigación y la docencia en farmacología, así como potenciar la aplicación de la misma para mejorar la salud global. La IUPHAR desarrolla una excelente labor potenciando la farmacología en muchos países de entornos geográficos alejados de la Unión Europea como pueden ser Latinoamérica, África y Asia estando la SEF implicada en alguna de estas actividades. Una de las más importantes acciones relacionadas con la docencia de la Farmacología llevadas a cabo por IUPHAR consiste en *su Guide to Pharmacology* creada en colaboración con la Sociedad Británica de Farmacología con apoyo de fundaciones privadas. Dicho portal de internet proporciona información concisa y actualizada, en forma de una base de datos que se puede explorar, sobre dianas farmacológicas y fármacos usados tanto en clínica como experimentalmente, proporcionando una fuente excelente de información para aquellas personas interesadas en el estudio de los fármacos y sus acciones.

En conjunto, conviene resaltar que la internacionalización de la ciencia es una realidad que afecta no solamente al desarrollo de proyectos de investigación, sino también a las relaciones entre las diversas sociedades científicas cuya misión consiste en el desarrollo de las disciplinas a las que representan. Es de especial relevancia resaltar que, dentro de la Unión Europea, esta internacionalización tiene como un objetivo adicional el armonizar, los títulos y los conocimientos requeridos a los especialistas de cada disciplina con el objeto de que puedan acreditar los mismos en cualquier país de la Unión Europea independientemente de aquel o aquellos países donde los hayan adquirido.



Antonio García García

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

Ciencia, música y poesía en homenaje a la figura de Teófilo Hernando

El pasado 22 de abril, en el Aula Magna “José María Segovia de Arana” de la Facultad de Medicina, en la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), la profesora Pura Muñoz-Cánoves vertió sus doctos saberes ante un público muy especial: los 240 alumnos de la asignatura farmacología-2 del Departamento de Farmacología y Terapéutica, miembros de la familia Hernando, profesores y amigos. El estupendo acto académico se repetía por vigesimoquinta vez, para mantener viva la memoria de quien fuera el adelantado de la farmacología española, que la introdujo en la universidad española en el primer tercio del siglo XX, el profesor Teófilo Hernando. Durante el acto, que presidió la profesora Amaya Mendikoetxea, rectora de nuestra UAM, junto con el profesor Carlos Félix Sánchez Ferrer, decano de la Facultad de Medicina, se entregaron los Premios Teófilo Hernando a los mejores trabajos de farmacología realizados por los alumnos de tercer curso de medicina, y los premios a las mejores poesías, concedidas en el marco de la V Convocatoria realizada por el Grupo de Poesía de la Facultad de Medicina.

La profesora Pura Muñoz Cánoves fué la protagonista de la XXV Lección Conmemorativa “Teófilo Hernando”.

La protagonista del acto fue la profesora Muñoz-Cánoves, cuya trayectoria científica y académica es harto atractiva. Licenciada en farmacia por la Universidad de Valencia, su espíritu aventurero y sus ansias juveniles de conocer mundo, inspiradas por su madre (como nos comentó en la comida que siguió al acto académico) la llevaron a La Joya, en California, al Instituto de Investigación Scripps. Con el trabajo allí realizado, se doctoró en biología por la UAM. Posteriormente realizó su trabajo posdoctoral en la Universidad de California-San Diego y en Scripps. Tras 9 años de estancia en los EEUU, en 1997 inició su laboratorio como jefa de grupo de Investigación del Cáncer, en Barcelona. En 2022, su grupo se trasladó al Centro de Regulación Genómica de Barcelona, como jefa de Grupo Senior. En 2009 se incorporó a la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona, como

coordinadora del grupo de Biología Celular, con el apoyo de ICREA (Instituto Catalán de Investigación y Estudios Avanzados). Actualmente es profesora de investigación ICREA y catedrática de Biología Celular en la Universidad Pompeu Fabra. Desde 2016, es también investigadora senior del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares en Madrid. Entre los premios que ha recibido destacan dos, el del Rey Jaime I y, sobre todo, el Premio Nacional de Investigación Santiago Ramón y Cajal en 2021.

Sin dejar de ser profunda, Pura impartió una Lección didáctica, asequible para todos. Versó sobre su línea de investigación central, el estudio de los mecanismos que regulan la regeneración muscular en fisiología y en la enfermedad. Inició su hilado discurso mostrando una serie de autorretratos de Francisco de Goya, desde su

juventud hasta la vejez. Ello le sirvió de introducción al fondo de su discurso que era, nada menos, que el intento de detener el deterioro del músculo estriado en los años avanzados de la vida. Para ello, su grupo (una veintena de colaboradores directos) y sus numerosos colaboradores internacionales, investigan la forma de regenerar el músculo esquelético envejecido reactivando sus células madre (células satélite).

Son curiosas y originales sus observaciones sobre las varias posibilidades en estudio para restaurar la capacidad expansiva de las células satélite quiescentes, más quiescentes en el músculo envejecido, que da lugar a la sarcopenia senil. De las posibilidades que la profesora Muñoz-Cánoves investiga para regenerar músculo (no solo en la vejez, también en enfermedades distróficas), quizás las más interesantes sean las estrategias farmacológicas. No en vano, la 25 Lección Conmemorativa en recuerdo del primer farmacólogo español, don Teófilo, y el marco en que se celebra la Lección, se organiza tradicionalmente por el Departamento de Farmacología y Terapéutica, el Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento y la Fundación que lleva el nombre de don Teófilo.

Entre las estrategias farmacológicas para regenerar el músculo estriado destacó la activación de la autofagia (el sistema de "limpieza" de la célula) con rapamicina o combatiendo la senescencia celular con senolíticos por ejemplo, el inhibidor de tirosina cinasa dasatinib o el antioxidante quercetina, solos o asociados. Presentó también curiosos datos sobre los ritmos circadianos de las células satélite, así como la separación y caracterización de subtipos de estas células y la forma en que la restricción calórica reactiva las células satélite quiescentes envejecidas.

Me emocioné escuchando el canto gregoriano "veni creator" interpretado por el estupendo Coro de La Princesa. Y me emocioné aún más cuando el Coro cerró el acto cantando el "Gaudeamus igitur". Y aún me emocioné más, si cabe, escuchando las sentidas, bonitas y poéticas palabras de nuestra rectora, Amaya Mendikoetxea. Para cerrar el acto

académico de la 25 Lección, mencionó unos versos de la poetisa uruguaya Cristina Peri Rossi, que rezan así: *"El futuro es la sombra del pasado en los rojos rescoldos de un fuego venido de lejos, no se sabe de dónde"*. Tras el acto, la rectora escribió en su cuenta de Twitter lo siguiente: *"Un placer presidir este acto de @Fundación TH en @UAM_Medicina. Ciencia, música y poesía en homenaje a la figura de Teófilo Hernando"*. Y añadía, con una foto de la portada del Volumen IV del Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM: *"Comparto con vosotros este libro de poemas que me regalaron ayer en el @Fundación TH y @UAM_Medicina con el verso escrito"*. Y comentaba una curiosa coincidencia: *"No sé qué constelación de eventos se ha tenido que producir para que a la vez que yo elegía esos versos para concluir el acto en @UAM_Medicina, Peri Rossi los elegiría también para finalizar su discurso del Premio Cervantes 2021, el mismo día y hora que la Lección Conmemorativa. ¡Hermosas palabras!*

El coro del Hospital Universitario de La Princesa interpretó con sentimiento y pulcritud el "Veni Creator" y, para cerrar el acto, el "Gaudeamus Igitur".

Sus investigaciones se relacionan nada menos que con el intento de detener el deterioro del músculo estriado en los años avanzados de vida.

Búsqueda de una terapia neuroprotectora para la enfermedad de Parkinson

José López-Barneo.

Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS).
Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla.
Centro de Investigación Biomédica en Red Sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED).

Este artículo, que escribo para AFT por invitación de Antonio García, amigo y admirado compañero en el estudio del “trasiego” de iones a través de las membranas celulares, resume en un tono informal y espero que ameno, los esfuerzos realizados en mi laboratorio durante los últimos 25 años dirigidos al desarrollo de una terapia neuroprotectora para la enfermedad de Parkinson (EP). Visto retrospectivamente, creo que este trabajo es un buen ejemplo de interacción entre la investigación biomédica básica y la clínica; lo que hoy se define y promociona como “investigación traslacional”. Muestra además como la actividad científica no siempre es fruto de un proceso racional y planificado, sino que también depende del azar y de circunstancias imprevistas.

A mediados de la década de 1980 formé un grupo de investigación en la Universidad de Sevilla cuyo objetivo científico era el estudio de la función de los canales iónicos en células neuroendocrinas utilizando la recién descubierta técnica de “patch clamp”. Uno de estos estudios, iniciado en colaboración con el grupo dirigido por Constancio González en la Universidad de Valladolid, consistió en la caracterización electrofisiológica de las células quimiosensoras (llamadas células glómicas) del cuerpo carotídeo. Éste es un pequeño órgano bilateral del sistema nervioso periférico, que está conectado con el centro respiratorio y que se activa cuando bajan los niveles de oxígeno en la sangre arterial para producir una hiperventilación compensatoria. Tras casi una década de trabajo, describimos el mecanismo

de activación de las células glómicas por la hipoxia, un fenómeno esencial en la regulación de la respiración desconocido hasta entonces. Lo más relevante de este proyecto para la presente historia fue que demostramos una acumulación de niveles particularmente altos de dopamina en las células glómicas aisladas. La dopamina liberada por estas células en respuesta a la hipoxia tiene un efecto auto-inhibitorio, actuando a modo de freno para evitar la activación excesiva de las neuronas inspiratorias.

Una tarde de mediados de 1997 recibí, sin aviso previo, la visita de Juan Negrín, hijo del expresidente de la II República Española durante la Guerra Civil de 1936-1939. El Dr. Negrín, cercano a la jubilación, trabajaba como neurocirujano en Nueva York y de camino a la Costa

Azul, adonde iba de vacaciones, pasó por Sevilla para conocerme. Como otros neurocirujanos de la época, el Dr. Negrín había realizado extirpaciones del cuerpo carotídeo para disminuir la sensación intensa de disnea en pacientes con asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Conocía nuestras publicaciones sobre el cuerpo carotídeo y deseaba saber de primera mano mi opinión sobre la función de la dopamina en este órgano. La conversación derivó hacia la EP, cuyos síntomas motores se deben a la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la vía nigroestriatal. Por ello, y dado que la extirpación unilateral del cuerpo carotídeo en el hombre no tiene efectos secundarios, comentamos la posibilidad de realizar autotrasplantes intracerebrales de cuerpo carotídeo para restituir la falta de dopamina de los enfermos parkinsonianos. Aunque varios grupos habían realizado trasplantes de neuronas dopaminérgicas fetales en pacientes de EP con resultados positivos, el tejido fetal es escaso y su uso no solo tenía limitaciones éticas, sino que requería medicación inmunosupresora. Pasadas unas semanas de esta conversación, aparentemente sin importancia, decidí iniciar uno de los proyectos de investigación más atractivos, pero a la vez más complejos, de mi carrera profesional.

Nuestro primer objetivo fue llevar a cabo un estudio preclínico exploratorio que consistió en el trasplante de cuerpo carotídeo de ratas normales en ratas parkinsonianas isogénicas. Este trabajo se completó en unos pocos meses con muy buenos resultados y se publicó en 1998 en *Neuron* (Espejo y cols. 1998), una de las mejores revistas del área de Neurociencias. El artículo recibió comentarios elogiosos en revistas como *Science* o *Nature News* y en prensa general (¡ocupó más de media página del *New York Times*!). De este modo, y sin habérmelo propuesto, de la noche a la mañana me convertí, junto a mis colaboradores, en “expertos” en un área en la que nunca había pensado investigar. Este trabajo se completó con una “prueba de concepto” de autotrasplantes en monos parkinsonianos que hicimos en colaboración con Rosario Luquin de la Universidad de Navarra,

donde había uno de los pocos laboratorios españoles que hacía experimentación en primates. Los resultados, también muy alentadores, aparecieron de nuevo en *Neuron* (Luquin, Montoro y cols., 1999) y tuvieron un alto impacto científico (la foto de uno de nuestros monos fue la portada de la revista) y mediático.

Debido a los buenos resultados de los trabajos en modelos animales, nos pareció conveniente hacer un estudio piloto en pacientes, aunque no disponíamos de los medios (económicos e infraestructura clínica) necesarios para llevar a cabo el proyecto. El azar fue de nuevo nuestro aliado ya que recibimos una ayuda de la Fundación Juan March, convocada por primera vez ese año, para potenciar a grupos españoles que pudieran ser competitivos internacionalmente. Esta ayuda financió gran parte del estudio, que incluía pruebas de imagen en los pacientes antes y después del trasplante realizadas en el Hospital Hammersmith de Londres. A la neurocirugía llegué fortuitamente gracias a una reunión sobre el estado de la investigación biomédica en Andalucía en la que me senté junto a una persona a quien no conocía y con la que mantuve una conversación sobre nuestros trabajos respectivos. Esta persona, a quien le entusiasmó el proyecto de investigación sobre la EP, resultó ser Ventura Arjona, neurocirujano del Hospital Virgen de las Nieves de Granada con una amplia experiencia en las técnicas estereotáxicas necesarias para hacer los implantes celulares intracerebrales. En poco tiempo conseguimos completar dos estudios piloto, con seis pacientes en cada uno, que, aunque dieron resultados moderadamente optimistas, modificaron el curso de la investigación (Arjona y cols. *Journal of Neurosurgery*, 2003; Mínguez-Castellanos y cols., *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2007). Nuestros datos sugerían que los efectos beneficiosos de los trasplantes no se debían principalmente a la secreción de dopamina por las células implantadas (cuyo número, sobre todo en el caso de los pacientes, era muy pequeño) sino a que estas células liberaban algún factor neurotrófico de gran potencia. Dicho factor

no solo retardaba la muerte de las neuronas nigroestriatales dañadas (y de este modo frenaba el curso de la enfermedad) sino que inducía recuperación y reinervación estriatal. Esta hipótesis se confirmó al observar que las células quimiosensoras del cuerpo carotídeo (tanto en roedores como en humanos) expresan grandes cantidades de GDNF, uno de los factores tróficos dopaminérgicos más potentes que se conocen (Toledo-Aral, Méndez-Ferrer y cols. *Journal of Neuroscience*, 2003; Villadiego y cols. *Journal of Neuroscience*, 2005; Ortega-Sáenz y cols., *Journal of Physiology*, 2013).

Durante los años posteriores, y gracias a ayudas sucesivas de la Fundación Botín, iniciamos un ambicioso proyecto de expansión *in vitro* del cuerpo carotídeo para incrementar el número de células productoras de dopamina y GDNF usables en los implantes intracerebrales. Este proyecto funcionó muy bien en ratas y de él han derivado avances importantes en la fisiología del cuerpo carotídeo, entre otros el descubrimiento de uno de los pocos nichos de células madre neurales del adulto (Pardal y cols., *Cell*, 2007). Desafortunadamente, estos resultados no pudieron trasladarse de forma inmediata a los pacientes porque, por razones todavía desconocidas, la expansión del cuerpo carotídeo humano *in vitro* es muy limitada. Impresionados por el potente efecto del GDNF administrado exógenamente (producido por las células implantadas) sobre las neuronas dopaminérgicas, iniciamos en paralelo al proyecto de terapia celular una investigación cuyo objetivo era mostrar si el GDNF se produce en el cerebro adulto (endógenamente) y si ejerce fisiológicamente un efecto protector sobre las neuronas dopaminérgicas. Para responder a estas preguntas generamos un ratón “knockout” condicional de GDNF, en el que se puede inactivar el gen que codifica el GDNF una vez que el animal alcanza la edad adulta. El estudio mostró que la ausencia de GDNF produce alteraciones neuronales y motoras graves, lo que puso de manifiesto su acción neuroprotectora (Pascual y cols., *Nature Neuroscience*, 2008). Además, observamos que el estriado (lugar de proyección de las neuronas dopaminérgicas) es uno de los pocos sitios donde se produce GDNF en el cerebro adulto e identificamos un tipo neural específico

(las interneuronas parvalbúmina positivas, PV+) como la mayor fuente de GDNF endógeno (Hidalgo-Figueroa y cols. *Journal of Neuroscience*, 2012). Estos resultados fueron el preámbulo de la investigación que desarrollamos actualmente, cuyo objetivo es la estimulación farmacológica de la producción de GDNF endógeno como terapia antiparkinsoniana. Este proyecto, co-dirigido con Xavier d’Anglemont de Tassigny, ha dado lugar a la descripción de vías de señalización específicas en las neuronas PV+ que regulan de forma muy precisa la producción de GDNF (Enterría y cols. *Brain Communications*, 2020). Actualmente estamos ensayando varios fármacos “pro-GDNF” que modulan las vías ya descritas para determinar su potencial aplicabilidad clínica. La terapia celular en la EP, que se desarrolló en varios países en las últimas décadas, se encuentra en estado de reconsideración. No obstante, hay que destacar que de estas investigaciones pioneras surgieron algunos de los conceptos y metodologías de uso clínico actual.

Nuestro proyecto comenzó en un laboratorio de electrofisiología que tras las experiencias comentadas en este artículo (y otras no relacionadas con la presente historia) ha sufrido una transformación profunda. Las evidencias experimentales y la realidad clínica han sido en cada momento las que han determinado la orientación y los abordajes de la investigación y nos han obligado a evolucionar. Creo que esta es la esencia de la investigación médica traslacional: la interacción entre la experimentación con células y moléculas en el laboratorio y la enfermedad que sufren los pacientes. Todo ello sujeto a las influencias del azar y las circunstancias, compañeros inseparables de la investigación.

SCReN: haciendo realidad la investigación clínica independiente en España

Rocío Prieto-Pérez

Gestora de proyectos SCReN y de la Unidad de Ensayos Clínicos (UICEC) del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario La Paz – IdiPAZ, Paseo de La Castellana, 261, 28046, Madrid.

La Red Española de la Investigación Clínica, conocida como SCReN, da apoyo a la investigación clínica independiente/académica o aquella sin ánimo de lucro en nuestro país. Una iniciativa sin la que sería posible la consecución de estudios que dan respuesta a cuestiones de interés sanitario y ciudadano, debido a su alto coste en la industria farmacéutica.

La Red Española de la Investigación Clínica, conocida como SCReN, de sus siglas en inglés “Spanish Clinical Research Network”, hace referencia a la plataforma financiada por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y por los Fondos Europeos de Desarrollo Regional (FEDER). SCReN nace en el seno de la Acción Estratégica en Salud de las convocatorias de los años 2013 y se diseña con el objetivo de dar apoyo a la investigación clínica independiente/académica, es decir, aquella sin ánimo comercial promovida por instituciones académicas o por los propios investigadores de los Hospitales.

La red de SCReN cuenta con personal altamente cualificado para llevar a cabo todas las tareas necesarias para la consecución de estudios multicéntricos con un alto impacto en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Estas tareas comprenden desde el diseño y puesta en marcha del estudio hasta

su finalización, análisis estadístico y publicación. Una iniciativa que ha hecho realidad la ejecución de más de 200 estudios en España, los cuales han dado respuesta a múltiples cuestiones clínicas que ha permitido la transferencia de conocimiento del SNS fomentando la salud y el bienestar de la ciudadanía.

El tipo de estudios que se llevan a cabo dentro de SCReN engloban en su mayoría ensayos clínicos con medicamentos en todas sus fases (I-IV) y en múltiples áreas terapéuticas, así como, estudios observacionales con o sin medicamento, estudios con producto sanitario y ensayos clínicos con otras intervenciones distintas de medicamento (i.e. intervenciones quirúrgicas). Además, derivado de esta actividad, los resultados se están publicando en revistas de alto impacto a nivel internacional. Un claro ejemplo de ello ha sido el estudio COMBIVACS recientemente publicado en la revista

Lancet (PMID: 34391500). El estudio COMBIVACS tiene por objetivo evaluar la inmunogenicidad y reactogenicidad de la vacunación heteróloga o combinación de vacunas contra la Covid-19, en este caso Comirnaty, BioNTech, administrada como segunda dosis en pacientes previamente vacunados con Vaxzevria, AstraZeneca. Otro estudio en marcha es ENE-COVID SENIOR que trata de determinar el estado inmunitario a lo largo de un año en personas de edad avanzada antes y después de recibir la tercera pauta vacunal contra el SARS-CoV-2. Dichos resultados pueden tener un impacto sobre las pautas vacunales que se recibirán en el futuro en nuestro país contra la Covid-19.

Actualmente la red SCReN está compuesta por 34 unidades de investigación clínica (UIC) distribuidas a lo largo de todo el territorio Nacional y situadas dentro de los propios Hospitales. Actualmente, la coordinación de estas unidades se lleva a cabo desde el Hospital Universitario La Paz que también cuenta con su propia UIC.

Desde sus inicios SCReN ha prestado apoyo tanto a estudios nacionales como internacionales. En la actualidad cuenta con cerca de una treintena de proyectos que pertenecen a ECRIN, de sus siglas en inglés “European Clinical Research Infrastructure Network”. En el plano Europeo, SCReN forma parte de ECRIN que es una entidad sin ánimo de lucro que da soporte a la gestión de estudios clínicos independientes a nivel Europeo. ECRIN conecta las redes nacionales de investigación clínica, asesorando y aplicando la legislación vigente de ensayos en la Unión Europea (UE). ECRIN cuenta con el respaldo de sus 12 países integrantes, de los 28 que constituyen la UE y, al igual que con SCReN, se espera que esta cifra de países vaya en aumento.

Finalmente cabe destacar la importancia de SCReN, ya que sin esta iniciativa no sería económicamente viable llevar a cabo este tipo de estudios, que engloban como por ejemplo estudios de terapias avanzadas en pacientes oncológicos fundamentalmente pediátricos, estudios con medicamentos huérfanos o enfermedades raras, así como, ensayos de reposicionamiento terapéutico

o búsqueda de nuevas indicaciones para fármacos ya comercializados, lo cual ha sido de vital importancia durante la pandemia Covid-19.

Referencias

1. Página web SCReN. Disponible en: <https://www.scren.eu/index.html>
1. A. M Borobia , A. J Carcas, M. Pérez-Olmeda et al. Immunogenicity and re-actogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet. 2021;398(10295):121-130.

Drug repositioning as an alternative for the treatment of COVID-19 and future pandemics

David Ramírez^{1,*}, Evelyn Jara¹, Nery Jara¹, Frank Camacho¹, Ana Cabanillas¹, Alexis Salas¹, Valeska Ormazabal¹, Romina Rojas¹, Jacqueline Sepúlveda¹.

¹ Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción.

* Corresponding author: David Ramírez. dramirezs@udec.cl

Drug repurposing or drug repositioning is a technique by which existing drugs are used to treat emerging and challenging diseases (1). The SARS-CoV-2 coronavirus outbreak has caused a major public health problem worldwide, so the use of drugs intended to treat other diseases became a suitable approach to fight COVID-19 disease. In this review we explore some of the drugs that have been postulated to be repurposed and their clinical implications, highlighting some that are potential candidates not only because they exhibit anti-SARS-CoV-2 effects, but also because they are economical, safe, easily accessible as well as indicated for the general population, and easy to administer. We also analyze the implications of vaccination schedules and their conjugation with COVID-19 treatment.

Introduction

Three highly pathogenic coronaviruses have emerged in the past 20 years, Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and, the most recent of these, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 was first isolated in December 2019 and was quickly identified as causing coronavirus disease 2019 (COVID-19) (1). The emergence of SARS-CoV-2 caused a public health emergency, and because of its rapid spread, in March 2020 the World Health Organization (WHO) declared it a pandemic that has so far been attributed with more than 530 million confirmed cases and 6.3 million deaths worldwide (<https://COVID19.who.int/>, accessed on June 2022).

Since the emergence of SARS-CoV-2, there has been increased interest in finding effective treatments for COVID-19. Although humans have been regularly infected with seasonal coronaviruses (usually causing mild respiratory illness) (2), the development of a specific treatment or a preventive vaccine was not considered a priority as they were not considered a major threat. Thus, there are currently no specific antiviral drugs approved against SARS-CoV-2, nor against human coronaviruses in general (3).

The understanding of diseases, the discovery of new compounds with biological activity, as well as the development of new therapeutic options, is a long and complex process that can take several years. On average,

clinical studies for the development and introduction of new drugs take about 12 years from therapeutic target identification to marketing authorization (4,5). Therefore, the identification and development of new drugs for emerging or (re)emerging diseases, as is the case for COVID-19, is a very unlikely option. In this sense, repurposing of drugs already approved seems an excellent opportunity to find an effective treatment against COVID-19 (6).

Drug repurposing is a recent technique that refers to the process of reusing existing drugs for new therapeutic purposes (7,8), thus generating a promising treatment option in a remarkably shorter time (9,10). The main advantages of drug repositioning include the availability of information on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicity of a given drug of interest (10,11). This translates into lower risks of adverse side effects, drug-drug interactions and drug development time and costs, therefore, the risks in the development of the drug are considerably reduced.

There are two main approaches in the drug repurposing process: target- and disease-based approaches. The former allows the drug and target to interact with each other, thus allowing drug-target interactions to be established. The second uses datasets to determine new indications for already approved drugs based on comparisons of disease characteristics.

Since the beginning of the pandemic, several potential drugs against SARS-CoV-2 have been investigated in clinical trials, among these: chloroquine and hydroxychloroquine (malaria treatment), favipiravir (influenza treatment), the combination of lopinavir and ritonavir (HIV treatment), and, more recently, masitinib (mast cell tumors treatment) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19>, accessed on June 2022). An example of successful repurposing is the FDA approval of remdesivir for the treatment of COVID-19 (initially developed for the treatment of Ebola virus infection (12)), which has paved the way for many approved and investigational drugs with potential for reuse in clinical trials for COVID-19, such as dexamethasone (13) and tocilizumab

(treatment of rheumatoid arthritis) (14). More recently, the EU approved the emergency use of molnupiravir and the combination of nirmatrelvir and ritonavir to treat adults with COVID-19 who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of developing severe COVID-19 (15). In this work we review these and some of the other drugs that have been postulated to have antiviral potential against SARS-CoV-2 as a drug repositioning strategy to provide a rapid and effective solution to the treatment of COVID-19.

1. Treatments for COVID-19 disease and vaccine administration

The development of efficient and safe vaccines against COVID-19 was achieved through international scientific collaboration. Thus, vaccination was installed as a preventive strategy prior to exposure to the virus, together with the use of masks, hand washing and physical distancing.

Several medicinal products have been studied to assess their safety and efficacy as potential agents for pharmaceutical prophylaxis or treatment of COVID-19. These include corticosteroids (16–19), antivirals (20), systemic interferons (21), monoclonal antibodies against components of the immune system such as interleukin-6 (IL-6) (22), other immune modulators, and monoclonal antibodies against components of SARS-CoV-2. Here, the possible effect of immunization against SARS-CoV-2 on pharmacological treatment for COVID-19 is reviewed.

1.1. Steroids

Glucocorticoids are known to have profound effects on the immune system (23). These can decrease the neutrophils migration, which leads to neutrophilia, without affect the phagocytic response. These effects do not carry over to the circulating levels of B cells in the acute setting, but with prolonged administration, the number of B cells may be reduced. IgG and IgA levels may decrease by 10–20 percent in the first few weeks of treatment with regular

moderate-to-high dose (≥ 40 mg per day) steroid administration (24).

Glucocorticoids have variable effects on T lymphocytes. At low doses, the effects are primarily on naive CD4 T cells rather than effector and memory T cells (19). Steroids can be reduce Th1 and Th2 derived cytokines in activated T cells (25). Because the COVID vaccine helps proliferate the antigen specific Th1-type CD4+ T-cell responses, there can be a theoretical link between steroid administration and reduced efficacy of vaccination.

Steroid treatments such as dexamethasone may be given to patients experiencing severe COVID-19 symptoms to suppress the immune response and reduce inflammation (17,18,26).

Based on current evidence, the NIH recommends the use of dexamethasone 6 mg per day for up to 10 days or until discharge for patients hospitalized with COVID-19 requiring supplemental oxygenation (16,26). It should be noted that in milder COVID-19 there remains a possible risk that steroids might worsen the disease course, as steroids increase the risk of infection(27). Certainly, it should not be assumed that patients on chronic steroid therapy are immune from developing severe COVID-19 or that they are at a lesser risk of becoming infected by SARS-CoV-2.

As the currently authorised COVID-19 vaccines are non-live vaccines, the response to these vaccines should not be affected by short-term steroid treatment. In addition, by the time a person who has received steroid treatment for COVID-19 infection is well enough to receive a COVID-19 vaccination, the suppressant effect of the steroid treatment should be gone. On the other hand, given that the Pfizer and Moderna vaccines in the United States are novel mRNA-based immunizations, and there is no literature to evaluate antibody response to these vaccines after injected or systemic steroids, this conclusion should be interpreted within the context of this limitation.

1.2. Monoclonal antibodies

Monoclonal antibodies (mAbs) are a type of therapeutic agent under investigation for

the treatment of COVID-19. The majority of direct antiviral monoclonal antibody products under development for SARS-CoV-2 target the spike protein, which the virus utilizes to enter host cells (28,29).

As a response to the pandemic, AstraZeneca is developing mAbs to the SARS-CoV-2 S protein. The SARS-CoV-2 spike protein contains the virus's RBD, which enables the virus to bind to receptors on human cells. By targeting this region of the virus's spike protein, antibodies can block the virus's attachment to human cells, and, therefore, is expected to block infection (30). AZD7442, a combination of 2 of these mAbs (AZD8895 and AZD1061), is being evaluated for administration to prevent and/or treat COVID-19 (Clinicaltrials.gov. Phase III study of AZD7442 for treatment of COVID-19 in outpatient adults (TACKLE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04723394>).

Monoclonal antibody preparations containing specific man-made antibodies which bind to the surface of the SARS-CoV-2 virus and stop it from attaching to the body's cells and replicating further have been licensed for the treatment and prophylaxis of COVID-19 infection. Primate data suggests that administration of the AstraZeneca combination monoclonal antibody product does not interfere with the subsequent response to active vaccination. Based on this limited evidence, therefore, no specific interval is required between receipt of these products and COVID-19 vaccination, or vice versa. As the use of these products is likely to be prioritised to those who are less able to respond to vaccination, for example immunosuppressed individuals, additional doses of vaccine may be required.

However, the Centers for Disease Control and Prevention recommends that the COVID-19 vaccines should be delayed for at least 90 days after the receipt of SARS-CoV-2 monoclonal antibodies or convalescent plasma provided for treatment of COVID-19 infection. A deferral for at least 90 days is based on the estimated half-life of such therapies and evidence suggesting that reinfection is uncommon within the 90 days after initial infection. This is a precautionary measure until additional information becomes available, to avoid potential

interference of the antibody therapy with vaccine-induced immune responses (Centers for Disease Control and Prevention. (2021, September). Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States (<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinicalconsiderations/covid-19-vaccines-us.html#CoV-19-vaccination>)).

1.3. Antivirals

Antiviral medicines prevent further replication of viruses. As none of the currently authorised COVID-19 vaccines contain live replicating virus, response to COVID-19 vaccine will not be affected by prior or recent receipt of antiviral medication.

Another issue that has been important at the social level is the acceptance of vaccines by the population, since there are still groups of people who are not willing to undergo the vaccination process, despite the social and/or legal sanctions that this entails. For various anti-vaccination groups, there is little relationship between vaccination and the degree of protection they confer against the virus. Moreover, there is still fear of the adverse reactions that this new type of vaccines may cause in the short, medium, and long term. For example, for vaccines against COVID-19, it is estimated that the acceptance rate fluctuates between 55% and 90% worldwide (31), while in a developed country such as the United States the acceptance rate does not exceed 75%, which may result in low herd immunity against SARS-CoV-2 (32).

2. Drug repurposing after COVID-19 strikes

The SARS-CoV-2 coronavirus outbreak has caused a major public health problem worldwide, so using drugs intended to treat other diseases became a suitable approach to combat COVID-19. Among the groups of drugs that have been tested to treat COVID-19 are *i*) drugs that act on viral replication, *ii*) drugs that act on viral entry, *iii*) drugs that act on cytokine release, and *iv*) miscellaneous. Some of them are described below.

Remdesivir is a nucleotide analog developed initially against the Ebola virus (2). When evaluating this drug against COVID-19 in macaques, 12h after the first dose, no signs of respiratory disease were observed in these animals. Also, radiographs showed lower pulmonary infiltrates and bronchoalveolar lavages had low virus titers (3). On the other hand, in a posthoc analysis of patients with severe COVID-19, it was found that when receiving treatment with Remdesivir, the median recovery time was shorter (11 days), and the need for mechanical ventilation was lower (4). Arbidol is a potent broad-spectrum antiviral agent commonly used to treat Influenza in Russia and China. It is one of the drugs in phase 4 clinical trials for treating patients with COVID-19. With Arbidol, a reduction in the mortality rate and an increase in the recovery rate was observed (5, 6). In addition, treatment with Arbidol and lopinavir/ritonavir has been shown to delay the development of lung lesions while reducing the respiratory and gastrointestinal viral load of COVID-19, thereby reducing transmission (7).

Chloroquine and its analog hydroxychloroquine are potent inhibitors of most coronaviruses (8). They are used for the treatment or prevention of malaria and certain autoimmune diseases. Studies in African green monkey Vero E6 cells showed significantly higher potency for chloroquine than hydroxychloroquine (9). Chloroquine has an EC₉₀ value of 6.90 μ M against SARS-CoV2 in Vero E6 cells, which can be clinically achieved after administration of 500 mg, as shown in patients with rheumatoid arthritis (10). A safe dose of 6 to 6.5 mg/kg per day of hydroxychloroquine could produce serum levels of 1.4 to 1.5 μ M in humans (11). It is speculated that hydroxychloroquine could reach the concentration in the above tissues at a safe dose to inhibit SARS-CoV2 infection.

The randomized clinical trial RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 theERapY) evaluates several possible therapeutic alternatives for hospitalized patients with COVID-19; high dose corticosteroids vs. standard dose (26,33), empagliflozin, used in the treatment of diabetes and heart and kidney disease; sotrovimab, monoclonal antibodies against

FIGURE 1

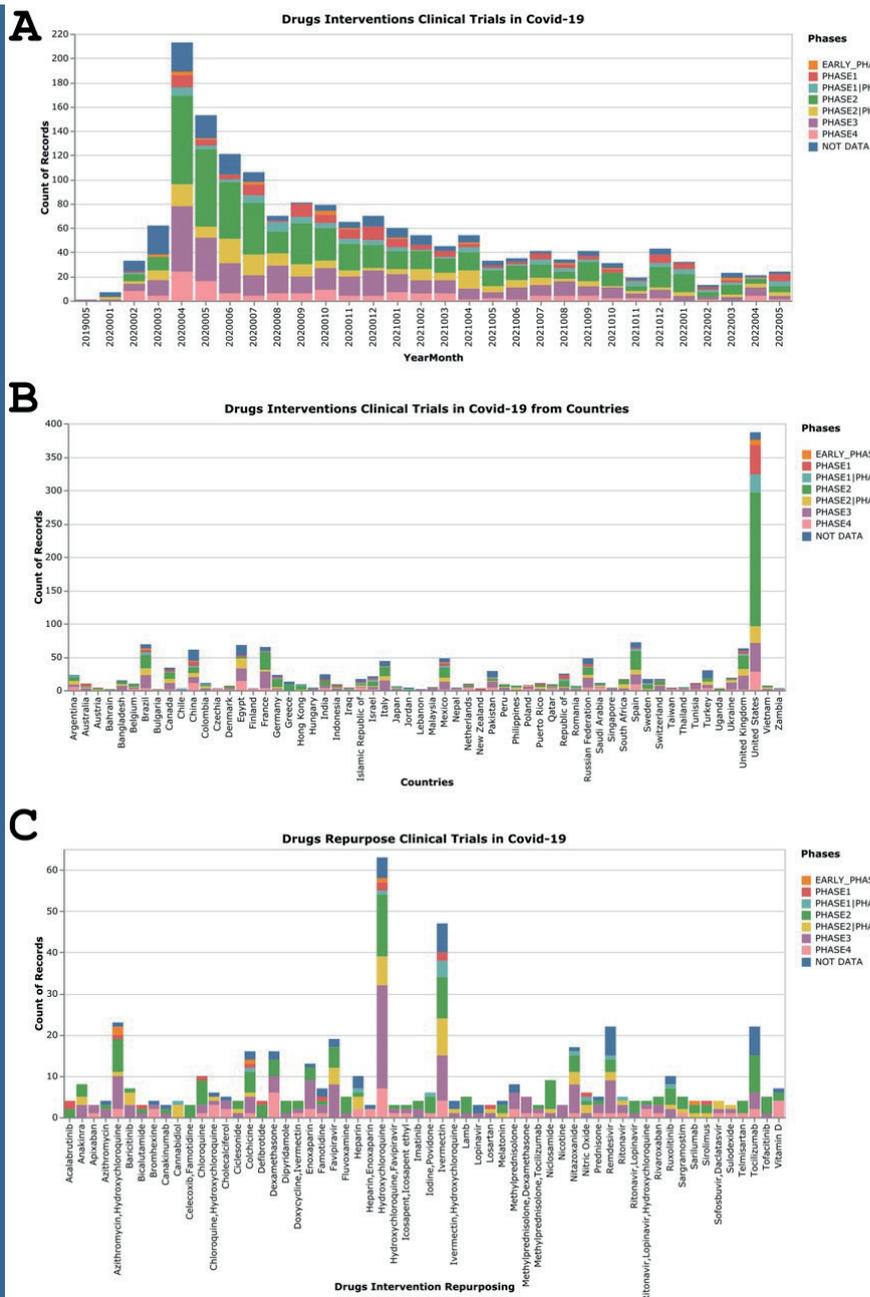


Figure 1. Covid-19 Drugs Repurposing Analysis from ClinicalTrials.gov. **A.** Drugs Interventions of Clinical Trials in Covid-19. From ClinicalTrials.gov (<https://beta.clinicaltrials.gov>) we download a total of 6231 Clinical Trials (CT) related to keyword “Covid-19”, then filters from Jan 2019 to May 2022, and the intervention type by ‘DRUG’ with a remain of 1664 CT. The progression in plot for months and years and the Clinical phases is colored from the legend. The peak CT is observed in April 2020 with more of 200 CT from repurposing and main from phase 2. **B.** Drugs Interventions of Clinical Trials in Covid-19 from Countries. The 1664 CT countries are in bar plot, the bar is colored from the legend. United States have 350 CT, and a dozen in several places, the main cities are New York and California. Other countries with more of 50 CTs are Brazil, China, Egypt, Mexico, Russian Federation, Spain, and United Kingdom. **C.** Drugs Repurposing Clinical Trials in Covid-19. The 1664 initial CTs from drugs, 864 are repurposing drugs (FDA approved). The drugs with more CTs are hydroxychloroquine (63), ivermectin (47), azithromycin/Hydroxychloroquine (23), remdesivir (22), tocilizumab (22), favipiravir (19), nitazoxanide (17), colchicine (16), Dexamethasone (16), and Enoxaparin (13). In brief, we found the anti-parasitic drugs hydroxychloroquine, ivermectin, and nitazoxanide; the antibiotic azithromycin; the antivirals remdesivir and favipiravir; the corticoids dexamethasone and prednisone, the antibodies tocilizumab, sarilumab, and canakinumab; and the vitamin D.

the spike protein and the antivirals molnupiravir and paxlovid. Another clinical trial is SOLIDARITY, which is determining the effectiveness and safety of lopinavir, hydroxychloroquine, interferon (IFN)-β1 and remdesivir (34,35). In both studies the results are not yet conclusive for their use in the treatment of patients with COVID-19. If we consider all the available laboratory and clinical trial results on drug repositioning to treat COVID-19, no substantial evidence supports the efficacy of the drugs mentioned above. Further studies are required to define their effectiveness as well as their safety.

There are controversies about the molecules that received emergency approval to treat COVID-19 patients. At that same time, several clinical trials for drugs repurposed for the treatment of COVID-19 were observed. A recent article reported that 3,754 clinical trials had been completed (1), and to date (2022-06-15) there are 8.106 clinical trials register in the ClinicalTrials.gov database from the U.S. National Institutes of Health, these studies are distributed as follows: Africa: 505; North America: 2.179; Central America: 61; South America: 506; North Asia: 209; East Asia: 557; South Asia: 262; Southeast Asia: 210; Europe: 2.855; Middle East: 692; and Pacifica: 72. In the Figure 1, an analysis of all reported clinical trials is presented.

Table 1. Relevant clinical trials for drug repurposing against COVID19

Drug molecules	CONCLUSION	CLINICAL TRIAL N°	REFERENCE
Hydroxychloroquine with or without azithromycin	the use of hydroxychloroquine, alone or with azithromycin, did not improve clinical status at 15 days as compared with standard care	NCT04322123	(36)
Hydroxychloroquine	Hydroxychloroquine did not considerably improvement of clinical status of Hospitalized COVID-19 patients at day 14	NCT04332991	(37)
Lopinavir-ritonavir	These findings do not support the use of lopinavir-ritonavir for treatment of patients admitted to hospital with COVID-19.	NCT04381936	(38)
Remdesivir	Remdesivir was superior to placebo in shortening the time to recovery in adults who were hospitalized with Covid-19 and had evidence of lower respiratory tract infection	NCT04280705	(39)
Remdesivir	Remdesivir was not associated with statistically significant clinical benefits. However, the numerical reduction in time to clinical improvement in those treated earlier requires confirmation in larger studies.	NCT04257656	(40)
Ivermectin	Ivermectin achieved a marked reduction in self-reported anosmia/hyposmia, a reduction in cough, and a tendency to lower viral loads and IgG titers.	NCT04390022	(41)

Some relevant examples of some of these clinical trials are showed in Table 1.

Here we also highlighted some clinical trials with meaningful results, described bellow:

2.1. Montelukast

Montelukast is a leukotriene (D4) receptor antagonist approved for treating asthma (42), Exercise-Induced Bronchoconstriction (43), and Seasonal Allergic Rhinitis (44). Montelukast is a novel agent that simultaneously targets two important drug targets of SARS-CoV-2. The investigators initially demonstrated the dual profile of Montelukast purpose inhibitor of SARS-CoV-2 infection and IL-6 production by immune cells (45).

Currently, the undergoing study is a national, multi-center, open-label, three-arm, phase ii study to investigate the effect of montelukast between emergency room visits and hospitalizations in COVID-19 pneumonia in comparison with standard treatment (Clinical trial N° NCT047118285 from ClinicalTrials.gov).

2.2. Hydroxychloroquine in combination with sirolimus and dexamethasone

Some prospective results suggest a beneficial role for antimalarial drugs (chloroquine and hydroxychloroquine) in treating COVID-19. This effect is reinforced with the addition of azithromycin (46). Dexamethasone is a therapeutic molecule widely used to restrain inflammation (47). It is the first drug that significantly helped the recovery and survival of COVID-19 patients in a randomized controlled trial (48). Sirolimus is also referred to as Rapamune, and rapamycin is approved for clinical use to prevent organ transplant rejection (49). The benefits of sirolimus for influenza showed decreased viral titer and improved respiratory function in patients with severe H1N1 virus-induced pneumonia (50). The investigators hypothesized that the combination of sirolimus and hydroxychloroquine would improve the respiratory status. However, this work has not yet been completed and is still in progress (Clinical trial N° NCT04374903 from ClinicalTrials.gov).

2.3. Doxycycline

Doxycycline is an antimicrobial agent with good tolerance and a broad antibacterial spectrum. In addition to their antibiotic effect, they show many non-antibiotic properties (51). It has been reported to have anti-inflammatory, anti-oxidant, neuroprotective, and immunomodulatory effects (52). These properties make it possible to use the drug in the treatment of osteoarthritis, neuropsychiatric disorders, multiple sclerosis, or COVID-19 (53).

In this sense, there is a clinical trial to test if doxycycline can benefit COVID patients. The researchers propose that doxycycline inhibits virus replication and, at the same time, blocks the development of cytokine storms. Therefore, doxycycline could improve survival and reduce morbidity in patients infected with SARS-CoV-2 (Clinical trial N° NCT04433078 from ClinicalTrials.gov).

2.4. Chlorpromazine

Chlorpromazine is one of the widely used typical antipsychotic drugs (54). The clinical trial, in course, evaluates the effects of respiratory symptoms the addition of chlorpromazine to the standard therapeutic protocol in COVID 19 patients hospitalized (Clinical trial N° NCT04366739 from ClinicalTrials.gov). The proposal is based on studies showing that various psychotropics inhibit viral replication of MERS-CoV and SARS-CoV-1 coronaviruses in vitro.

2.5. Bromhexine as a promissory therapeutic alternative against early COVID19

Although the antiviral, anti-inflammatory and immunomodulatory drugs are targeting the virus inside the host cell, there are other mechanisms that could be a potential therapeutic target to reduce viral infection, such as preventing entry into the cell. Such is the case of compounds that target the viral Spike protein that binds to the catalytic domain of the human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). Safe a wide used drug such as bromhexine, a mucolytic and antitussive agent, usually low cost and

marketed without prescription, which was introduced in the market in 1963 under the brand name Bisolvon®. Bromhexine and appears to have an antiviral effect, being effective in controlling influenza infection (55,56). It is indicated both for adults and pediatric population, for the management of a wide variety of respiratory conditions in most cases involving alterations in mucus secretion. It is generally well tolerated and has few adverse effects (57,58). Bromhexine has been initially identified as a potent inhibitor ($IC_{50} = 0.75 \mu M$) of the transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) of SARS-CoV (59), being involved also in the binding and infection (mainly via non-endocytotic route) of SARS-CoV-2 to host cells. In 2021 much work has been developed to understand the mechanism of action of bromhexine in SARS-CoV-2 infection. Recent papers ruled out the TMPRSS2 inhibition of SARS-CoV-2 as slight antiviral activity is reported in VeroE6 cells, which lacks TMPRSS2 in their membranes (60). Thus, the antiviral activity of bromhexine may be governed by interaction of this drug with one or more other key viral/human targets. However, bromhexine reached clinical trials in the first months of pandemic for hospitalized patients showing a reduction in the mortality rate in patients with COVID-19 (61).

A randomized open-label study to test the bromhexine prophylaxis of COVID19 for medical personnel was performed, showing that bromhexine hydrochloride prophylaxis was associated with a reduced rate of symptomatic COVID-19 (62) (Clinical trial N° NCT04405999 from ClinicalTrials.gov). Other clinical trials were bromhexine is combined with spironolactone (N° NCT04424134), N-acetylcysteine (N° NCT04928495), hydroxychloroquine (N° NCT04355026 and N° NCT04340349), Recombinant Human Interferon $\alpha 2b$ (N° NCT04273763), and fluvoxamine (N° NCT05087381) are currently in process according to the ClinicalTrials.gov database. Nevertheless, new clinical studies with more patients and using placebo are needed to understand if this mucolytic and antitussive agent could be repurposed against early COVID-19 disease.

Conclusions

More than two years after its strike, the COVID-19 pandemic still represent a complex socio-health scenario, including changes in the transmission capacity of the virus and its variability in response to available pharmacological therapies, making it essential to have drugs other than vaccines that contribute to better management of the pandemic while maintaining an adequate margin of effectiveness and guaranteeing the safety of the population.

Drug repositioning strategy has several advantages with respect to the design and development of new drugs, because pre-clinical and clinical studies have already determined safety, thus reducing the time and resources required in experimentation (63). In addition, since they have lower costs, they take less time to reach the market; even more so when there are already pharmaceutical production and supply chains that support the distribution of the drug to the population, thus representing a valuable strategy to offer alternative and/or complementary treatments to vaccination against COVID-19 and future pandemics.

References

- Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–3.
- Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181–92.
- Zhao X, Ding Y, Du J, Fan Y. 2020 update on human coronaviruses: one health, one world. *Med Nov Technol Devices*. 2020;8:100043.
- Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(3):203–14.
- Van Norman GA. Drugs, devices, and the FDA: part 1: an overview of approval processes for drugs. *JACC Basic to Transl Sci*. 2016;1(3):170–9.
- Khadka S, Yuchi A, Shrestha DB, Budhathoki P, Al-Subari SMM, Alhouzani TMZ, et al. Repurposing Drugs for COVID-19: An Approach for Treatment in the Pandemic. *Altern Ther Health Med*. 2020;AT6513.
- Swathi K, Nikitha B, Chandrakala B, Lakshmanadevi K, Malleswari M. Repurposing antiviral drugs on recently emerged viral infections: A review article. *Mater Today Proc* [Internet]. 2021; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214785321021623>
- Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(8):673–83.
- Ng YL, Salim CK, Chu JJH. Drug repurposing for COVID-19: Approaches, challenges and promising candidates. *Pharmacol & Ther*. 2021;228:107930.
- Li X, Yu J, Zhang Z, Ren J, Peluffo AE, Zhang W, et al. Network bioinformatics analysis provides insight into drug repurposing for COVID-19. *Med Drug Discov*. 2021;10:100090.
- Zheng W, Sun W, Simeonov A. Drug repurposing screens and synergistic drug-combinations for infectious diseases. *Br J Pharmacol*. 2018;175(2):181–91.
- Mulangu S, Dodd LE, Davey Jr RT, Tshiani Mbayya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2293–303.
- Group TRC. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;
- Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102568.
- Agency EM. EMA Issues Advice on Use of Lagevrio (Molnupiravir) for the Treatment of COVID-19. 2021;
- Calzetta L, Aiello M, Frizzelli A, Rogliani P, Chetta A. Dexamethasone in patients hospitalized with COVID-19: whether, when and to whom. *J Clin Med*. 2021;10(8):1607.
- Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):1–3.
- Bartoletti M, Marconi L, Scudeller L, Pancaldi L, Tedeschi S, Giannella M, et al. Efficacy of corticosteroid treatment for hospitalized patients with severe COVID-19: a multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):105–11.
- Cari L, De Rosa F, Nocentini G, Riccardi C. Context-dependent effect of glucocorticoids on the proliferation, differentiation, and apoptosis of regulatory T cells: a review of the empirical evidence and clinical applications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1142.
- Burki TK. The role of antiviral treatment in the COVID-19 pandemic. *Lancet Respir Med*. 2022;
- Saleki K, Yaribash S, Banazadeh M, Hajhosseini E, Gouravani M, Saghazadeh A, et al. Interferon therapy in patients with SARS, MERS, and COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Eur J Pharmacol*. 2021;906:174248.
- Masiá M, Fernández-González M, Padilla S, Ortega P, García JA, Agulló V, et al. Impact of interleukin-6 blockade with tocilizumab on SARS-CoV-2 viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *EBioMedicine*. 2020;60:102999.
- Oppong E, Cato ACB. Effects of glucocorticoids in the immune system. *Glucocorticoid Signal*. 2015;217–33.

24. Franchimont D. Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: a good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1024(1):124–37.
25. Brinkmann V, Kristofic C. Regulation by corticosteroids of Th1 and Th2 cytokine production in human CD4+ effector T cells generated from CD45RO- and CD45RO+ subsets. *J Immunol.* 1995;155(7):3322–8.
26. Group RC. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704.
27. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection risk and safety of corticosteroid use. *Rheum Dis Clin.* 2016;42(1):157–76.
28. Klank D, Hoffmann M, Claus B, Zinke F, Bergner R, Paschka P. Monoclonal Antibodies for the Prevention and Treatment of COVID-19 Disease in Patients With Hematological Malignancies: Two Case Reports and a Literature Review. *Hemasphere.* 2021;5(11).
29. Marovich M, Mascola JR, Cohen MS. Monoclonal antibodies for prevention and treatment of COVID-19. *Jama.* 2020;324(2):131–2.
30. Shin HJ, Ku KB, Kim HS, Moon HW, Jeong GU, Hwang I, et al. Receptor-binding domain of SARS-CoV-2 spike protein efficiently inhibits SARS-CoV-2 infection and attachment to mouse lung. *Int J Biol Sci.* 2021;17(14):3786.
31. Lazarus J V, Ratzan SC, Palayew A, Gostin LO, Larson HJ, Rabin K, et al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. *Nat Med.* 2021;27(2):225–8.
32. Sallam M. COVID-19 vaccine hesitancy worldwide: a concise systematic review of vaccine acceptance rates. *Vaccines.* 2021;9(2):160.
33. Mishra GP, Mulani J. Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy. *Lancet Respir Med.* 2021;9(1):e8.
34. Henao-Restrepo AM, Consortium WHO, others. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet Digit Heal.* 2022;399(10339):1941–53.
35. Consortium WHO. Repurposed antiviral drugs for Covid-19—interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497–511.
36. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2041–52.
37. Casey JD, Johnson NJ, Semler MW, Collins SP, Aggarwal NR, Brower RG, et al. Rationale and design of ORCHID: a randomized placebo-controlled clinical trial of hydroxychloroquine for adults hospitalized with COVID-19. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(9):1144–53.
38. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2020;396(10259):1345–52.
39. Dolin R, Hirsch MS. Remdesivir—an important first step. Vol. 383, *New England Journal of Medicine.* Mass Medical Soc; 2020. p. 1886–7.
40. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569–78.
41. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, Pineda I, Fernandez-Montero A, Ruiz-Castillo P, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine.* 2021;32:100720.
42. Sánchez G, Buitrago D. Effect of montelukast 10 mg in elderly patients with mild and moderate asthma compared with young adults. Results of a cohort study. *Open Respir Med J.* 2018;12:67.
43. De Benedictis FM, Vaccher S, De Benedictis D. Montelukast sodium for exercise-induced asthma. *Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998).* 2008;44(11):845–55.
44. Krishnamoorthy M, Mohd Noor N, Mat Lazim N, Abdullah B. Efficacy of montelukast in allergic rhinitis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Drugs.* 2020;80(17):1831–51.
45. Luedemann M, Stadler D, Cheng C-C, Protzer U, Knolle PA, Donakonda S. Montelukast is a dual-purpose inhibitor of SARS-CoV-2 infection and virus-induced IL-6 expression identified by structure-based drug repurposing. *Comput Struct Biotechnol J.* 2022;20:799–811.
46. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, et al. Hydroxychloroquine and

- azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949.
47. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1711–23.
 48. Noreen S, Maqbool I, Madni A. Dexamethasone: Therapeutic potential, risks, and future projection during COVID-19 pandemic. *Eur J Pharmacol*. 2021;894:173854.
 49. Zhao DQ, Li SW, Sun QQ. Sirolimus-based immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systemic review. In: *Transplantation proceedings*. 2016. p. 3–9.
 50. Wang C-H, Chung F-T, Lin S-M, Huang S-Y, Chou C-L, Lee K-Y, et al. Adjuvant treatment with a mammalian target of rapamycin inhibitor, sirolimus, and steroids improves outcomes in patients with severe H1N1 pneumonia and acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2014;42(2):313–21.
 51. Lamb R, Ozsvári B, Lisanti CL, Tanowitz HB, Howell A, Martínez-Outschoorn UE, et al. Antibiotics that target mitochondria effectively eradicate cancer stem cells, across multiple tumor types: treating cancer like an infectious disease. *Oncotarget*. 2015;6(7):4569.
 52. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2001;65(2):232–60.
 53. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alqarni M, Cruz-Martins N, El-Saber Batiha G. Pleiotropic effects of tetracyclines in the management of COVID-19: emerging perspectives. *Front Pharmacol*. 2021;12:642822.
 54. Hendouei N, Saghafi F, Shadfar F, Hosseinimehr SJ. Molecular mechanisms of anti-psychotic drugs for improvement of cancer treatment. *Eur J Pharmacol*. 2019;856:172402.
 55. Böttcher E, Matrosovich T, Beyerle M, Klenk H-D, Garten W, Matrosovich M. Proteolytic activation of influenza viruses by serine proteases TMPRSS2 and HAT from human airway epithelium. *J Virol*. 2006;80(19):9896–8.
 56. Cheng Z, Zhou J, To KK-W, Chu H, Li C, Wang D, et al. Identification of TMPRSS2 as a susceptibility gene for severe 2009 pandemic A (H1N1) influenza and A (H7N9) influenza. *J Infect Dis*. 2015;212(8):1214–21.
 57. Chang CC, Cheng AC, Chang AB. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3).
 58. Scaglione F, Petrini O. Mucoactive Agents in the Therapy of Upper Respiratory Airways Infections: Fair to Describe Them Just as Mucoactive? *Clin Med Insights Ear, Nose Throat*. 2019;12:1179550618821930.
 59. Shen LW, Mao HJ, Wu YL, Tanaka Y, Zhang W. TMPRSS2: A potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections. *Biochimie*. 2017;142:1–10.
 60. Matsuyama S, Nao N, Shirato K, Kawase M, Saito S, Takayama I, et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci*. 2020;117(13):7001–3.
 61. Ansarin K, Tolouian R, Ardalan M, Taghizadieh A, Varshochi M, Teimouri S, et al. Effect of bromhexine on clinical outcomes and mortality in COVID-19 patients: A randomized clinical trial. *BioImpacts BI*. 2020;10(4):209.
 62. Mikhaylov EN, Lyubimtseva TA, Vakhrushev AD, Stepanov D, Lebedev DS, Vasilieva EY, et al. Bromhexine hydrochloride prophylaxis of COVID-19 for medical personnel: a randomized open-label study. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2021;2022.
 63. Breckenridge A, Jacob R. Overcoming the legal and regulatory barriers to drug repurposing. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(1):1–2.

Opiáceos en uso crónico: Enemigos o aliados para pacientes y facultativos en Atención Primaria. Acerca del problema de heredar pacientes con uso crónico de opiáceos en Atención Primaria.

Comentando el artículo “Inherited Patients Taking Opioids for Chronic Pain — Considerations for Primary Care” del NEJM.

Dra. Paloma Gutiérrez Rojas¹, Dra. Cristina Belló González².

¹Médico Residente MFyC, UD Norte Madrid, C.S. Chopera

²Médico MFyC, C.S. Chopera

Uso de los opiáceos en medicina: efectos deseados y adversos

Los opioides son sustancias exógenas y endógenas (encefalinas, endorfinas, dinorfinas) que interactúan con los receptores de opioides (μ , δ , κ , σ). Llamamos opiáceos a las sustancias procedentes del opio (1). Los semisintéticos (heroína u oxycodona), son modificaciones de la morfina y tebaína, que actúan como agonistas. Los sintéticos (meperidina, fentanilo o metadona), no se relacionan molecularmente con la morfina, pero actúan como agonistas de forma similar y alivian la privación de esta. La pentazocina, es un ejemplo de agonista-antagonista, la buprenorfina un agonista parcial, y naltrexona y naloxona son antagonistas puros.

Las propiedades de los derivados de la planta de la amapola o papaverina (Fig.1), han posicionado a estos fármacos como parte fundamental de la escalera analgésica propuesta por la OMS (Fig.2). Siendo aplicables en escalera como ascensor analgésico (2), y tanto en monoterapia como preferiblemente dentro de una analgesia multimodal. Al actuar sobre el SNC reducen la ansiedad, producen somnolencia y euforia. También tienen efectos cardiovasculares, respiratorios, gastrointestinales, genitourinarios, endocrinos y cutáneos; así de forma adversa producen depresión respiratoria, estreñimiento, o retención urinaria; mejorando la tos o la diarrea. Sin olvidar la dependencia física y psíquica del ya catalogado por la DSMV (3) como trastorno por consumo de opiáceos.

Figura 1. Adormidera (*Papaver somniferum*)



Figura 2. Escalera analgésica de la OMS

Escala analgésica de la O.M.S.			
Escalón I	Escalón II	Escalón III	Escalón IV
Analgésicos no opioides ± Coanalgésicos	Opioides débiles ± Coanalgésicos	Opioides potentes ± Coanalgésicos	Métodos Invasivos ± Coanalgésicos
Paracetamol AINE Metamizol	Escalón I Codeína Tramadol	Escalón I Morfina Oxicodona Fentanilo Metadona Buprenorfina	

Nota: Escalera analgésica de la OMS. Tomado de *Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico.* (n.d.). Retrieved March 27, 2022.

El opio en la historia: de regalo a fuente de guerras

El opio de la adormidera o *papaver somniferum*, es desde tiempos inmemoriales reconocido por sus efectos sobre el cuerpo humano, habiendo sido empleado con fines recreativos y terapéuticos.

En un ejemplar previo de AFT, Albiñana y Hernández-Guijo (4) nos guiaban desde el neolítico (3400 a.C) en el uso del opio, nombrado planta de gozo por el pueblo sumerio y presente de Dios por los árabes. Con el tiempo fue extendiéndose su consumo en distintas esferas socioculturales y con fines médicos, comenzando más adelante su comercialización. Precisamente a través de las rutas comerciales, llega a Asia alrededor del s.VIII, donde China e India se convertirán en algunos de los países más consumidores de opio. Ya poemas y escritos de la dinastía Song reflejan la incorporación del opio en la dieta e infusiones, práctica introducida por los monjes budistas quienes lo usaban como reconstituyente del bienestar físico y mental (5).

La tormenta de nieve imposibilita salir, así que cierro las ventanas y las cortinas para recuperarme de mi estado decaído. Al anochecer, oigo el viento soplando en mi ventana mientras me tumbo y busco refugio del frío en las normas de la poesía. [...]-. Cuando prendo el fuego bajo el caldero sin usar, cruje como los brotes de té sobre su congelada superficie al removerlos con mi puño tembloroso. Prendo el fuego, añado taro y una pizca de sal, y disuelvo miel en el caldo de adormidera.

La enfermedad me fuerza a escribir una larga canción para pasar el tiempo durante una tormenta de nieve, Lu You 陸游 (1125–1210)

En la Edad Media será ingrediente de elaboraciones contra el dolor, el insomnio, las contracciones uterinas y los trastornos gástricos (4). En el s. XIX se populariza la antigua receta de láudano de Sydenham con fines sociales, con afamados consumidores habituales como Edgar Allan Poe. Nada más lejos, se dice que Poe, fumador incorregible de opio, inspiró sus relatos en las ensoñaciones que tenía bajo los efectos de esta sustancia, compartiendo su propia vivencia en *El hundimiento de la Casa Usher* y otras obras (6):

Contemplé la escena que se extendía ante mí [...] con tan completa depresión de ánimo, que no puedo compararla a otra sensación terrena, sino a la que experimenta el fumador de opio al despertar de un sueño y pasar de nuevo a la vida diaria, y ver que el velo ilusorio ha caído de sus ojos.

El hundimiento de la Casa Usher, Edgar A. Poe

A finales del s. XIX se alcanzará una profunda crisis en Europa y Asia, con altas tasas de muerte y adicción entre población de todas las clases sociales (7). Surge entonces la necesidad de legislar el consumo y dispensación de estos narcóticos, y el reto de buscar alternativas analgésicas eficaces con menos efectos adversos. Así la morfina, fue rápidamente acogida y muy usada en el frente, generando la denominada enfermedad del soldado por privación. Posteriormente, la heroína, se vendió como remedio para estos síntomas poco deseados entre los morfinómanos (Fig.3) y la compañía Bayer creció gracias a la venta del remedio definitivo para la tos, basado en diacetilmorfina (heroína) (4).

FIGURA 3



Figura 3. La morfinómana, Santiago Rusiñol, 1894.

Nota: La morfinómana, cuadro de Santiago Rusiñol, 1894. Tomado de La morfinómana - Santiago Rusiñol i Prats – Google Arts & Culture. (n.d.). Retrieved March 27, 2022.

Así, habiendo preconizado los logros terapéuticos de los opiáceos, finalmente precipitaron una profunda crisis social a nivel internacional. Las guerras del Opio (1839-1842) entre China e Inglaterra, no serían la única repercusión del opio en la historia. Lejos de ser algo puntual, se han sucedido distintas “guerras” que librar en torno al opio (7), y seguimos viviendo una crisis en relación al uso de opiáceos (8).

El problema actual con los opiáceos

En las últimas décadas ha aumentado el consumo de opiáceos en relación fundamentalmente al dolor crónico no oncológico, desplazando también en uso recreativo, a drogas como la cocaína. La crisis de los opiáceos es un problema complejo de salud pública, que requiere un abordaje sanitario, legal y social (9). Engloba el mal uso de los opiáceos, su mala prescripción, sobredosificación, falta de seguimiento adecuado, adicción; también su uso y comercio ilícitos (7).

El artículo de O. Coffin et al (10), que comentamos en estas líneas y a raíz del cual realizamos esta revisión sobre el uso crónico de opiáceos, es un reflejo fidedigno de la crisis de opiáceos en EEUU. El artículo parte del cierre abrupto de numerosas clínicas del dolor en California en mayo de 2021, interrumpiendo la atención de 20000 pacientes con pautas crónicas de analgésicos opiáceos, a los que se ofreció analgesia para un mes y la indicación de contactar con sus médicos de Atención Primaria. En este nivel asistencial, encontraron reticencia a la hora de prescribir opiáceos, gobernados por las recomendaciones de reducción escalonada de dosis. En consecuencia, estos pacientes acudieron más a urgencias para control del dolor y de la clínica por privación, con mucha demora en la asistencia especializada hospitalaria. En este contexto de discontinuación o disminución de opiáceos prescritos para manejo de dolor crónico, especialmente en pautas previas a altas dosis, se observó un aumento del uso ilícito de opiáceos, mayor número de crisis mentales y de sobredosificación, aumentando la tasa de muerte por suicidio y sobredosis (Fig.4).

Figura 4. Riesgos derivados de desescalar o discontinuar terapias crónicas con opiáceos.

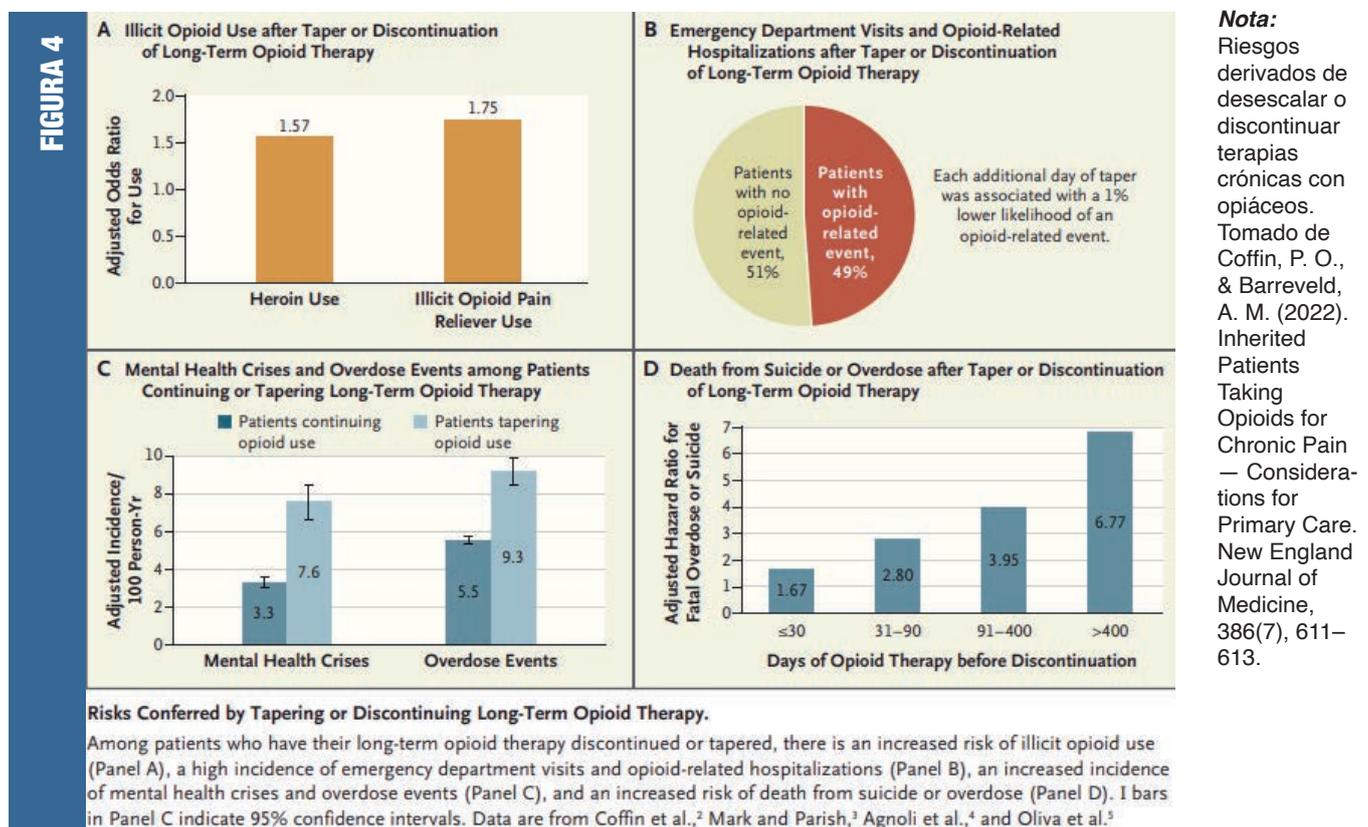
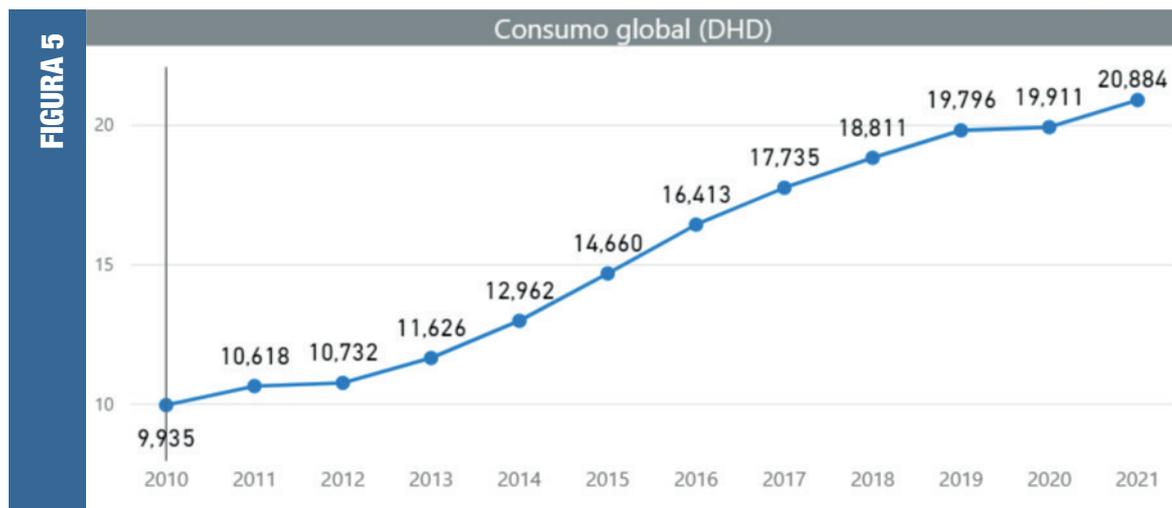
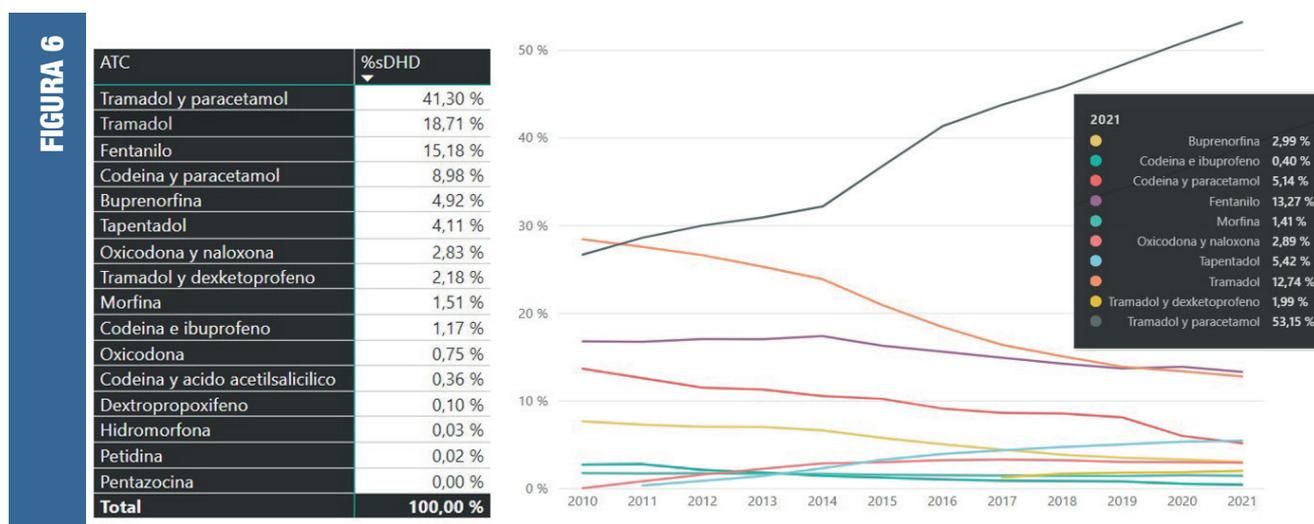


Figura 5. Evolución del uso de opioides en España



Nota: Evolución del uso de opioides en España. Consumo global (Datos del SNS y La AEPMS). Tomado de Utilización de medicamentos opioides en España - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (n.d.).

Figura 6. Evolución del uso de opioides en España. Consumo de principios activos.



Nota: Evolución del uso de opioides en España. Consumo de principios activos. Ranking Evolutivo del Top 10 (Datos del SNS y La AEPMS). Tomado de Utilización de medicamentos opioides en España - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (n.d.).

Desde finales del s.XX, en EEUU se habían prescrito los opiáceos con cierta libertad. Sin embargo, desde el 2007, la tendencia cambia a restringir y controlar el uso de opiáceos, optimizando su prescripción, regulando y monitorizando su consumo (10).

Situación del consumo de opiáceos en España

En torno a un 32% de la población española adulta, padece dolor crónico no oncológico cuyas causas principales son la artrosis, seguida del dolor lumbar, cervical y la cefalea (9). Respondiendo a la encuesta nacional sobre alcohol y drogas de 2019/2020, un 15% de los adultos españoles, ha

consumido alguna vez analgésicos opioides, con o sin receta, siendo mayor su uso entre mujeres y a mayor edad. Preocupando el uso de los opiáceos fuera de ficha técnica.

Según datos del SNS y la AEMPMS, existe un aumento progresivo del consumo de opiáceos en nuestro país. En primer lugar, se posiciona su uso en combinación con otros analgésicos, especialmente tramadol con paracetamol, y por detrás codeína con paracetamol; siendo el tramadol el principio activo más usado entre los opiáceos seguido por el tapentadol. Destaca también el uso creciente de fentanilo por vía transmucosa o transdérmica (11) (Fig.5 y 6).

Alternativas y soluciones a la crisis de los opiáceos. Manejo desde Atención Primaria.

Si bien la historia de estos fármacos ha generado cierta fobia a su prescripción, los opiáceos, manejados de forma adecuada son analgésicos eficaces y seguros. Su uso debe individualizarse siempre y se ha de optimizar en varios ejes (9): prescripción y uso; seguimiento farmacoterapéutico; manejo de la adicción; comunicación, sensibilización e información entre la población.

En uso crónico se puede desarrollar tolerancia y dependencia. Fenómenos difíciles de medir y prever, e influidos por factores psicológicos y no únicamente por el dolor per se (12). Síntomas de abstinencia aparte, la adicción a opiáceos conlleva una búsqueda compulsiva con pérdida del control sobre su consumo.

Así, es buena praxis identificar en la consulta pacientes con mayor riesgo de abuso de sustancias, recomendándose el uso en Primaria de la prueba ASSIST de la OMS (13). También detectar aquellos con riesgo de interacciones o efectos adversos (paciente frágil, comórbil, anciano, polimedcado) (9). Hay que ofrecer información al paciente, encontrar la vía de administración eficaz más sencilla. El seguimiento debe sistematizarse, revisando periódicamente la adherencia, las dosis mínimas eficaces para el paciente, los efectos no deseados y también redefinir objetivos y expectativas realistas en relación con la analgesia del dolor de nuestros pacientes.

Se ha de luchar por un abordaje integral del dolor, sobre todo en pacientes con dolor crónico moderado-grave y/o de difícil control. El médico de atención primaria debe trabajar con otros especialistas, mantenerse actualizado en el manejo del dolor incluyendo los opiáceos y estrategias complementarias no farmacológicas (psicoterapia, actividad física, rehabilitación, fisioterapia...). El fin siempre será mantener funcionalidad y mejorar la calidad de vida del paciente.

El artículo del NEJM (10), propone cinco pasos a la hora de abordar un paciente heredado con una prescripción previa prolongada de opiáceos: revisar el caso con el anterior facultativo; asegurar un puente terapéutico evitando la interrupción o disminución brusca del opiáceo; diseñar un plan centrado y consensuado con el paciente; identificar trastornos por consumo de opiáceos, ofreciendo alternativas (metadona, naltrexona, buprenorfina...); y recoger datos para investigación.

Conclusiones y últimas ideas que llevar a casa

Los opiáceos son aliados para clínico y paciente, siempre que prescripción y seguimiento sean adecuados e individualizados. Es fundamental identificar, prevenir y tratar los efectos adversos y el trastorno por consumo de opiáceos (TCO). En el TCO, la buprenorfina es una opción terapéutica eficaz, segura y fácil de manejar desde Atención Primaria (10). El abordaje de pacientes con una prescripción de novo, no puede ser el mismo de aquellos heredados de otras consultas con opiáceos en terapia crónica. En estos últimos, la retirada brusca o paulatina del fármaco, va a desencadenar eventos nocivos para el paciente (mal control del dolor, riesgo de consumo ilícito de sustancias, mayor riesgo de muerte por suicidio o sobredosis). El mensaje final del artículo del NEJM es no dejar desatendidos a los pacientes heredados con consumo previo de opiáceos de forma crónica, velar por optimizar su tratamiento sin caer en el miedo a la prescripción de estas sustancias, ni ser estrictos buscando su retirada.

Referencias

1. Milhorn HT. Opioids. Chemical Dependence [Internet]. 1990 [cited 2022 Mar 27];167–83. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4612-3418-0_11
2. Anular o acortar los primeros peldaños de la Escalera Analgésica de la OMS [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1134-80462008000100003&script=sci_arttext&tlng=en#back
3. Diagnóstico M, Estadístico Y, Mentales DT. ACTUALIZACIÓN Suplemento del DSM-5 ® septiembre 2016. 2017 [cited 2022 Mar 27]; Available from: <http://dsm.psychiatryonline.org/>.
4. Uso de opiáceos en farmacoterapia: desde el pueblo sumerio hasta nuestros días - Dialnet [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3638099>
5. Canton-Alvarez, J. A. (2019). A Gift from the Buddhist Monastery: The Role of Buddhist Medical Practices in the Assimilation of the Opium Poppy in Chinese Medicine during the Song Dynasty (960-1279). *Medical History*, 63(4), 475–493. <https://doi.org/10.1017/MDH.2019.45>
6. Narraciones extraordinarias - Edgar Allan Poe - Google Books. (n.d.). Retrieved May 2, 2022, from https://books.google.es/books?hl=en&lr=&id=9l2xdlbx-fJwC&oi=fnd&pg=PA7&dq=edgar+allan+poe+opio&ots=gwbcnP-lyW&sig=d1vlu69XAmwOalKUN-D9RZVuj8jY&redir_esc=y#v=onepage&q=opio&f=false
7. The New Opium War on JSTOR [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: https://www.jstor.org/stable/26597315?searchText=new+opium+war&searchUri=%2Faction%2FdoBasicSearch%3FQuery%3Dnew%2Bopium%2Bwar%26so%3Drel&ab_segments=0%2Fbasic_search_gsv2%2Fcontrol&refreqid=fastly-default%3A0a429c573ec73a2c-82f8031491ac70fb&seq=1
8. Stoicea N, Costa A, Periel L, Uribe A, Weaver T, Bergese SD. Current perspectives on the opioid crisis in the US healthcare system: A comprehensive literature review. *Medicine* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Mar 27];98(20):e15425. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31096439/>
9. Comisión Permanente de Farmacia. PLAN DE OPTIMIZACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE ANALGÉSICOS OPIOIDES EN DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALU. Sistema Nacional de Salud. 2021.
10. Coffin PO, Barreveld AM. Inherited Patients Taking Opioids for Chronic Pain — Considerations for Primary Care. *New England Journal of Medicine*. 2022 Feb 17;386(7):611–3.
11. Utilización de medicamentos opioides en España - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-opioides-en-espana/>
12. Erard É, Cantin B. [Opiophobia : a current, well-founded and historical fear - What are the issues for palliative care ?]. *Revue medicale suisse* [Internet]. 2019 [cited 2022 Mar 27];15(641):559–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30860328/>
13. INTERVENCIÓN BREVE Organización Mundial de la Salud OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas. [cited 2022 Mar 27]; Available from: www.paho.org.

Hacia un mejor control terapéutico de la migraña

Jonathan Rojo¹, Victoria Maneu² y Luis Gandía³.

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

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

³Departamento de Farmacología y Terapéutica. Instituto Teófilo Hernando. Universidad Autónoma de Madrid.

Presentación

La migraña afecta a unos mil millones de personas en el mundo. Hasta hace poco tiempo se trataba con analgésicos, que funcionan solo para algunos pacientes, o con triptanes, limitados en pacientes con riesgo cardíaco. En su prevención se han utilizado fármacos con otras indicaciones y con eficacia limitada. Recientemente han surgido nuevos fármacos dirigidos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o su receptor. Los ensayos clínicos han mostrado que algunas de estas moléculas son eficaces tanto para el tratamiento como para la prevención de la migraña y son bien toleradas, lo que nos hace esperar que dirigiéndonos a esta diana consigamos un mejor control terapéutico de la migraña.

La migraña es un trastorno neurológico complejo que afecta a aproximadamente el 15 % de la población mundial, estimándose en un 11.4 % en Europa y entre un 8,6 y un 11,2% en España (Burch et al., 2019; Salazar et al., 2021). La migraña empieza habitualmente en la pubertad y afecta especialmente a individuos entre 35 y 45 años, siendo más frecuente en mujeres que en hombres, posiblemente por factores tanto genéticos como hormonales y ambientales (Salazar et al., 2021).

Se trata de un dolor recurrente que incluye dolor hemicraneal de intensidad moderada a grave, de carácter pulsátil, que puede durar desde varias horas a dos ó tres días, pudiendo ser agravado por actividad física y que se suele acompañar de náuseas y de episodios de hipersensibilidad tanto auditiva como sonora (Figura 1). Puede repetirse desde una vez al año a una vez a la semana (WHO). Su fisiopatología no se conoce completamente, y se cree que en ella influyen tanto factores genéticos y epigenéticos, como procesos inflamatorios y sensibilización central (Andreou and Edvinsson, 2019).

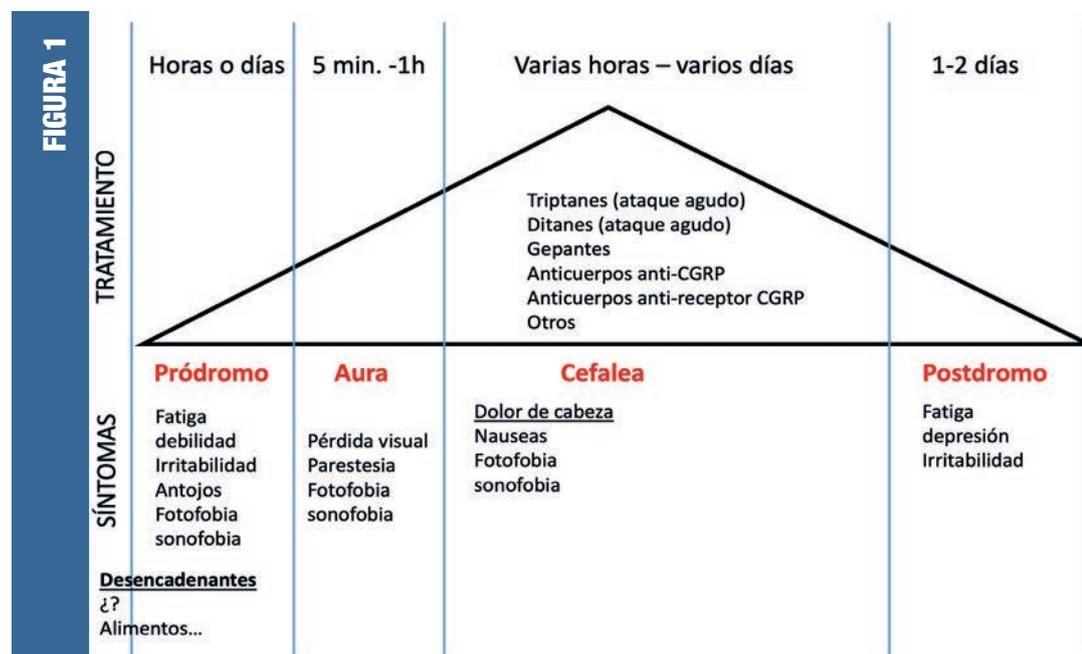


Figura 1. Fases de la migraña.

Históricamente, diversas teorías han intentado explicar el origen de la migraña (revisado en (Goadsby et al., 2017)). En los años 40 del siglo pasado, surgió la teoría vascular, que afirmaba que la vasodilatación de las arterias extracraneales y de los vasos sanguíneos intracraneales producía una activación mecánica de las fibras nerviosas perivasculares que inervan los vasos, produciendo el dolor de cabeza. Algunas observaciones apoyaban esta teoría, como el dolor pulsátil de la migraña o que vasodilatadores como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, del inglés calcitonin gene-related peptide) o el óxido nítrico, son capaces de desencadenar ataques de migraña que pueden ser tratados con triptanes con actividad vasoconstrictora. Pero con el tiempo otras observaciones hicieron perder fuerza a esta teoría, como el hecho de que los pulsos de dolor durante la migraña no están sincronizados con los latidos cardíacos o que la vasodilatación producida por el VIP no desencadena ataques de migraña en los pacientes. Además, se ha observado que los vasos de las meninges no se dilatan durante los ataques espontáneos de migraña y los vasos intracraneales sufren sólo una ligera vasodilatación, que no se afecta por el sumatriptan. Esta teoría no se sustenta con las evidencias actuales. En los años 80 surgió la idea de que una inflamación neurogénica de las meninges durales podría producir la activación de la inervación perivascular y desencadenar el ataque de migraña. Esta activación se produciría por la liberación de mediadores locales como CGRP, sustancia P, neuroquinina A y prostaglandinas, que aumentarían el flujo sanguíneo local además de provocar extravasación de proteínas plasmáticas, degranulación de mastocitos y agregación plaquetaria. No obstante, diversos resultados han quitado peso también a esta teoría, entre ellos la demostración de que durante un ataque de migraña sólo se libera CGRP que, por otra parte, no induce extravasación de proteínas o que moléculas que impiden la extravasación de proteínas no han resultado eficaces para el tratamiento ni la prevención de la migraña. Actualmente la migraña se entiende más como una alteración neurovascular del cerebro y se acepta la teoría de la sensibilización periférica y central como causa de la enfermedad, con una activación prolongada y una sensibilización de los nociceptores periféricos y neuronas centrales nociceptivas, que podrían explicar los síntomas experimentados durante el ataque de migraña, incluyendo el dolor pulsátil, la

alodinia periorbital y cutánea, la duración del dolor, náuseas y vómitos, entre otros, así como también la transición a migraña crónica que experimentan algunos pacientes. Según esta teoría, el desencadenante del ataque de migraña provendría de los vasos sanguíneos de la duramadre, con activación del sistema trigéminovascular y la secreción de mediadores neuroinflamatorios en las meninges (Goadsby et al., 2017). Así, la activación del sistema trigéminovascular conlleva la secreción de diversos neuropéptidos, en las terminales axónicas de los nervios nociceptivos que inervan la duramadre, incluyendo el CGRP, la sustancia P, neuroquinina A o el péptido activador de la adenilato ciclase pituitaria (PACAP) (Hoy, 2018; Maasumi et al., 2018; Goadsby et al., 2017).

La migraña podría ser difícil de diferenciar de otras cefaleas, sobre todo cuando la sintomatología no es clara, sin embargo, es importante un correcto diagnóstico para poder administrar un tratamiento efectivo (Ferrari et al., 2022).

Hasta hace pocos años, las herramientas farmacológicas disponibles para tratar las migrañas, prácticamente se limitaban a analgésicos sin prescripción médica o antiinflamatorios no esteroideos para ataques leves, que parecen funcionar para algunos pacientes (Tabla 1), y los triptanes para casos más graves (Ferrari et al., 2022) (Tabla 2). Los triptanes, agonistas de los receptores $5HT_{1B/1D}$, son fármacos de primera línea en el tratamiento de la migraña aguda y se consideran seguros, pero, debido su efecto vasoconstrictor, su uso está limitado en pacientes con riesgo cardíaco (Dodick et al., 2004). Esto hizo buscar fármacos que no tuvieran efectos vasoconstrictores, como los ditanes, agonistas de los receptores serotoninérgicos $5HT_{1F}$. El lasmiditan, aprobado por la FDA en 2019 para el tratamiento del ataque agudo de migraña, parece una buena opción para pacientes con riesgo cardiovascular según los ensayos clínicos iniciales (Shapiro et al., 2019), si bien algunos efectos secundarios como mareos, somnolencia o parestesias podrían limitar su uso (Singh et al., 2021).

Tabla 1. Síntomas leves.

ANALGÉSICOS SIMPLES

Paracetamol, metamizol

AINES

Aspirina, ibuprofeno, naproxeno, dexketoprofeno

ANTIEMÉTICOS

Metoclopramida, domperidona

Tabla 2. Síntomas moderados-graves.

TRIPTANES (Agonistas del receptor de serotonina (5-HT _{1B/1D}))			
Sumatriptán, Zolmitriptán, Rizatriptán, Eletriptán, Naratriptán, Almotriptán, Frovatriptán,			
<u>Efectos adversos:</u> náuseas, parestesia distal, fatiga, disnea			
<u>Contraindicaciones:</u> hipertensión, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, enfermedad de Raynaud, embarazo, lactancia, insuficiencia renal o hepática.			
DITANES (agonistas de los receptores de serotonina 5-HT _{1F})			
Lasmiditan (*)			
<u>Efectos adversos:</u> depresión del sistema nervioso central, síndrome serotoninérgico, palpitaciones, incremento de la presión arterial			
GEPANTES (*) (Antagonistas del receptor CGRP)			
	Dosis (mg)	Administración	Efectos adversos
Olcegepant	2.5	intravenosa	Parestesia
Telcagepant	300-400-600	oral	Náuseas, mareos, somnolencia
MK-3207	200	oral	Náuseas, mareos, somnolencia, fatiga, boca seca
BI 44370 TA	400	oral	Fatiga, diarrea
Rimegepant	75	oral	Náuseas, infección urinaria, mareos
Ubrogepant	50-100	oral	Náuseas, somnolencia, mareos
Zavegepant	10-20	Subcutánea /oral / intranasal	Disgeusia
(Vazegepant)			
Atogepant	10-30-60	oral	Náuseas, fatiga

(*) No comercializados en España.

En cuanto a la profilaxis, recomendada para aquellos pacientes que sufren más de cuatro ataques al mes, se han utilizado fármacos diseñados para otras patologías, con una eficacia limitada en la prevención de la migraña. Entre ellos se encuentran el β -bloqueante propranolol, los anticonvulsivantes topiramato y valproato sódico, el bloqueante de los canales de calcio flunarizina, algunos antidepresivos como la venlafaxina o la amitriptilina y la toxina botulínica (Evers et al., 2009; Ray et al., 2021) (Tabla 3). Estos tratamientos tienen poca eficacia y además presentan efectos adversos, como los efectos anticolinérgicos de los antidepresivos tricíclicos, hipertensión y disfunción sexual con los inhibidores de recaptación de serotonina y norepinefrina, hipotensión con los antihipertensivos, alteraciones cognitivas con topiramato o síndrome de ovario poliquístico con valproato. Por ello, la mayoría de los pacientes tratados con estos fármacos abandona el tratamiento profiláctico antes de un año (Tepper, 2018).

En los últimos años, el bloqueo de la señalización CGRP con antagonistas del receptor (gepantes) o con anticuerpos monoclonales dirigidos al CGRP o a su receptor (Tabla 4) han surgido como una herramienta terapéutica muy útil, tanto para el tratamiento como para la profilaxis de la migraña. El

CGRP (en su forma α , la β está poco estudiada) es un neuropéptido de 37 aminoácidos, resultado de un procesamiento alternativo del ARN codificante para la calcitonina que se ha demostrado que posee un potente efecto vasodilatador de las arterias cerebrales (Edvinsson et al., 1985).

Tabla 3. Fármacos diseñados para otras patologías, utilizados para la prevención de la migraña con una eficacia limitada y diversos efectos adversos.

b-BLOQUEANTES
Propranolol, metoprolol
ANTIPILEPTICOS
Topiramato, ácido valproico
ANTIDEPRESIVOS
Amitriptilina
CALCIO ANTAGONISTAS
Flunarizina
INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA / BLOQUEANTES DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II
Lisinopril*, candesartan*
TOXINA BOTULINICA
Toxina botulínica A

(*) No autorizados para tratar la migraña en España.

Tabla 4. Terapias de anticuerpos anti CGRP (adultos con al menos cuatro ataques migrañosos al mes, máxima duración del tratamiento 1 año).

	Farmacéutica	Dosis (mg)	Posología	Administración	Vida media (días)	Molécula
ANTICUERPO anti-receptor CGRP						
Erenumab	Amgen / Novartis	70 ó 140	mensual	subcutáneo	21	IgG2 humanizado
<u>Efectos adversos:</u> reacciones en el sitio de inyección, prurito, espasmos musculares, hipersensibilidad, estreñimiento						
ANTICUERPO anti-CGRP						
Galcanezumab	Eli Lilly	240 y 120	mensual	subcutáneo	28	IgG4 humanizado
<u>Efectos adversos:</u> reacciones en el sitio de inyección, prurito, vértigo, estreñimiento						
Eptinezumab*	Alder	100 ó 300	trimestral	Intravenoso	32	IgG1 humanizado
<u>Efectos adversos:</u> nasofaringitis, reacciones de hipersensibilidad, infecciones respiratorias y urinarias, fatiga, náuseas, sinusitis, mareos						
Fremanezumab	Teva	225 ó 675	cuatrimestral / mensual	subcutáneo	31	IgG2Da humanizado
<u>Efectos adversos:</u> reacciones en el sitio de inyección						

Principales problemas: modesta eficacia con alto impacto económico
 (*) No autorizado para su uso en España.

La liberación de CGRP, con la consiguiente vasodilatación e inflamación neurogénica generada, son fundamentales para la aparición de la migraña, aunque la vasodilatación producida por sí misma no explicaría el ataque de migraña, pues otros péptidos vasodilatadores como el VIP (también secretados en otras cefaleas) no desencadenan ataques agudos de migraña como sí que lo hacen el CGRP o PACAP (Goadsby et al., 2017; Maasumi et al., 2018). El receptor de CGRP es un complejo macromolecular formado por dos proteínas transmembrana que forman un heterodímero, el receptor semejante al receptor de la calcitonina (CLR) y la proteína 1 modificadora de la actividad del receptor (RAMP1), al que se unen dos proteínas citoplasmáticas que median la traducción de la señal al interior celular, la proteína componente del receptor (CRP) y una proteína G (Russell et al., 2014). Se pueden encontrar receptores de GCRP en todos los tejidos implicados en la migraña. Además, se ha demostrado que los niveles de CGRP aumentan durante los ataques de migraña, y por otra parte la infusión de CGRP precipita los ataques en pacientes migrañosos y su bloqueo los termina o previene (Tepper, 2018), como por ejemplo cuando se usan los triptanes (considerados los fármacos de primera línea en el tratamiento de los ataques de migraña moderados y graves) que previenen la liberación de CGRP (Durham and Russo, 1999; Ferrari et al., 2022).

Los primeros fármacos que se ensayaron con CGRP como diana terapéutica fueron los gepantes, antagonistas de los receptores de CGRP. Estas moléculas, como el olcegepant o telcagepant, se mostraron eficaces en los ensayos clínicos, pero algunos, como el telcagepant mostraron toxicidad hepática cuando se utilizaron diariamente como tratamiento preventivo y se dejaron de utilizar; otros se encuentran en desarrollo en la actualidad (Maasumi et al., 2018). Son fármacos bien tolerados y se han demostrado eficaces tanto en el tratamiento de la migraña aguda como preventivos (Tepper, 2018). Existía la preocupación de que el bloqueo de CGRP con fin antimigrañoso pudiera ocasionar accidentes cardiovasculares, ya que el CGRP es un vasodilatador con una función relevante en la homeostasis cardiovascular en condiciones fisiopatológicas, pero diversos ensayos clínicos no han demostrado un incremento del riesgo cardiovascular (Negro and Martelletti, 2019). Su mayor riesgo es la toxicidad hepática (Tepper, 2018).

Siguiendo con la terapia anti-CGRP, empezaron a desarrollarse anticuerpos monoclonales, que ofrecían algunas ventajas, como el hecho de que no atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) y que por lo tanto no pueden provocar efectos centrales. Utilizados como agentes preventivos evitarían reacciones adversas inespecíficas (Tepper, 2018). En este sentido, los anticuerpos sí podrían actuar en áreas del SNC menos protegidas por la

BHE, como el ganglio del trigémino o el área postrema (Edvinsson et al., 2018). En 2018 la agencia estadounidense de medicamentos -Food and Drug Administration- (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobaron el uso de erenumab, un anticuerpo dirigido contra el receptor de CGRP, para el tratamiento preventivo de la migraña. Actualmente sigue siendo el único anticuerpo anti CGRP dirigido contra el receptor canónico. Erenumab se ha demostrado eficaz en la prevención de la migraña crónica y episódica (Viudez-Martínez et al., 2022) y presenta pocos efectos adversos (Liang and Sessa, 2022). Además su efecto aparece tras la primera semana de administración (Hirata et al., 2022).

En 2018 y 2019 respectivamente, la FDA y la EMA aprobaron también el uso de otro anticuerpo, fremanezumab, humanizado y dirigido contra el péptido CGRP, para la prevención de la migraña en adultos. Este anticuerpo tiene una vida media de unos 31 días, se administra por inyección subcutánea una vez al mes y es bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes son molestias en el lugar de inyección (Hoy, 2018). El fremanezumab reduce el dolor de cabeza u otros síntomas en aproximadamente un 83% de los pacientes (McAllister et al., 2021). Su inicio de acción es rápido, reduciendo el número de días con dolor de cabeza desde la primera semana de tratamiento (Takeshima et al., 2022) y su efecto se mantiene al menos 13 meses (Goadsby et al., 2020). Se ha demostrado que el fremanezumab es también eficaz en migrañas difíciles de tratar, reduciendo el número de días con dolor de cabeza, el uso de otros medicamentos y la incapacidad, independientemente de la edad y el sexo del paciente (MaassenVanDenBrink et al., 2021) y que es bien tolerado también por personas mayores de 60 años (Nahas et al., 2021).

También en 2018 se aprobó por la FDA y la EMA el uso de galcanezumab como preventivo de la migraña, anticuerpo humanizado, dirigido contra el péptido CGRP, eficaz en la prevención de la migraña crónica y episódica (Viudez-Martínez et al., 2022) y que muestra un buen perfil de tolerabilidad (Stauffer et al., 2018)(Lupi et al., 2019). En 2019 se convirtió en el primer fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la cefalea en brotes episódica.

Finalmente, en 2020 la FDA (EMA 2022) aprobó el uso del tercer anticuerpo dirigido contra el péptido CGRP, eptinezumab, para el tratamiento preventivo de la migraña en adultos. Este anticuerpo humanizado se ha demostrado eficaz desde el día 4 de tratamiento y con un perfil de seguridad

aceptable (Lipton et al., 2020). Su administración se realiza por infusión intravenosa. Incluye reacciones adversas como nasofaringitis y reacciones de hipersensibilidad, con un buen perfil general de seguridad y tolerabilidad (Smith et al., 2021).

En general, la tolerabilidad de los tratamientos con anticuerpos es muy buena y presentan pocos efectos adversos. Entre ellos se encuentran estreñimiento y, con mucha menos frecuencia, hipertensión y anafilaxia (Ferrari et al., 2022). La vida media de estos anticuerpos está entre 27-28 días (erenumab, galcanezumab y eptinezumab) (DrugBank; DrugBank; DrugBank) y 31-39 días (fremanezumab)(Drugbank), con lo que el la frecuencia de administración es de una vez cada mes-tres meses, por vía intravenosa en el caso del eptinezumab y subcutánea en el resto (Ferrari et al., 2022). Otro aspecto positivo es que la mejoría clínica se consigue en aproximadamente un mes, mientras que los tratamientos disponibles anteriormente podían requerir hasta 7 meses, como es el caso de la toxina botulínica. Con los tratamientos anteriores, menos del 50% de los pacientes declaraba una mejoría igual o superior al 50% en migrañas o días de tratamiento, en cambio, con los anticuerpos monoclonales más de un tercio de los pacientes consigue una reducción de más del 75% de los días con migraña. Además, la terapia con anticuerpos no parece perder eficacia en caso de sobreuso, como sí ocurre con otros fármacos como el topiramato. El uso de anticuerpos monoclonales reduce el uso de fármacos antimigrañosos como los triptanes (Tepper, 2018). También se ha comprobado que el cambio de anticuerpo en pacientes que no responden a uno de ellos puede ser una opción terapéutica válida (Overeem et al., 2021). Los anticuerpos anti-CGRP son seguros y eficaces también en pacientes con migrañas crónicas resistentes (Iannone et al., 2022). Recientemente se ha sugerido que los fármacos anti-CGRP también podrían resultar eficaces para el tratamiento de la migraña vestibular, una de las principales causas de vértigo recurrente (Hoskin and Fife, 2022).

En la actualidad se están realizando diversos ensayos clínicos para evaluar la eficacia antimigrañosa de moléculas dirigidas a otras dianas, como inhibidores de la óxido nítrico sintasa, receptores de glutamato, receptores TRPV1, o el péptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP) (Ferrari et al., 2022).

Esta alteración neurológica crónica, considerado la segunda enfermedad más incapacitante y que afecta a unos mil millones de personas a nivel

mundial independientemente de su estatus socioeconómico o región en la que se viva, podría por fin mantenerse bajo control, evitando así las tremendas pérdidas económicas que ocasionan las bajas médicas de personas laboralmente activas (principalmente mujeres). Los más de 140 ensayos clínicos que se están realizando actualmente sobre terapias basadas en el CGRP son fiel reflejo de que estos nuevos tratamientos farmacológicos enfocados en el CGRP no sólo han demostrado ser efectivos, sino que además son tratamientos coste-efectivos, ideales para paliar la tremenda carga que ocasiona esta enfermedad sobre el sistema sanitario e indirectamente sobre la economía global. No obstante, a pesar de los esperanzadores datos de los ensayos clínicos centrados en el CGRP como terapia antimigrañosa, no se debe olvidar que el péptido CGRP tiene efectos sistémicos y que a día de hoy se desconocen los posibles riesgos de un bloqueo a largo plazo de la señalización CGRP por parte de estos fármacos. No olvidemos que el CGRP es un potente vasodilatador por lo que su disminución crónica podría tener efectos patológicos en la fisiología cardiovascular, ya fuese afectando a la función cardíaca o promoviendo hipertensión o episodios de isquemia cerebral o coronaria (Edvinsson et al., 2020). A pesar de que todavía queda mucho por aprender sobre la fisiología y fisiopatología del CGRP, es indudable que las terapias basadas en el CGRP contra la migraña parecen ser más efectivas que el resto y sin aparentes efectos secundarios y han llegado para quedarse.

Referencias

1. Andreou, A.P., and Edvinsson, L. (2019). Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *J. Headache Pain* 20: 117.
2. Burch, R.C., Buse, D.C., and Lipton, R.B. (2019). Migraine. *Neurol. Clin.* 37: 631–649.
3. Dodick, D., Lipton, R.B., Martin, V., Papademetriou, V., Rosamond, W., MaassenVanDenBrink, A., et al. (2004). Consensus Statement: Cardiovascular Safety Profile of Triptans (5-HT_{1B/1D} Agonists) in the Acute Treatment of Migraine. *Headache J. Head Face Pain* 44: 414–425.
4. Drugbank Fremanezumab.
5. DrugBank Eptinezumab.
6. DrugBank Erenumab.
7. DrugBank Galcanezumab.
8. Durham, P.L., and Russo, A.F. (1999). Regulation of Calcitonin Gene-Related Peptide Secretion by a Serotonergic Antimigraine Drug. *J. Neurosci.* 19: 3423–3429.
9. Edvinsson, L., Fredholm, B.B., Hamel, E., Jansen, I., and Verrecchia, C. (1985). Perivascular peptides relax cerebral arteries concomitant with stimulation of cyclic adenosine monophosphate accumulation or release of

- an endothelium-derived relaxing factor in the cat. *Neurosci. Lett.* 58: 213–217.
10. Edvinsson, L., Grell, A.-S., and Warfvinge, K. (2020). Expression of the CGRP Family of Neuropeptides and their Receptors in the Trigeminal Ganglion. *J. Mol. Neurosci.* 70: 930–944.
 11. Edvinsson, L., Haanes, K.A., Warfvinge, K., and Krause, D.N. (2018). CGRP as the target of new migraine therapies — successful translation from bench to clinic. *Nat. Rev. Neurol.* 14: 338–350.
 12. Evers, S., Áfra, J., Frese, A., Goadsby, P.J., Linde, M., May, A., et al. (2009). EFNS guideline on the drug treatment of migraine - revised report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 16: 968–981.
 13. Ferrari, M.D., Goadsby, P.J., Burstein, R., Kurth, T., Ayata, C., Charles, A., et al. (2022). Migraine. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 8: 2.
 14. Goadsby, P.J., Holland, P.R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., and Akerman, S. (2017). Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol. Rev.* 97: 553–622.
 15. Goadsby, P.J., Silberstein, S.D., Yeung, P.P., Cohen, J.M., Ning, X., Yang, R., et al. (2020). Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine. *Neurology* 95: e2487–e2499.
 16. Hirata, K., Takeshima, T., Sakai, F., Imai, N., Matsumori, Y., Tatsuoka, Y., et al. (2022). Early onset of efficacy with erenumab for migraine prevention in Japanese patients: Analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Brain Behav.*
 17. Hoskin, J.L., and Fife, T.D. (2022). New Anti-CGRP Medications in the Treatment of Vestibular Migraine. *Front. Neurol.* 12:.
 18. Hoy, S.M. (2018). Fremanezumab: First Global Approval. *Drugs* 78: 1829–1834.
 19. Iannone, L.F., Fattori, D., Benemei, S., Chiarugi, A., Geppetti, P., and Cesaris, F. De (2022). Long-Term Effectiveness of Three Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Resistant Chronic Migraine Patients Based on the MIDAS score. *CNS Drugs* 36: 191–202.
 20. Liang, D., and Sessa, M. (2022). Post-marketing safety surveillance of erenumab: new insight from Eudravigilance. *Expert Opin. Drug Saf.* 1–6.
 21. Lipton, R.B., Goadsby, P.J., Smith, J., Schaeffler, B.A., Biondi, D.M., Hirman, J., et al. (2020). Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine. *Neurology* 94: e1365–e1377.
 22. Lupi, C., Guerzoni, S., Negro, A., and Benemei, S. (2019). Once-monthly galcanezumab for the prevention of migraine in adults: an evidence-based descriptive review and potential place in therapy. *Ther. Clin. Risk Manag.* Volume 15: 557–569.
 23. MaassenVanDenBrink, A., Terwindt, G.M., Cohen, J.M., Barash, S., Campos, V.R., Galic, M., et al. (2021). Impact of age and sex on the efficacy of fremanezumab in patients with difficult-to-treat migraine: results of the randomized, placebo-controlled, phase 3b FOCUS study. *J. Headache Pain* 22: 152.
 24. Maasumi, K., Michael, R.L., and Rapoport, A.M. (2018). CGRP and Migraine: The Role of Blocking Calcitonin Gene-Related Peptide Ligand and Receptor in the Management of Migraine. *Drugs* 78: 913–928.
 25. McAllister, P., Lamerato, L., Krasenbaum, L.J., Cohen, J.M., Tangirala, K., Thompson, S., et al. (2021). Real-world impact of fremanezumab on migraine symptoms and resource utilization in the United States. *J. Headache Pain* 22: 156.
 26. Nahas, S.J., Naegel, S., Cohen, J.M., Ning, X., Janka, L., Campos, V.R., et al. (2021). Efficacy and safety of fremanezumab in clinical trial participants aged ≥ 60 years with episodic or chronic migraine: pooled results from 3 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 studies. *J. Headache Pain* 22: 141.
 27. Negro, A., and Martelletti, P. (2019). Gepants for the treatment of migraine. *Expert Opin. Investig. Drugs* 28: 555–567.
 28. Overeem, L.H., Peikert, A., Hofacker, M.D., Kamm, K., Ruscheweyh, R., Gendolla, A., et al. (2021). Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: A multi-center retrospective cohort study. *Cephalalgia* 033310242110487.
 29. Ray, J.C., Macindoe, C., Ginevra, M., and Hutton, E.J. (2021). The state of migraine: An update on current and emerging treatments. *Aust. J. Gen. Pract.* 50: 915–921.
 30. Russell, F.A., King, R., Smillie, S.-J., Kodji, X., and Brain, S.D. (2014). Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology. *Physiol. Rev.* 94: 1099–1142.
 31. Salazar, A., Berrocal, L., and Failde, I. (2021). Prevalence of Migraine in General Spanish Population; Factors Related and Use of Health Resources. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 18: 11145.
 32. Shapiro, R.E., Hochstetler, H.M., Dennehy, E.B., Khanna, R., Doty, E.G., Berg, P.H., et al. (2019). Lasmiditan for acute treatment of migraine in patients with cardiovascular risk factors: post-hoc analysis of pooled results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *J. Headache Pain* 20: 90.
 33. Singh, A., Gupta, D., and Singh, A. (2021). Ditans vs Gepants: A Systematic Review and Indirect Network Meta-Analysis for Comparative Analysis of Efficacy and Safety. *Neurol. India* 69: 43.
 34. Smith, T.R., Spierings, E.L.H., Cady, R., Hirman, J., Schaeffler, B., Shen, V., et al. (2021). Safety and tolerability of eptinezumab in patients with migraine: a pooled analysis of 5 clinical trials. *J. Headache Pain* 22: 16.
 35. Stauffer, V.L., Dodick, D.W., Zhang, Q., Carter, J.N., Ailani, J., and Conley, R.R. (2018). Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine. *JAMA Neurol.* 75: 1080.
 36. Takeshima, T., Nakai, M., Shibasaki, Y., Ishida, M., Kim, B.-K., Ning, X., et al. (2022). Early onset of efficacy with fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine: subanalysis of two phase 2b/3 trials in Japanese and Korean patients. *J. Headache Pain* 23: 24.
 37. Tepper, S.J. (2018). History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment. *Headache J. Head Face Pain* 58: 238–275.
 38. Viudez-Martínez, A., Pascual-Carrasco, A., Beltrán-Blasco, I., Hernández-Lorido, R., and F. Ruiz de Apodaca, R. (2022). Effectiveness and safety of erenumab and galcanezumab in the prevention of chronic and episodic migraine: A retrospective cohort study. *J. Clin. Pharm. Ther.*
 39. WHO Headache disorders.

Ventajas del uso de la iontoforesis para la administración transdérmica de analgésicos

Celia Gomis, Bárbara Sánchez-Dengra, Marival Bermejo, Isabel González-Álvarez, Marta González-Álvarez.

Departamento de Ingeniería. Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Miguel Hernández.

Resumen

El dolor crónico es el más difícil de manejar a nivel terapéutico por la necesidad de mantener unos niveles plasmáticos de fármaco durante periodos de tiempo muy prolongados. Para el tratamiento del dolor crónico se emplean los fármacos analgésicos por diferentes vías. Las vías de administración utilizadas habitualmente presentan inconvenientes y por ello la industria farmacéutica investiga la administración de analgésicos por vías alternativas. En concreto, la vía transdérmica es una de las vías estudiadas pero presenta limitaciones debido al difícil acceso de los fármacos a través de la barrera cutánea. Sin embargo, la técnica de iontoforesis abre nuevas posibilidades terapéuticas para el manejo del dolor, pues permite obtener concentraciones estables del fármaco, y es cómoda para el paciente.

La iontoforesis presenta la ventaja de evitar la restricción de movilidad, ofreciendo una eficacia y seguridad elevada y mayor tiempo para el cuidado del paciente. Los fármacos que han demostrado ser aptos para su administración mediante esta técnica son, el fentanilo, indometacina, diclofenaco y celecoxib. A su vez, se han obtenido concentraciones mayores de estos fármacos al ser aplicados mediante iontoforesis. Y el sistema transdérmico de fentanilo (STI) ha resultado ser eficaz y cómodo, y satisfacer las necesidades de los pacientes.

Palabras clave

Vía transdérmica, Analgésicos, Iontoforesis, STI.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Chronic pain is the most difficult to manage therapeutically due to the need to maintain plasma levels of the drug for very long periods of time. For the treatment of chronic pain, analgesic drugs are used in different ways.

The routes of administration commonly used have drawbacks and therefore the pharmaceutical industry investigates the administration of analgesics by alternative routes. Specifically, the transdermal route is one of the routes studied but has limitations due to the difficult access of drugs through the skin barrier. However, the iontophoresis technique opens up new therapeutic possibilities for pain management, as it allows stable concentrations of the drug to be obtained, and is comfortable for the patient.

Iontophoresis has the advantage of avoiding mobility restriction, offering high efficacy and safety and longer patient care. The drugs that have been shown to be suitable for administration using this technique are fentanyl, indomethacin, diclofenac and celecoxib.

In turn, higher concentrations of these drugs have been obtained when applied by iontophoresis. And the transdermal fentanyl system (STI) has proven to be effective and comfortable, and meet the needs of patients.

Key words

Transdermal route, Analgesics, Iontophoresis, STI.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

1. El dolor

Se puede definir el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular, real o potencial”. Dentro del dolor, se pueden diferenciar diferentes tipos y subtipos atendiendo a diferentes características.

El dolor puede clasificarse según diferentes categorías: la duración, la fisiopatología, la etiología, el sistema afectado y la intensidad del dolor, como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1 Tipos de dolor atendiendo a diferentes criterios (*Clasificación Del Dolor*, n.d.)

CRITERIO	TIPOS	
DURACIÓN	Dolor agudo	
	Dolor crónico	
FISIOPATOLOGÍA	Dolor nociceptivo	Dolor somático
		Dolor visceral
	Dolor neuropático	
	Dolor nociplástico	
ETIOLOGÍA	Dolor oncológico	
	Dolor no oncológico	
SISTEMA	Músculo-esquelético	
AFECTADO	Nervioso	
INTENSIDAD	Intenso – Moderado	
	- Leve	

Atendiendo a la duración:

Se diferencian dos tipos de dolor, dolor agudo y dolor crónico. El dolor agudo es un síntoma de una enfermedad, presenta una duración no superior a 3 meses y persiste únicamente durante el proceso de curación. Su intensidad es proporcional a la gravedad de la lesión y presenta buena respuesta al tratamiento. En cambio, el dolor crónico es la enfermedad en sí misma y presenta una duración superior a 3 meses. Su intensidad no es proporcional a la gravedad de la lesión o enfermedad, y es un dolor permanente que presenta baja respuesta al tratamiento.

Atendiendo a la fisiopatología:

Se diferencian el dolor nociceptivo, el dolor neuropático y el dolor nociplástico. El dolor nociceptivo surge de la actividad producida en las vías neuronales, y es secundaria a un estímulo nocivo. Es muy común en dolores crónicos y se subdivide en dos tipos: dolor somático, que proviene de tejidos que forman la estructura del cuerpo; y dolor visceral, que su origen proviene de órganos internos. Por otro lado, se encuentra el dolor neuropático, que surge de una lesión o enfermedad demostrable, que produce cambios en el sistema de conducción del dolor, de manera que este se amplifica. Y, por último, se encuentra el dolor nociplástico, que es un tipo de dolor que aparece sin evidencia de daño tisular o enfermedad, donde se produce un procesamiento anómalo y aumentado de las señales del dolor y una disminución de las vías inhibitorias.

Atendiendo a la etiología:

Se diferencian el dolor oncológico del no oncológico. El dolor oncológico puede ser secundario a la enfermedad, a los tratamientos oncológicos, o a los efectos de la enfermedad. Puede producir dolor irruptivo, que es un agravamiento del dolor añadido al dolor de base. En cambio, el dolor no oncológico es un dolor benigno que abarca todos los dolores no secundarios a un proceso oncológico ni a sus tratamientos.

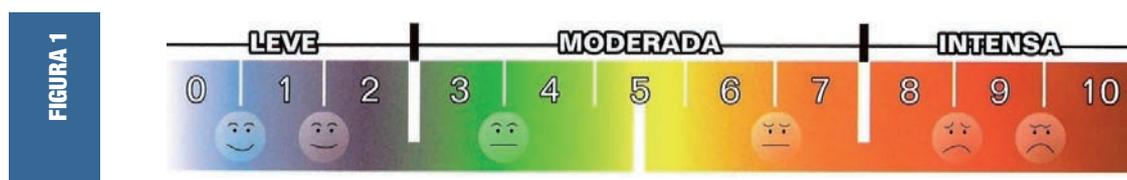
Atendiendo al sistema afectado:

Se puede producir un dolor a nivel del sistema nervioso o a nivel del sistema musculoesquelético, dependiendo del sistema afectado.

Atendiendo a la intensidad:

Para conocer la intensidad del dolor es fundamental basarse en la información proporcionada por el paciente, la cual es subjetiva. Por ello se creó la Escala Visual Analógica (EVA) (figura 1), que se trata de

Figura 1. Escala Visual Analógica (EVA – Escala Visual Analógica Da Dor – L’a Sensitive, n.d.).



una línea que representa diferentes intensidades de dolor, en la que un extremo representa la ausencia de dolor y el otro el dolor más insoportable. En función de los resultados, se clasifica como dolor: leve, moderado o intenso.

De todos los tipos de dolor recogidos en la tabla 1, el dolor crónico requiere una atención especial, ya que el paciente necesita mantener los niveles terapéuticos de fármacos analgésicos de forma continua y durante periodos largos de tiempo. El presente trabajo, se centrará en estudiar la mejor forma de mantener los niveles terapéuticos de estos fármacos y así aliviar el dolor en los pacientes que lo sufren, evitando a su vez en mayor o menor medida los efectos adversos asociados a los tratamientos.

2. Los analgésicos

Para tratar los diferentes tipos de dolor, y más concretamente el dolor crónico, se emplean los

analgésicos, que pueden ser diferenciados en dos grupos distintos: antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y opioides. Estos se diferencian principalmente en su mecanismo de acción y en la intensidad del efecto analgésico que producen.

Dependiendo de la intensidad del dolor y del escalón en el que se encuentre el paciente, según la escala analgésica de la OMS que se muestra en la tabla 2, elegiremos un grupo farmacéutico u otro.

Estos fármacos están indicados para tratar síndromes articulares, como artritis reumatoide, artrosis y osteoartritis. También se emplea para tratar dolores postoperatorios, de intensidad de moderada a grave, traumatismos, dismenorreas, cefaleas y fiebre entre otros. Además, lo opioides son empleados en urgencias médicas y quirúrgicas y en enfermedades terminales.

Tabla 2. Escala analgésica de la OMS. (Puebla Díaz, 2005).

ESCALA ANALGÉSICA DE LA O.M.S.			
Escalón I	Escalón II	Escalón III	Escalón IV
Analgésicos no opioides	Opioides débiles	Opioides potentes	Métodos invasivos ±
±	±	±	Coanalgésicos
Coanalgésicos	Coanalgésicos	Coanalgésicos	
-----	±	±	
Paracetamol	Escalón I	Escalón II	
AINEs	-----	-----	
	Codeína	Morfina	
	Tramadol	Oxicodona	
		Fentanilo	
		Metadona	
		Buprenorfina	

Vías habituales para la administración de fármacos analgésicos

La administración de analgésicos se puede realizar por varias vías. En primer lugar, se encuentra la vía oral, que es la vía más utilizada para la administración de todo tipo de fármacos, incluidos los analgésicos, pues es la vía más fisiológica y cómoda para el paciente. Se emplea para tratar a pacientes ambulatorios, pero no está indicada cuando se necesita una analgesia rápida o en pacientes con alteraciones gastrointestinales, ya que puede producir toxicidad y es difícil predecir la eficacia terapéutica. También, se encuentra la vía transmucosa, que se utiliza para tratar el dolor irruptivo y presenta la ventaja de obtener efecto a los 15 minutos de administración. La vía rectal, en cambio, presenta una absorción tardía e irregular, pero con la ventaja de que evita el metabolismo hepático. Con la vía inhalatoria, se obtiene un efecto y eliminación rápidos, pero presenta una biodisponibilidad entre 10 – 20%.

La vía parenteral es una alternativa esencial para la administración de analgésicos. se puede administrar analgesia por vía subcutánea, intramuscular e intravenosa, que se encuentran dentro de la vía parenteral. Se emplea en procesos posoperatorios y es una buena opción cuando la vía oral está comprometida. Se pueden detectar niveles plasmáticos del fármaco incluso 24 horas después de la retirada. Con la vía subcutánea es posible obtener una buena analgesia de manera cómoda, al igual que con la vía intramuscular, pero no son vías de primera elección. Los fármacos administrados por vía intravenosa presentan una biodisponibilidad del 100%, de manera que se obtiene efecto analgésico de forma rápida, con el inconveniente de que presenta mayores efectos adversos por permitir concentraciones elevadas en sangre. Otras vías minoritarias son la vía intratecal y epidural, que son empleadas en dolores agudos, como los producidos en el parto, ya que permiten disminuir la dosis y localizar mejor la zona de acción.

Por último, se encuentra la vía transdérmica, que es empleada para administrar fármacos analgésicos para el tratamiento del dolor crónico, es cómo

da para el paciente y se obtienen concentraciones estables durante 48 - 72 horas.

3. La vía transdérmica en la administración de fármacos

Las vías de administración existentes a través de la piel son la vía tópica, que produce una acción a nivel local, y la vía transdérmica, que produce efecto a nivel sistémico. La administración a nivel local implica la aplicación del fármaco sobre la piel directamente, cuya finalidad es el tratamiento local de alteraciones de la piel, el mantenimiento de la estética y protección frente a agente externos. En cambio, el tratamiento a nivel sistémico implica introducir una sustancia a la circulación sanguínea, lo cual producirá una acción mayor y más prolongada en el tiempo.

Para la administración de fármacos por la vía transdérmica debemos encontrar un equilibrio entre el fármaco, el excipiente y la piel. Para lo cual debemos tener en cuenta una serie de factores biológicos y fisicoquímicos:

- Biológicos (Mengatto, 2010):
 - o Características de la piel: el estado de esta, su hidratación y la extensión en la que se aplica la fórmula, la edad del paciente y la presencia o no de lesiones cutáneas.
- Fisicoquímicos:
 - o Principio activo (PA): peso molecular del fármaco, concentración de la formulación, frecuencia de aplicación y tiempo de exposición.
 - o Lipofilia/hidrofilia: influye en la afinidad relativa que presenta el soluto por el vehículo, que puede evaluarse mediante el coeficiente de partición. Fármacos más lipófilos atravesarán mejor la barrera de la piel.
 - o Vehículo (Fernández Jimenez, 2018; Mengatto, 2010): permite al fármaco llegar a la circulación sistémica, no debe ser tóxico, ni irritante, debe ser químicamente

Tabla 3. Ventajas y desventajas de la vía transdérmica.

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Evita daños del analgésico en la mucosa gastrointestinal	Es una vía de administración cara
Evita la degradación del fármaco en el medio digestivo	No es generalizable a todos los grupos de fármacos
Evita el efecto de primer paso hepático	Puede irritar la piel
Permite obtener niveles constantes de fármaco en la sangre	Puede producir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad
Evita los riesgos de la vía intravenosa	La piel supone un factor limitante de la absorción
Permite la discontinuidad de la administración	
Evita un ambiente fisiológico cambiante	
Presenta rápida absorción sin variabilidad interindividual	

estable, no presentar actividad farmacológica y ser aceptable cosméticamente.

- Solubilidad: los líquidos o sustancias en solución son absorbidos más fácilmente que los materiales secos.
- pH: la proporción ionizada del fármaco depende de su pka y del pH del medio; y solo la forma no ionizada del fármaco será capaz de atravesar la membrana lipídica.

Por otro lado, la vía transdérmica presenta una serie de ventajas y desventajas que se muestran en la tabla 3 (Fernández Jimenez, 2018; Mengatto, 2010).

Problemas asociados a la administración de analgésicos por vía transdérmica.

En cuanto a la administración de analgésicos, se está investigando la vía transdérmica, pues es una de las mejores vías para tratar el dolor crónico y disminuir los efectos adversos asociados a otras vías mencionadas anteriormente.

Entre los problemas asociados a los fármacos analgésicos encontramos que algunos principios activos presentan baja biodisponibilidad cuando son administrados y otros que producen numerosos efectos adversos asociados a la vía de administración o al tratamiento. Por otro lado, muchos de ellos experimentan metabolismo de primer paso

hepático, que provoca que la biodisponibilidad del fármaco disminuya. Es por ello que hoy en día se encuentran en estudio diferentes vías de administración alternativas, como la vía transdérmica, y a su vez métodos para aumentar la permeabilidad de ciertos fármacos. Pues no todos presentan una biodisponibilidad elevada cuando se administran por esta vía, ya que la piel, por su función barrera opone resistencia a la penetración de fármacos.

Generalmente se emplean pomadas, geles tópicos o parches de liberación prolongada para la administración de fármacos analgésicos por vía transdérmica, pero estas formulaciones convencionales no permiten alcanzar niveles terapéuticos a nivel plasmático. Los trabajos de investigación actuales pretenden aumentar la concentración de fármaco en sangre, de manera que obtengamos concentraciones plasmáticas efectivas, evitando el efecto de primer paso hepático, y a su vez disminuyendo los efectos adversos asociados a otras vías.

Las estrategias que se pueden emplear para aumentar la absorción de estos fármacos por vía transdérmica son, el uso de promotores de la absorción, el empleo de profármacos y el uso de sistemas transdérmicos eléctricos. Los profármacos son derivados de fármacos, terapéuticamente inactivos, que mediante transformación química o enzimática vuelven a convertirse en fármacos activos una vez introducidos en el organismo y permiten incrementos modestos en los valores de permeabilidad. Las estrategias físicas resultan más efectivas para incrementar el acceso de fármacos al torrente sanguíneo. En este sentido se han desarrollado sistemas transdérmicos eléctricos,

como iontoforesis, sonoforesis o electroporación, que emplean una corriente de baja intensidad que facilita el paso de fármacos a través del estrato córneo.

Para que un fármaco pueda ser administrado mediante los sistemas transdérmicos eléctricos y dicha administración resulte efectiva, deben tener alta liposolubilidad, presentar bajo grado de ionización y un peso molecular bajo, pues estas características favorecen el paso del fármaco a través de la piel

Entre los fármacos analgésicos que presentan más problemas para ser administrados por vía transdérmica, se encuentran los AINEs tópicos. La biodisponibilidad de estos fármacos varía entre el 5-15% de la obtenida mediante la administración sistémica y no presenta una relación proporcional entre la exposición sistémica del fármaco y su respuesta analgésica. De la misma forma ocurre con algunos opioides como la morfina, lo cual probablemente se deba a su escasa liposolubilidad y su alto grado de ionización, que hace que resulte más difícil atravesar la barrera hematoencefálica. Esta variación también puede ser debida a otros factores como el origen del dolor, las características de la piel en el momento de la aplicación y del tejido musculo-esquelético del paciente (Flores et al., 2012). Por otro lado, el fentanilo, es un opioide que administrado por vía transdérmica presenta una biodisponibilidad reducida, concretamente del 50%, que hace que resulte complicado obtener niveles terapéuticos en sangre.

Estos son los factores que crean la necesidad de buscar alternativas para la administración de fármacos analgésicos, mediante métodos que incrementen su absorción y mantengan concentraciones más estables del fármaco. En este trabajo nos centraremos en la iontoforesis como técnica principal para la administración de fármacos analgésicos por vía transdérmica para el tratamiento del dolor crónico.

La buprenorfina y la metadona, junto con el fentanilo, son ejemplos de fármacos empleados para el tratamiento del dolor crónico que pueden ser administrados fácilmente por la vía transdérmica mediante estas técnicas, ya que presentan en ma-

yor o menor medida las características necesarias para ser administrados por esta vía (*Clasificación de Los Analgésicos: Opioides clásicos*, n.d.).

La iontoforesis como método alternativo a otras vías

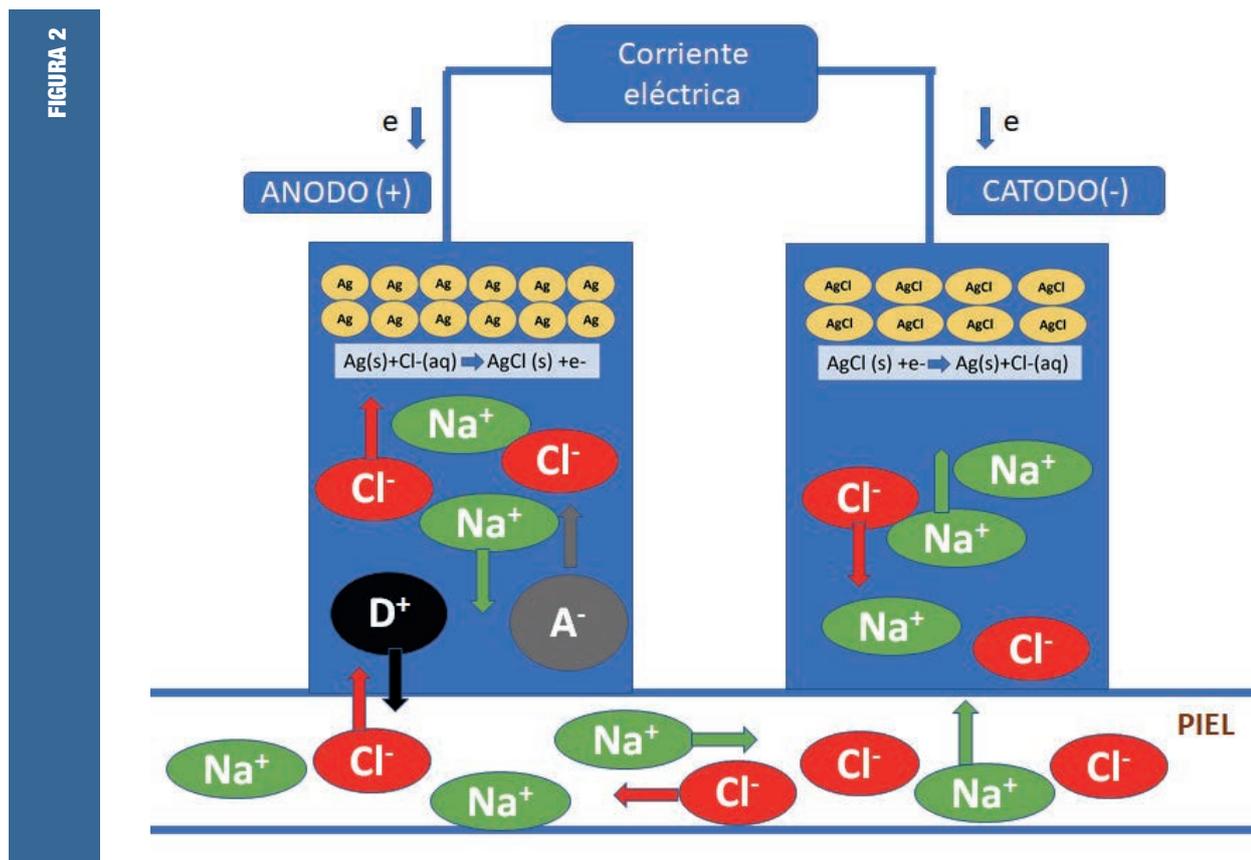
La iontoforesis es una técnica electroterápica no invasiva que consiste en la administración de sustancias medicamentosas por vía transcutánea mediante el paso de moléculas cargadas, para lo cual es necesario hacer pasar una corriente eléctrica de baja intensidad de forma continua desde un ánodo hasta un cátodo.

En cuanto a la liberación de los fármacos a la piel mediante este método, están involucrados dos procesos, la electromigración y la electro-ósmosis. El primer proceso se trata del movimiento de los iones bajo la aplicación directa de un campo eléctrico a través de la membrana de la piel. La electro-ósmosis, consiste en el volumen de muestra inducido por la corriente eléctrica que será capaz de atravesar las capas de la piel. En este proceso la piel se cargará negativamente, ya que el punto isoelectrónico (PI) de la piel de los humanos (PI = 4 - 4,5), se encuentra por debajo del pH en condiciones fisiológicas (pH = 5.5), es por ello que la aplicación de un campo eléctrico sobre la piel puede favorecer el movimiento de los cationes, que son moléculas con carga eléctrica positiva. En cuanto al flujo de volumen, este se dirige del ánodo al cátodo, de manera que facilita el transporte de dichas moléculas. Este traspaso de moléculas depende en gran parte de las propiedades fisicoquímicas de las moléculas y de la intensidad de la corriente aplicada, como se verá a continuación.

A modo de ejemplo, cabe decir que para administrar un fármaco cargado positivamente, éste debe colocarse bajo el ánodo del electrodo, cargado positivamente. Así, al aplicar la corriente, las fuerzas de repulsión forzarán al fármaco a entrar en la piel, intercambiándose éste por iones negativos procedentes de la piel. La figura 2, muestra un esquema de este sistema. (Hu et al., 2010)

Tanto la administración sistémica como local son

Figura 2. Esquema del fundamento de la iontoforesis.



posibles a través de esta vía, sin embargo, la farmacocinética del fármaco en la piel tras la administración del medicamento es compleja y difícil de predecir. Existen factores que influyen en este proceso como, el tiempo de aplicación y la intensidad de la corriente aplicada, además de la concentración de fármaco, que presenta una relación casi lineal con el flujo de volumen administrado. También se debe tener en cuenta el área de la piel que se encuentra en contacto con el electrodo y la densidad actual que esta presenta.

Otros parámetros importantes a tener en cuenta, son las propiedades fisicoquímicas del fármaco, como el peso molecular, el coeficiente de partición y la carga de la molécula. En general, las moléculas hidrófilas y altamente ionizadas presentan más dificultades a la hora de ser transportadas que las lipófilas y con grado de ionización bajo. Es por eso que el pH es un factor importante en el proceso, pues determina la ionización de los fármacos. Este debe estar cuidadosamente establecido y controlado para garantizar que el fármaco sea capaz de

atravesar la membrana lipídica.

Las principales ventajas de esta técnica estriban en que presenta un perfil de seguridad muy bueno y una elevada eficacia en el acceso de fármacos a través de la piel. Además de una sencilla aplicación que pueden realizar los propios pacientes, lo que supone un menor esfuerzo para las enfermeras. También evita el metabolismo de primer paso hepático y los efectos adversos de otras vías de administración.

Por otro lado, presenta una serie desventajas, como efectos adversos producidos en la piel. La iontoforesis induce sensación de hormigueo y picazón dependiendo de la densidad de la corriente aplicada. En estudios realizados (McConaghy & Fosselman, 2018) se observó que estos efectos ocurrían sistemáticamente, pero se resolvían de forma espontánea y rápida, por lo que no era un daño permanente ni alteraba la función barrera de la piel. Otra alteración observada, han sido las quemaduras, que se dan principalmente por errores del operador o la elección incorrecta de los

electrodos o las variaciones de pH. Es importante controlar estos factores humanos, así como elegir una concentración de buffer adecuada para evitar cambios en el pH, y de esta forma reducir el riesgo de quemaduras.

Debido a las particularidades de la técnica, hay pocos fármacos adecuados para su administración mediante iontoforesis. Los que destacan principalmente y los que se han estudiado para este trabajo son el fentanilo, la indometacina, el diclofenaco y el celecoxib.

Sistema transdérmico de iontoforesis con fentanilo (STI)

En primer lugar, el sistema transdérmico iontoforético (STI) del fentanilo asegura la analgesia en dolores posoperatorios de moderado a grave. Numerosos estudios consideran este sistema un método equivalente a la administración intravenosa de morfina.

Se trata de un sistema de analgesia controlada por el paciente (PCA), no invasivo, pues no emplea agujas, y de uso hospitalario, que aún no ha sido aprobado en España. La tecnología de iontoforesis utiliza una corriente eléctrica de baja intensidad, apenas perceptible, para ionizar y repeler las mo-

léculas del fármaco cargadas positivamente desde el ánodo hasta el espacio subcutáneo y difundirlas a la sangre.

La tabla 4 compara la farmacocinética de este tipo de sistemas con la de otras formulaciones aprobadas en España.

Existen varios estudios que han valorado la eficacia y seguridad de este tipo de dispositivo en humanos.

En un estudio retrospectivo (Viscusi, Grond, et al., 2016) de 4 ensayos, se comparó el STI de fentanilo con la administración de morfina vía intravenosa (IV), valorando el perfil de seguridad de ambos fármacos mediante la aparición de efectos adversos. Se registraron los efectos adversos a las 72h del tratamiento o antes si el paciente lo interrumpía. Los resultados demostraron que el grupo de tratamiento con STI de fentanilo experimentó una menor cantidad de efectos adversos respecto al grupo que recibió morfina IV (52,7% y 59,1% respectivamente). Además, los pacientes que recibieron el tratamiento con fentanilo no experimentaron depresión respiratoria (< 8 respiraciones/min), ni una sedación excesiva.

Viscusi et al (Viscusi, Ding, et al., 2016), estudiaron si la eficacia y seguridad del STI de fentanilo en

Tabla 4. Comparativa de los parámetros farmacocinéticos de las formulaciones de fentanilo (*Manual Básico de Dolor Para Residentes de La SGADOR*, n.d.; Grape et al., 2010; CHMP, n.d.)

Formulación	Absorción	Biodisponibilidad	Tmax
Sistema transdérmico de iontoforesis	Transdérmica	87 %	15 min (5 min tras cada administración de 10 min)
Parches transdérmicos	Transdérmica	92 %	12-24 h (constante durante 72 h)
Comprimidos para chupar	Transmucosa	50 %	20-40 min
Comprimidos sublinguales	Transmucosa	54 %	22.5-240 min
Película bucal	Transmucosa Gastrointestinal	71 %	45-240 min
Pulverización nasal	Transmucosa	89 %	12-15 min
Inyectable		100 %	

pacientes geriátricos (> 65 años) y no geriátricos (< 65 años) y, tras analizar 3 estudios que comparaban el STI de fentanilo con placebo y 4 estudios que comparaban el STI de fentanilo con morfina IV, vieron que éstas eran similares en ambos grupos. La valoración de la eficacia del tratamiento la realizaban tanto los pacientes como los investigadores del estudio, definiendo el tratamiento como excelente o bueno, mientras que la seguridad se evaluó mediante la aparición de efectos adversos.

En los estudios (Viscusi, Ding, et al., 2016) del STI de fentanilo comparados con placebo, el fármaco resultó ser más eficaz que el placebo, ya que en el grupo de este último hubo varios pacientes que se retiraron debido al mal control del dolor tras 3 horas de tratamiento. En cambio, en los 4 estudios comparados con morfina intravenosa, el fentanilo demostró una eficacia similar a la de la morfina.

El estudio también incluyó una valoración de la satisfacción con el tratamiento, no habiendo diferencias estadísticamente significativas en la percepción del éxito entre los distintos grupos de edad, ni cuando éste fue valorado por los pacientes (Viscusi, Ding, et al., 2016), ni cuando fue evaluado por los investigadores (tabla 5).

En cuanto a la seguridad del tratamiento, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento con fentanilo debido a la aparición de un efecto adverso fue similar tanto en los grupos geriátricos como en el grupo de pacientes no geriátricos y el índice de discontinuación del tratamiento no se correlacionó con la edad. Los porcentajes de abandono por aparición de algún efecto adverso según

el tratamiento administrado fueron: 4,4% con fentanilo, 6,6% con morfina y 2,5% con placebo.

Los efectos adversos (EA) sugerentes de depresión del SNC o sistema respiratorio se produjeron con poca frecuencia en general, pero fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron morfina intravenosa (8,6%) que en los pacientes en tratamiento con fentanilo (5%). Además, una proporción mayor de pacientes tratados con morfina padecieron hipoxia, hipoventilación, somnolencia y confusión mental. En los estudios comparados con placebo, en el grupo de pacientes tratados con fentanilo, la incidencia de EAs sugerentes de depresión del SNC o respiratorio aumentó conforme aumentaba la edad: 3,7% en pacientes no geriátricos, y en los geriátricos: 7,1% en el grupo de 65-74 años; 10,1% en el grupo de 75-84 años y 18,8% en el grupo de > 85 años.

En otro estudio (Saffer et al., 2015) realizado a pacientes con dolor posoperatorio tras una cirugía ginecológica, las pacientes que recibieron el fentanilo mediante el STI obtuvieron un beneficio estadísticamente significativo en comparación con el grupo que recibía morfina intravenosa según la evaluación global del paciente. Por otro lado, según la valoración de los investigadores también hubo una ventaja estadísticamente significativa para el grupo de fentanilo en comparación con el grupo de morfina en todas las subcategorías quirúrgicas excepto en la histerectomía vaginal.

En cuanto a la seguridad del STI, se evaluó mediante la aparición de efectos adversos. Los más frecuentes fueron las náuseas, cefalea y pirexia

Tabla 5. Porcentajes de éxito del tratamiento según los pacientes e investigadores, en los diferentes grupos de edad.

GRUPOS DE EDAD	Valoración de pacientes (% de éxito)	Valoración investigadores (% de éxito)
No geriátricos (< 65 años)	80 %	82,2 %
Geriátricos (65-74 años)	83,4 %	86,9 %
Geriátricos (75-84 años)	81,8 %	89 %
Geriátricos (> 85 años)	86,7 %	86,7 %

(tabla 6). Y alrededor del 60% de los pacientes experimentaron un efecto adverso relacionado con los opioides, cuya incidencia fue ligeramente más elevada en pacientes que experimentaron la histerectomía vaginal (67,2% en el grupo de STI con fentanilo y 70,7% con morfina IV), como muestra la tabla 6. Por otro lado, el único efecto adverso relacionado con los opioides que se dio de manera estadísticamente diferente entre los dos grupos de tratamiento, fue el prurito, que se produjo con mayor frecuencia en el grupo de la morfina IV en comparación con la STI de fentanilo (15,9 y 9,2% respectivamente).

Sin embargo, un número mayor de pacientes abandonaron el tratamiento debido a una analgesia inadecuada en el grupo del STI de fentanilo que en el grupo de la morfina IV. No está claro el

porqué de este hecho, ya que los resultados de eficacia fueron similares en ambos grupos, e incluso más pacientes del grupo de fentanilo calificaron el tratamiento como “excelente”. Es probable que, al presentar un diseño abierto en los dos ensayos, tanto los investigadores como el personal de enfermería, que conocían el tratamiento administrado, se decantasen por el tratamiento que les resultaba más familiar, en este caso, la morfina intravenosa, lo cual hizo que suspendiesen en menor medida el tratamiento de morfina que el de fentanilo.

En otro estudio (Santangelo et al., 2018) , subdividido en 4 estudios realizados a personal del hospital y pacientes, se evaluó si los sistemas de administración transdérmica podían ser utilizados por los usuarios, en condiciones habituales de uso, sin producir fallos que provoquen daño en el pa-

Tabla 6. Porcentaje de efectos adversos asociados a los dos tratamientos en estudio. Adaptada de Saffer CS et al. (Saffer et al., 2015).

Tipo de cirugía	Evaluación	STI de fentanilo (%)	Morfina IV
		81,4%	76,1%
Todas las cirugías ginecológicas	- Efectos adversos relacionados con el tratamiento		
	- Efectos adversos relacionados con el tratamiento de opioides	62%	62,5%
	- Prurito		
Histerectomía abdominal	- Efectos adversos relacionados con el tratamiento	9,2%	15,9%
	- Efectos adversos relacionados con el tratamiento de opioides	81 %	75%
	- Prurito	60,3%	61,4%
Histerectomía vaginal	- Efectos adversos relacionados con el tratamiento	7,9%	17,6%
	- Efectos adversos relacionados con el tratamiento de opioides	78,7%	82,8%
	- Prurito	67,2%	70,7%
Otras	- Efectos adversos relacionados con el tratamiento	86,7%	73,3%
	- Efectos adversos relacionados con el tratamiento de opioides	62,2%	58,7%

ciente. Los 3 grupos de personas involucrados en los estudios fueron: enfermeras, farmacéuticos y pacientes en tratamiento con analgésicos para el control del dolor posoperativo. En todos los estudios emplearon un STI de fentanilo “activo” o de fentanilo “placebo”. Este proporcionaba una dosis de 40 μg durante 10 minutos, con una corriente eléctrica de 170 μA . La administración de la dosis se daba cuando el paciente pulsaba el botón y el sistema funcionaba durante 24 horas o hasta completar un total de 80 dosis. Este sistema alertaba con sonidos cuando se producía algún error.

- A. En el primer estudio (Santangelo et al., 2018), realizado a 31 profesionales de la salud (HCP: *health care professionals*), se evaluaron las tareas que tenían que realizar para utilizar el sistema, sin ninguna orientación u explicación sobre el dispositivo. Estas tareas consistían en: ensamblar, aplicar, retirar y eliminar el sistema; comprender la pantalla y sus advertencias, y comprender de forma general el sistema y las alertas emitidas por él. En general, la mayoría de profesionales fueron capaces de realizar las tareas sin ayuda.
- B. En el estudio dos (Santangelo et al., 2018), se observaron las mismas variables, pero en pacientes del hospital, mientras que la explicación del sistema era dada por las enfermeras. La mayoría de pacientes fueron capaces de administrar las dos primeras dosis sin ayuda y comprender las alertas del sistema. Las enfermeras calificaron el sistema como fácil de usar por el paciente y por ellas mismas y creyeron que el paciente lo entendía correctamente y de manera sencilla.
- C. En el tercer estudio (Santangelo et al., 2018), se estudiaba el rendimiento del sistema evaluando las tareas requeridas por el sistema, tanto en el personal del hospital como en los usuarios. En cuanto a los resultados, solo unos pocos participantes necesitaron instrucciones de uso del sistema más de una vez y el 87% pudieron iniciar las dosis con éxito. En general, los participantes consideraron que era muy fácil iniciar las dosis con el sistema y que este

era fácil de usar.

- D. En el último estudio (Santangelo et al., 2018) realizado a personal del hospital y pacientes, se incluyeron medidas adicionales para evitar o reducir los riesgos o fallos producidos en los estudios anteriores como, mejorar las instrucciones de uso y la formación del personal sanitario y pacientes. Con ello se pretendía demostrar la eficacia de estas medidas para disminuir los fallos observados anteriormente. Las tareas incluidas fueron: el montaje y la aplicación del sistema (sólo HCP); la comprensión de la pantalla digital (sólo HCP); la comprensión de la alerta de mal contacto con la piel (HCP y pacientes) y la capacidad de iniciar la dosis (sólo pacientes). Se observó que las medidas adicionales implantadas eliminaron o redujeron significativamente los errores y las dificultades de uso. Todos los pacientes fueron capaces de iniciar las dos primeras dosis, identificaron de manera correcta que el sistema estaba alertando y llamaron a una enfermera para pedir ayuda.

Por último, se valoró la facilidad de uso para las enfermeras, a través de un estudio realizado por Pestano et al, (Pestano et al., 2017) valorando la eficiencia del tiempo invertido, la comodidad y satisfacción del uso del STI del fentanilo. El estudio (Pestano et al., 2017) empleó un cuestionario de facilidad de cuidado que constaba de 22 ítems agrupados en 3 subcategorías: tiempo consumido en las tareas de atención al paciente, aspectos más molestos de las tareas, y grado de satisfacción con el sistema. Las enfermeras debían completar el cuestionario tras finalizar el tratamiento de al menos 10 pacientes o al finalizar el estudio, y se requerían un 40 % de respuestas como mínimo para ser incluido, para asegurar que las enfermeras habían completado al menos 4 tareas diferentes en relación a la atención del paciente con el sistema. Una proporción estadísticamente significativa de enfermeras que tenían experiencia con ambos sistemas, se inclinaron por el sistema transdérmico con un porcentaje del 78% en comparación con el 18% para la morfina como muestra la tabla 7.

Tabla 7. Porcentajes de preferencia de un método de tratamiento del control del dolor en las diferentes subcategorías y en general por parte de las enfermeras. Adaptado de Pestano CR, et al. (Pestano et al., 2017).

CATEGORIAS:	STI de fentanilo	Morfina IV	Neutral
General	78%	18%	4%
Subc.: Eficiencia del tiempo	76%	17%	7%
Subc.: Comodidad	72 %	16%	12%
Subc: Satisfacción	55%	17%	28%

Por lo tanto, los resultados demuestran que se prefiere emplear el STI de fentanilo respecto a la morfina IV en cuanto a facilidad de cuidados por parte del personal de enfermería, ya que esto les permite disponer de más tiempo para atender las necesidades de los pacientes.

Por tanto, de todo lo anterior, se puede concluir que el sistema transdérmico de iontoforesis con fentanilo es tan seguro y eficaz como la administración intravenosa de morfina y evita complicaciones asociadas a la vía intravenosa, permite tener mayor movilidad a los pacientes y proporciona mayor tiempo a las enfermeras y profesional sanitario para la atención a los pacientes.

Administración de diclofenaco mediante iontoforesis

El diclofenaco es un AINE que se utiliza principalmente para el tratamiento de la artritis reumatoide, osteoartritis, epicondilitis anquilosante y otras afecciones inflamatorias. Este fármaco es administrado habitualmente por la vía oral, pero provoca efectos adversos como irritación gástrica y duodenal. Además, presenta metabolismo de primer paso y solo el 50% de la dosis llega al torrente sanguíneo. Es por ello, que se evalúan otras vías de administración como en el siguiente estudio.

Para evaluar la administración de diclofenaco sódico mediante iontoforesis y valorar como influye en la penetración tisular se realizó un estudio preclínico (Hui et al., 2001) en conejos. Además, se examinaron los tejidos bajo los electrodos receptores y un sitio del lado contralateral, para observar el potencial de penetración tisular en los tejidos más

profundos, así como cualquier propagación lateral del fármaco.

Los datos analizados fueron las concentraciones de diclofenaco en plasma y tejidos. Y para la evaluación de la irritación de la piel, se realizaron evaluaciones visuales de la presencia de eritema y/o edema.

En cuanto a la irritación de la piel, tanto en el lugar del electrodo donante (ánodo) como en el receptor (cátodo) no se observó de ningún tipo tras la aplicación de una corriente de 0,2 o 0,5 mA/cm² y 7mg/ml de diclofenaco sódico durante 6h. Pero se observó un aumento significativo del flujo sanguíneo de la piel tanto en el lugar del ánodo como del cátodo tras el paso de una corriente de 0,5 mA/cm². Por otro lado, la pérdida de agua transdérmica aumentó en cantidades similares en ambos sitios activos de los electrodos y en el sitio pasivo (contralateral). Lo que sugiere que el cambio en el flujo fue debido a la oclusión de la piel y no se violó la integridad de la piel.

Por otro lado, la concentración plasmática en la administración sistémica de diclofenaco aumentó con la presencia de una corriente eléctrica, tanto si se aplicaba 0,2 mA/cm² como 0,5 mA/cm², en comparación con el periodo de difusión pasiva. Las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco fueron alcanzadas tras 1 h de iontoforesis a 0,2 y 0,5 mA/cm² y estas fueron proporcionales a la densidad de corriente aplicada; $132 \pm 62 \mu\text{g/L}$ y $371 \pm 141 \mu\text{g/L}$ respectivamente. Tras alcanzar estos niveles, las concentraciones del fármaco disminuyeron. Esto pudo ser debido a una competencia del ion Cl⁻ producido en el cátodo y/o al agotamiento del fármaco.

Como se administró el 30% de la dosis de diclofenaco, el agotamiento del fármaco no es totalmente responsable de la caída de la concentración plasmática. Si no que, al establecer un potencial eléctrico, los iones cloruro se liberan en el cátodo y compiten por el transporte con los iones del diclofenaco. Esto reduce la corriente transportada por el ión del fármaco produciendo la caída de las concentraciones plasmáticas, que se nivelan al cabo de 3 horas; momento en el cual, el transporte del ion Cl^- se vuelve independiente de su concentración. Dicha caída de concentración fue más rápida con la aplicación de la corriente de $0,5 \text{ mA/cm}^2$ que con la de $0,2 \text{ mA/cm}^2$, debido a que con la primera hay una liberación mayor del ion Cl^- en el cátodo. Si se emplean materiales como resinas de intercambio iónico o se separa el fármaco del compartimento electrolítico es posible controlar que el ion Cl^- compita con el diclofenaco y así mantener el transporte del fármaco.

La eficiencia de la administración del fármaco *in vivo* a través de la iontoforesis fue de $0,15 \text{ mg/mA} \times \text{h}$, que concuerda con la eficiencia estimada *in vitro* de $0,07 \text{ mg/mA} \times \text{h}$.

En cuanto a los niveles en los tejidos, las concentraciones medias del fármaco en el lugar de la dosis (cátodo), en el receptor no tratado (ánodo) y en el lugar contralateral (control) fueron comparadas con ambas densidades. Los niveles observados en la piel y tejidos subyacentes en el ánodo y zona control se encontraron por debajo de la concentración plasmática a las 6 horas tras el tratamiento con iontoforesis (concentración de referencia). Pero las concentraciones similares en los sitios de los electrodos receptores y en el sitio contralateral, indica que el diclofenaco sódico no es transportado lateralmente por la corriente circulante entre los dos electrodos si no que ocurre por redistribución sistémica.

Por otro lado, la concentración media en el tejido bajo el cátodo (lugar de la dosis), fue significativamente superior con la densidad de corriente de $0,5 \text{ mA/cm}^2$ en comparación con la concentración de referencia.

Según este estudio (Hui et al., 2001), se consiguió

una mayor distribución de fármaco en los tejidos más profundos en el lugar de los electrodos activos tras la iontoforesis que en el sitio contralateral sin aplicar corriente.

Los compuestos ionizados penetraron en menor medida y de forma más limitada, hasta 3 - 4mm, que los no ionizados y lipófilos que llegaron hasta una profundidad de 8 - 10 mm. Hay diferentes parámetros que son importantes y determinan la penetración tisular directa de los fármacos como: la profundidad y la localización de la penetración, el efecto de la formulación, la presencia o ausencia de tejido graso, el metabolismo tisular, la unión tisular y el flujo sanguíneo tisular.

Comparando las concentraciones en el tejido y plasma (T/P) de los diferentes sitios y con la infusión intravenosa, se llegó a la conclusión de que la penetración tisular directa del diclofenaco es más fácil tras la iontoforesis. La relación T/P de cada tejido: piel, tejido subcutáneo y músculo, fue más elevada con la corriente de $0,5 \text{ mA/cm}^2$, seguida de la corriente de $0,2 \text{ mA/cm}^2$ y, por último, la infusión intravenosa que fue la más pequeña.

En definitiva, se ha observado que la aplicación del fármaco mediante iontoforesis, produce una mayor penetración llegando a tejidos más profundos y alcanza concentraciones superiores en comparación con la difusión pasiva. Además, se ha observado que estos factores están relacionados con la densidad de corriente aplicada, siendo la corriente de $0,5 \text{ mA/cm}^2$ la que hace que se alcancen concentraciones mayores en los tejidos.

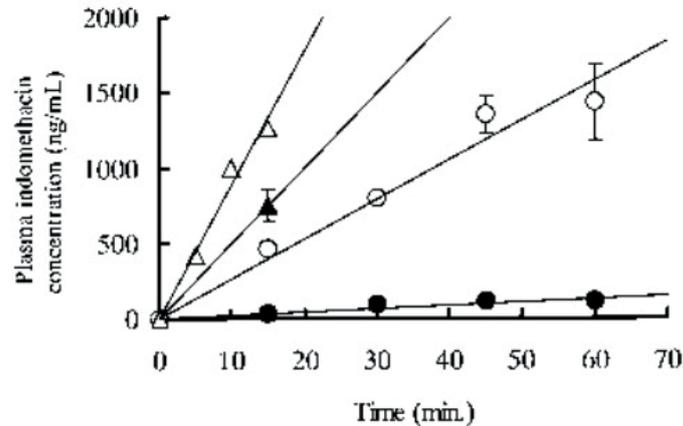
Es necesario estudiar estos datos en otros animales y en el ser humano *in vivo* para verificar la información del estudio y ver si es generalizable a otras especies y poblaciones.

Administración de indometacina mediante iontoforesis

Para estudiar la administración de la indometacina mediante iontoforesis y construir una ecuación para la administración del fármaco, se realizó un estudio preclínico (Kanebako et al., 2002) en ratas, a las que se les inyectó una infusión intravenosa

Figura 3. Gráfica de la relación de la concentración plasmática de la indometacina administrada con iontoforesis con una corriente de: ● 0 mA; ○ 0,3 mA; ▲ 0,5 mA; △ 1 mA y el tiempo. Tomada de Kanebako M, et al (Kanebako et al., 2002).

FIGURA 3



del fármaco y, posteriormente, 0,5 ml de indometacina tópica y 0,5 ml de solución salina en el tejido bajo el cátodo y el ánodo respectivamente.

La cantidad de fármaco total administrada fue calculada mediante la suma de la cantidad administrada por difusión pasiva y la administrada mediante corriente (iontoforesis). Los valores teóricos de absorción se calcularon a partir de la ecuación propuesta por Phipps (Phipps et al., 1989), en la que se empleaba el flujo y la eficiencia de la entrega del fármaco. En cambio, los valores experimentales de la administración transdérmica *in vivo* se obtuvieron a partir de la suma de las cantidades del fármaco en la piel, músculo y plasma.

En cuanto a la eficiencia de la migración, se evaluó la distribución de la indometacina mediante la administración transdérmica con iontoforesis a través de la piel abdominal de la rata *in vivo*. Tras un periodo adecuado se observó la concentración plasmática alcanzada por dicho fármaco, que aumentó con la corriente y el tiempo. Y la pendiente

aumentó con la corriente total y con la reducción de la función barrera de la piel.

A partir de estos resultados, se evaluó la relación entre la concentración plasmática a los 15 minutos de aplicación y la corriente, para lo cual se empleó la concentración tras restar la difusión pasiva. Lo que se observó es que la concentración aumentaba con la corriente y la cantidad de fármaco transportada dependía de la intensidad de dicha corriente (figura 3).

Los valores experimentales fueron evidentemente superiores a los teóricos, como se puede observar en la tabla 8. La ecuación propuesta por Phipps et al. (Phipps et al., 1989) derivó de la hipótesis de que un fármaco migra inmediatamente a la circulación sanguínea tras ser transferido a la piel. Sin embargo, los resultados observados en este estudio revelan una acumulación del fármaco en la piel y que la aplicación de la corriente y el aumento de la difusión pasiva, pueden contribuir a la entrega del fármaco.

Tabla 8. Comparación de los valores teóricos con los experimentales de la cantidad de indometacina administrada tras 15 minutos de aplicación. Tomada de Kanebako M, et al. (Kanebako et al., 2002).

Corriente (mA)	Valores teóricos			Valores experimentales		
	Nº de electrodos	Cantidad (μg)	Piel (μg)	Músculo (μg)	Plasma (μg)	Cantidad (μg)
0,3	2,8	25,2	11,6	4,8	26,5	38,2
0,5	4,7	42,5	24	13,2	43,1	67,3
1	9,3	84,1	56,8	30,4	72,5	130

En cuanto a las limitaciones del estudio (Kanebako et al., 2002), la cantidad transportada mediante iontoforesis no pudo establecerse bien, por lo que se necesitan más investigaciones para comprender la reducción de la función de barrera de la piel y poder establecer la cantidad de fármaco que se libera mediante iontoforesis.

Administración del celecoxib mediante iontoforesis

El celecoxib es un AINE que inhibe selectivamente la enzima ciclooxigenasa 2, que presenta propiedades antiinflamatorias y analgésicas. Es empleado en el tratamiento de la artrosis, artritis reumatoide, dolor agudo, inflamación articular y dolor pre y posquirúrgico. Cuando se administra por vía oral a largo plazo genera úlceras en la mucosa gástrica, hemorragias y complicaciones cardiovasculares. Estos problemas se podrían solventar con la aplicación del fármaco mediante iontoforesis, empleando una formulación con alto grado de permeabilidad. Puesto que el celecoxib presenta baja solubilidad acuosa y además la función barrera de la piel supone un impedimento, puede resultar más complicada y limitada la administración.

En un estudio llevado a cabo en 2015 (Tavakoli et al., 2015), se desarrolló una formulación de gel tópico de Celecoxib para la administración mediante iontoforesis y estudiar los efectos de algunos parámetros en el transporte del fármaco a través de la piel de ratas. Para preparar las formulaciones de gel del fármaco se utilizaron distintos agentes gelificantes mencionados en la tabla 9 y se caracterizaron las formulaciones a nivel macroscópico y microscópico. A nivel macroscópico se observó la presencia de partículas floculadas, la suavidad, fluidez, el color y la transparencia 48 horas después de la preparación. Y a nivel microscópico, se estudió la homogeneidad, la textura y presencia de burbujas de aire. También, tras la preparación de los geles se midió el pH de las fórmulas. Por otro lado, la extensibilidad del gel se determinó midiendo el diámetro de esparcimiento de 1g de gel tras 1 minuto.

Se observó que la mayoría de las formulaciones

cumplían los requisitos a nivel visual y microscópico tras 48 h. También presentaban buena homogeneidad, capacidad de propagación y suavidad, sin presencia de burbujas ni separación de las fases. El pH medido, se encontraba entre $4,66 \pm 0,02$ y $5,61 \pm 0,04$, sin cambios a medida que pasaba el tiempo.

Para determinar la concentración de fármaco, se pesó una porción de gel que contenía $100 \mu\text{g}$ de Celecoxib, y se disolvió en propilenglicol o etanol para posteriormente medir la concentración con un espectrofotómetro a 252 nm. Los resultados se muestran en la tabla 9.

Para determinar las propiedades reológicas de los geles se realizó un ensayo en bucle, en el que se aplicaba una tensión de cizallamiento específica (de 0,1 a 40 Pa) de forma creciente durante 60 segundos, y posteriormente se volvía al punto de partida para determinar la deformación. Estas propiedades de flujo de los geles seleccionados (F4, F7, F12, F16, F18 y F22), presentados en la tabla 9, indicaron un comportamiento no newtoniano y pseudoplástico, observado comúnmente en los geles hidrófilos y adecuado para su uso en iontoforesis.

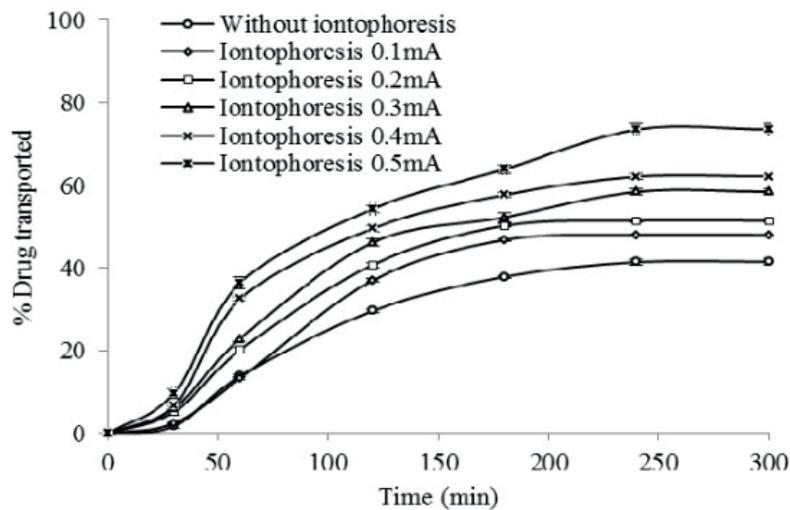
Tabla 9 Porcentaje de celecoxib presente en cada formulación. Tomada de Tavakoli N, et al. (Tavakoli et al., 2015).

Formulación (tipo de agente gelificante)	% de celecoxib
F4: Alginato sódico	$98,3 \pm 0,55$
F7: Carboximetilcelulosa de sodio	$95,81 \pm 2,61$
F12: Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) K ₄ M	$101,39 \pm 1,74$
F 16: Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) E ₅	$97,30 \pm 0,55$
F18: Carbopol 1%	$98,45 \pm 0,37$
F22: Carbopol 2%	$98,5 \pm 0,68$

En los estudios de liberación *in vitro*, se relacionó el porcentaje medio de celecoxib en función del tiempo. Las muestras recogidas se extrajeron a intervalos de tiempo regulares y se analizaron mediante el espectrofotómetro a 252nm. El porcenta-

Figura 4. Gráfica concentración de fármaco – tiempo en función de la intensidad de la corriente administrada. Tomada de Tavakoli N, et al. (Tavakoli et al., 2015).

FIGURA 4



je medio mínimo de fármaco liberado a las 5 horas fue de 13,7 % con alginato de sodio como agente gelificante y el máximo fue de 41,5% con el gel de HPMC K₄M. Por tanto, esta última fue la formulación elegida para realizar los estudios de liberación *in vitro* y del transporte del fármaco *ex vivo*.

La liberación del fármaco aumentó significativamente a medida que aumentaba la intensidad de corriente de 0,3 mA/cm² a 0,5 mA/cm², además el flujo también aumentó en presencia de corriente, tanto directa como alterna, en comparación con la difusión pasiva, como se muestra en la figura 4. Los porcentajes de la cantidad de fármaco liberado, llegaron a ser de 36%, 63% y 89,7% para la difusión pasiva, con una corriente de 0,3 mA/cm² y 0,5 mA/cm² respectivamente, al final del estudio.

Por otro lado, en los estudios de permeabilidad del fármaco *ex vivo*, se determinó la velocidad de transporte del fármaco a través de la piel. Para ello se distribuyó uniformemente la formulación de gel en la superficie epidérmica de la piel y se recogieron alícuotas de 1 ml hasta las 5 horas.

Tanto los estudios *in vitro* como los realizados *ex vivo* se realizaron con la presencia de un campo

eléctrico de iontoforesis o sin aplicación de corriente (difusión pasiva). En los experimentos realizados con iontoforesis se generó una corriente débil (directa o alterna) entre 0,1 mA/cm² y 0,5 mA/cm² empleando electrodos de plata para el ánodo y cloruro de plata y plata para el cátodo, que han demostrado tener estabilidad y reversibilidad, además de evitar la electrolisis del agua y el cambio del pH.

Los resultados de los estudios *ex vivo*, mostraron que el transporte del fármaco era significativamente mayor con la aplicación de corrientes en comparación con la difusión pasiva, siendo el transporte máximo obtenido de 84,2 % con una densidad de corriente de 0,5 mA/cm², que fue significativamente mayor que el 45,3 % de fármaco transportado con la difusión pasiva. Con esta misma densidad de corriente, aplicada de manera continua, se observó un aumento del flujo del fármaco hasta el 73%. Por tanto, se puede ver que un cambio en la densidad de corriente influye de manera significativa en el transporte del fármaco, haciendo que las moléculas ionizadas puedan transferirse a la piel en mayor medida, conforme aumenta dicha corriente aplicada.

Por último, se compararon mediante un análisis de varianza (ANOVA) los porcentajes acumulativos de fármaco liberado al final del experimento, es decir, tras 5 horas, donde se observó una relación lineal entre el porcentaje acumulado de fármaco y la densidad de corriente aplicada.

En definitiva, la iontoforesis mejora la administración del fármaco celecoxib, puesto que se ha observado un aumento del flujo transdérmico al aumentar la densidad de corriente aplicada. Además, en este caso, la formulación de gel HPMC sería la más idónea, pues es con la se ha obtenido una mayor liberación de fármaco.

Conclusiones

El dolor crónico requiere de tratamiento constante y las vías de administración tradicionales presentan limitaciones. Los fármacos empleados para el tratamiento del dolor crónico, que pueden ser administrados mediante iontoforesis son los AINEs y opioides, más concretamente el fentanilo, indometacina, diclofenaco y celecoxib. Todos ellos han demostrado ser adecuados para su administración mediante iontoforesis, aunque se requiere investigar si los datos obtenidos son extrapolables a otras poblaciones.

El sistema transdérmico de fentanilo ha demostrado ser un sistema sencillo y eficaz que puede ser utilizado por los pacientes. Permite un control mejor del dolor, mejor atención del personal sanitario a los pacientes y consecuentemente, mayor satisfacción en los pacientes.

El diclofenaco, la Indometacina y el celecoxib pueden ser administrados mediante iontoforesis, obteniendo niveles plasmáticos mayores que los obtenidos únicamente por difusión pasiva sobre todo cuando se optimiza la formulación

En conclusión, se puede determinar que los estudios realizados sobre la administración de analgésicos mediante iontoforesis a través de la piel indican que la iontoforesis es una técnica que presenta buena eficacia y seguridad, evita la restricción de movilidad de los pacientes y el empleo de agujas, y proporciona mayor tiempo al personal sanitario para el cuidado de los pacientes.

Referencias

1. CHMP. (n.d.). *IONSYS -ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO IONSYS*.
2. *Clasificación del dolor*. (n.d.). Retrieved June 7, 2022, from <https://www.dolor.com/es-es/para-sus-pacientes/tipos-de-dolor/clasificacion-dolor>
3. *Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos*. (n.d.). <https://1library.co/document/ynq8rk9k-clasificacion-de-los-analgésicos-opioides-clásicos.html>
4. *EVA – Escala Visual Analógica da Dor – L'a Sensitive*. (n.d.). Retrieved June 7, 2022, from <https://clinicala-sensitive.com.br/eva-escala-visual-analogica-da-dor/>
5. Fernández Jimenez, D. (2018). *Últimos avances en absorción dérmica y transdérmica*. <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/DIANA FERNANDEZ JIMENEZ.pdf>
6. Flores, M. P., Castro, A. P. C. R. de, & Nascimento, J. dos S. (2012). Analgésicos tópicos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, *62*(2). <https://doi.org/10.1590/s0034-70942012000200010>
7. Grape, S., Schug, S. A., Lauer, S., & Schug, B. S. (2010). Formulations of fentanyl for the management of pain. *Drugs*, *70*(1), 57–72. <https://doi.org/10.2165/11531740-000000000-00000/FIGURES/4>
8. Hui, X., Anigbogu, A., Singh, P., Xiong, G., Poblete, N., Liu, P., & Maibach, H. I. (2001). Pharmacokinetic and local tissue disposition of [¹⁴C]sodium diclofenac following iontophoresis and systemic administration in rabbits. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *90*(9). <https://doi.org/10.1002/jps.1079>
9. Hu, L., Batheja, P., Meidan, V., & Michniak-Kohn, B. B. (2010). Iontophoretic Transdermal Drug Delivery. *Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems*, 95–118. <https://doi.org/10.1016/B978-0-8155-2025-2.10004-6>
10. Kanebako, M., Inagi, T., & Takayama, K. (2002). Transdermal delivery of indomethacin by iontophoresis. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *25*(6). <https://doi.org/10.1248/bpb.25.779>
11. *Manual básico de dolor para residentes de la SGA-DOR*. (n.d.).
12. McConaghy, J. R., & Fosselman, D. (2018). Hyperhidrosis: Management options. *American Family Physician*, *97*(11).
13. Mengatto, L. N. (2010). *Administración de Fármacos por vía Transdérmica*. <https://bibliotecavirtual.unl.edu.ar:8443/bitstream/handle/11185/226/tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
14. Pestano, C. R., Lindley, P., Ding, L., Danesi, H., & Jones, J. B. (2017). Meta-Analysis of the Ease of Care From the Nurses' Perspective Comparing Fentanyl Iontophoretic Transdermal System (ITS) Vs Morphine Intravenous Patient-Controlled Analgesia (IV PCA) in Postoperative Pain Management. *Journal of Peri-anesthesia Nursing*, *32*(4). <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2015.11.012>
15. Phipps, J. B., Padmanabhan, R. v., & Lattin, G. A. (1989). Iontophoretic delivery model inorganic and drug ions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *78*(5). <https://doi.org/10.1002/jps.2600780505>
16. Puebla Díaz, F. (2005). Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. *Oncología (Barc.)*, *28*(3). https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000300006&lng=en&nrm=iso&tlng=en
17. Saffer, C. S., Minkowitz, H. S., Ding, L., Danesi, H., & Jones, J. B. (2015). Fentanyl iontophoretic transdermal system versus morphine intravenous patient-controlled analgesia for pain management following gynecological surgery: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pain Management*, *5*(5). <https://doi.org/10.2217/pmt.15.29>
18. Santangelo, D., Page, C. R., Danesi, H., Jones, J. B., Joshi, N., Wilcox, S. B., Sneeringer, P., & Phipps, J. B. (2018). Human Factors Results for Fentanyl Iontophoretic Transdermal System (ITS) With Enhanced Controller for Postoperative Pain Management. *Journal of Perianesthesia Nursing*, *33*(4). <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2016.03.014>
19. Tavakoli, N., Minaiyan, M., Heshmatipour, M., & Musavinasab, R. (2015). Transdermal iontophoretic delivery of celecoxib from gel formulation. *Research in Pharmaceutical Sciences*, *10*(5).
20. Viscusi, E. R., Ding, L., & Itri, L. M. (2016). The Efficacy and Safety of the Fentanyl Iontophoretic Transdermal System (IONSYS®) in the Geriatric Population: Results of a Meta-Analysis of Phase III and IIIb Trials. *Drugs and Aging*, *33*(12). <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0409-7>
21. Viscusi, E. R., Grond, S., Ding, L., Danesi, H., Jones, J. B., & Sinatra, R. S. (2016). A comparison of opioid-related adverse events with fentanyl iontophoretic transdermal system versus morphine intravenous patient-controlled analgesia in acute postoperative pain. *Pain Management*, *6*(1). <https://doi.org/10.2217/pmt.15.49>

Nemolizumab en el tratamiento de la dermatitis atópica

Mario Aparicio-Domínguez, Pablo Chicharro.

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de la Princesa.

Resumen

La dermatitis atópica (DA) es una dermatosis inflamatoria crónica con una alta prevalencia en la población general. La interleucina-31 (IL-31) está implicada en la etiopatogenia de la DA, formando parte de su cascada inflamatoria, con un especial protagonismo en las vías vinculadas con el desarrollo del prurito característico de la enfermedad. El nemolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-cadena alfa del receptor de IL-31 (IL-31RA), que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la DA en varios estudios de fase II y fase III en los últimos años. En concreto, ha destacado en su eficacia y rapidez para reducir el prurito de estos pacientes. Los eventos adversos (EA) son habitualmente leves y transitorios, destacando entre los EA graves la exacerbación del asma en pacientes previamente asmáticos. Por lo tanto, el nemolizumab tiene el potencial de ser un importante tratamiento de elección para la DA, dado su perfil de eficacia, rapidez y seguridad. En este trabajo, revisamos la estudios preclínicos y clínicos del nemolizumab en el tratamiento de la DA, enfatizando su mecanismo de acción, farmacocinética, seguridad, eficacia e indicaciones.

Palabras clave

Dermatitis atópica, nemolizumab, prurito, seguridad, eficacia.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory dermatosis with a high prevalence in the general population. Interleukin-31 (IL-31) is involved in the etiopathogenesis of AD, forming part of its inflammatory cascade, with a special role in the pathways linked to the development of the pruritus characteristic of the disease. Nemolizumab is an effective monoclonal anti-IL-31 receptor alpha chain (IL-31RA), which has demonstrated its efficacy in the treatment of AD in several phase II and phase III studies in recent years. Specifically, it has stood out for its effectiveness and speed in reducing itching in these patients. Adverse events (AE) are usually mild and transient, with exacerbations in previously asthmatic patients standing out among the severe AE. Therefore, nemolizumab has the potential to be an important treatment of choice for AD, given its efficacy, rapidity, and safety profile. In this paper, we review the preclinical and clinical studies of nemolizumab in the treatment of AD, emphasizing its mechanism of action, pharmacokinetics, safety, efficacy, indications, and drug interactions.

Key words

Atopic dermatitis, nemolizumab, pruritus, safety, efficacy.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una dermatosis inflamatoria crónica, con una alta prevalencia en la población general, en claro aumento en los últimos años (Weidinger S et al, 2016). La DA afecta aproximadamente a un 15-20% de los niños y un 3% de los adultos. Suele debutar clásicamente en la primera infancia, si bien cada vez son más frecuentes los casos de inicio en la edad adulta e incluso el debut por encima de los 60 años. Suele constituir la primera manifestación de la denominada “marcha atópica”, con la aparición progresiva de las distintas comorbilidades atópicas: la rinitis, el asma, las alergias alimentarias o la esofagitis eosinofílica (Dharmage SC et al, 2014).

La DA es causada por un complejo entramado etiopatogénico en el que participan: 1) Una disfunción de la barrera cutánea con alteraciones de perfil genético en moléculas de adhesión, como la filagrina, provocando un incremento en las pérdidas transepidérmicas, así como una mayor vulnerabilidad frente a alérgenos externos. 2) Una respuesta inflamatoria mediada por la respuesta inmune incrementada a nivel cutáneo, con un predominio en la actividad de la vía inflamatoria mediada por linfocitos T cooperadores de tipo 2 (Th2). 3) Una alteración en la microbiota cutánea, destacando el papel del *Staphylococcus aureus*, con una mayor reactividad inflamatoria frente a estos patógenos (El Hachem M et al, 2020). Se muestra clínicamente con un amplio espectro de signos y síntomas, con una presentación predominantemente en brotes. El eccema es la lesión fundamental, en forma de placas eritemato-descamativas, altamente pruriginosas, con formas crónicas engrosadas que se denominan “liquenificadas”, pudiendo afectar a múltiples territorios y con extensiones muy variables. El prurito es el síntoma más característico y, probablemente, el más incapacitante, encontrándose presente en aproximadamente el 90% de estos pacientes (Yosipovitch G et al, 2008).

Recientemente, la interleucina-31 (IL-31) ha sido identificada como una molécula clave en el prurito asociado con la DA (Sonkoly, E et al., 2006). IL-31 es una citocina, perteneciente a la familia de la interleucina-6 (IL-6), que es liberada por los linfocitos Th2 después de la activación ante la presencia de un antígeno (Dillon SR et al, 2004). La IL-31 se une a receptores específicos, que son heterodímeros formados por cadenas α del receptor de IL-31 (IL-31RA) y la oncostatina o cadena β del receptor M (OSMR- β). La IL-31 induce una señal intracelu-

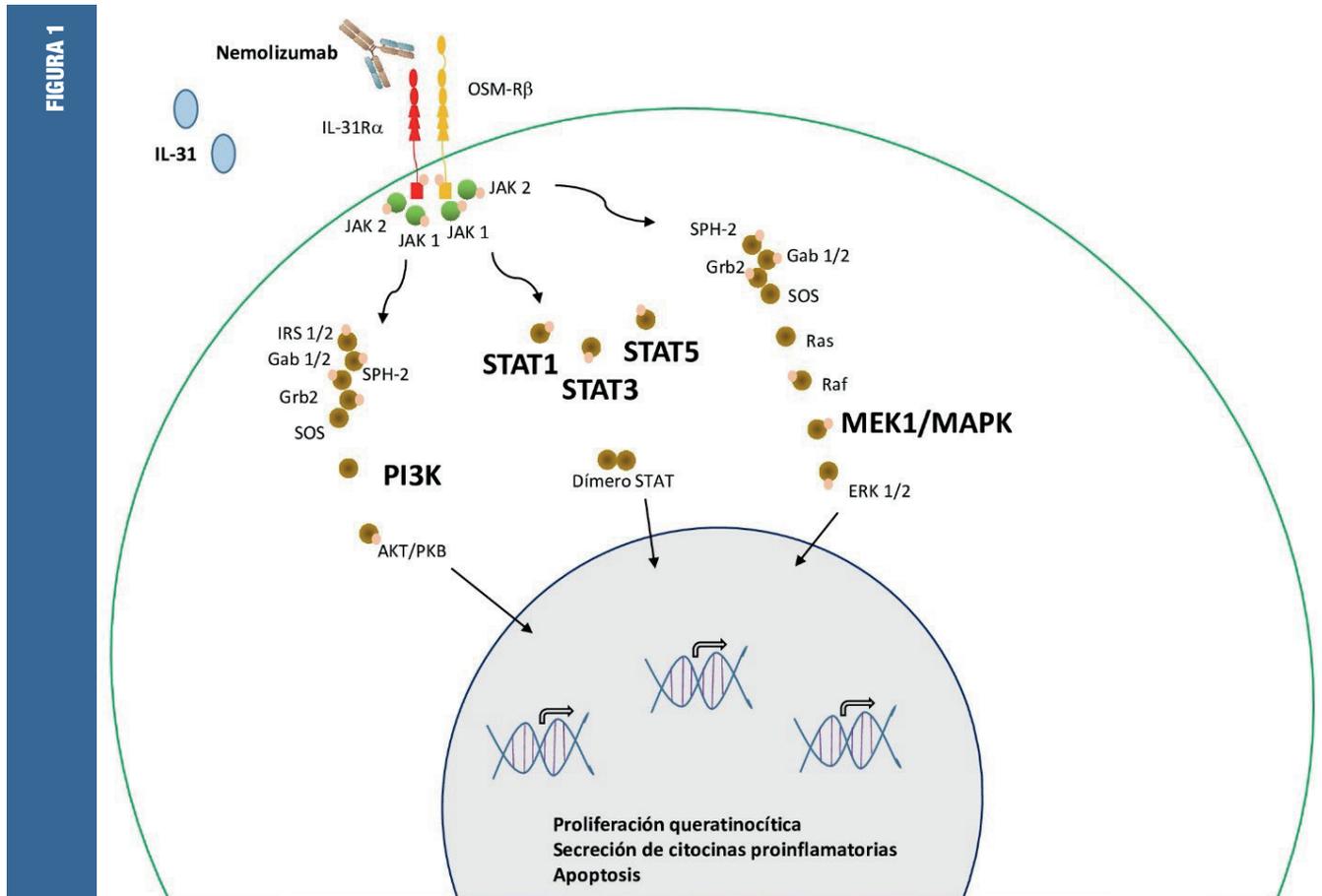
lar a través de la janus quinasa (JAK), el transductor de señal y activador de la transcripción (STAT), la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y la vía de las protein-cinasas activadas por mitógenos (MAPK). Varios estudios sobre estas vías han relacionado la IL-31 con la proliferación y la diferenciación de queratinocitos, su apoptosis y con la activación inflamatoria local (Hermanns, H.M et al., 2015). Los pacientes atópicos presentan un incremento en la expresión de IL-31 en linfocitos y del IL-31RA en queratinocitos y macrófagos, detectados mediante PCR, en comparación con individuos sanos y pacientes con psoriasis (Bilborough J et al, 2006).

Adicionalmente, se ha objetivado que la IL-31 reduce la expresión de moléculas de barrera de la piel como la filagrina y la claudina-1, lo que debilita la función como barrera de la piel y permite una mayor exposición a antígenos. Dado que las mutaciones de la filagrina se han asociado con la DA, dicho efecto inhibitorio de la IL-31 sobre la expresión de la filagrina puede ser un factor clave en la patogenia de la DA. La IL-31 es capaz de provocar la hiperproliferación de las células basales epidérmicas, provocando un engrosamiento de la epidermis y un incremento de la pérdida transepidérmica de agua como resultado de este remodelado (Natkemper LA et al, 2018).

No obstante, una de las funciones más destacables de la IL-31 tiene que ver con su participación en la activación del prurito. En ensayos con modelos animales a los que se administraba IL-31 intradérmica, se encontró una asociación significativa con la presencia de prurito. De igual forma, estudios mediante inmunohistoquímica y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) revelaron una expresión incrementada de IL-31RA en el ganglio de la raíz dorsal que se correlacionaba con la expresión del receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1) a niveles incrementados. Los ratones TRPV1-deficientes experimentaban menos prurito cuando se le administraba IL-31 (Cevikbas F et al, 2014). En estudios con humanos se ha demostrado una asociación directamente proporcional entre el grado de expresión de IL-31 en los tejidos afectados y la intensidad del prurito experimentado por los pacientes con DA. Además, el acto de rascado evoca un aumento en la liberación de IL-31 por los queratinocitos, perpetuando el ciclo de prurito-rascado en la DA (Imai Y et al, 2019).

El nemolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que antagoniza la IL-31RA, presente en las células del sistema inmune, los queratinocitos

Figura 1. Vías de señalización de la IL-31. Nótese como el nemolizumab actúa bloqueando la cadena alfa del receptor de IL-31, interrumpiendo así las tres vías de transducción intracelular (PI3K, JAK/STAT, y MAPK) y disminuyendo la proliferación epidérmica, la secreción de citocinas proinflamatorias y la apoptosis. *IL-31: Interleucina 31, OSM-β: receptor β de la oncostatina M, JAK: Janus Cinasas, IRS: Sustrato del receptor de insulina, Gab: Proteína de unión asociada a Grb, SPH: Dominio homólogo a Src, Grb: proteína unida al receptor del factor de crecimiento, SOS: "Son of Sevenless", PI3K: fosfoinositol 3-cinasa, STAT: Transductor de la señal y activador de la transcripción, MEK: proteína quinasa cinasa activada por mitógeno, AKT/PKB: Proteína cinasa B/Threonina-proteína cinasa, ERK: Cinasa regulada por señal extracelular.*



y las neuronas, inhibiendo la cascada inflamatoria potenciada por IL-31 (Figura 1). Por su efecto anti-IL-31RA, el nemolizumab disminuye el prurito y otros síntomas y signos de la DA, mediante una actividad inmunomoduladora. En este artículo resumiremos el conocimiento actual del nemolizumab como fármaco utilizado en el tratamiento de la DA, incluidas la farmacocinética, la seguridad y la eficacia.

Metabolismo y farmacocinética del nemolizumab

La ruta metabólica exacta de nemolizumab no ha sido completamente caracterizada todavía. Se presume que nemolizumab es metabolizado por

procesos proteolíticos similares a la degradación de la IgG endógena (Saito T et al, 2017).

Dos ensayos clínicos han estudiado la farmacocinética del nemolizumab y su predecesor, CIM-331. El primero es un estudio controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, interindividual con escalada de dosis, en el cual se midieron las concentraciones en suero, tras la administración de nemolizumab, a lo largo del tiempo en individuos japoneses sanos (parte A), individuos caucásicos sanos (parte B) y pacientes japoneses con DA (parte C). En la parte A del estudio, se administraron dosis de 0,003, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1 y 3 mg/kg o placebo en pacientes japoneses sanos. En las partes B y C del ensayo clínico se utilizaron dosis ascendentes de 0,3, 1 y 3 mg/kg o placebo

en caucásicos y japoneses sanos, así como en pacientes con DA. Los resultados revelaron que las dosis de 0,003 y 0,01 mg/kg estaban por debajo del umbral para su cuantificación (0,1 µg/mL). Después de una sola administración de nemolizumab, la mediana de la concentración sérica alcanzó un máximo 4-10 días después, con una vida media de 12,6-16,5 días. Aumentos dependientes de la dosis en el área bajo la curva (AUC) de concentración-tiempo y en la concentración plasmática máxima observada (Cmax) se confirmaron después de una sola inyección subcutánea de nemolizumab. En general, estos resultados indicaron un perfil farmacocinético lineal para nemolizumab (Nemoto et al, 2016).

En el segundo ensayo se realizó una simulación en régimen de dosis plana. El equipo del estudio evaluó la farmacocinética, las propiedades farmacodinámicas y la optimización de dosis del nemolizumab usando un modelo monocompartimental lineal con absorción de primer orden consistente con los resultados del estudio anterior. Se incluyeron 238 pacientes con DA en el análisis farmacocinético, que recibieron dosis entre 0,1 y 3 mg/kg o placebo, como dosis única una vez cada 4 semanas o 2 mg/kg una vez cada 8 semanas. Varias dosis fueron evaluadas para determinar un régimen de dosis óptimo. A una dosis de 75 mg cada 4 semanas, el AUC simulado correspondía a la dosis rango de 0,5 a 2 mg/kg cada 4 semanas, apoyando su empleo en régimen de dosificación plana con esta dosis (Saito et al, 2017).

Seguridad

El nemolizumab tiene una buena tolerabilidad, predominando como eventos adversos (EA) la exacerbación de la propia dermatitis, las nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior, y el edema periférico.

El primer ensayo clínico para estudiar los efectos de nemolizumab en la DA fue presentado en 2016. En dicho estudio, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, se administró una única dosis del nemolizumab o placebo, de forma subcutánea, a 56 voluntarios sanos en distintas dosis (0,003, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1,0 o 3,0 mg/kg). El objetivo principal fue medir el tipo y número de EA, cuantificando asimismo los EA graves.

En ninguna de las fases del estudio se informaron muertes, EA significativos o EA de leves a mode-

rados que requirieran la interrupción del tratamiento. Los EA más comunes, en orden decreciente, fueron: elevación de la creatina-quinasa (CK), elevación de la alanina-aminotransferasa (ALT) y de la aspartato-transaminasa (AST), faringitis y mialgias. En general, las conclusiones de este estudio revelaron que los EA después de la administración del nemolizumab fueron leves, transitorios y no requirieron seguimiento adicional. Este estudio proporcionó datos iniciales que sugerían que el nemolizumab es tolerable, con un perfil de EA fácilmente manejable (Nemoto et al, 2016).

En un ensayo clínico publicado en 2017, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo durante el transcurso de 12 semanas, se administraron una inyección subcutánea de distintas dosis del nemolizumab (0,1, 0,5 o 2, mg/kg cada 4 semanas o 2 cada 8 semanas) o placebo, a 216 pacientes con DA de moderada a grave. Durante el estudio, un total de 187 personas presentaron al menos 1 EA y 7 presentaron EA graves. Los EA más frecuentes fueron la exacerbación de la propia DA, la nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior, el edema periférico y la elevación de la CK. El tratamiento con el nemolizumab se interrumpió en 15 pacientes mientras que sólo se interrumpió en un paciente con placebo. El motivo más frecuente de interrupción fue el empeoramiento de la DA. En general, los resultados de este estudio revelaron que, entre el nemolizumab y el placebo, el perfil de EA fue similar excepto por la exacerbación de la DA y el edema periférico (Ruzicka T et al, 2017).

Silverberg et al. realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego de fase IIb, durante 24 semanas, comparando la seguridad y la eficacia de la administración del nemolizumab cada 4 semanas con el tratamiento con corticosteroides tópicos en 225 pacientes con DA de moderada a grave. De los pacientes estudiados, un total de 185 presentaron al menos 1 EA. En general, la dosis administrada del nemolizumab en el ensayo (10, 30 y 90 mg) fue bien tolerada y se registraron pocos EA incluidos aquellos graves. Hubo un total de 13 casos de interrupción del tratamiento en el grupo que recibió nemolizumab en comparación con 1 caso de interrupción en el grupo de placebo. Los EA más comunes incluyeron infecciones cutáneas y no cutáneas. Es importante destacar como EA la exacerbación del asma preexistente. Se evidenció un mayor número de casos de asma exacerbada en pacientes que recibieron una dosis más elevada (un total de 38 casos). Todos los casos correspondieron a pacientes con asma preexistente, no se

observó ningún asma “de novo”. Todos los casos de exacerbación del asma se resolvieron con tratamiento *ad hoc* (Silverberg J et al, 2020).

En uno de los últimos estudios publicados se evaluó al nemolizumab en un ensayo clínico de fase III, doble ciego, durante 16 semanas. Un criterio de valoración secundario del estudio fue la evaluación de la seguridad. En resumen, 215 pacientes fueron aleatorizados para recibir 60 mg de nemolizumab (n = 143) o placebo (n = 72) cada 4 semanas. El 71 % de los pacientes tanto en el brazo de nemolizumab como en el de placebo experimentó un EA, la mayoría de los cuales fueron de naturaleza leve o moderada. Los EA más comunes descritos fueron el empeoramiento de la DA, las reacciones locales relacionadas con la inyección y los síntomas musculoesqueléticos, que ocurrieron en tasas del 24 %, 8 % y 5 % en el grupo del nemolizumab, en comparación con el 21%, 3% y 8% en el grupo placebo. Un total de 3 pacientes experimentaron EA graves: un caso de enfermedad de Ménière, un caso de pancreatitis aguda y uno de empeoramiento de DA. Además, 3 pacientes abandonaron tratamiento con nemolizumab debido a EA graves. De todos los EA, solamente el incremento de la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección se atribuyó directamente al tratamiento con nemolizumab (Kabashima et al, 2020).

En conclusión, el nemolizumab fue bien tolerado y tuvo un perfil de seguridad general aceptable (Tabla I). Si bien muchos pacientes experimentaron EA, éstos fueron predominantemente leves o moderados, y disminuyeron con el uso mantenido del tratamiento. Los EA más comunes fueron el empeoramiento de la DA, la nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior, la elevación de la CK y el edema periférico. Hay que reseñar que el empeoramiento de la propia dermatosis es un acontecimiento habitual en este tipo de estudios y, si bien es recogido como un evento adverso, su interpretación más adecuada es la de una eficacia insuficiente a la hora de controlar brotes inflamatorios propios de la evolución natural de la enfermedad. La aparición de EA graves fue rara y muchos no estaban directamente relacionados con el nemolizumab. Un hallazgo que es importante señalar es que el nemolizumab aumentó el riesgo de exacerbación del asma en pacientes con asma preexistente de forma dosis-dependiente, en comparación con el placebo en dos estudios (Kabashima k et al, 2018; Silverberg J et al, 2020). Sin embargo, un metanálisis de la seguridad del nemolizumab en los ensayos clínicos antes men-

cionados reveló que el nemolizumab tuvo un perfil de seguridad aceptable, sin diferencias significativas entre los grupos de nemolizumab y placebo, incluyendo la exacerbación del asma (Liang J et al, 2022).

Eficacia

Numerosos estudios han examinado la eficacia de nemolizumab en pacientes con DA. Los resultados de estos ensayos clínicos se describen en esta sección.

El primer ensayo clínico estudiando el empleo del nemolizumab en DA fue publicado en el año 2016 por Nemoto et al. La tercera parte de dicho estudio examinó la eficacia del anti-IL-31 en pacientes con DA de moderada a grave. Los individuos recibieron 0,3, 1,0 o 3,0 mg/kg con un método de aumento de dosis y los resultados se midieron utilizando la puntuación de la escala analógica visual (EVA) de prurito, la necesidad de uso complementario de corticoides tópicos y la alteración del sueño (valorado mediante el tiempo total de sueño dividido por el tiempo total en la cama). Se permitió a los pacientes usar glucocorticoides tópicos y emolientes a lo largo del curso del estudio. Los resultados de eficacia revelaron que el nemolizumab redujo las puntuaciones EVA para el prurito (disminución del 33% en la escala EVA para prurito en el brazo de nemolizumab respecto al descenso del 9% en el brazo de placebo) en tan sólo 1 semana. Este es un hallazgo relevante, dado que, en estos pacientes, es fundamental no sólo la eficacia en el control de este síntoma, sino la rapidez en alcanzarlo. Una dosis única del nemolizumab redujo la necesidad de la aplicación de corticosteroides tópicos de rescate hasta en un 70 %. Además, el control de la alteración del sueño (tiempo de sueño partido tiempo total en la cama) mejoró notablemente con el uso del nemolizumab, pasando del 60% al inicio al 80 % tras 4 semanas de tratamiento con el nemolizumab (Nemoto et al, 2016).

A raíz de este primer estudio se han publicado a lo largo de estos últimos 5 años los resultados de varios ensayos clínicos en fases II y III, arrojando datos prometedores sobre la eficacia del fármaco en la DA (Ruzicka T et al, 2017, Mihara R et al, 2019, Silverberg et al, 2020, Kabashima K et al, 2018). En ellos, los parámetros de eficacia más empleados son: el índice de área y gravedad del eccema (EASI), la EVA de prurito y el área de superficie corporal (BSA).

Ruzicka et al. estudiaron los efectos del nemolizumab en un ensayo clínico de fase II en pacientes con DA de moderada a grave. En total, 264 pacientes se aleatorizaron para recibir el nemolizumab en dosis de 0,1, 0,5 o 2 mg/kg o placebo cada 4 semanas o el nemolizumab 2 mg/kg cada 8 semanas. A los pacientes se les permitió usar emolientes y glucocorticoides tópicos de rescate durante todo el estudio. El estudio evaluó la puntuación EVA de prurito, el EASI y el BSA. El grupo de tratamiento tuvo puntuaciones en la EVA de prurito reducidas para las tres dosis del nemolizumab administradas respecto al grupo placebo. Las puntuaciones EASI después de 12 semanas de tratamiento con el nemolizumab disminuyeron un 40,9 % con el nemolizumab 2 mg/kg, en comparación con una disminución del 26,6 % con el tratamiento con placebo. Con respecto al EASI, el estudio informó de una disminución porcentual media del 19,4 % para el nemolizumab a 2mg/kg en comparación con un cambio del 15,7 % en el grupo de placebo. En general, este estudio demostró que el tratamiento mensual de la DA con el nemolizumab puede disminuir de manera efectiva el prurito y también brindar beneficios en la gravedad y extensión de la dermatitis (Ruzicka T et al, 2017).

Un estudio de fase II, aleatorizado, doble ciego, de 24 semanas realizado por Silverberg et al evaluó la estrategia de dosificación del nemolizumab y sus efectos en el EASI, la escala de calificación numérica del prurito máximo (PP-NRS) y la evaluación global del investigador (IGA). El nemolizumab se administró en dosis de 10, 30 o 90 mg por vía subcutánea cada 4 semanas, durante 24 semanas en comparación con placebo en pacientes con DA. Todos los grupos de tratamiento también utilizaron glucocorticoides tópicos de potencia baja a media, así como emolientes. El EASI disminuyó en pacientes que recibieron 30 mg del nemolizumab, con resultados significativos a partir de las 8 semanas. Además, las puntuaciones de PP-NRS disminuyeron en pacientes que recibieron 30 mg del nemolizumab en comparación con placebo en las semanas 16 y 24. En general, los hallazgos de este estudio demostraron que el nemolizumab fue efectivo para reducir rápidamente los síntomas de inflamación y prurito, con la dosis de 30 mg proporcionando los mejores resultados (Silverberg J et al, 2020).

Uno de los últimos ensayos clínicos publicados en fase III estudió a 143 pacientes con DA asignados a un brazo de tratamiento con el nemolizumab y a 72 asignados a tratamiento con placebo. Este estudio arrojó los resultados más favorables acerca

de la eficacia del nemolizumab en la DA, con una reducción estadísticamente significativa de los índices EASI, EVA del prurito, BSA, y eficiencia del sueño (valorado mediante escala ISI), respecto al grupo placebo. Todas estas medidas de eficacia se compararon en la semana 16 en los dos grupos de estudio: la reducción de la puntuación EVA para prurito fue de -42,8 % en el grupo de nemolizumab y del -21,4 % en el placebo; la diferencia en la puntuación EASI fue de -45,9 % con nemolizumab y de -33,2 % con placebo; el porcentaje de pacientes con una puntuación DLQI de 4 o menos fue del 40 % en el grupo de nemolizumab y del 22 % en el placebo; por último, el porcentaje de pacientes con una puntuación ISI de 7 o menos fue del 55 % para nemolizumab y del 21 % para placebo (Kabashima et al, 2020).

Un metaanálisis reciente demostró de forma estadísticamente significativa que, en los estudios disponibles, todos los parámetros de eficacia resultaron significativamente mejores en el brazo del nemolizumab comparados con el brazo placebo en el cómputo global (Liang J et al, 2022).

En general, los estudios actuales del nemolizumab en el tratamiento de la DA han proporcionado evidencia de que el nemolizumab es efectivo para reducir el prurito y otros signos y síntomas derivados de la enfermedad. También ha demostrado eficacia para mejorar otros factores como el sueño, la productividad laboral, el deterioro de la actividad y la calidad de vida, y la necesidad de empleo de tratamientos tópicos de rescate. Además, el nemolizumab no sólo fue eficaz, sino que también actuó rápidamente, algo fundamental cuando se abordan casos de DA grave y cuando se compara con otros tratamientos disponibles para la DA. En cuanto a la dosis óptima de nemolizumab, el último estudio de fase III utilizó 60 mg, pudiendo ser representativo de la dosis disponible en el mercado en el futuro (Kabashima et al, 2020). En la Tabla 1 se resumen las características principales de los ensayos clínicos con resultados ya disponibles. Actualmente, hay tres estudios de fase II y tres de fase III en curso que continuarán evaluando la seguridad, eficacia y farmacocinética de nemolizumab para el tratamiento de la DA, y que se espera arrojen resultados en los próximos años (<https://www.clinicaltrials.gov>).

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos con nemolizumab en la DA.

Estudio	Medicación	Diseño	N	Objetivos	Eficacia	Eventos adversos
Nemoto et al, 2016	Nemolizumab	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, interindividual, fase I/IIb.	145	Seguridad y tolerabilidad. Escala EVA prurito. Necesidad de corticoides tópicos. Eficiencia del sueño.	Reducción de EVA para prurito (-24%, -24% y -33% para 0.3, 1 y 3 mg/ kg, respectivamente. Disminución en un 70% del empleo de corticoides tópicos de rescate. Incremento de la eficiencia del sueño de un 60 % a 80%.	No graves, transitorios, no requirieron seguimiento. Efectos adversos: aumento Proteína C-reactiva, nasofaringitis, creatina elevada quinasa, ALT elevada/ AST, exacerbación de la DA.
Ruzicka et al, 2017	Nemolizumab	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase II. 12 semanas	264	Seguridad y tolerabilidad. Escala EVA prurito. EASI BSA	Reducción de EVA para prurito (-43.7%, -59.8% y -63.1% para 0.1, 0.5 y 2 mg/ kg, respectivamente. Reducción del EASI (-23%, -42.3% y -40.9% para 0.1, 0.5 y 2 mg/ kg, respectivamente. Reducción de BSA (-7.5%, -20% y -19.4% para 0.1, 0.5 y 2 mg/ kg, respectivamente	187 pacientes experimentaron al menos 1 efecto adverso. Exacerbación de la DA 15 pacientes interrumpieron tratamiento debido a efectos adversos severos, más comúnmente exacerbación de la DA
Mihara et al, 2019	Nemolizumab	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase II	264	WPAI	Disminución del WPAI.	-
Kabashima et al, 2018	Nemolizumab	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase II 64 semanas	264	Seguridad y tolerabilidad. Escala EVA prurito. EASI SCORAD DLQI Necesidad de corticoides tópicos. Eficiencia del sueño.	Reducción de EVA para prurito, con el mejor resultado para 0.5 mg/kg. Mejoría del EASI en un 75% a las 52 semanas en ¼ de los pacientes. Disminución del DLQI en todos los brazos de tratamiento.	83-89% de los pacientes experimentaron al menos 1 efecto adverso. Los efectos adversos fueron leves y transitorio. Efectos adversos más comunes: nasofaringitis, exacerbación de la DA, infección tracto respiratorio superior edema periférico, elevación creatina quinasa, reacción en el lugar de la inyección. 5 efectos adversos graves debido a exacerbación de la DA.
Silverberg et al, 2020	Nemolizumab	Aleatorizado, doble ciego, fase IIb. 24 semanas	225	Seguridad y tolerabilidad. EASI IGA	Reducción del EASI en un 68 % para 30 mg de tratamiento a las 16 semanas. Mejoría del IGA (36.8% vs 21.5% para 30 mg a las 24 semanas vs placebo)	185 pacientes informaron al menos 1 efecto adverso. Efectos adversos más comunes: infecciones de la piel, infecciones no cutáneas, exacerbación de asma preexistente. 13 pacientes interrumpieron tratamiento por efectos adversos
Kabashima et al, 2020	Nemolizumab	Aleatorizado, doble ciego, fase III. 16 semanas	143	Seguridad y tolerabilidad. Escala EVA prurito. EASI DLQI ISI	Reducción de EVA para prurito en un 42.8 %. Disminución del EASI en un 25.9 %. 40% reportaron 4 o menos puntos en DLQI. 55% reportaron 7 o menos puntos en ISI.	71% de los pacientes experimentaron al menos 1 efecto adverso. Efectos adversos comunes: exacerbación de la DA, reacciones en el lugar de la inyección, musculoesqueléticos. Efectos adversos graves: enfermedad de Meniere, pancreatitis aguda, exacerbación de la DA. 3 pacientes abandonaron tratamiento debido a efectos adversos.

DA: Dermatitis atópica, EVA: Escala visual analógica, WPAI: Cuestionario para el Deterioro de la Actividad y la Productividad Laboral, EASI: Índice de gravedad y área de eccema, SCORAD: Puntuación de gravedad de la dermatitis atópica, DLQI: Índice de calidad de vida en dermatología, IGA: Evaluación global del investigador, ISI: Índice de gravedad del insomnio.

Indicaciones

El nemolizumab es un fármaco todavía en fase de investigación para su uso en la DA y otra dermatosis denominada prurigo nodular (actualmente considerada, en la mayoría de los casos, como una variante fenotípica de la DA) (Ständer HF et al, 2019). Un ensayo clínico de fase II de pacientes adultos que padecían prurigo nodular de moderado a grave reveló una reducción del prurito y la gravedad de las lesiones cutáneas, lo que instó a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) a la designación como terapia innovadora en los EE. UU, en diciembre de 2019, para el tratamiento del prurigo nodular. Actualmente se están realizando ensayos de fase III para esta indicación. El nemolizumab no cuenta todavía con la aprobación de la FDA para su uso en la DA, aunque varios ensayos han indicado resultados prometedores en

el tratamiento de la enfermedad de moderada a grave. Basándose en los resultados de Kabashima et al. (Kabashima et al, 2020), el nemolizumab obtuvo la aprobación por parte del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón (MHLW) el 28 de marzo de 2022 para el tratamiento del prurito asociado con la DA (cuando el tratamiento previo no es plenamente eficaz), convirtiéndose en el primer anticuerpo dirigido contra la IL-31 aprobado en ese país para el tratamiento del prurito asociado con la DA.

Los ensayos clínicos han estudiado a pacientes mayores de 13 años y han demostrado reducciones en el prurito, los trastornos del sueño asociados con el prurito, los signos cutáneos de inflamación, y mejoras en la productividad y la actividad laboral. El nemolizumab se ha estudiado tanto como monoterapia como en combinación con corticosteroi-

des tópicos, inhibidores tópicos de la calcineurina y/o antihistamínicos orales, evidenciando que el nemolizumab puede disminuir la dosis acumulada de corticosteroides tópicos necesaria para el control de la enfermedad. Diversos ensayos clínicos, tanto en población pediátrica como adultos, todavía están en curso (<https://www.clinicaltrials.gov>).

Conclusiones

La eficacia y seguridad del nemolizumab en el tratamiento de la DA en adultos ha sido estudiada en numerosos ensayos clínicos en los últimos 6 años. En todos ellos existe consenso en afirmar que el nemolizumab es un fármaco eficaz a la hora de reducir las puntuaciones de las escalas del prurito (EVA) y los índices de afectación y severidad de la DA (EASI, SCORAD), en mejorar los índices de afectación de la calidad de vida (DLQI) y la eficiencia del sueño (escala ISI o métodos subjetivos mediante entrevista clínica), y en reducir la necesidad de emplear terapia tópica de rescate para controlar la enfermedad, en todos ellos de forma estadísticamente significativa respecto a placebo. Además, se ha demostrado que el efecto terapéutico del nemolizumab se evidencia de forma rápida, especialmente en la reducción del prurito, con diferencias respecto a placebo al cabo de una semana. Por otro lado, el nemolizumab es un fármaco con un buen perfil de EA, siendo la mayoría de ellos leves. Los EA más documentados hasta la fecha son el empeoramiento cutáneo de la propia DA y las infecciones leves del tracto respiratorio superior. Otros EA como el empeoramiento del asma preexistente y las infecciones cutáneas que se han objetivado en algunos ensayos clínicos, no están claramente establecidos, existiendo controversia entre los diferentes estudios, por lo que se requiere una mayor profundización al respecto en el futuro.

Referencias

- Bilsborough J, Leung DY, Maurer M, et al. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:418-25.
- Cevikbas F, Wang X, Akiyama T. et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 133(2): 448-60.e7.
- Dharmage S.C, Lowe A, Matheson MC, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy* 2014, 69: 17-27.
- Dillon S.R, Sprecher C., Hammond A. et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol* 2004, 5: 752-60.
- El Hachem M, Di Mauro G., Rotunno R. et al. Pruritus in pediatric patients with atopic dermatitis: a multidisciplinary approach-summary document from.
- Hermanns H.M. Oncostatin M and interleukin-31: cytokines, receptors, signal transduction and physiology. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015, 26: 545-58.
- Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2019, 96: 2-7.
- Kabashima K, Furue M, Hanifin JM et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol* 2018, 142: 1121-30.
- Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, et al. Trial of nemolizumab and topical agents for atopic dermatitis with pruritus. *N Engl J Med* 2020, 383: 141-50.
- Liang J, Hu F, Dan M, et al. Safety and Efficacy of Nemolizumab for Atopic Dermatitis With Pruritus: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Immunol.* 2022, 13: 1-7.
- Mihara R, Kabashima K, Furue M, et al. Nemolizumab in moderate to severe atopic dermatitis: an exploratory analysis of work productivity and activity impairment in a randomized phase II study. *J Dermatol* 2019, 46: 662-71.
- Nattkemper LA, Tey HL, Valdes-Rodriguez R et al. The genetics of chronic itch: gene expression in the skin of patients with atopic dermatitis and psoriasis with severe itch. *J Invest Dermatol* 2018, 138: 1311-7.
- Nemoto O, Furue M, Nakagawa H et al. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2016, 174: 296-304.
- Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M et al. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2017, 376: 826-35.
- Saito T, Iida S, Terao K, et al. Dosage optimization of nemolizumab using population pharmacokinetic and pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation. *J Clin Pharmacol* 2017, 57: 1564-72.
- Silverberg, J.I., Pinter, A., Pulka, G. et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2020, 145: 173-82.
- Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117: 411-7.
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016, 387: 1109-22.
- Williams HC. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2005, 352: 2314-24.
- Yosipovitch G, Papoiu AD. What causes itch in atopic dermatitis? *Curr Allergy Asthma Rep* 2008, 8: 306-11.
- Ständer HF, Elmariah S, Zeidler C, Spellman M, Ständer S et al. Diagnostic and treatment algorithm for chronic nodular prurigo. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Feb;82:460-468
- <https://www.clinicaltrials.gov> (consultado por última vez el 11/06/2022).

Faricimab, un anticuerpo dual para el tratamiento de la degeneración macular

Jonathan Rojo¹ y Victoria Maneu².

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

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

Introducción

La agencia estadounidense del medicamento (Food and Drug Administration, FDA), aprobó el pasado mes de febrero el uso de faricimab para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular y del edema macular diabético (EMD). Se trata del primer anticuerpo biespecífico para administración intraocular, que se dirige a dos dianas, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, de su acrónimo inglés *vascular endothelial growth factor*) y la angiopoyetina 2 (Ang-2).

La DMAE neovascular y el EMD figuran entre las principales causas de pérdida de visión en el mundo (Romero-Aroca, 2011; Holekamp, 2016; Flaxman et al., 2017). Ambas producen una patología exudativa en la retina, que se caracteriza por la formación de nuevos vasos, que a menudo son muy permeables y frágiles, originando hemorragias, acúmulo de fluido y pérdida de la visión (Bhutto and Luty, 2012; Gupta et al., 2013). El VEGF y la Ang-2 son dos factores clave en el desarrollo de la neovascularización. Por una parte, la unión de VEGF (principalmente la isoforma VEGF-A) a los dominios extracelulares de los receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 en las células endoteliales provoca la activación de la permeabilidad vascular y angiogénesis. Por otra parte, la Ang-1, que en condiciones normales la está unida al receptor Tie-2, inhibiendo los factores de permeabilidad y manteniendo la estabilidad vascular (Korhonen et al., 2016) es desplazada por la Ang-2 en estados patológicos, actuando esta como inhibidor competitivo de la Ang-1, lo que provoca cambios en la permeabilidad vascular, inflamación y rotura de la barrera hematorretiniana (Maisonpierre et al., 1997). Además, la Ang-2 hace que las células endoteliales respondan mejor al VEGF y a otros mediadores proangiogénicos (Benest et al., 2013).

El abordaje principal de la DMAE neovascular y la EMD se ha centrado hasta ahora en la reducción de la neovascularización, mediante anticuerpos o proteínas de fusión dirigidos contra VEGF. Actualmente se encuentran en uso clínico varios fármacos anti-VEGF, ranibizumab (un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra VEGF-A), brolucizumab (un pequeño fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado, también dirigido contra VEGF-A), aflibercept (una proteína de fusión recombinante que se une al VEGF-A, VEGF-B y al factor de crecimiento placentario PlGF) y conbercept (una proteína de fusión recombinante que bloquea VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C y PlGF, la cual está aprobada de momento solo en China), además de bevacizumab (un anticuerpo monoclonal humanizado anti VEGF-A), comercializado en España pero que no tiene indicación para uso intraocular. Aunque ha dado buenos resultados, la terapia anti VEGF tiene algunos puntos débiles, la falta de respuesta, la pérdida de eficacia con el tiempo y las recurrencias que aparecen en algunos pacientes (Sun et al., 2016). Por ello, se intentan desarrollar terapias nuevas o complementarias, dirigidas a más de una diana terapéutica. Uno de esos focos se ha centrado en la doble diana anti-VEGF y anti-Ang-2, buscando conseguir un efecto sinérgico (Ferro Desideri et al., 2022). Los

primeros intentos de atacar ambas dianas se abordaron mediante la coformulación, administrando mediante inyecciones intravítreas nevascumab (inhibidor de Ang-2) y aflibercept. Esta aproximación mostró alguna mejoría anatómica, pero no se consiguió un efecto superior a la monoterapia con aflibercept en pacientes con EMD (Boyer, 2018). Ante el poco éxito de la coformulación, se consideró que el enlace físico que aportan los anticuerpos biespecíficos, dirigidos a dos epítomos, podría aportar una ventaja adicional (Labrijn et al., 2019; Sharma et al., 2020). El anticuerpo faricimab es un heterodímero que une dos dominios de unión a antígenos en una única molécula, con una estructura que evita la asociación de cadenas. Dirigiéndose a los dos factores angiogénicos, por una parte evita la desestabilización del endotelio producida por Ang-2 y, por otra, la formación de nuevos vasos inducida por VEGF (Sharma et al., 2020).

La aprobación de la comercialización de faricimab se basa en cuatro ensayos clínicos de fase III realizados con pacientes con DMAE y EMD. Los estudios TENAYA y LUCERNE evaluaron la eficacia y seguridad a largo plazo (un año) de faricimab, en comparación con aflibercept, para el tratamiento de la DMAE (Heier et al., 2022). Tras la administración de dosis mensuales de faricimab los cuatro primeros meses y la posterior individualización del tratamiento según criterio médico, atendiendo al estado estructural y funcional de la retina, el faricimab indujo ganancias de agudeza visual similares a aflibercept, administrado a intervalos de hasta cuatro meses. Por otra parte, los ensayos YOSEMITE y RHINE evaluaron la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de faricimab en comparación con aflibercept en pacientes con EMD (Wykoff et al., 2022). Tras la administración mensual de las 6 primeras dosis y la continuación con una pauta posológica cada 8 semanas o más, según la individualización del tratamiento, los resultados en cuanto a la capacidad visual tras un año de tratamiento con faricimab fueron comparables a los obtenidos con aflibercept y la mejoría anatómica fue superior. La personalización del tratamiento en estos ensayos demostró que el faricimab puede resultar eficaz administrado cada 16 semanas en un 50% de los pacientes y en un 70% de los pacientes resultaron eficaces dosificaciones cada 12 semanas. Así pues, en ambos casos, la posibilidad de espaciar la pauta posológica supone una ventaja importante frente a los tratamientos actuales, que requieren inyecciones intravítreas cada 4-8 semanas. Los efectos adversos más frecuentes en los ensayos

fueron los habituales de las inyecciones intravítreas, e incluyeron hemorragia conjuntival, moscas volantes vítreas, aumento de la presión intraocular, desgarros del epitelio pigmentario de la retina o dolor ocular. Actualmente se encuentran en marcha nuevos ensayos clínicos de extensión de estos estudios, tanto para el tratamiento de la DMAE (NCT04777201) como del EMD (NCT04432831).

Las terapias basadas en anticuerpos están cada día más presentes en la práctica clínica para el tratamiento de patologías diversas, desde el tratamiento y/o prevención de las crisis migrañosas, pasando por el cáncer o la hemofilia, hasta el tratamiento de la degeneración macular, como es el presente caso. Un número creciente de ensayos clínicos evalúan a estas moléculas como posible opción terapéutica, lo que confirma no sólo el interés por este tipo de abordaje terapéutico sino su efectividad real en el tratamiento de las diferentes patologías. En la degeneración macular, el tratamiento con anticuerpos ha dado un paso más, evolucionando acertadamente hacia una doble diana terapéutica de la molécula junto a una personalización del tratamiento, lo que sin duda está repercutirá en la mejora del tratamiento y de la calidad de vida del paciente. Estamos sin duda ante una auténtica revolución de la terapéutica.

Bibliografía

1. Benest, A. V., Kruse, K., Savant, S., Thomas, M., Laib, A.M., Loos, E.K., et al. (2013). Angiopoietin-2 Is Critical for Cytokine-Induced Vascular Leakage. *PLoS One* 8: e70459.
2. Bhutto, I., and Luty, G. (2012). Understanding age-related macular degeneration (AMD): Relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol. Aspects Med.* 33: 295–317.
3. Boyer, D.S. (2018). Intravitreal nesvacumab+afibercept in diabetic macular edema: The Phase 2 RUBY Trial. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 59: 3620.
4. Ferro Desideri, L., Traverso, C.E., and Nicolò, M. (2022). The emerging role of the Angiopoietin-Tie pathway as therapeutic target for treating retinal diseases. *Expert Opin. Ther. Targets* 26: 145–154.
5. Flaxman, S.R., Bourne, R.R.A., Resnikoff, S., Ackland, P., Braithwaite, T., Cicinelli, M. V, et al. (2017). Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Heal.* 5: e1221–e1234.
6. Gupta, N., Mansoor, S., Sharma, A., Sapkal, A., Sheth, J., Falatoonzadeh, P., et al. (2013). Diabetic Retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol. J.* 7: 4–10.
7. Heier, J.S., Khanani, A.M., Quezada Ruiz, C., Basu, K., Ferrone, P.J., Brittain, C., et al. (2022). Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 399: 729–740.
8. Holekamp, N.M. (2016). Overview of diabetic macular edema. *Am. J. Manag. Care* 22: s284–s291.
9. Korhonen, E.A., Lampinen, A., Giri, H., Anisimov, A., Kim, M., Allen, B., et al. (2016). Tie1 controls angiopoietin function in vascular remodeling and inflammation. *J. Clin. Invest.* 126: 3495–3510.
10. Labrijn, A.F., Janmaat, M.L., Reichert, J.M., and Parren, P.W.H.I. (2019). Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline. *Nat. Rev. Drug Discov.* 18: 585–608.
11. Maisonpierre, P.C., Suri, C., Jones, P.F., Bar-tunkova, S., Wiegand, S.J., Radziejewski, C., et al. (1997). Angiopoietin-2, a Natural Antagonist for Tie2 That Disrupts in vivo Angiogenesis. *Science* (80-.). 277: 55–60.
12. Romero-Aroca, P. (2011). Managing diabetic macular edema: The leading cause of diabetes blindness. *World J. Diabetes* 2: 98.
13. Sharma, A., Kumar, N., Kuppermann, B.D., Bandello, F., and Loewenstein, A. (2020). Faricimab: expanding horizon beyond VEGF. *Eye* 34: 802–804.
14. Sun, X., Yang, S., and Zhao, J. (2016). Resistance to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive review. *Drug Des. Devel. Ther.* 1857.
15. Wykoff, C.C., Abreu, F., Adamis, A.P., Basu, K., Eichenbaum, D.A., Haskova, Z., et al. (2022). Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet* 399: 741–755.

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 junio de 2022)

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 si).
- 4ª Poner el título de cada artículo en letras mayúsculas.
- 5º Autores y filiación. Escribir nombre de cada autor, seguido de su apellido o apellidos, y el centro de trabajo de cada uno, debajo del título de cada colaboración.

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

- Los artículos monográficos sobre un fármaco tratarán todos los aspectos relacionados con el mismo: grupo farmacológico, estructura química, mecanismo de acción, farmacocinética, eficacia (sustentada en ensayos clínicos irreprochables), y efectos adversos e indicaciones.
- Los artículos con referencias al tratamiento de enfermedades concretas, harán énfasis en el tratamiento farmacológico, farmacocinético y pautas terapéuticas. Las referencias a la descripción de la enfermedad y a su diagnóstico deben ser mínimas (una página inicial, a lo sumo); el protagonista debe ser el medicamento y las alusiones a la enfermedad deben ser las mínimas para poder razonar las distintas opciones terapéuticas, y los ensayos clínicos que las sustentan.
- La extensión de los artículos será de 10.000 palabras y no más de 5 figuras o tablas.
- **Portada:** Contendrá el título del trabajo en letras mayúsculas, el nombre de cada autor seguido del o de los apellidos; departamento, servicio y centro en el que se ha realizado.
- **Presentación:** Consistirá en una corta frase de no más de ocho líneas mecanografiadas, distinta del resumen, que resaltará el interés del trabajo e inducirá a su lectura. Se escribirá en hoja aparte.
- **Resumen:** Se iniciará su redacción en hoja aparte y su extensión no será superior a las 200 palabras. Esta página debe ir al principio. El resumen se redactará en español e inglés.
- **Texto:** El texto del trabajo debe iniciarse en hoja aparte y redactarse siguiendo una secuencia lógica en hojas consecutivas. Se organizará con epígrafos y subtítulos que faciliten su lectura.
- **Bibliografía:** Se citará en el texto mediante el primer apellido y año de publicación (en paréntesis); por ejemplo, (Alonso et al., 1961). En la relación bibliográfica, que se ubicará al final del texto principal, las referencias aparecerán, por orden alfabético. Las citas bibliográficas deben seleccionarse escrupulosamente sin que la necesaria limitación (por razones de espacio) merme la calidad y el rigor científico de los trabajos.
- **Las referencias de artículos y revistas seguirán el estilo Vancouver e incluirán:** apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, publicación (con abreviaturas), año, volumen, primera y última página. Ejemplo:

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

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

Sabath, LD, Masten, JM. Análisis de los agentes antimicrobianos. En: Lennett, E. H, Spaulding, EH, Truant J. (ed.): *Manual de Microbiología Clínica*. Salvat, Barcelona, 1981, pp. 437-440.
- **Frases para entresacar:** En otra hoja aparte se reseñarán cinco frases entresacadas del texto, que resalten los aspectos más relevantes del mismo.
- **Iconografía:** Las tablas, figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas, fotografías, etc., deben numerarse con números ordinales, utilizando, tanto en el texto como en su título, la palabra completa "sin abreviaturas" (V.G.: tabla 1, figura 3). Las tablas, en formato Word, llevarán su título (a continuación del número correspondiente) en su parte superior. Las figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas y fotografías portarán su título, a continuación del número correspondiente en su parte inferior. Cada uno de estos materiales iconográficos se remitirá en formato digital (jpeg, tiff, eps), separados del artículo, en un archivo de imagen con una resolución de 300 ppp (puntos por pulgadas).
- **Nota importante:** no pegar las imágenes en un documento de Word, puesto que reduce notablemente su calidad. Enviar siempre en los formatos anteriormente especificados.

Remisión de las colaboraciones

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

Redacción

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

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

Fórmate con nosotros. ¡¡¡Nuestros 25 años de de experiencia y casi un millar de alumnos trabjando 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 UAM
I+D del Medicamento / Drug Discovery

Plazas completas

micom
MÁSTER EN INVESTIGACIÓN Y
COMERCIALIZACIÓN DEL
MEDICAMENTO
(12ª EDICIÓN) TÍTULO PROPIO DE LA UAM
INSTITUTO FUNDACIÓN
TEÓFILO HERNANDO UAM
I+D del Medicamento / Drug Discovery

Plazas completas

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