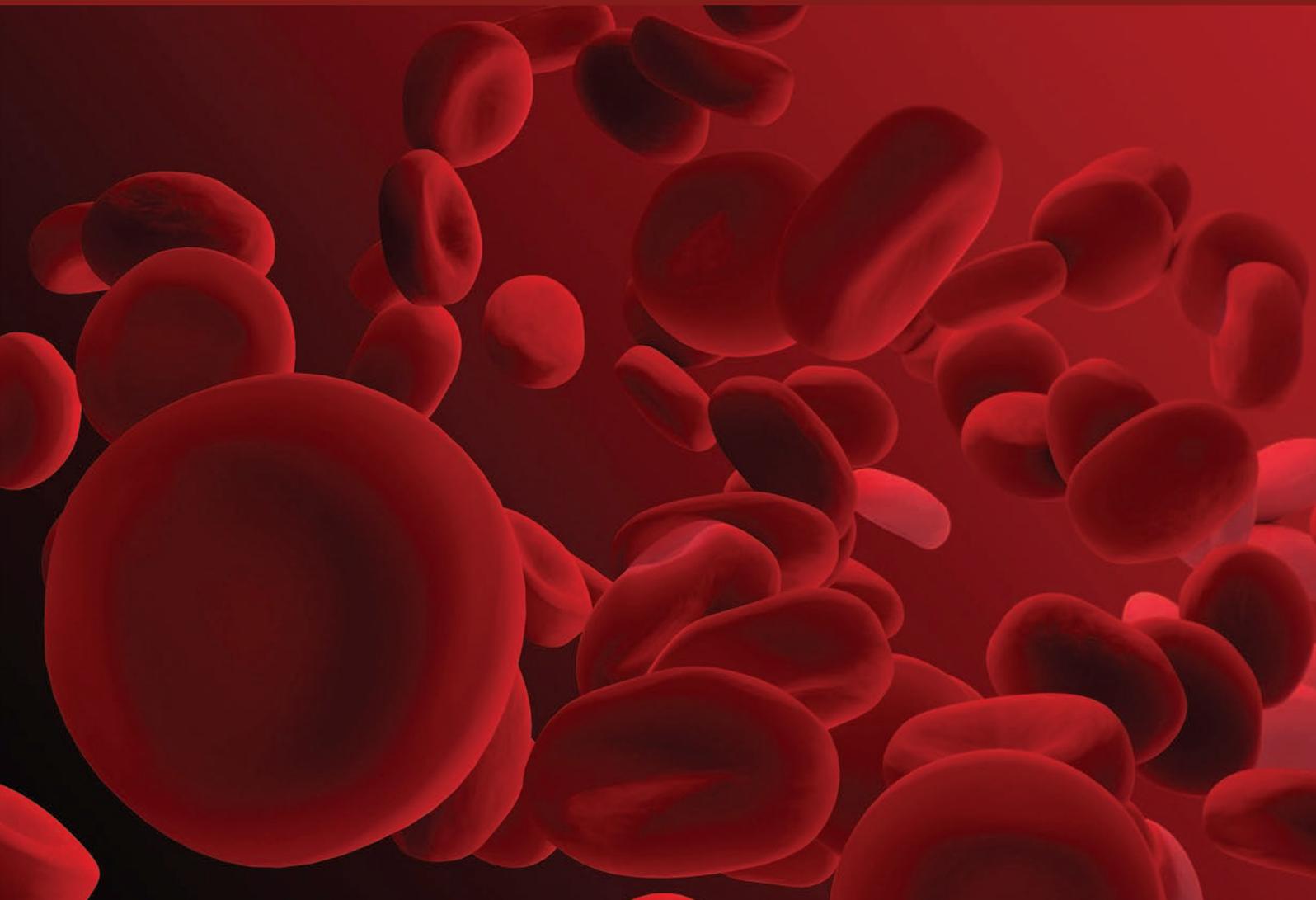


actualidad en
farmacología
y terapéutica

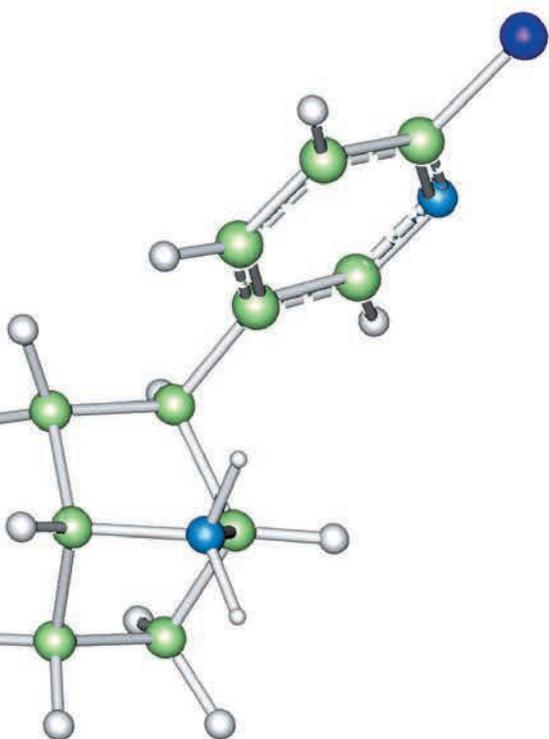
aft

VOL.14 Nº2
REVISTA
TRIMESTRAL

Andrógenos en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo del Angioedema Hereditario. ¿Es el momento de pensar en otras opciones?



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



Trabajamos para mejorar la **calidad de vida**

Nuestras Unidades de Ensayos Clínicos Fases I a IV han realizado más de ciento cincuenta estudios de bioequivalencia y Fases I a VI de nuevos fármacos

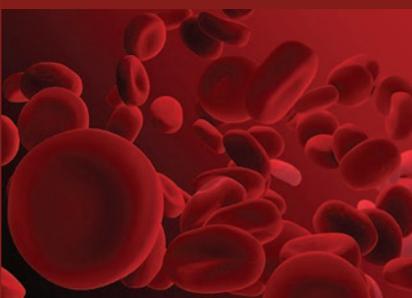
www.ifth.es

Instituto Teófilo Hernando

Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid
Avda. Arzobispo Morcillo, 4
28029 Madrid
Telf./fax: 914 973 120
ith@uam.es

I F TEÓFILO HERNANDO

Andrógenos en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo del Angioedema Hereditario. Es el momento de pensar en otras opciones?



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

actualidad en
farmacología
y terapéutica

DIRECTOR

Antonio García García

REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan

SUBDIRECTORES

Francisco Abad Santos

Manuela García López

CONSEJO DE REDACCIÓN

Jesús Miguel Hernández Guijo

Cristóbal de los Ríos Salgado

Mercedes Villarroya Sánchez

Ricardo Caballero Colado

Juan Antonio Gilabert Santos

Concepción Peiró Vallejo

CONSEJO ASESOR

José Aznar López

Rosario Calvo Dúo

Alfonso Carvajal García-Pando

Julio Cortijo Gimeno

José Pedro de la Cruz Cortés

Jesús Frías Iniesta

Amadeu Gavaldà Monedero

Jesús Honorato Pérez

Francisc Jané Carrencá

EDICIÓN Y PRODUCCIÓN

Infarmex, S.L.

DISEÑO Y MAQUETACIÓN

Infarmex, S.L.

PUBLICIDAD

Arturo García de Diego

Teléfono: 911 923 700

Correo-e.: arturo.garcia@ifth.es

DISTRIBUCIÓN

Estrella García de Diego

Teléfono: 911 923 700

Correo-e.: estrella.garcia@ifth.es

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Medes, 4-6, Local.

Barcelona 08023

Telf./Fax: 93 487 41 15

correo-e: socesar@socesar.com

http://www.socesar.com

Secretaria: Elvira Piera

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Dpto. de Farmacología y Terapéutica

Facultad de Medicina, UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4.

Madrid 28029

Telf./Fax: 91 497 31 21 / 3680

correo-e: ith@uam.es

http://www.ifth.es

Consulte la revista en formato electrónico en: www.socesar.com
www.iqb.es/farmacologia/revista/
www.ifth.es

Junta Directiva de la SEF

Presidenta:

María Jesús Sanz Ferrando

Vicepresidente:

María Isabel Loza García

Secretario:

Ricardo Caballero Collado

Tesorero:

Juan Manuel Duarte Pérez

Vocales:

Concepción Peiró Vallejo

Núria Godessart Marina

Juan José García Vieitez

Josep Eladi Baños Díez

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Consejo de Patronato

Presidente de Honor:

Pedro Sánchez García

Presidente:

Antonio García García

Director:

Arturo García de Diego

Secretario:

Manuela García López

Patronos:

Francisco Abad Santos

José María Arnaiz Poza

Jesús Frías Iniesta

Luis Gandía Juan

María Hernando Avendaño

Paloma Hernando Helguero

Miguel Puerro Vicente

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

(Fundación Española de Farmacología)

Consejo de Patronato

Presidenta:

María Jesús Sanz Ferrando

Vicepresidente:

María Isabel Loza García

Secretario:

Amadeu Gavaldà Monedero

Tesorero:

Juan Manuel Duarte Pérez

Patronos:

Regina Revilla Pedreira

Eva Delpón Mosquera

José Eduardo González Martínez

Josep Vergés Milano

Ricardo Caballero Collado

Catalina Alarcón de la Lastra

Teresa Millán Rusillo

Clara Faura Giner

Regina Múzquiz Vicente-Arche

COMITÉ DE FARMACÓLOGOS

Almudena Albillós Martínez (Madrid), M^a Jesús Ayuso González (Sevilla), José Manuel Baeyens Cabrera (Granada), Juan José Ballesta Payá (Alicante), Julio Benítez Rodríguez (Badajoz), Ricardo Borges Jurado (Tenerife), M^a Isabel Cadavid Torres (Santiago), José M^a Calleja Suárez (Santiago), Ana Cárdenas (Chile), Raimundo Carlos García (Granada), Juan Ramón Castillo Ferrando (Sevilla), Valentín Ceña Callejo (Albacete), Diego M. Cortés Martínez (Valencia), Asunción Cremades Campos (Murcia), Joaquín del Río Zambrana (Pamplona), José Antonio Durán Quintana (Sevilla), Juan Esplugues Requena (Valencia), Juan Vicente Esplugues Mota (Valencia), Clara Faura Giner (Alicante), Jesús Flórez Beledo (Santander), Javier Galiana Martínez (Cádiz), Manuel García Morillas (Granada), Juan Gibert Rahola (Cádiz), Carmen González García (Albacete), José A. González Correa (Málaga) Agustín Hidalgo Balsera (Oviedo), José F. Horga de la Parte (Alicante), José Jiménez Martín (Granada), Joaquín Jordán Bueso (Albacete), Aron Jurkiewicz (Brasil), Baldomero Lara Romero (Córdoba), Jordi Mallol Mirón (Reus), Rafael Martínez Sierra (Córdoba), Juan Antonio Micó Segura (Cádiz), Francisco Javier Miñano Sánchez (Sevilla), Carmen Montiel López (Madrid), Julio Moratinos Areces (Salamanca), Esteban Morcillo Sánchez (Valencia), Alfonso Moreno González (Madrid), Concepción Navarro Moll (Granada), Ángel Pazos Carro (Santander), Antonio Quintana Loyola (Vizcaya), Antonio Rodríguez Artalejo (Madrid), Francisco Sala Merchán (Alicante), Mercedes Salaices Sánchez (Madrid), M^a Adela Sánchez García (Córdoba), Luis Sanromán del Barrio (Salamanca), M^a Isabel Serrano Molina (Sevilla), Juan Tamargo Menéndez (Madrid), Andrés Torres Castillo (Córdoba), Alfonso Velasco Martín (Valladolid), Ieda Verreschi (Brasil), Pedro Zapater Hernández (Alicante).

COMITÉ DE ESPECIALISTAS MÉDICOS

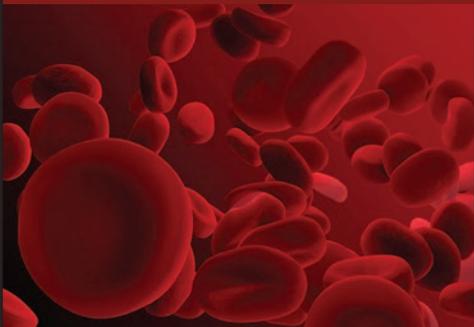
Anestesiología y reanimación: Margarita Puig (Barcelona); Aurelio Gómez Luque (Málaga). Cirugía General: Luis García Sancho (Madrid); José Hernández Martínez (Murcia). Dermatología: Amaro García Díez (Madrid). Digestivo: Agustín Albillós Martínez (Madrid); José M^a Pajares García (Madrid). Endocrinología y Metabolismo: Rafael Carmena Rodríguez (Valencia); Rafele Carraro (Madrid). Geriatria y Gerontología: José Manuel Ribera Casado (Madrid); Leocadio Rodríguez Mañas (Madrid); Antonio Ruíz Torres (Madrid). Hematología: José María Fernández (Madrid), Manuel Fernández (Madrid). Hepatología: Raul Andrade (Málaga); Ricardo Moreno (Madrid). Medicina Interna: José Luis Aranda Arcas (Madrid); Juan Martínez López de Letona (Madrid); Ciril Rozman Borstnar (Barcelona). Microbiología, enfermedades infecciosas y antibiología: Diego Dámaso López (Madrid); Joaquín Gómez (Murcia). Nefrología: Luis Hernando Avendaño (Madrid); Joaquín Ortuño (Madrid). Neumología: Julio Ancochea Bermúdez (Madrid). Neurología: Juan José Zarranz Imitizaldu (Bilbao); Manuel Martínez Lage (Pamplona), Justo García de Yébenes (Madrid), Rafael Blesa (Barcelona). Obstetricia y Ginecología: Juan Troyano Luque (Tenerife); José Antonio Usandizaga Beguiristain (Madrid). Oftalmología: Jorge Alió (Alicante). Oncología: Manuel González Barón (Madrid). Otorrinolaringología: Javier Gavilán Bouza (Madrid); Pediatría: Florencio Balboa de Paz (Madrid); Alfredo Blanco Quirós (Valladolid). Psiquiatría: Jesús Valle Fernández (Madrid). Reumatología: José M^a Alvaro Gracia (Madrid); Gabriel Herrero Beaumont (Madrid). Urología: Eloy Sánchez Blasco (Mérida); Remigio Vela Navarrete (Madrid).

AFT se distribuye a los socios de la SEF, 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

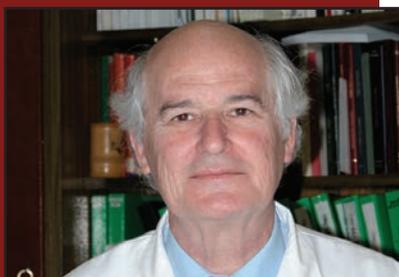
Andrógenos en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo del Angioedema Hereditario. Es el momento de pensar en otras opciones?



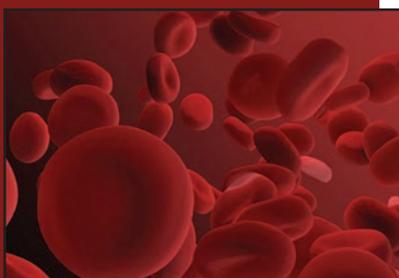
FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDEZ



85



87

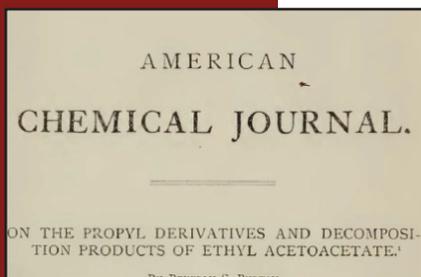


92

Vol 14 Nº2

Índice

- 85 EDITORIAL DE LA PRESIDENTA
AINES y riesgo cardiovascular
- 87 EDITORIAL DEL DIRECTOR
I Jornada sobre los Estudios de Bioequivalencia en España
- 90 CARTAS AL DIRECTOR
Hipereosinofinofilia en relación a dapagliflozina (Forxiga®)
- 92 FARMACOTERAPIA
92. Andrógenos en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo del Angioedema Hereditario. ¿Es el momento de pensar en otras opciones?
105. Revisión bibliográfica sobre el uso profiláctico de citrato de cafeína en comparación con aminofilina y otras metilxantinas para apnea del recién nacido
- 109 NUEVOS MEDICAMENTOS EN ESPAÑA
- 118 FARMACOVIGILANCIA
Notas de la AEMPS
- 127 CASOS FARMACOTERÁPICOS
40. Hipertensión intracraneal benigna por Doxiciclina
43. Síndrome serotoninérgico inducido por interacciones medicamentosas



142

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

156



158

131 ENSAYOS CLÍNICOS COMENTADOS

Estudio PREDIMED: efectos de la dieta mediterránea sobre los factores de riesgo cardiovascular y el cáncer de mama

139 ERRORES DE MEDICACIÓN

142 HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA

Historiofarmacoetimología del ácido valproico

146 EL FÁRMACO Y LA PALABRA

147 FRONTERAS EN TERAPÉUTICA

155 NOTICIAS

156 LA SEF INFORMA

158. Los Jóvenes Investigadores entrevistan: Toni Gabaldón

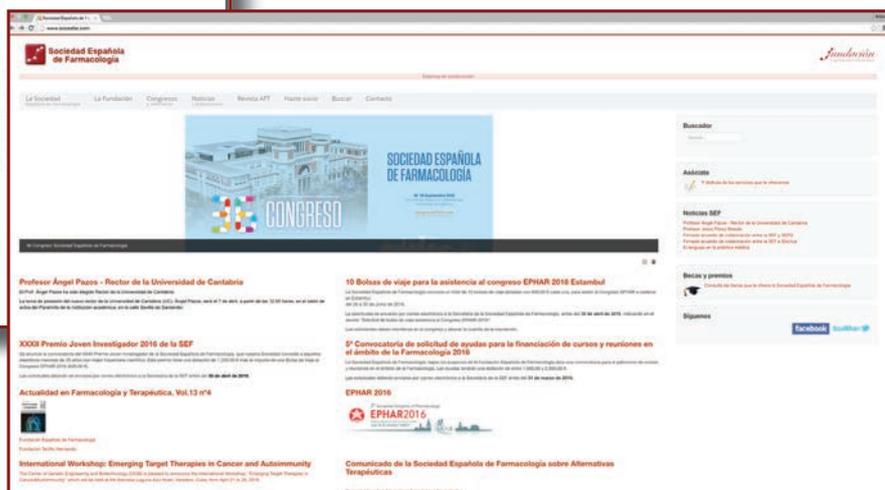
161 NORMAS PARA LOS AUTORES

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





Mª Jesús Sanz
Catedrática del
Departamento
de Farmacología.
Universidad de Valencia.

El diclofenaco es uno de los fármacos más vendidos en el mundo y su consumo va asociado a un aumento del riesgo cardiovascular.

AINES y riesgo Cardiovascular

Queridos amigos, la mayoría de nosotros sabemos que el uso de AINES, excluyendo a la aspirina, es elevadísimo en occidente, en gran medida debido a que la población general los considera muy seguros y a que la mayoría de estos fármacos no requieren prescripción médica. Por ello, ya que se ha escrito una revisión muy reciente a este respecto y además ha participado en su elaboración uno de los más reconocidos miembros de nuestra Sociedad, el Profesor Juan Tamargo, he pensado que algunas de las recomendaciones y datos que indican son de interés para todos nosotros y para aquellos que siguen nuestra revista. Concretamente se ha publicado en abril de este año en el European Heart Journal (Volumen 37:1015-1023).

Así, el consumo indiscriminado de estos fármacos es preocupante, ya que es sabido que está asociado a riesgo de sufrir infarto de miocardio e incluso provocar la muerte en población aparentemente sana. Es más, a pesar de estar en contra de las indicaciones, un 35% de los pacientes con infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca, reciben AINES (no aspirina) al recibir el alta hospitalaria. Entre ellos, el diclofenaco es uno de los fármacos más vendidos en el mundo y se ha comprobado que su consumo va asociado a un aumento del riesgo cardiovascular similar al de los llamados inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX2) agrupados con el nombre de "coxibs". A este respecto, la European Medicines Agency (EMA) ya ha indicado que el consumo de diclofenaco puede tener impacto en salud pública. De hecho, se ha estimado que, por cada 1000 individuos que consuman diclofenaco durante un año, tres de ellos desarrollarán importantes eventos cardiovasculares adversos.

A la hora de diferenciar entre AINES, es importante saber que a nivel analgésico, no hay evidencias que avalen que el diclofenaco es superior a otros fármacos de su grupo, por el contrario, sí puede incrementar, como ya se ha comentado, el riesgo de sufrir accidentes cardiovasculares. Sin embargo, también hay evidencias de que el naproxeno a dosis menores o iguales a 500 mg/día es el AINE con menos riesgo de producir eventos cardiovasculares seguido de ibuprofeno a dosis menores o iguales a 1.200 mg/día, como alternativa. Conviene recordar asimismo que no es buena la asociación ibuprofeno/aspirina, ya que el primero bloquea parcialmente la inhibición irreversible de la COX-1 por el segundo, al interferir en su acetilación.

Como guía práctica para uso clínico, se recomienda, en caso necesario, iniciar la aproximación farmacológica para paliar el dolor musculoesquelético en pacientes con alto riesgo de

El 30% de los nuevos fármacos que entren el mercado serán anticuerpos monoclonales y productos biológicos que irán destinados a cubrir áreas terapéuticas tan relevantes como la oncología o los desórdenes autoinmunes/ alérgicos/inflamatorios.

padecer enfermedad cardiovascular con paracetamol, si se requiere, combinar con opiáceos débiles como codeína o tramadol y ya en caso de que se deba administrar un AINE, naproxeno o ibuprofeno a dosis menores de 500 mg/día para el primero y 1.200 para el segundo.

Por tanto, en la prescripción de AINES, excluyendo a la aspirina, debe tenerse en cuenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares y de hemorragia. De hecho, no debieran administrarse a pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular y menos si ésta ya está establecida. Por último insistir que el diclofenaco debe ser evitado en estos pacientes ya que no presenta superioridad analgésica a otros AINES y aumenta el riesgo cardiovascular.

En otro orden de cosas, comentaros que tanto el Prof. Francisco Ciruela, uno de los presidentes del comité organizador del XXXVII Congreso de la SEF a celebrar el año que viene en Barcelona como yo, tuvimos una interesante reunión con miembros de la Sociedad Británica de Farmacología (BPS). Es muy probable que en breve podamos anunciar la colaboración de ambas Sociedades para llevar a buen término este congreso que será del todo internacional. Además, la Sociedad Chilena de Farmacología también nos ha manifestado su interés en la participación de este congreso. Así que tanto desde la Junta Directiva de

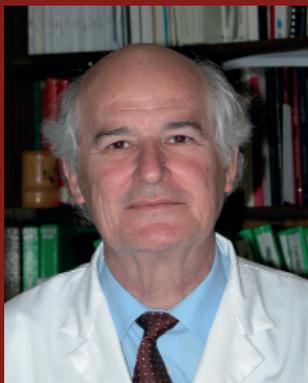
nuestra Sociedad como desde el comité organizador del Congreso se está intentado que ambas sociedades se impliquen en nuestra propuesta.

Finalmente comentaros que en la última Junta Directiva se evaluaron cuidadosamente las solicitudes de las actividades presentadas y se aprobaron prácticamente todas debido a la excelencia de las propuestas y a su interés para los Socios. Es de destacar que a pesar de que no estamos en el mejor momento económico, hemos hecho un gran esfuerzo para mantener el presupuesto de esta partida, lo que ha permitido financiar actividades que clásicamente viene financiando la Sociedad y también actividades que en el pasado no habían solicitado financiación.

En breve, además, asistiremos al 7º Congreso de la EPHAR en Estambul donde la SEF ha financiado el simposio titulado "Targeting inflammation in disease". Esperemos que sea un éxito y cuente con una buena audiencia. Os lo contaré en la próxima editorial.

Un afectuoso saludo,

María Jesús Sanz


Antonio G. García

Catedrático y Farmacólogo Clínico de la Universidad Autónoma de Madrid. Presidente de la Fundación Teófilo Hernando

I Jornada sobre los Estudios de Bioequivalencia en España

Los llamados ensayos clínicos fase I de bioequivalencia tienen por objeto investigar la similitud de ciertos parámetros farmacocinéticos de un medicamento de marca (Coropres®, pongo por caso) y otro genérico que contiene el mismo principio activo (el beta-bloqueante carvedilol) pero con distintos excipientes. Los estudios de bioequivalencia crecieron exponencialmente a partir del 2000, cuando el Ministerio de Sanidad comenzó a fomentar el uso de genéricos. El 45% de la prescripción en Alemania se hace a base de genéricos y en España, actualmente, es la mitad, y crece lentamente.

A esta Jornada asistieron 60 participantes de unidades fase I, AEMPS, CRO, empresas de genéricos y laboratorios de bioanalítica.

El pasado 16 de junio, el Instituto Fundación Teófilo Hernando de I+D el Medicamento (IFTH) organizó en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid la "I Jornada sobre los Estudios de Bioequivalencia en España", que da título a este editorial. Asistieron 60 participantes de los distintos ámbitos de estos estudios por ejemplo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), las empresas farmacéuticas de genéricos, las CRO ("Contract Research Organisations", agencias de investigación por contrato) y las unidades de fase I. Fue, pues, una jornada verdaderamente pluridisciplinar que discurrió con dos mesas redondas, una sobre la visión de las instituciones y la otra sobre la visión de los promotores e investigadores, que se siguieron de amplios debates.

El estudio de bioequivalencia es un riguroso experimento científico. En ese rigor confían las agencias reguladoras de medicamentos al evaluar el registro y autorización de un nuevo medicamento genérico. Hace unos meses se supo que los datos cinéticos de algunos estudios de bioequivalencia realizados en la India habían sido falseados. Hace unas semanas conocí un nuevo caso de manipulación de datos realizada en unidades de ensayos clínicos fase I de la India. Ello no quiere decir que haya que dudar de todos los estudios que se hacen en la India. Pero estos hechos indican que el coste no es todo en un estudio de Bioequivalencia.

En España presumimos de tener una buena investigación clínica. Debe ser así ya que los ensayos clínicos fases II-III encuentran fácil acomodo en hospitales españoles. Sin embargo,

El mercado de genéricos debe duplicarse en España en la próxima década, en este contexto, los investigadores de las unidades de ensayos clínicos fase I de España y las unidades bioanalíticas, deberían colaborar estrechamente para que se hagan en España el máximo posible de estudios de bioequivalencia en la próxima década.

En la India, Jordania, Chequia, Hungría y otros países han surgido nuevas unidades de ensayos clínicos fase I que compiten con las unidades españolas con el solo criterio de “yo más barato y rápido”.

no es este el caso de la treintena de unidades de ensayos clínicos fase I con las que contamos. Entiendo que las compañías farmacéuticas multinacionales encuentren más factible (¿y económico?) hacer sus estudios fase I en sus países de origen. Pero que las compañías españolas de genéricos vayan a la India, a Jordania, a Chequia, a Hungría o incluso a Canadá a hacer sus estudios es un fenómeno difícil de entender y, por ello, se debatió ampliamente. ¿Se trata solamente de ahorrar? ¿De la rapidez en obtener el informe final del estudio para así acelerar la rápida aprobación del nuevo genérico por la AEMPS? ¿De la lenta legislación que retrasa la aprobación de los ensayos clínicos? ¿De la lentitud de la gerencia de los hospitales para firmar el contrato? ¿Del lento trabajo de los Comités de Ética de Investigación con medicamentos, CEIm? Quizás el drenaje de los estudios de bioequivalencia desde España hacia el extranjero se deba a la combinación de todos esos interrogantes.

En la India, Jordania, Chequia, Hungría y otros países del Este de Europa han surgido nuevas unidades de ensayos clínicos fase I que compiten con las unidades españolas con el solo criterio de “yo más barato y rápido”. Creo que las empresas de genéricos españolas, y las multinacionales con interés en estos medicamentos, pueden encontrar en España una garantía de calidad que obedece a los criterios científicos que de-

ben imperar en el diseño y ejecución de un estudio de bioequivalencia: la ciencia tiene como fundamento la verdad, el rigor y la honestidad. A ello hay que añadir el valor que tiene la cercanía del farmacólogo clínico para las cuestiones de asesoramiento farmacocinético y las posibles innovaciones galénicas con los genéricos.

Me consta que muchas de la treintena de unidades fase I españolas tiene actualmente un bajo grado de actividad en lo que concierne a los estudios fase I. Sirven, eso sí, para apoyar los estudios fases II-III, fundamentalmente en el área oncológica. Sin embargo, no es este el caso de la Unidad de Ensayos Clínicos fase I del Hospital Universitario de La Princesa, que creamos el doctor Francisco Abad y yo cuando en 1995, aterrizamos allí para dar vida a un nuevo Servicio, el de Farmacología Clínica. Como muestra bien vale un botón. Solo en 2015 nuestra unidad realizó una veintena de estudios de bioequivalencia, gracias al esfuerzo del equipo humano coordinado por la doctora Dolores Ochoa y Manuel Román. Hay semanas en que se desarrollan dos estudios en paralelo. Esta tendencia ha ido en aumento durante los últimos años, lo que choca con el descenso paulatino del número de estudios de bioequivalencia que se hacen en otras unidades fase I españolas.

¿Que dónde está el secreto? Solo en el exquisito rigor en la aplicación de los principios del método científico. A ello habría que añadir otros aspectos secundarios pero de interés para las empresas promotoras, como el cumplimiento de los plazos, la rápida evaluación del protocolo por el CEIm y la AEMPS, la rápida firma de los contratos y los equilibrados presupuestos. Pero hay otro factor no desdeñable, la cercanía de nuestros farmacólogos clínicos a los promotores, que les asesoran en los temas de diseño del estudio, informe final o consultas con la AEMPS.

Conozco dos unidades fase I que disponen de 60-80 camas y laboratorios de analítica con infraestructura HPLC- masas excepcionales; una se encuentra en Canadá y la otra en los EEUU. Obviamente, es difícil competir con unidades así. Por eso, estamos creando un consorcio entre varias unidades y algún laboratorio de analítica. Este proyecto podría contribuir a aumentar la eficacia y la competitividad para siquiera mitigar la caída del número de estudios de bioequivalencia que se hacen en España.

Las conclusiones emanadas de la I Jornada de Estudios de Bioequivalencia en España están relacionadas con esta estrategia y podrían resumirse así:

1. *Tomando como referencia el corto plazo de 7 días para que la agencia reguladora apruebe un estudio Canadiense de bioequivalencia con un fármaco conocido, en España se han acertado los tiempos de evaluación pero no llegan a esos 7 días. ¿Pueden acortarse los tiempos de evaluación por el CEIm y la AEMPS, que ahora se hacen en paralelo? ¿Puede evaluarse en paralelo, y no secuencialmente, el IMPD?. Parece que esta evaluación se está haciendo en paralelo en la actualidad.*
2. *Costes. Hay gran presión de los promotores para abaratar costes. ¿Hay margen*

para reducir los costes de un estudio de bioequivalencia en España, tanto en la parte clínica como en la bioanalítica? ¿Podemos reducirlos sin menoscabar la calidad de los estudios?

3. *Gestión de los contratos: ¿Hay margen para acortar el tiempo que se tarda en firmarlos?*
4. *Atomización de Unidades de Fase 1, con pocas camas (6-24) y dispersa por toda España. Las Unidades de Canadá, EEUU y Gran Bretaña tienen 50 y 100 camas, con laboratorios de bioanálisis anexos y análisis de farmacocinética. Este paquete integral de los estudios, con la firma de un solo contrato y precios competitivos explica, probablemente, que los promotores de empresas de genéricos que operan en España acudan a estas "Unidades Integrales de Fase I" de países extranjeros, incluyendo no solo los mencionados antes sino también los países emergentes (India, Jordania...)*
5. *Intentar crear algún tipo de consorcio para ofertar un paquete que incluya el estudio de bioequivalencia completo.*
6. *Estudios piloto. Hay que acortar plazos pues es preciso tomar decisiones rápidas sobre si se pasa del piloto al estudio completo.*
7. *Gran polémica sobre el tema de las posibles inspecciones de las empresas de bioanalítica, de cada estudio, que complicaría sobremedida el funcionamiento de los mismos.*

Hubo unanimidad en celebrar la II Jornada en junio de 2017, que catalizará y organizará nuestro IFTH en colaboración con algunos de los asistentes a la primera.

Hubo unanimidad en dar continuidad a esta Jornada en años venideros.

Hipereosinofinofilia en relación a dapagliflozina (Forxiga®)

M^a Ángeles Villena-Ruiz,
Daniel Urdiales-Castillo,
Esther Luna Chaves-
Rodríguez, Isabel M^a Rios
Holgado, Javier Moreno-
Izarra

Servicio de Medicina
Interna
Hospital Quirón Campo
de Gibraltar
mavillena.ruiz@hotmail.com

El desarrollo de hipereosinofilia en relación a la toma de dapagliflozina (Forxiga®) no está descrita

Introducción

Varón de 62 años con Diabetes Mellitus tipo 2 diagnosticada hacía un año (retinopatía diabética no proliferativa moderada), hipertensión arterial, dislipemia tipo hipercolesterolemia y arteriopatía periférica grado IIA de miembro inferior izquierdo por obliteración de femoral profunda.

El paciente recibía tratamiento con metformina/sitagliptina (1000 mg/50 mg) a dos comprimidos diarios, AAS 100 mg, atorvastatina 20 mg, telmisartán/hidroclorotiazida 40/12,5 mg y lansoprazol 30 mg.

A los 4 meses de inicio del tratamiento para diabetes presenta una HbA1C 9,2%, por lo que se decide añadir a la terapia dapagliflozina (Forxiga®) 10 mg al día para optimizar objetivo. A los 3 meses presentaba una glucemia basal 115 mg/dl y HbA1C 6,5% por lo que se mantiene el tratamiento.

En la siguiente revisión 4 meses después, el paciente continúa con buen control metabólico, HbA1C 6,1%, y así como pérdida de unos 3 kg de peso desde inicio de dapagliflozina (Forxiga®). Sin embargo en hemograma se objetiva lo siguiente: 16500 leucocitos (26%E= 4400 eosinófilos), Hb 15 gr/dl, 365000 plaquetas. El paciente se encuentra completamente asintomático, tampoco presenta antecedentes epidemiológicos que puedan justificar la hipereosinofilia. Por dicho motivo se repite hemogra-

ma: hemograma 17000 leucocitos (37%= 6400 eosinófilos), Hb 14,6 gr/dl, 302000 plaquetas. Ante esta situación, y dado que el único cambio reciente fue la introducción de la dapagliflozina (Forxiga®) se decide suspender la misma, y se solicita RX tórax (normal) y parásitos en heces que fue normal. Dos semanas después de la suspensión de la dapagliflozina (Forxiga®) se repite el hemograma con ausencia de eosinofilia e IgE 1,68 (normal).

La dapagliflozina (Forxiga®) es un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) altamente selectivo responsable de la mayor parte de la reabsorción de la glucosa en los túbulos proximales renales. Esto genera una mayor excreción de glucosa en la orina dependiente de la concentración de glucosa en sangre¹, lo cual reduce el riesgo de hipoglucemia. Se ha asociado a una reducción de la hiperglucemia en pacientes diabéticos tipo 2 tanto en ayunas como posprandial². Tiene una semivida de 12,9 horas³. La concentración máxima plasmática se alcanza a las 2 horas de la administración⁴. Se une aproximadamente en un 91% a proteínas plasmáticas³. Se metaboliza principalmente por un miembro de la familia de enzimas uridina 5'-difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT) (UGT1A9) por glucuronidación³. El principal metabolito inactivo detectado en la orina es un 3-O-glucurónido inactivo³⁻⁴. El 75% se excretó vía urinaria y 21% a

La hipereosinofilia en este paciente no se acompañó de ningún síntoma sugerente de reacción alérgica

través de las heces³. La dosis inicial es de 5 mg una vez al día, y se puede incrementar a 10 mg al día.

Dentro de los efectos adversos muy frecuentes se encuentra la hipoglucemia ($\geq 2\%$) aunque dependía del tratamiento de base, principalmente en combinación con sulfonilureas o insulina (alcanzando 40%). Debido a la diuresis osmótica que produce hasta en 1% se producía hipovolemia (hipotensión, deshidratación, hipovolemia). Las infecciones del tracto urinario (ITUs) fueron más frecuentes en el tratamiento con Forxiga® 10 mg, frente a placebo, y mayores en mujeres que en hombres⁵. Las infecciones genitales, vulvovaginitis y balanitis también eran más frecuentes, hasta 4,8% respecto 0,9% de placebo. Se han descrito otras reacciones adversas: pequeños aumentos de hormona pa-

ratiroidea (PTH), náuseas, estreñimiento, dislipemia, aumento creatinina y urea en sangre. En cuanto a alteraciones hematológicas se detectó aumento del hematocrito ($>55\%$) en 1% de los casos. Respecto a reacciones de hipersensibilidad (angioedema, urticaria, hipersensibilidad) tiene una frecuencia no definida⁶. Recientemente se ha notificado el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina⁷.

El desarrollo de hipereosinofilia en relación a la toma de dapagliflozina (Forxiga®) no está descrita. No obstante hay que mencionar que la hipereosinofilia en este paciente no se acompañó de ningún síntoma sugerente de reacción alérgica.

REFERENCIAS

- Kornhauser D, Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(5):513-9
- Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of Dapagliflozin, a sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, on hemoglobin A1C, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care.* 2012;35(7):1473-8
- Obermeier M, Yao M, Khanna A, Koplowitz B, Zhu M, Li W, et al. In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(3):405-14
- Komroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(5):520-6
- Ficha técnica de Forxiga®. Disponible en la página web <http://emea.europa.eu>
- Dapagliflozin: Drug information. www.uptodate.com ©2015 UpToDate®
- Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. 12 junio 2015. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. www.aemps.gob.es

Andrógenos en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo del Angioedema Hereditario. ¿Es el momento de pensar en otras opciones?

Jesús Frías Iniesta

Servicio de Farmacología
Clínica. Hospital
Universitario La Paz.
Departamento de
Farmacología y Terapéutica.
Universidad Autónoma de
Madrid.

El AEH es un trastorno genético raro

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad transmitida con un patrón autosómico dominante, caracterizada por la presencia de angioedema recurrente y ocasionada por un defecto de la enzima conocida como inhibidor de C1. El principal mediador involucrado en el desarrollo del angioedema es la bradicinina.

La enfermedad es debilitante y los pacientes con ataques frecuentes ven gravemente afectada su calidad de vida

Es poco frecuente y su característica fundamental es la aparición de episodios recurrentes de hinchazón localizada subcutánea o submucosa, que cursa con ataques de dolor abdominal y, raramente, ataques potencialmente mortales de edema laríngeo (1,2). Los ataques afectan principalmente a la piel y tejido subcutáneo de las extremidades y la cara, a las vías aéreas superiores, al aparato digestivo y a los órganos genitales. Aunque muchas veces los ataques afectan a una sola localización cada vez, la mitad de los pacientes experimenta las tres manifestaciones de la enfermedad en el curso de la vida (3).

Los ataques suelen ser autolimitados y seguir un curso en el que el edema va a más durante 24 a 36 horas para seguidamente disminuir lentamente durante las siguientes 48 a 72 horas (4). La gravedad y la frecuencia son también variables, entre un episodio a la semana y dos o tres al año. Un porcentaje pequeño de pacientes permanece asintomáti-

co, si bien no hay ningún marcador para saber cuál va a ser la evolución de cada uno de los pacientes (5). En la mayoría de los pacientes la enfermedad se presenta en la infancia o adolescencia y suele empeorar en la pubertad.

Los pacientes con AEH tienen una mutación en el gen que codifica el inhibidor de la estearasa C1 (C1-INH) responsable de la inhibición del sistema kinina-callicreína. Esta alteración conlleva una incapacidad para metabolizar la bradicinina que da como resultado una activación incontrolada de la vía de las cininas con efectos vasodilatadores, aumento en la permeabilidad vascular y edemas que se manifiestan mediante ataques de hinchazón típicos (5, 6, 7, 8).

El C1 Inhibidor es una glucoproteína de cadena única, perteneciente al grupo de las serpinas, se produce principalmente en los hepatocitos, monocitos, fibroblastos, células endoteliales y en los microgliocitos. Es la principal proteí-

na de control que regula las vías clásica y de la lectina en la activación del complemento.

El inhibidor de C1 bloquea la ruta clásica del sistema del complemento (C1) al inactivar dos de las subunidades enzimáticas activas C1r y C1s, así como a las proteasas serinas asociadas a la lectina de unión a la manosa en la ruta de la lectina. El sustrato principal de la enzima C1 activada es la C4; la C1 sin inhibir da lugar a una disminución de los niveles de C4. La C1 es el inhibidor más importante de la activación de la coagulación por contacto y regula el sistema de contacto y la vía de coagulación intrínseca al inactivar la calicreína plasmática y el factor XIIa. Dado que estas vías forman parte de las cascadas de amplificación enzimática, sin el inhibidor de C1, la activación espontánea o inducida por un desencadenante de estas vías puede dar lugar a la activación incontrolada y al edema (9).

El AEH es un trastorno genético raro, que se estima en una prevalencia entre 1:10,000 y 1:50,000 habitantes (10, 11). Los pacientes con AEH con déficit de C1 Inhibidor tienen una mutación en el gen que codifica el inhibidor de la estearasa C1 (C1-INH), localizado en el cromosoma 11, del que se han descrito más de 200 mutaciones (12). La enfermedad se hereda con un patrón autosómico dominante.

Se han descrito tres tipos de la enfermedad; el primero atribuido a una disminución en la cantidad de la enzima (AEH-C1-INH tipo I), el segundo por un defecto en la función de la misma (AEH-C1-INH tipo II) y el tercero, descrito en el año 2000, en el que el defecto se localiza a nivel del gen del Factor XII de la coagulación y en donde el C1 Inhibidor es normal (AEH-nC1-INH) (12, 13, 14, 15,16). En el AEH de tipo I, que es el más frecuente, un 80-85% de los pacientes, se produce un deterioro de la síntesis y un elevado recambio de una molécula de C1-INH normal, lo que provoca una reducción de la disponibilidad de niveles de

C1-INH funcionalmente activa hasta un 5 % a 30% de la actividad normal (13). En el AEH de tipo II, un 15-20% de los pacientes, se sintetizan niveles normales de una molécula de C1-INH funcionalmente deteriorada, estando la forma normal de C1-INH en circulación considerablemente reducida. El AEH de tipo III es raro y no está asociado con deficiencias de C1-INH (15, 16).

En uno de cada cuatro pacientes la mutación es espontánea sin que haya historia familiar de enfermedad (5). La afectación es similar entre hombres y mujeres y no se conocen diferencias en la prevalencia entre grupos étnicos.

La enfermedad es debilitante y los pacientes con ataques frecuentes ven gravemente afectada su calidad de vida, su productividad y el desempeño escolar, laboral, social y económico. Los pacientes poco respondedores con ataques frecuentes pueden perder hasta 150 días de trabajo al año (17, 18, 19, 20).

El pronóstico es variable, y una vez que los ataques han empezado suelen continuar durante toda la vida de los pacientes, aunque el tratamiento farmacológico puede reducir la frecuencia de manera relevante (21). Antes de la introducción de las terapias actuales, hasta un tercio de los pacientes podía fallecer por edema laríngeo y aspiración (21).

Bases para el tratamiento.

El tratamiento de AEH puede basarse en diversas estrategias. La primera sería la reposición de la proteína plasmática funcional ausente mediante la administración intravenosa de derivados plasmáticos de C1 inhibidor, la administración de C1 Inhibidor humano recombinante, o de plasma congelado fresco. En este mismo sentido se pueden utilizar andrógenos atenuados que aumentarían la síntesis hepática del C1 Inhibidor. Una tercera opción sería la utilización de agentes antifibrinolíticos que ayudarían en el ahorro del C1 inhibidor existente (5, 22, 23). Por último también podemos utilizar agentes capaces de modificar la respuesta exa-

El AEH-tipo I y tipo II no responden a la medicación convencional con adrenalina, antihistamínicos y/o corticoides, y para el tratamiento del AEH tipo III no existe ningún tratamiento comercializado

gerada a la bradicinina, como pueden ser los antagonistas del receptor de bradicinina (acetato de icatibant) (24), o los inhibidores de la calicreína (ecalantida) (25).

En general, el tratamiento se puede plantear en tres situaciones diferentes (8, 26, 27):

1-Tratamiento del episodio agudo: en donde se han demostrado eficaces en ensayos clínicos los derivados plasmáticos de C1 Inhibidor, y el acetato de icatibant, aprobados en España, el C1 inhibidor recombinante, y la ecalantida, no aprobados en España.

2. Profilaxis a corto plazo: se refiere a la práctica de tratar a los pacientes para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad asociada durante un período de tiempo en el que puede haber un mayor riesgo de tener un ataque de angioedema, como sucede ante procedimientos médicos o quirúrgicos como pueden ser extracciones dentales, endoscopias o intubación endotraqueal. La capacidad para prever estos episodios es incierta., y puede que incluso procedimientos menores pueden precipitar angioedema. Los ataques pueden ocurrir en cualquier lugar desde horas hasta varios días después de un procedimiento. Se puede administrar concentrado plasmático del inhibidor de la C1 esterasa (pdhC1-INH) en las horas previas al procedimiento o andrógenos atenuados, comenzando en los 2-3 días previos y alternativamente antifibrinolíticos como el ácido tranexámico.

3. Profilaxis a largo plazo o tratamiento de mantenimiento: se refiere a la utilización de un tratamiento regular para prevenir los ataques de AEH cuando el tratamiento a demanda no provee suficiente control de la enfermedad. El tratamiento profiláctico puede ser considerado para pacientes con episodios recurrentes de angioedema y su finalidad es disminuir el número, la duración o gravedad de los ataques. Se utilizan andrógenos atenuados (danazol, estanozolol), antifibrinolíti-

cos (ácido-aminocaproico, ácido tranexámico) o concentrado plasmático del inhibidor de la C1 esterasa (pdhC1INH).

El AEH-tipo I y tipo II no responden a la medicación convencional con adrenalina, antihistamínicos y/o corticoides, y para el tratamiento del AEH tipo III no existe ningún tratamiento comercializado, aunque se han utilizado fuera de indicación los distintos tratamientos disponibles para el AEH-C1-INH (28).

En los últimos 10-15 años ha habido un gran avance en la realización de estudios controlados con nuevos fármacos, fundamentalmente en adultos, de tal forma que el manejo terapéutico está cambiando. Uno de los cambios posibles es la aplicación de algunos de los fármacos disponibles para el tratamiento agudo en estrategias profilácticas que podríamos llamar "a demanda" en el ánimo de disminuir la frecuencia y gravedad de los ataques cuando el paciente esté ante una situación de estrés que pueda desencadenar un ataque, o incluso en aquellas situaciones en las que la frecuencia o gravedad de los ataques así lo demanden.

Tratamiento profiláctico a largo plazo.

El tratamiento profiláctico a largo plazo se administra en la idea de disminuir la frecuencia y la gravedad de los ataques de AEH, y por tanto se plantea en aquellos pacientes que tienen ataque más graves o más frecuentes. Los episodios que afectan a la piel pueden ser desfigurantes y comprometer no solo la salud sino también el normal desarrollo de las habilidades sociales, los ataques abdominales se asocian con frecuencia con dolores cólicos que pueden ser intensos y que se pueden asociar con hipotensión y pérdida de conciencia, y los episodios con afectación laríngea siguen siendo peligrosos y pueden comprometer la vida. Según muchos autores estos episodios son graves y es necesario disminuir el riesgo de un ataque de estas características (5,10, 29, 30).

La decisión de iniciar el tratamiento profiláctico a largo plazo debe ser individualizada y siempre apoyada en múltiples parámetros

Tabla 1. tratamientos disponibles para el angioedema hereditario

Farmaco / Medicamento	Mecanismo acción /Indicación	Aprobado en España Forma de administración
PdhC1-INH concentrado (Berinert®)	Reposición de la proteína funcional ausente. Tratamiento agudo, Profilaxis a corto plazo. Se ha probado en estrategias a demanda para el tratamiento domiciliario de ataques agudos	Autorizado uso hospitalario. Angioedema hereditario de tipo I y II (AEH). Adultos y población pediátrica Tratamiento y prevención preoperatoria de episodios agudos
Concentrado de C1-INH humano nanofiltrado (Cinryze®)	Reposición de la proteína funcional ausente. Tratamiento agudo, profilaxis a corto plazo y profilaxis a largo plazo Se ha probado en estrategias a demanda para el tratamiento domiciliario de ataques agudos y en profilaxis a largo plazo	Tratamiento y prevención preoperatoria de las crisis de angioedema recurrentes y graves en adultos y adolescentes con (AEH) que presentan intolerancia a los tratamientos preventivos orales, o que no están adecuadamente protegidos por dichos tratamientos, o pacientes que no son adecuadamente controlados con el tratamiento agudo repetido.
C1-INH Recombinante humano (Ruconest®)	Reposición de la proteína funcional ausente. Tratamiento agudo	Autorizado uso hospitalario. Adultos. Tratamiento agudo AEH por déficit de C1-INH
Plasma congelado fresco	Reposición de la proteína funcional ausente. Tratamiento agudo	
Icatibant (Firazyr®)	Antagonista de los receptores B2 de bradicinina Tratamiento agudo. Se ha probado en estrategias a demanda para el tratamiento domiciliario de ataques agudos	Tratamiento sintomático de crisis agudas de AEH en adultos (con deficiencia del C1-INH)
Ecalantida (Kalbitor®)	Inhibidor de la caliceína Tratamiento agudo	Disponible en EEUU, no autorizado en Europa
Antifibrinolíticos Acido Tranexámico Acido alfa aminocaproico	Profilaxis a largo plazo	oral
Andrógenos atenuados Danazol Estanazolol	Profilaxis a largo plazo	oral

Es difícil determinar cuándo y en qué pacientes hay que iniciar profilaxis a largo plazo y las recomendaciones pueden variar ampliamente de un medio a otro, ya que pueden considerar un gran número de variables. Las más recientes recomendaciones de expertos internacionales sugieren que la decisión de iniciar el tratamiento profiláctico a largo plazo debe ser individualizada y siempre apoyada en múltiples parámetros, tales como la frecuencia de ataques, las pre-

ferencias del paciente, la facilidad para acceder a cuidados de urgencia, las comorbilidades, etc. (27,30). En todo caso, teniendo en cuenta que el objetivo de la profilaxis es permitir desarrollar a cada paciente su vida con las mínimas alteraciones y limitaciones posibles, serían candidatos a profilaxis los pacientes con más de una ataque al mes, con rápida progresión, con antecedentes de afectación faríngea, con más de tres visitas al año a urgencias hospitalarias, con más

de 10 días de inasistencia al trabajo o al colegio o con dificultades para recibir un buen cuidado médico, según diversas recomendaciones (5, 10, 29, 30).

Otros consensos añaden como motivos para recibir profilaxis, más de un episodio de dolor abdominal grave al año, edema periférico o genital frecuente, necesidad de inyección de C1-INH más de una vez al año (5), más de 5 días de pérdida de trabajo al mes (29), ansiedad importante o dependencia de la medicación (30), o más de un episodio grave al mes y falta de la adecuada o inaccesibilidad de la terapia para el ataque agudo (10). Aunque, como ya se ha dicho, las últimas guías y consensos internacionales abogan por la individualización del tratamiento.

En todo caso antes de iniciar un tratamiento profiláctico a largo plazo parece necesario tomar una serie de medidas generales que incluyen información y educación acerca de la enfermedad, identificación de los posibles factores desencadenantes, planificación de la actitud ante posibles ataques agudos (2, 10, 26, 27), y cuando sea posible en aquellos medios donde esté disponible, acceso a las medicaciones para estrategias a demanda capaces de reducir el tiempo en que los pacientes están sintomáticos y por tanto disminuir la carga de la enfermedad (28). Una vez que se han tenido en cuenta todos estos aspectos, los pacientes que sigan sin experimentar un alivio suficiente deben considerarse para tratamiento profiláctico a largo plazo.

Las recomendaciones señalan varias estrategias y medicamentos disponibles para el tratamiento profiláctico a largo plazo, aunque la práctica clínica puede diferir en diferentes países o áreas del mundo, en todo caso las tres opciones más frecuentes en España son (10,11):

- Concentrados plasmáticos de C1-INH infundido en vena de forma regular. La mayoría de los pacientes los tolera muy bien, aunque las infusiones repetidas pueden ser incómodas, pueden requerir de canalizaciones venosas con el riesgo

de infección que ello conlleva, además de ser sustancialmente más caras que las estrategias basadas en antifibrinolíticos o andrógenos.

- Los antifibrinolíticos como el ácido tranexámico o el ácido alfa aminocaproico, Son menos eficaces que los concentrados plasmáticos de C1-INH y que los andrógenos, y hay pacientes que los toleran mal. su papel en la actual profilaxis a largo plazo se justificaría en algunos grupos de pacientes debido a la falta de eficacia y a los potenciales efectos secundarios de los andrógenos. Aunque no se han estudiado específicamente en pacientes pediátricos, se consideran adecuados en niños y mujeres en riesgo de embarazo dada la preocupación por los efectos adversos de los andrógenos atenuados en estos grupos de población. (2)

Andrógenos atenuados: la terapia con andrógenos a largo plazo suele ser efectiva pero se acompaña frecuentemente de efectos adversos importantes. (31). Entre los tratamientos farmacológicos los andrógenos atenuados son los fármacos que presentan un peor perfil de seguridad. Sin embargo su coste es claramente menor que los tratamientos más modernos y puede ser usado con menores problemas en varones después de la pubertad. Los andrógenos atenuados han sido durante muchos años el tratamiento inicial para la profilaxis a largo plazo de los ataques de AEH en España, si bien las últimas recomendaciones de expertos internacionales consideran que no es necesario ensayar otras terapias antes de usar profilaxis con concentrado plasmático de C1 Inhibidor (32).

Andrógenos atenuados en el tratamiento profiláctico a largo plazo del AEH. Eficacia y seguridad

La utilización de andrógenos en el tratamiento del AEH se remonta a los años 60 en los que en los que WB Spaulding demostró la eficacia de la metiltestosterona en el tratamiento del angioedema en casos de una misma familia (33). El danazol

Los andrógenos atenuados han sido durante muchos años el tratamiento inicial para la profilaxis a largo plazo de los ataques de AEH en España

se utilizó por primera vez en 1976 (34) y actualmente es, junto con el estanozolol, los andrógenos más utilizados en esta indicación (35, 36, 37, 38).

Los andrógenos alquilados en la posición 17 alfa, como danazol, estanozolol y oxandrolona reciben el nombre de andrógenos atenuados porque tienen menos efectos androgénicos que la testosterona, y aunque han demostrado su eficacia clínica, tienen en los efectos adversos el principal factor limitante en su uso diario (31, 39, 40).

Su mecanismo acción está lejos de ser específico, de ahí sus efectos adversos, y su mecanismo en el angioedema no está claro, aunque se presume relacionado con el aumento de la expresión de mRNA C1-INH que favorece la transcripción y traslación génicas aumentando la síntesis de proteínas a nivel hepático y en particular de C1-INH (41), aunque también puede tener un papel un cierto efecto potenciador de la aminopeptidasa P envuelta en la inactivación de las cininas (42). Este mecanismo de acción es el responsable de que tardan en actuar varios días, y por tanto de que no sean útiles en el tratamiento de los episodios agudos, aunque, como se ha dicho, son hoy día uno de los grupos de fármacos más utilizados en el tratamiento profiláctico a largo plazo ya que reducen la frecuencia y gravedad de los ataques más efectivamente que los antifibrinolíticos (5, 10, 43).

También se ha objetivado una eficacia algo mayor y una menor frecuencia de efectos secundarios de estanozolol frente a danazol (36).

Sin embargo, aunque su utilización clínica es antigua su uso está avalado por relativamente pocas evidencias clínicas de primera calidad (17). La mayor parte de las evidencias que apoyan el uso de andrógenos en la profilaxis a largo plazo en el AEH son series de casos retrospectivas y unos pocos estudios abiertos prospectivos. En estos estudios, realizados con diferentes dosis y pautas de tratamiento, se demuestra que danazol

(34, 35,36, 44 45) y estanozolol (35 46) reducen la gravedad y la frecuencia de los ataques de AEH mejorando los síntomas de la enfermedad, llegando en algunos estudios a alcanzar dosis capaces de prevenir completamente los ataques en todos los pacientes (45,47). Las series de casos retrospectivas publicadas señalan resultados parecidos a los de los estudios prospectivos abiertos (17).

Solo aparecen en la literatura dos ensayos clínicos comparativos con placebo, y su tamaño es ciertamente pequeño. En uno de ellos se estudia el tratamiento profiláctico en 9 pacientes con al menos 1 ataque agudo mensual. Los pacientes eran tratados con danazol 200 mg administrado 3 veces al día o con placebo durante un mes de forma alternante. Se evaluaron 93 periodos de tratamiento, 46 con danazol y 47 con placebo, reduciéndose el riesgo de sufrir un ataque al mes de 93,6% en el grupo placebo a 2,25% en el grupo tratado con danazol, reduciéndose la tasa de ataques al mes de 1 mensual a 1 cada 10 meses (44). El segundo estudio, con un diseño muy similar evaluaba la administración de metiltestosterona administrada por vía sublingual en solo cuatro pacientes, en los que se evaluaba eficacia tras periodos de tratamiento de tres meses. Los resultados del estudio fueron similares al anterior apareciendo 4 ataques en los 46 meses evaluados bajo tratamiento con metiltestosterona por 19 ataques en los 11,8 meses en placebo (34).

Aunque estos estudios son muy pequeños, sostienen, junto con otros datos de la literatura, el uso de los andrógenos atenuados en el tratamiento profiláctico a largo plazo del AEH. (34, 36, 37, 38, 45, 48, 49)

Se estima que un 94% de los pacientes tratados responden al tratamiento con danazol disminuyendo la frecuencia y la gravedad de los ataques, aunque no se puede decir que la mayoría de los pacientes alcancen a estar libres de síntomas. En una serie de 118 pacientes un 24% de los pacientes permaneció li-

La terapia con andrógenos a largo plazo suele ser efectiva pero se acompaña frecuentemente de efectos adversos importantes

Se estima que un 94% de los pacientes tratados responden al tratamiento con danazol disminuyendo la frecuencia y la gravedad de los ataques, aunque no se puede decir que la mayoría de los pacientes alcancen a estar libres de síntomas

bre de ataques durante un año, aunque un 14% tuvo 11 o más ataques al año observándose también datos que sugieren que el tratamiento prolongado puede perder eficacia en algunos pacientes a lo largo del tiempo tras 4 o 6 años de tratamiento (38).

Los andrógenos llamados atenuados representan un grupo de agentes, danazol, estanozolol, oxandrolona, oxymetolona y metiltestosterona que tienen modificaciones estructurales, son 17 alfa alquilados, para favorecer cambios que mejoran la cinética y la dinámica de los andrógenos naturales. Se absorben por vía oral y tiene un primer paso hepático limitado, a la vez que mantienen las capacidades anabólicas de los andrógenos naturales, limitando sus efectos androgénicos. Sin embargo, están muy lejos de estar libres de efectos adversos, y de hecho, como ya se ha dicho, la frecuencia y diversidad de estos efectos colaterales son la principal limitación para su uso en la profilaxis a largo plazo de AEH (17, 31, 39, 50)

En la práctica, se han descrito un buen número de efectos adversos, pero, de nuevo, existen pocos estudios reglados que nos permitan definir con claridad su frecuencia en las distintas poblaciones tratadas (17). Un análisis de los estudios retrospectivos publicados con datos de años de seguimiento nos dice que los efectos adversos más frecuentemente descritos son ganancia de peso, acné, alteraciones menstruales, signos de virilización, alteraciones de la libido, cefaleas, mialgias y contracturas musculares, alteraciones del comportamiento, alteraciones lipídicas e hipertensión. (34, 35, 36, 37, 38, 39, 51, 52).

Un estudio de casos y controles comparando 31 pacientes tratados con danazol o estanozolol durante una media de 125 meses (de 22 a 273 meses), frente a 33 pacientes que nunca habían sido tratados con andrógenos determinó que los efectos adversos más frecuentemente descritos eran en las alteraciones menstruales en mujeres premenopaúsicas, que aparecían en un 50% de las mujeres

tratadas con danazol y en un 18% de las tratadas con estanozolol, la ganancia de peso (28% con danazol y 17% con estanozolol), hipertensión arterial (25%), y acné (11.1%) (39).

En otro estudio retrospectivo donde se siguieron 118 pacientes tratados con danazol periodos entre dos meses y 30 años los efectos adversos más frecuentes fueron la ganancia de peso, la virilización y alteraciones menstruales, cefalea, mialgias depresión y acné. Y lo que es más significativo, 93 de las 118 pacientes (79 %) experimentaron al menos un efecto adverso. En 30 pacientes los efectos adversos (virilización y alteraciones menstruales) fueron tan inaceptables que las pacientes abandonaron el tratamiento, la mitad de ellas en los dos primeros años de tratamiento. En esta serie tres pacientes con tratamientos de larga duración (10 años) desarrollaron adenomas hepatocelulares (38).

Los efectos androgénicos cuando afectan a las mujeres (signos de virilización, como cambios en la voz, hirsutismo, disminución del tamaño de las mamas, aumento muscular, además de las alteraciones menstruales y en la libido), o a los niños y a los adolescentes, constituyen un problema para el tratamiento a largo plazo. Y aunque se han descrito series con frecuencias muy bajas (53) también se han publicado series donde se ven afectadas 1 de cada 3 mujeres o incluso hasta un 79 de las tratadas (52, 55). En una serie húngara donde se han seguido 31 mujeres con AEH en tratamiento con danazol una media de 10,3 años (de 2 a 23) los acontecimientos adversos más comunes fueron hirsutismo (n = 14), aumento de peso (n = 13), y alteraciones menstruales (n = 8), cifras más bajas que las referidas en la literatura y que probablemente puedan ser debidas a que en este estudio se mantenía a las mujeres con dosis bajas de danazol (131.7 mg/día de media (min: 50, max: 200) (51).

Además de estos eventos adversos, relativamente frecuentes, también se han descrito otros, como tumores de prósta-

ta (55), complicaciones cardiovasculares (52, 56), elevación de la tensión arterial (38) o cistitis hemorrágica (57).

En general la frecuencia y gravedad de los efectos adversos se asocia con las dosis y duración del tratamiento con andrógenos (17, 31, 50).

Que los efectos adversos son un problema relevante en el tratamiento profiláctico a largo plazo del AEH con andrógenos atenuados deriva no solo de su gravedad y frecuencia sino que frecuentemente conducen al abandono del tratamiento, que por lo demás es efectivo. En la serie anteriormente citada de Bjork, seguida en algunos pacientes hasta 30 años, más de un 25% de los pacientes abandonaron el tratamiento con danazol por efectos adversos y un 10% más por temor a padecer efectos adversos, y generalmente antes de los dos años de tratamiento. La dosis media utilizada en los pacientes que abandonaron el tratamiento era significativamente superior a la de aquellos pacientes que aun con efectos adversos continuaron la terapia (38).

Lógicamente, estos frecuentes fenómenos adversos tienen efecto en términos de bienestar y calidad de vida. Una revisión reciente de los estándares de calidad de vida en 226 pacientes tratados en profilaxis a largo plazo con andrógenos ha demostrado un mayor nivel de pacientes con depresión y con situaciones de deterioro en el desempeño del trabajo (19, 20).

Aspecto importante en el manejo clínico de los andrógenos atenuados es el potencial riesgo de causar interacciones medicamentosas. El citocromo CYP3A4 es responsable del metabolismo hepático de un buen número de medicamentos que utilizamos en la práctica clínica y los andrógenos atenuados y otros esteroides son sustrato de esta enzima a la vez que se comportan como inhibidores poco potentes de su actividad enzimática. El resultado es que ocasionalmente la utilización conjunta de danazol y otros medicamentos puede originar inte-

racciones farmacomedicamentosas. En el caso de danazol y otros andrógenos atenuados la posibilidad de interacciones ha de tomarse en consideración, ya que el uso de estos andrógenos en el tratamiento profiláctico del AEH puede ser muy prolongado.

En la práctica se han descrito algunas interacciones de interés, así la utilización conjunta de danazol y simvastatina está formalmente contraindicada ya que danazol inhibe el metabolismo de simvastatina, que también se metaboliza por CYP3A4, produciéndose una elevación de las concentraciones plasmáticas de la estatina que pueden tener efectos adversos musculares serios (58). Por idéntico mecanismo el danazol inhibe el metabolismo de otros fármacos que se metabolizan por CYP3A4 como son los inmunosupresores ciclosporina y tacrolimus (59, 60) warfarina (61) y carbamacepina (62), en todos aumentan las concentraciones plasmáticas y el efecto de los medicamentos lo que obliga a un ajuste de dosis, cuando no implica un aumento en el riesgo de toxicidad. También está descrita otra interacción, en este caso farmacodinámica por la que el danazol disminuye el efecto hipoglucemiante de la insulina y de los antidiabéticos orales (63), y dado su efecto favorecedor de la elevación de la tensión arterial no se puede descartar algún tipo de interacción disminuyendo la actividad de los hipotensores.

Pero, ¿ha llegado el momento de cambiar el paradigma?

La verdad es que el tratamiento y abordaje terapéutico de los pacientes con AEH varía enormemente entre países, dependiendo fundamentalmente de las tradiciones, los recursos sanitarios disponibles y el acceso a los sistemas de salud (65). Y ello en buena medida debido a que en los últimos diez años ha habido varios cambios muy importantes en el abordaje de la enfermedad, el primero, la aparición de nuevos fármacos muy eficaces en el tratamiento del ataque agudo, y en segundo lugar, pero muy re-

Aspecto importante en el manejo clínico de los andrógenos atenuados es el potencial riesgo de causar interacciones medicamentosas

Los pacientes con AEH varía enormemente entre países, dependiendo fundamentalmente de las tradiciones, los recursos sanitarios disponibles y el acceso a los sistemas de salud

A medida que se ha ido disponiendo de las estrategias a demanda, en el domicilio o en centros médicos bien entrenados fuera de los hospitales y mas cercanos a los pacientes, el porcentaje de pacientes en tratamiento profiláctico a largo plazo ha ido disminuyendo

lacionado, y como consecuencia de ello, la aparición de nuevas estrategias para el tratamiento.

Según y dónde, hoy se puede ofrecer a cada paciente un tratamiento ajustado a sus necesidades para optimizar la eficacia y seguridad de los fármacos disponibles y mejorar la calidad de vida de cada paciente (10, 26).

Los tratamientos para el ataque agudo son francamente muy efectivos, y se han hecho ampliamente disponibles, aunque con diferencias entre países. En España están disponibles para administración intravenosa el derivado plasmático concentrado de C1-INH (pdC1-INH) (Berinert®), el derivado plasmático nanofiltrado (Cinryze®), y el bloqueante de los receptores de bradicinina por vía subcutánea (Fyrazir®). El C1-INH (rhC1-INH) recombinante humano (Ruconest®) está autorizado, aunque no comercialmente disponible. En otros países además está también disponible el inhibidor de la calicreína Ecantilida (Kalbitor®).

Las nuevas estrategias para el tratamiento son básicamente dos, que a su vez también están muy ligadas, las estrategias a demanda y el tratamiento ambulatorio de los ataques agudos y la modificación en las pautas del tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

En los últimos años ha ido tomando forma la posibilidad de utilizar los tratamientos disponibles para el tratamiento del ataque agudo en estrategias de tratamiento ambulatorio o domiciliario entrenando a pacientes y familiares para abordar el tratamiento del ataque agudo con medicamentos puestos a su disposición y conservados en su propio domicilio, con la idea de abordar “ a demanda” el tratamiento en la fase prodrómica del ataque agudo (64, 65) y disminuir así la frecuencia y gravedad de los ataques. Obviamente este abordaje tiene un planteamiento conceptual similar al del tratamiento a largo plazo con fármacos como los andrógenos atenuados, y conforma por tanto la posibilidad de sustituir / su-

plementar el tratamiento profiláctico a largo plazo con estas estrategias a demanda.

De hecho, a medida que se ha ido disponiendo de las estrategias a demanda, en el domicilio o en centros médicos bien entrenados fuera de los hospitales y mas cercanos a los pacientes, el porcentaje de pacientes en tratamiento profiláctico a largo plazo ha ido disminuyendo. Aunque existen pocos datos al respecto, dado que las estrategias a demanda son sustancialmente más caras y no están disponibles en todos los países, se cree que los pacientes en tratamiento con profilaxis a largo plazo con antifibrinolíticos y andrógenos puede ser solo un 20 a 30% en los países donde estas pautas están disponibles y se utilizan (66). En Dinamarca, donde en los últimos años se ha establecido un programa de acceso domiciliario en tratamiento a demanda para tratar los ataques agudos, más de la mitad de los pacientes han suspendido el tratamiento de mantenimiento con danazol o con acido tranexámico (64).

Es en estos pacientes con acceso a una terapia “a demanda” con fármacos para el tratamiento agudo de los ataques en los que si la estrategia fracasa hay que iniciar un tratamiento profiláctico a largo plazo (10, 26, 67) manteniendo la medicación a demanda disponible para prevenir posibles ataques.

Aquí, de nuevo, se plantean diversas posibilidades, no solo el tratamiento con andrógenos atenuados o antifibrinolíticos, sino también con concentrado de C1-INH.

El pdC1-INH se puede utilizar como terapia de reposición continua en pacientes que tienen síntomas frecuentemente y que no se controlan con terapia a demanda, o en aquellos con fenómenos adversos graves a los andrógenos o antifibrinolíticos (68, 69). Hay algunos estudios, que han demostrado la eficacia del C1-INH derivado de plasma en la profilaxis del AEH sobre una base de uso regular (69, 70, 71, 72).

El pdC1-INH se puede utilizar como terapia de reposición continua en pacientes que tienen síntomas frecuentemente y que no se controlan con terapia a demanda.

Un estudio cruzado en 24 pacientes tratados con infusiones de pdC1-INH (1000 unidades) cada tres o cuatro días durante doce semanas experimentó menos de la mitad de ataques, que además fueron más cortos y menos graves, que durante el periodo control con placebo. En este estudio los pacientes estaban además con su tratamiento profiláctico de base con andrógenos o antifibrinolíticos. (69). Cinryze administrado profilácticamente reducía en más de la mitad el número de crisis de AEH en comparación con el placebo (media 6,3 crisis con Cinryze frente a 12,8 crisis con el placebo), siendo las crisis menos graves y de menor duración, reduciéndose el número total de días con edema durante el tratamiento profiláctico con Cinryze un 66% (69).

En otro estudio, éste con seis pacientes, el pdC1-INH utilizado como tratamiento profiláctico aislado (25 unidades / Kg de peso iv) cada tres días durante 17, demostró una mejoría del 60% en términos de menor puntuación en escalas de gravedad y reducción de la actividad de la enfermedad que el placebo (68).

En un seguimiento de 146 pacientes durante hasta 2.6 años, que recibían 1000 unidades de pdC1-INH cada tres o cuatro días, el número de ataques de AEH se redujo un 93.7% en comparación con controles históricos. En los 146 sujetos que recibieron Cinryze como profilaxis durante una mediana de 8 meses (entre 8 días y 32 meses) se notificó una reducción en la mediana mensual de crisis durante el tratamiento profiláctico hasta 0,21 (rango: 0-4,56) en comparación con 3,0 antes de la inclusión (rango: 0,08-28,0). En los pacientes que recibieron tratamiento profiláctico con Cinryze durante al menos 1 año, la tasa mensual de crisis por sujeto fue de 0,34 crisis al mes (9,72).

En resumen, en la actualidad los pacientes pueden acceder a terapias realmente efectivas en muchos países, y además, en algunos, a estrategias a demanda domiciliarias para disminuir la frecuencia de ataques agudos, su gravedad y en esencia la carga de la enfermedad. Cuando se

da esta situación los pacientes pueden elegir entre estas estrategias a demanda con pdC1-INH, C1-INH nanofiltrado o icatibant o mantenerse en una terapia profiláctica de mantenimiento con andrógenos atenuados o con antifibrinolíticos. No está claro cuando optar por una decisión u otra, depende de buena medida de los pacientes, aunque la World Allergy Organization (WAO) señala que cuando los ataques resultan en debilitamiento o disfunciones importantes o afectan a la cara, al cuello o al abdomen, se debe considerar la terapia de profilaxis a demanda (27). De la misma manera el Hereditary Angioedema International Working Group (HAWK) recomienda el acceso temprano a las terapias a demanda antes de que se desarrollen síntomas visibles o incapacitantes (26).

En otras circunstancias se han hecho recomendaciones más concretas basadas en la gravedad de los ataques, en su frecuencia y en el coste, por ejemplo en Italia se ha establecido que son pacientes elegibles para profilaxis a largo plazo con dos infusiones semanales de pdC1-INH los pacientes que requieren cuatro o más tratamientos a demanda al mes. (73).

Para acabar, los nuevos medicamentos para el tratamiento de los ataques agudos han mejorado el abordaje de la enfermedad y mejorado la vida de estos pacientes de forma dramática, pero quizás también hayan causado un aumento del uso de medicamentos en estos pacientes, muchas veces de coste elevado. Igualmente se han abierto nuevas estrategias de tratamiento mediante terapias a demanda y uso domiciliario de medicamentos. Todo ello junto constituye indudablemente un paso al frente, y la supervivencia, la calidad de vida y la carga de la enfermedad en estos pacientes ha mejorado sustancialmente. Nos queda por saber en qué pacientes la aplicación de todas estas medidas es costo efectiva tanto en términos económicos como humanísticos y en quienes podrían mantenerse terapias de mantenimiento a largo plazo con fármacos tradicionales.

El Hereditary Angioedema International Working Group (HAWK) recomienda el acceso temprano a las terapias a demanda antes de que se desarrollen síntomas visibles o incapacitantes

REFERENCIAS

1. Bernstein JA. HAE update: epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc.* 2013 34:36.
2. Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, et al. US hereditary angioedema association medical advisory board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:458-467.
3. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71:206
4. Zuraw BL. Hereditary Angioedema. *New Eng J Med* 2008;359:1027-1036.
5. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, y cols. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 379-94.
6. Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy* 2007; 62: 842-56.
7. Davis AE. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol* 2005; 114: 3-9.
8. Caballero T1, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, y cols. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(5):333-47.
9. ficha técnica del cinryze)
10. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, y cols. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 24.
11. Roche O, Blanch A, Caballero T, et al. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:498.
12. López-Lera A, Garrido S, Roche O, López-Trascasa M. SERPING1 mutations in 59 families with hereditary angioedema. *Mol Immunol* 2011; 49: 18-27.
13. Rosen FS, Charche P, Pensky J, Donaldson V. Hereditary angioneurotic edema. Two genetic variants. *Science* 1965; 148: 957-8.
14. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am J Med* 1963; 31: 37-44.
15. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000;356(9225):213-7
16. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med (Lond).* 2006;67(12):654-7.
17. Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015, 114:281-288.
18. Wilson DA, Bork K, Shea EP, et al. Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. *Ann Allergy. Asthma Immunol.* 2010;104:314e320
19. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31: 407e414.
20. Bouillet L, Launary D, Fain O, et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life in 193 French patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111:290e294.
21. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976; 84:580
22. Bork K. Pasteurized C1 inhibitor concentrate in hereditary angioedema: pharmacology, safety, efficacy and future directions. *Expert Rev Clin Immunol.* 2008;4(1):13-20.
23. Longhurst HJ. Emergency treatment of acute attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: what is the evidence? *Int J Clin Pract.* 2005;59(5):594-9.
24. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010a;363(6):532- 41.
25. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion M, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010b;363(6):523-31
26. Cicardi M1, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, y cols HAWK (Hereditary Angioedema International Working Group). Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy.* 2012 Feb;67(2):147-57. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02751.x. Epub 2011 Nov 30.
27. Craig T1, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, y cols. WAO Guideline for the Management of Hereditary

- Angioedema. World allergy Organ J. 2012 Dec;5(12):182-99. doi: 10.1097/ WOX.0b013e318279affa.
28. Zuraw BL1, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, y cols. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc.* 2012 Nov-Dec;33 Suppl 1:S145-56. doi: 10.2500/aap.2012.33.3627.
 29. Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, y cols. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: S30-S40.
 30. Craig T, Riedl M, Dykewicz MS, Gower RG, Baker J, Edelman FJ, Hy cols. When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102: 366-72.
 31. Maurer M, Magerl M. Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: a critical appraisal and potential alternatives. *JDDG*; 2011 • 9:99-107.
 32. Betschel et al. Canadian hereditary angioedema guideline *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2014, 10:50
 33. Spaulding WB. Methyltestosterone therapy for hereditary episodic edema (hereditary angioneurotic edema). *Ann Intern Med* 1960; 53: 739-45.)
 34. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med* 1976; 295: 1444-8.
 35. Agostoni A, Cicardi M, Martignoni GC, Bergamaschini L, Marasini B. Danazol and stanozolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65: 75-9.
 36. Hosea SW, Santaella ML, Brown EJ, Berger M, Katusha K, Frank MM. Long-term therapy of hereditary angioedema with danazol. *Ann Intern Med* 1980; 93: 809-12.
 37. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Hack E, Agostoni G, Agostoni A. Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 768-73.
 38. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 153-61.
 39. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:194-6
 40. Epstein TG, Bernstein JA. Current and emerging management options for hereditary angioedema in the US. *Drugs.* 2008;68:2561-73.
 41. Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M: Increased expression of C1-inhibitor mRNA in patients with hereditary angioedema treated with Danazol. *Immunol Lett* 2003, 86:271-276.
 42. Drouet C, Désormeaux A, Robillard J, Ponard D, Bouillet L, Martin L, y cols. Metallopeptidase activities in hereditary angioedema: effect of androgen prophylaxis on plasma aminopeptidase P. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:429-433).
 43. Frank MM, Sergent JS, Kane MA, Alling DW. Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema. A double-blind study. *N Engl J Med* 1972; 286: 808-12.
 44. Birjmohun RS, Kees Hovingh G, Stroes ES, et al. Effects of short-term and long term danazol treatment on lipoproteins, coagulation, and progression of atherosclerosis: two clinical trials in healthy volunteers and patients with hereditary angioedema. *Clin Ther.* 2008;30:2314e2323.
 45. Füst G, Farkas H, Scuka D, Varga L, Bork K. Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:256e262.
 46. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Hereditary angioedema: a decade of management with stanozolol [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol.* 1988;81:1208]. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;80:855e860.
 47. Rosen FS, Beyler A. Hereditary angioneurotic edema and its correction with androgen therapy. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1980;16:499e507.
 48. Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:18.
 49. Csuka D, Varga L, Fust G, Farkas H. Retrospective analysis of the modality chosen for long-term prophylaxis in paediatric patients with hereditary angioedema: when, what, and how? Presented at 29th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology; June 5-9, 2010; London, England.
 50. Gower RG, Busse PJ, Aygören-Pürsün E, Barakat AJ, Caballero T, Davis-Lorton M, y cols. Hereditary Angioedema Caused By C1-Esterase Inhibitor Deficiency: A Literature-Based Analysis and Clinical. Commentary on Prophylaxis Treatment Strategies. *WAO Journal* 2011; 4:S9 -S21.

51. Sloane DE, Lee CW, Sheffer AL. Hereditary angioedema: safety of long-term stanozolol therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:654–8.
52. Szèplaki G, Varga L, Valentin S, Kleiber M, Karadi I, et al. Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:864 –9.
53. Zotter Z, Veszeli N, Csuka D, Varga L, Farkas H. Frequency of the virilising effects of attenuated androgens reported by women with hereditary Angioedema. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:205
54. Kreuz W, Aygouren-Pursun E, Martinez-Saguer I, Rusicke E, Klingebiel T. Adverse effects of danazol in the prophylactic treatment of hereditary or acquired C1-inhibitor deficiency [abstract 165]. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:S43.)
55. Guess HA. Benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001; 23: 152–8.
56. Szegedi R, Szeplaki G, Varga L, Prohaszka Z, Szeplaki Z, Karadi I, y cols. Long-term danazol prophylaxis does not lead to increased carotid intima-media thickness in hereditary angioedema patients. *Atherosclerosis* 2008; 198: 184-91.
57. Andriole GL, Brickman C, Lack EE, et al. Danazol-induced cystitis: an undescribed source of hematuria in patients with hereditary angioneurotic edema. *J Urol*. 1986;135:144e46.
58. Andreou ER, Ledger S. Potential drug interaction between simvastatin and danazol causing rhabdomyolysis.. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology* 2003, 10(4):172-174).
59. Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M. Clinically significant drug interactions with cyclosporin. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 141–79.
60. Mignat C. Clinically significant drug interactions with new immunosuppressive agents. *Drug Saf* 1997; 16: 267–78.
61. Meeks ML, Mahaffey KW, Katz MD. Danazol increases the anticoagulant effect of warfarin. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 641–2.
62. Zielinski JJ, Lichten EM, Haidukewych D. Clinically significant danazol carbamazepine interaction. *Ther Drug Monit* 1987; 9: 24–7.
63. Matalliotakis I, Panidis D, Vlassis G, Neonaki M, Koumantakis E. Decreased sensitivity to insulin during treatment with danazol in women with endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997; 24: 160–2.
64. Bygum A. Hereditary Angioedema – Consequences of a New Treatment Paradigm in Denmark. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 436–441
65. Aygören-Pürsün E, Martinez-Saguer I, Rusicke E, Klingebiel T, Kreuz W. On demand treatment and home therapy of hereditary angioedema in Germany – the Frankfurt experience. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 21
66. Cicardi M, Zuraw B. Hereditary angioedema: General care and long-term prophylaxis. En *Uptodate* 2015. <http://uptodate.m-hulp.csi-net.es/contents/hereditary-angioedema-general> . Ultimo acceso 07-10-2015.
67. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: S51–131
68. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *NEngl J Med* 1996; 334:1630.
69. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 363:513.
70. Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:904.
71. Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Saguer I, et al. Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema. *Transfusion* 2012; 52:100.
72. Zuraw BL, Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Am J Med* 2012; 125:938.e1
73. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet* 2012; 379:1447.

DECLARACIÓN DE INTERESES

Jesús Frías Iniesta es Jefe de Servicio de Farmacología Clínica en el Hospital Universitario La Paz y Catedrático de Farmacología en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

Esta revisión se ha realizado por un solo autor responsable de todos los aspectos del manuscrito. Jesús Frías ha recibido honorarios no condicionados de Shire como consultor en el área de Angioedema hereditario.

El autor ha recibido honorarios por consultoría de Laboratorios Abbott, Astra-Zeneca, Gesfarma, Chemo, Daiichi, Inibsa, Merck, Mundipharma, Novartis, Pfizer, y por actividades docentes y como ponente de Alter, Boehringer, Cinfa, GSK, Lilly, Sandoz, Teva. Por tareas de investigación como investigador en ensayos clínicos de Abbott, Cinfa, Esteve, GSK, Janssen, Inibsa, Normon, Novo, Pfizer, Servier.

Revisión bibliográfica sobre el uso profiláctico de citrato de cafeína en comparación con aminofilina y otras metilxantinas para apnea del recién nacido

A. Vizuet ^{*}, S. Álvarez ^{**},
E. Moedano ^{***}

^{*}Jefe de Investigación del Hospital del Niño DIF Hidalgo México.

^{**}Pasante de la Licenciatura de Farmacia Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo México.

^{***}Jefe del Servicio de Farmacia Hospitalaria Hospital del Niño DIF México.

La apnea del prematuro es una patología frecuente que se presenta en el 85% de los recién nacidos menores de 34 semanas de edad gestacional

La apnea del prematuro es una patología frecuente que se presenta en el 85% de los recién nacidos menores de 34 semanas de edad gestacional y en el 95-100% de los menores de 28 semanas, y se define como la ausencia de los movimientos respiratorios, como una pausa respiratoria mayor de 20 segundos. El tratamiento farmacológico ha ganado gran aceptación en los últimos 25 años, con las metilxantinas, aminofilina, teofilina, cafeína, como receptores inhibitorios no específicos de la adenosina. La eficacia de la teofilina y la cafeína son similares, pero esta última tiene la ventaja de una vida media más prolongada y se describen pocos efectos colaterales.

La apnea recurrente es frecuente en recién nacidos prematuros, especialmente en edades gestacionales muy tempranas. Estos episodios de pérdida de respiración eficaz pueden llevar a hipoxemia y bradicardia, que puede ser lo suficientemente grave para requerir reanimación, incluso el uso de ventilación con presión positiva. Dos formas de metilxantinas (cafeína y teofilina) se han utilizado para estimular la respiración con el fin de prevenir la apnea y sus consecuencias¹.

La apnea del prematuro es una patología frecuente que se presenta en el 85% de los recién nacidos menores de 34 se-

manas de edad gestacional y en el 95-100% de los menores de 28 semanas. Con respecto al peso al nacer, se manifiesta en el 92% de los de peso menor a 1250 gramos y en el 50% de los de peso menor a 1500 gramos.

La apnea se define en ausencia de los movimientos respiratorios, como una pausa respiratoria mayor de 20 segundos. Aparece en general después del primer día y antes del séptimo día. Su frecuencia, así como su gravedad disminuyen con la edad postnatal, por lo que se enfatiza la teoría de la inmadurez del centro respiratorio como la patogénesis de este trastorno.

Con esta revisión bibliográfica se pretende realizar un análisis comparativo para evaluar la seguridad y los efectos profilácticos de aminofilina y cafeína sobre la incidencia de la apnea en recién nacidos prematuros.

El tratamiento farmacológico de la apnea del prematuro ha ganado gran aceptación en los últimos 25 años, con las metilxantinas, aminofilina, teofilina, cafeína, como receptores inhibitorios no específicos de la adenosina. La eficacia de la teofilina y la cafeína son similares, pero esta última tiene la ventaja de una vida media más prolongada, su control con niveles plasmáticos es mucho menos riguroso y se describen pocos efectos colaterales.

En las últimas décadas el tratamiento de la apnea de la prematurez desafortunadamente no se ha establecido del todo, debido a los resultados fluctuantes y efectos adversos de los medicamentos utilizados para su manejo, lo que nos invita a evaluar los resultados comparándolo con otras opciones de manejo con las que actualmente contamos como la aminofilina².

OBJETIVOS:

Con esta revisión bibliográfica se pretende realizar un análisis comparativo para evaluar la seguridad y los efectos profilácticos de aminofilina y cafeína sobre la incidencia de la apnea en recién nacidos prematuros.

Objetivos específicos:

Destacar las ventajas y desventajas del uso de la cafeína en el tratamiento de la apnea del recién nacido.

Aminofilina

Es una xantina frecuentemente utilizada en unidades neonatales. Es un derivado del complejo de teofilina más etilendiamina, la cual proporciona niveles plasmáticos equivalentes al 80% de los obtenidos con la misma dosis de teofilina, comparte el mismo mecanismo de acción con el citrato de cafeína inhibiendo la fosfodiesterasa, también incrementa la contractibilidad cardiaca, adicionalmente bloquea los receptores de adenosina conociéndose como poten-

te inhibidor de la respiración, mejora la ventilación pulmonar con disminución de la fatiga, del tiempo de recuperación diafragmática y aumenta la fuerza de contracción de los músculos respiratorios. Genera aumento del metabolismo basal y del nivel de catecolaminas también aumenta el gasto cardiaco y mejora la oxigenación.

Cafeína

La cafeína es una trimetilxantina ampliamente utilizada como terapia de primera línea en apnea de prematuro. Su efecto farmacológico en apnea incluye la estimulación del sistema respiratorio en el centro medular, dando mayor sensibilidad al CO₂, y una mejor contractibilidad diafragmática. Otro efecto demostrado incluye la estimulación del sistema nervioso central y sistema cardiovascular, aumento de secreción de catecolaminas, aumento de la tasa metabólica y la alteración de la homeostasis de la glucosa. El gasto cardiaco y la frecuencia cardiaca aumentan mientras la resistencia vascular periférica disminuye. La cafeína ejerce la mayor parte de sus efectos por el bloqueo de los receptores de adenosina. La biotransformación de la cafeína ocurre en el hígado a través del citocromo P450 microsomal. Los estudios farmacocinéticos en recién nacidos prematuros han establecido que la vida media de la cafeína se prolonga a 102.9 horas y permanece prolongada hasta las 38 semanas de gestación, reflejando un déficit de maduración de biotransformación hepática³. (Tabla 1).

Criterios de selección:

Se incluyeron todos los estudios que utilizaron asignación aleatoria de los pacientes, en los que se usó tratamiento con metilxantinas (aminofilina, o cafeína) para la apnea en recién nacidos prematuros

Se incluyeron una revisión de 4 artículos con un total de 385 recién nacidos. La calidad de la mayoría de estos ensa-

Tabla 1. Comparación de farmacocinética entre aminofilina, cafeína y teofilina³.

Parámetros Farmacocinéticas	Cafeína	Aminofilina	Teofilina
Vía de administración	Oral/IV	Oral/IV	Oral/IV
T. Concentración máxima	50-75 min		
Unión a proteínas	36%	60%	40 %
Eliminación	Renal	Renal (en forma de cafeína)	En neonatos incrementa de 10% hasta 50%
Tiempo de vida media (niños)	3-4 días	6-12 hrs	4-5 hrs
Lactancia	Inhibe metabolismo por citocromo P-450	Se excreta menos del 1% de la dosis	Ligeramente excretado en leche
Metabolismo	Hepático	Hepático	Hepático por citocromo, p450
Reacciones adversas más frecuentes	Taquicardia (dosis altas), incremento riesgo de enterocolitis necrosante en combinación con Inhibidores de la bomba de protones. Estimulación del SNC	Taquicardia, cefalea, dolor abdominal, crisis convulsivas, hiperglucemias, albuminuria,	Taquicardia, irritación gastrointestinal, arritmias, dolor epigástrico, convulsiones, insomnio, irritabilidad

yos fue de regular a buena. No se encontró diferencia en la tasa de fracaso del tratamiento (reducción de menos del 50% en apnea / bradicardia)⁴ entre la cafeína y la teofilina después de dos y cincuenta y nueve días de tratamiento

o seis y cincuenta y cinco días de tratamiento⁵. No hubo diferencias en la tasa de apnea del medio entre grupos cafeína y la teofilina después de que uno de tratamiento tres días y cinco a siete días de tratamiento⁶⁻⁷. (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación en los estudios sobre uso de metilxantinas sobre citrato de cafeína en recién nacido prematuro para disminuir riesgo de apnea.

Nº ensayo	Nombre	Número de pacientes	Dosis de carga y mantenimiento cafeína	Dosis de carga y mantenimiento aminofilina
1	Uso de citrato de cafeína para el tratamiento de la apnea en recién nacidos de muy bajo peso al nacer ⁸	120	Carga: 40 mg/kg/día Mantenimiento :20mg/kg/día	
2	Prophylactic aminophylline for prevention of apnea at higher-risk preterm neonates ⁶ .	108	----	6-7 mg/kg/IV administrada en 20 minutos y seguida de 1 a 3 mg/kg/IV
3	Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants ⁷ .	104	Carga : 20 mg/kg/día Mantenimiento :10mg/kg/día	---
4	Apnea of prematurity and changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volumen trial ⁸ .	52	Carga : 20 mg/kg/día Mantenimiento :10mg/kg/día	6-7 mg/kg/IV administrada en 20 minutos y seguida de 1 a 3 mg/kg/IV

RESULTADOS

De los estudios que fueron revisados; dos estudios que asignaron al azar un total de 104 neonatos⁷ y 52 neonatos⁴, evaluaron

el efecto de la cafeína profiláctica en los resultados a corto plazo.

De acuerdo a Urlesberger⁴, las ventajas del citrato de cafeína sobre la aminofilina

Los resultados de esta revisión, apoyan el uso de la cafeína profiláctica para los recién nacidos prematuros en riesgo de apnea.

son su amplio rango terapéutico: 5- 25 mcg/ml (comparado con 8-12 mcg/ml de teofilina), su vida media de 3-4 días (comparado con 5 horas en adultos) y su absorción del 99% cuando se administra por vía oral, la toxicidad usualmente se presenta con concentraciones mayores a 40-50 mcg/ml

El citrato de cafeína, administrado en forma profiláctica o terapéutica, mostró resultados superiores, de manera estadísticamente significativa, en comparación con aminofilina y con los controles sin tratamiento, para la prevención y el tratamiento de la apnea del prematuro, presentando, además, menores efectos secundarios. Se requerirán estudios posteriores para evaluar las consecuencias a largo plazo, sobre la incidencia de hemorragia interventricular, retinopatías y desarrollo neurológico. El citrato de cafeína, administrado en forma profiláctica o terapéutica, mostró ser útil para la prevención y el tratamiento de la apnea del prematuro, y con menos efectos secundarios, como intolerancia a la vía oral, y menos presencia de taquicardia y de poliuria, en forma estadísticamente significativa.

Conforme al análisis del estudio sobre uso de citrato de cafeína para el tratamiento de la apnea en recién nacidos de muy bajo peso al nacer, mostró a corto plazo y los beneficios a largo plazo.

Conclusiones

Los resultados de esta revisión, apoyan el uso de la cafeína profiláctica para los re-

cién nacidos prematuros en riesgo de apnea.

Se identificó en la revisión de la bibliografía que las metilxantinas son efectivas para disminuir el número de crisis de apnea. Los pacientes que recibieron citrato de cafeína desarrollaron con menor frecuencia y de forma estadísticamente significativa⁹, displasia broncopulmonar y retinopatía del prematuro, lo que concuerda con lo descrito en otros estudios y permiten sugerir que el citrato de cafeína se puede administrar con seguridad para el tratamiento y prevención de la apnea del prematuro en forma profiláctica o terapéutica con menos efectos secundarios, menor posibilidad de requerir suspensión del tratamiento y menor frecuencia de displasia broncopulmonar y de retinopatía del prematuro

Se recomienda el uso de citrato de cafeína para el tratamiento de apnea del prematuro en todas las edades, ya que presenta resultados favorables y estadísticamente significativos a favor de este medicamento.

En vista de su menor toxicidad, la cafeína sería el fármaco preferido. No se conocen los efectos de las metilxantinas sobre los resultados a largo plazo, lo que debe abordarse en algún nuevo estudio.

Las dosis altas de cafeína se asocian con un aumento significativo en episodios de taquicardia ($p < 0,05$), pero no representan ningún impacto significativo en el tratamiento.

REFERENCIAS

1. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD000273. doi: 10.1002/14651858.CD000273.pub2.Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. Henderson-Smart DJ1, Steer PA.
2. Torres, R. R., González, G. C., & Peña, I. J. Á. (2008). Apnea de la Prematurez. *Perinatol Reprod Hum*, 22(4), 279-289.
3. The Underpinnings of Neonatal/Perinatal Medicine. Use of Methylxanthines in the Management of Apneic Attacks in the Newborn. *Neo Rev* 2003; 4(3): 62-4.
4. Urlesberger B. Apnea of prematurity and changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume. *Neuropediatrics*.1999; 30 (1): 29-33.
5. Davi M, Sankaran S, Simons F, Seshia M, Rigatto H. Physiologic changes induced by theophylline in the treatment of apnea in preterm infants. *J Pediatr*.1978; 92: 91-95.
6. Hospital Británico. Departamento de Pediatría. Unidad Neonatal, Apnea del prematuro. *Arch. Pediatr. Urug.* vol.78 no.1 Montevideo mar. 2007
7. Steer P, Flenady V, Shearman A et al (2004) High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89(6):499–503 Leyton, A., & Muller00, F. F. Administración de cafeína en recién nacidos.
8. Molano Niño, B. L. (2013). Cafeína vs aminofilina para la apnea del prematuro: estudio randomizado.

Siltuximab (▼ Sylvant®): enfermedad de Castleman multicéntrica Siltixumab

Siltuximab es un anticuerpo monoclonal recombinante quimérico humano/murino, de la subclase de las inmunoglobulinas G1 kappa (IgG1κ), dirigido frente a la interleucina 6 (IL-6), formado por dos cadenas peptídicas ligeras (cada una de 24 kD y 213 aminoácidos) y dos pesadas (cada una de 50 kD y 449 aminoácidos), que incluyen 6 puentes disulfuro. Ambas cadenas pesadas están glucosiladas en el resto de Asn-299.

El siltuximab se une selectivamente con la forma soluble bioactiva de la interleucina 6 (IL-6), impidiendo la unión de ésta con sus receptores (IL-6R), tanto de membrana como solubles, y con ello su activación. Ha sido autorizado como medicamento huérfano para el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica en pacientes adultos que son negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpesvirus humano-8 (HVH-8).

En el caso de la enfermedad de Castleman multicéntrica, la IL-6 actúa de forma dual como factor de diferenciación para macrófagos y linfocitos B, y estimula los hepatocitos induciendo la producción de Proteína C Reactiva (PCR) e incrementando los niveles de hepcidina, la cual juega un papel fundamental en la anemia asociada a la enfermedad de Castleman; asimismo, tiene un cierto papel en la modulación inmunológica, neurológica y del metabolismo óseo. La interleucina 6 (IL-6) actúa conjuntamente con la interleucina 1 (IL-1) en la inducción de la síntesis de proteínas de fase aguda. Además, promueve la diferenciación de linfocitos B hacia células plasmáticas, induciendo la producción de inmunoglobulinas y aumenta la producción de IL-2 y el desarrollo de los precursores hematopoyéticos dependientes de la IL-3.

La acción bioquímica de la IL-6 está mediada por dos tipos de receptores, uno de membrana (IL-6Rm) y otro soluble (IL-6Rs). El receptor de membrana está presente solo en algunos tipos celulares, principalmente neutrófilos, monocitos, linfocitos T y B, hepatocitos, osteoblastos y keratinocitos; además, la IL-6 se une a receptores solubles libre (IL-6Rs) dando lugar a un proceso de *trans-señalización* mediante el que se forma un complejo IL-6/IL-6Rs que se une a una molécula común transdutora de señales, *la glucoproteína 130 (gp130)* presente en la superficie de numerosos tipos celulares.

En definitiva, la unión de siltuximab a la forma soluble de IL-6 impide la unión de ésta a los receptores, tanto solubles como de membrana, lo que bloquea la formación del complejo hexamérico con la gp130 en la membrana. En ausencia de este proceso, la señal bioquímica de la IL-6 queda bloqueada.

La enfermedad de Castleman fue descrita hace seis décadas en un grupo de pacientes que mostraban linfadenopatía mediastínica. Se trata de una hipertrofia de los ganglios linfáticos con hiperplasia linfoide angiofolicular, siendo las localizaciones más comunes los tejidos linfoides del tórax (70%), abdomen y pelvis (15%) y cuello (15%), aunque también puede haber implicaciones extralinfáticas.

Existen dos formas clínicas básicas; en la localizada o *unicéntrica* solo un ganglio linfático está afectado, mientras que en la forma *multicéntrica* son varios los ganglios afectados, presentando localizaciones diversas. Los síntomas sistémicos de la enfermedad se deben mayoritariamente a la presencia de *células plasmáticas*, aunque también pueden encontrarse algunas formas *vasculares hialinas*. La

Santiago Cuéllar

Sociedad Española de
Farmacología. santiago.
cuellar.rodiguez@gmail.
com

enfermedad puede ir acompañada de otras patologías, lo que complica notablemente su diagnóstico clínico; entre ellas, pueden citarse neoplasias linfoides, síndrome *POEMS* (*Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M protein – gammopathy – and Skin changes*), amiloidosis y mieloma osteoesclerótico.

La etiología de la enfermedad de Castleman es desconocida por el momento, aunque en algunos casos se ha asociado a una infección por herpesvirus humanos de tipo 8 (HVH-8), especialmente – aunque no exclusivamente – en pacientes VIH-positivos. Es clasificada como una *enfermedad rara*, dado que su incidencia se estima en torno a 23 casos por millón de personas-año (más en Asia, particularmente en Japón), de los que una cuarta parte tienen la variedad multicéntrica. El tipo *hialino vascular* es la variedad más común de la forma unicéntrica (75-90%) y afecta a solo un nódulo linfático o a un grupo localizado de nódulos; afecta igualmente a varones y mujeres, produciéndose su diagnóstico habitualmente hacia la cuarta década de la vida. La variante de *células plasmáticas* es habitualmente multicéntrica, aunque también ocurre en el 10-25% de las formas localizadas de la enfermedad; la mayoría de las variantes de células plasmáticas en la forma multicéntrica se manifiesta más habitualmente hacia la sexta década de la vida, salvo en aquellos VIH-positivos, en los que la enfermedad multicéntrica se manifiesta preferentemente en la cuarta década y afecta más a los varones.

La enfermedad de Castleman tiene un carácter fundamentalmente inflamatorio, con los altos niveles de Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), Factor de Transcripción dependiente de *c-Myc* y, especialmente, interleucina 6 (IL-6)¹. Por su parte, los autoanticuerpos producidos por las células plasmáticas podrían ser los responsables principales

de la endocrinopatía. Por su parte, el VEGF afecta al eje endocrino mediante la inducción de factores angiogénicos que regulan la secreción hormonal. El remodelado óseo que se aprecia en la enfermedad de Castleman depende de la estimulación de la resorción y aposición estimuladas por las citocinas, donde el RANKL (ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa [κ] B) es el principal agente efector. No obstante, la IL-6 también tiene una importante función en esta actividad, a medida que sus niveles van aumentando; en este sentido, los receptores de IL-6 son expresados en los osteoblastos, cuya activación potencia su diferenciación e osteocitos e impide la apoptosis de estos. Además, la IL-6 produce un efecto inhibitorio indirecto sobre los osteoclastos, reduciendo de esta manera la resorción ósea. Se considera que las variantes multicéntrica y HVH-8 positiva son factores de riesgo para el desarrollo de importantes complicaciones, especialmente linfomas (tanto Hodgkin como no-Hodgkin) y sarcoma de Kaposi.

La forma unicéntrica (mayoritariamente bajo la forma de la variante vascular hialina) suele ser asintomática o presentar síntomas relacionados con la compresión asociada al crecimiento del nódulo afectado. Por el contrario, la forma multicéntrica presenta una amplia diversidad de síntomas, fundamentalmente relacionados con la presencia de células plasmáticas, que van desde la fatiga hasta síntomas de proliferación de linfocitos B a efusiones pleurales, organomegalia e incluso neoplasias hematológicas.

Las dos variedades de la enfermedad multicéntrica son la relacionada con el HVH-8 y la no relacionada con estos; la primera es casi exclusiva en pacientes infectados por el VIH (aunque hay casos aislados no infectados) y es la que peor pronóstico tiene, con tendencia a progresar a linfoma de linfocitos B (linfoma plasmablastico HVH-8 positivo). En general, las manifestaciones clínicas más comunes de las formas multicéntricas son pérdida de peso, fiebre, fatiga, dolor torácico o abdominal, diversas citopenias, linfadenopatía periférica,

¹ Existe una variante de la IL-6 de origen viral, análoga de la IL-6 humana, que está codificada en el material genético del HVH-8 y que es capaz de activar la vía de señalización de las cinasas Janus, implicada en la estimulación de numerosos tipos celulares y que, además, potencia a la propia IL-6 humana.

hepatomegalia y esplenomegalia, además de las manifestaciones del síndrome POEMS.

El tratamiento habitual de la forma unicéntrica consiste en cirugía, con un pronóstico excelente (la recuperación completa sin secuelas se alcanza en 90% de los casos); recurriéndose a la radioterapia localizada cuando la cirugía no es posible. Lamentablemente, la cirugía no es considerada como una opción para la mayoría de los pacientes por la forma multicéntrica, dadas sus diversas implicaciones sistémicas. Por este motivo, se suele recurrir a fármacos con actividad inmunosupresora y antiangiogénica, con el fin de reducir la carga neoplásica, mientras que los corticosteroides son empleados como terapia adyuvante para mejorar la sintomatología general, dado el carácter fundamentalmente inflamatorio de la enfermedad de Castleman.

Actualmente, el tratamiento más utilizado en la forma multicéntrica consiste en regímenes quimioterápicos CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) o CVAD (ciclofosfamida, vincristina, daunorubicina y dexametasona), con tasa de remisión del 50 y 67%, respectivamente. Asimismo, se han utilizado anticuerpos monoclonales, como el rituximab (anti-CD20) y el tocilizumab (anti-receptor de IL-6), y aunque hay datos clínicos que han puesto de manifiesto cierto grado de utilidad en la enfermedad multicéntrica de Castleman, carece de consistencia estadística; de hecho, ninguno de ellos tiene autorizada esta indicación en la Unión Europea; no así en Japón, en el caso del tocilizumab. En cualquier caso, actualmente el pronóstico de la forma multicéntrica sigue siendo malo, con una mortalidad del 40-50% a los 10 años. En última instancia, la muerte sobreviene por sepsis, fallo multiorgánico (debido al estado generalizado de inflamación) o neoplasia (linfomas, especialmente).

La eficacia y la seguridad clínicas del **siltuximab** han evaluadas en la forma multicéntrica de la enfermedad de Castleman mediante un ensayo

clínico de fase 2 (eficacia y seguridad), aleatorizado, multinacional, doblemente ciego y controlado con placebo, en el que se incluyó a 79 pacientes adultos con enfermedad de Castleman multicéntrica sintomática y mensurable, confirmada mediante biopsia, aleatoriamente asignados al grupo de tratamiento con siltuximab (11 mg/kg infusión IV de 1 hora) o placebo, cada tres semanas, hasta el fracaso del tratamiento; todos los pacientes recibieron el mejor tratamiento de soporte. Un 44% presentaban tipo mixto, un 33% hialino y el restante 23% plasmacítico; el 58% había recibido tratamiento previo (un 25% dos o más terapias), consistentes fundamentalmente en corticosteroides (94%) y antineoplásicos (63%).

La variable primaria de eficacia utilizada en este estudio fue la *tasa de respuesta tumoral y sintomática duradera*, definida como el porcentaje de pacientes que alcanzaron y mantuvieron durante al menos 18 semanas una respuesta completa (desaparición completa de las lesiones linfáticas y de la sintomatología asociada) o parcial (reducción $\geq 50\%$ de la suma de los diámetros de las lesiones y estabilización de la sintomatología), determinadas por un comité de expertos independiente. Como variables secundarias se determinaron la tasa y la duración de la respuesta tumoral, la tasa y duración de la respuesta sintomática completa y duradera, la mediana de tiempo hasta el fallo del tratamiento, el porcentaje de pacientes con incrementos hasta ≥ 15 y 20 g/L. de hemoglobina a la 13ª semana, el porcentaje de pacientes que descontinuaron el tratamiento con corticosteroides y la supervivencia global.

Los resultados mostraron una tasa de respuesta tumoral y sintomática duradera fue del 34% con siltuximab (1,9% completa y 32,1% parcial) vs. 0% con placebo, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0012$). La tasa de la respuesta tumoral fue del 37,7% (1,9% completa y 35,8% parcial) vs. 3,8% ($p=0,0022$) y la mediana de la duración fue de 356 vs. 70 días, la tasa de la respuesta sintomática duradera y completa fue del 57 vs. 19% ($p=0,0018$) y su duración de 397 vs. 324

días (diferencia no significativa), la mediana de tiempo hasta el fallo del tratamiento no fue alcanzado con siltuximab vs. 134 días con placebo ($p=0,0084$) y los respectivos porcentajes de pacientes con incrementos hasta ≥ 15 y 20 g/L. de hemoglobina a la 13ª semana fueron de $61,3$ vs. 0% ($p=0,0002$) y $41,9$ vs. 0% ($p=0,0195$). Considerando específicamente los pacientes con la variante hialina de la enfermedad las diferencias encontradas entre los grupos de tratamiento no fueron significativas estadísticamente en cuando a la variable principal, aunque con relación a las variables secundarias se apreció una tendencia favorable al siltuximab, particularmente en lo referente a la respuesta tumoral ($22,2$ vs. 0%), respuesta sintomática duradera (33 vs. 13%) e incremento de los niveles de hemoglobina hasta 15 g/L (43 vs. 0%).

Desde el punto de vista de la seguridad, el siltuximab presenta un perfil toxicológico importante, con una amplia diversidad y frecuencia de eventos adversos. Los más comunes ($>20\%$) que aparecieron durante el tratamiento fueron prurito, infección del tracto respiratorio superior, erupciones exantemáticas, edema periférico, malestar, neuropatía y aumento de peso. La reacción anafiláctica (5%) fue el efecto secundario más grave asociado al tratamiento con siltuximab, aunque solo un paciente de cada grupo de estudio suspendieron el tratamiento por motivos de seguridad.

En definitiva, la eficacia clínica es modesta en términos absolutos, con una tasa de respuesta tumoral y sintomática duradera en solo la tercera parte de los pacientes (y solo un 2% obtuvieron una respuesta completa); pero esta tasa adquiere más relevancia si se considera que ninguno de los pacientes tratados con placebo mostraron ningún tipo de respuesta, completa o parcial. Por otro lado, es importante tener en cuenta que no hay ningún otro medicamentos oficialmente autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica no viral y que los tratamientos actualmente disponibles (corticosteroides y antineoplásicos) no producen resultados antitumorales relevantes. Es cierto que, por el momento, se ignora en qué medida – si es que lo hace – el siltuximab puede incrementar la supervivencia global de los pacientes, y que la eficacia de su tratamiento está fundamentalmente confinada a la respuesta sintomática sistémica, con resultados antitumorales modestos; sin embargo, debe considerarse a este nuevo fármaco como una nueva aportación de interés, dada la penuria terapéutica existente en este campo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de siltuximab (Sylvant®) en la enfermedad de Castleman multicéntrica. <http://www.agemed.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-siltuximab-Sylvant.pdf> (21 de enero de 2016)
2. Cervantes CE, Correa R. Castleman Disease: A Rare Condition with Endocrine Manifestations. *Cureus*. 2015; 7(11): e380. doi: 10.7759/cureus.380.
3. Cuéllar S. Siltuximab (Sylvant®, Janssen Cilag) en enfermedad de Castleman multicéntrica. *Panorama Actual Med*. 2016; 40(393): 445-9.
4. Davis CC, Shah KS, Lechowicz MJ. Clinical development of siltuximab. *Curr Oncol Rep*. 2015; 17(7): 29. doi: 10.1007/s11912-015-0453-1.
5. Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, Geyer SM, Allred J, Camoriano JK, et al. The clinical spectrum of Castleman disease. *Am J Hematol*. 2012; 87(11): 997-1002. doi: 10.1002/ajh.23291.
6. European Medicines Agency (EMA). Sylvant®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/179733/2014; EMEA/H/C/003708. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003708/WC500169012.pdf
7. Galeotti C, Boucheron A, Guillaume S, Koné-Paut I. Sustained remission of multicentric Castleman disease in children treated with tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody. *Mol Cancer Ther*. 2012; 11(8): 1623-6.
8. van Rhee F, Wong RS, Munshi N, Rossi JF, Ke XY, Fossà A, et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(9): 966-74. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70319-5.

Idelalisib (▼ Zydelig®): leucemia linfocítica crónica y linfoma folicular

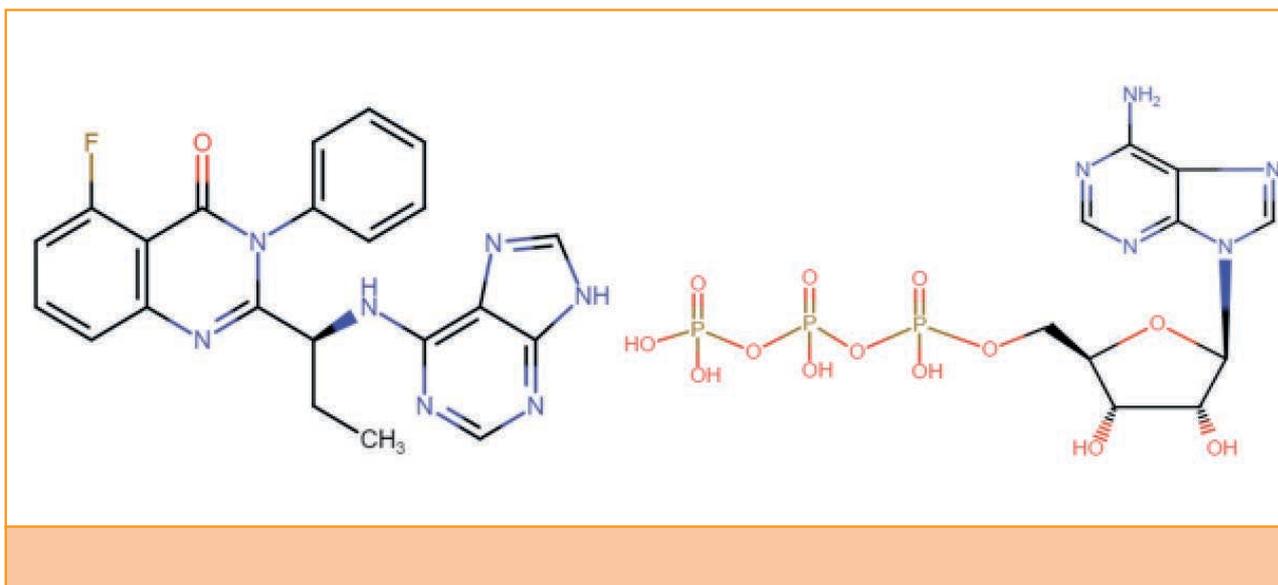
El idelalisib es un agente antineoplásico que inhibe selectivamente la fosfatidilinositol 3-cinasa p110δ (PI3Kδ), cuya actividad enzimática está potenciada en las neoplasias de linfocitos B. Este enzima está implicado en numerosas vías bioquímicas de señalización que impulsan la proliferación, supervivencia, migración y retención de las células tumorales en los tejidos linfoides y en la médula ósea. La inhibición de este enzima por el idelalisib se traduce en la inducción de la apoptosis y la inhibición de la proliferación de las células tumorales primarias y de las líneas celulares derivadas de los linfocitos B tumorales. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento, en combinación con rituximab, de los pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica que han recibido al menos un tratamiento anterior o como tratamiento de primera línea en presencia de la delección 17p o de la mutación TP53 en pacientes no adecuados para quimioinmunoterapia. También está indicado en monoterapia de los pacientes adultos con linfoma folicular refractario a dos líneas de tratamiento anteriores.

La fosfatidilinositol 3-cinasa p110δ (PI3Kδ) forma parte de la clase I de fosfatidilinositol 3-cinasas (PI3K), una familia de cinasas de lípidos que están implicadas en numerosos procesos intracelulares de señalización que regulan varias funciones celulares esenciales, entre ellas la supervivencia, la proliferación y la motilidad. Los enzimas de esta clase están formados por una subunidad reguladora y por otra subunidad catalítica, esta última con actividad cinasa, que reciben el nombre (en cada uno de los tipos de PI3K) de p110α, p110β, p110γ y p110δ; estas subunidades catalíticas definen las diferentes isoformas de PI3K: PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ y PI3Kδ. En concreto, a PI3Kδ actúa fosforilando el fosfatidilinositol para producir fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PI3P), un segundo mensajero bioquímico lipídico con

importantes funciones intracelulares. La actuación de la PI3Kδ es determinante para la señalización del receptor CD40 de linfocitos B (implicado en la supervivencia celular), del receptor *BCR* de linfocitos B (implicado en la supervivencia y proliferación celular, así como en la secreción de quimiocinas), de los receptores de quimiocinas CXCR4 y CXCR5 (cuya activación por las quimiocinas CXCL12 y CXCL13, respectivamente, induce la migración y retención de los linfocitos B tumorales en el microambiente tumoral) y de las integrinas (implicadas en la retención y la adhesión celular).

El efecto del idelalisib sobre la PI3Kδ se debe al efecto competitivo con el ATP, impidiendo a éste su unión con el dominio catalítico del enzima. Este efecto inhibitorio se traduce en el bloqueo del proceso de fosforilación del fosfatidilinositol y del enzima *Akt*, una proteína cinasa B. Como se aprecia en la figura, el idelalisib presenta una estructura química que recuerda abiertamente al núcleo purínico del ATP, lo que justifica su acción sobre la PI3Kδ, compitiendo con el ATP. Son precisamente las particularidades estructurales del dominio catalítico de cada una de las isoformas de PI3K, lo que ha permitido el desarrollo de moléculas capaces de actuar de forma selectiva sobre determinadas isoformas, como es el caso del idelalisib sobre la PI3Kδ. En este sentido, el idelalisib es unas 450 veces más potente inhibiendo *in vitro* la PI3Kδ que la PI3Kα, unas 210 más que la PI3Kβ y 110 más que la PI3Kγ.

Los **linfomas no-Hodgkin (LNH)** incluyen a todos aquellos linfomas que no encajan dentro de la definición de linfoma de Hodgkin; por tanto, son neoplasias linfoides con fenotipo de células B ó T/NK. Los LNH representan el 4-5% de los nuevos casos de cáncer diagnosticados al año, ocupando el quinto lugar en frecuencia; los de linfocitos B representan el 80-85% de los LNH y los



T el 15-20%, mientras que los de células NK (Natural Killer; citotóxicas) tienen una frecuencia marginal.

Entre los linfomas de células B, los más comunes son el linfoma difuso de células B grandes (30-35%) y el linfoma folicular (20-25%); menos prevalentes son el linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (TLAM) (7-10%), el linfoma linfocítico pequeño o leucemia linfocítica crónica (6-8%), el linfoma de células del manto (5-7%), el linfoma de Burkitt (2-3%) y el linfoma mediastínico (tímico) de células B grandes (2-3%). Menos del 2% de los linfomas de células B corresponden al linfoma linfoplasmácito (macroglobulinemia de Waldenström), el nodal de células B de la zona marginal, el esplénico de zona marginal, el extranodal de células B de zona marginal, el intravascular de células grandes B, el de efusión primaria y la granulomatosis linfomatoide.

En las últimas décadas se ha registrado un aumento en las tasas de incidencia y de mortalidad de los linfomas no Hodgkin, principalmente en países industrializados. Específicamente, se ha observado un aumento especialmente acusado de las tasas de incidencia de los linfomas no-Hodgkin en España e Italia. El aumento afecta a todos los grupos de edad adulta, aunque el mayor aumento se registra en los sectores de edad más avanzada de la población. En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística, murieron en 2013 un total de 4.832 personas (en 2008, fueron 4.451) por

tumores malignos del tejido linfático, excepto leucemias, de las que un 53% eran varones y un 47% mujeres.

Los linfomas no hodgkinianos pueden aparecer en cualquier edad de la vida, pero la mediana de presentación se sitúa en torno a los 50 años, siendo más frecuentes en los varones. Tanto en las neoplasias linfoides B como en las T se distinguen dos tipos de transformación neoplásica, uno que se origina a partir de las células precursoras y el otro a partir de las células periféricas. Su etiopatogenia varía en los distintos tipos, pero presentan factores de riesgo comunes, tales como la existencia de un sistema inmune debilitado (ya sea por una enfermedad hereditaria o tras un trasplante de órganos), edad elevada, antecedentes familiares, exposición a agentes tóxicos (herbicidas) e infecciones por algunos virus (virus linfotrópico de células T del ser humano tipo 1 –HTLV-1–, virus de la inmunodeficiencia humana –VIH–, virus de Epstein-Barr –EBV–) y bacterias (*Helicobacter pylori*).

El tratamiento de los linfomas de grado bajo o indolentes no está estandarizado, aunque la terapia inicial suele consistir en el empleo de antineoplásicos de tipo de los agentes alquilantes (ciclofosfamida, bendamustina) o antimetabolitos (fludarabina) en monoterapia o en combinaciones de 2, 3 o 4 agentes, incluyendo habitualmente rituximab (R): CHOP+R, CVP+R, FCMR o FND-R. Este tipo de tratamientos permite alcanzar tasas de respuesta global de hasta un 90%, que son completas hasta en el

60% de los casos primarios; no obstante, la duración media de la respuesta oscila entre uno y cuatro años. y en caso de recaída se suele repetir el tratamiento, generalmente añadiendo un escalón más en combinación. La inmunoradioterapia con ibritumumab-tiuxetano- 90Y para las fases avanzadas de linfoma folicular no Hodgkin da lugar a tasas relativamente altas de respuesta, superiores al rituxumab, incluso en pacientes refractarios a otros tratamientos antineoplásicos (incluyendo al propio rituxumab), con respuestas que llegan a alcanzar en una minoría de pacientes hasta más de tres años, aunque dada la fase avanzada de desarrollo del linfoma y la refractoriedad a otras terapias, previsiblemente no puede considerarse éste como un parámetro especialmente relevante.

Por su parte, la **leucemia linfática (linfocítica) crónica (LLC)** se considera un linfoma de bajo grado, caracterizado por la acumulación de linfocitos B maduros en la sangre, médula ósea y órganos linfáticos. En función de la citogenética, tiene mal pronóstico si presenta la traslocación $t(11q; v)$ o las deleciones $del(11q)$ o $del(17p)$; esta última confiere resistencia a la fludarabina. Por el contrario, el pronóstico es favorable si presenta la deleción $del(13q)$ como única anomalía. Los linfocitos circulantes son morfológicamente similares a los normales pero funcionalmente anormales; expresan marcadores de superficie CD5, CD20 y CD23. La acumulación se inicia frecuentemente en la médula ósea, diseminándose posteriormente hacia los ganglios linfáticos y bazo, pudiendo haber esplenomegalia.

La LLC es la leucemia más frecuente en los países occidentales, constituyendo el 30 % de todas las formas de leucemia y 75 % de las leucemias crónicas. Su incidencia en la Unión Europea es de 4,2 casos/100.000 habitantes/año, aunque aumenta con la edad, siendo rara antes de los 40 años. A la edad de 50 años alcanza los 5 casos y a los 80 años llega a los 30 casos; de hecho, la mediana de la edad en el momento del diagnóstico es 72 años. Existe un predominio en el sexo masculino (2:1), afectando a más de 300.000 personas en todo el mundo y a más de 15.000 en España, donde se diagnostican alrededor de 1.800 nuevos casos cada año.

El origen de la LLC sigue siendo desconocido, aunque se apuntan varios hipotéticos, como las radiaciones ionizantes, los agentes alquilantes o ciertos productos leucemógenos, que parecen aumentar el riesgo de desarrollar LLC. La acumulación de linfocitos parece deberse un funcionamiento erróneo en la apoptosis (muerte celular programada); no obstante, se han descrito otros mecanismos que posiblemente colaboren de alguna manera en la acción proliferativa, como ciertas interleucinas o sus receptores, como el factor de necrosis tumoral (TNF) o las interleucinas IL-4 e IL-6. Aproximadamente la mitad de los pacientes, y aún más en los estadios avanzados, presentan algún tipo de alteración citogenética, siendo la más frecuente (25-30%) la *trisomía del par cromosómico 12*; otras menos frecuentes afectan a los cromosomas 11, 12, 13, 14 y 17.

La mediana de supervivencia desde el diagnóstico de LLC varía notablemente, entre los 18 meses y más de 20 años, dependiendo de la presencia o ausencia de determinados factores de riesgo. En pacientes asintomáticos en estadios iniciales, la mediana de supervivencia es de más de 10 años, mientras que en pacientes con enfermedad avanzada, sintomática o progresiva, la mediana de supervivencia oscila entre 18 meses y 3 años. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con LLC también son más propensos a desarrollar una segunda neoplasia. Se han descrito tres grupos pronósticos en función de la citogenética, siendo peor para los casos relacionados con una mutación TP 53, una translocación $t(11q; v)$ o una deleción $del(11q)$ o $del(17p)$; particularmente, esta última confiere resistencia a la fludarabina y se considera como de muy alto riesgo, junto con la mutación TP 53. En ambos casos la mediana de supervivencia es de 2-3 años y aunque son relativamente infrecuentes (7% para $del(11q)$ y 8-12% para TP 53) en el diagnóstico inicial, suponen prácticamente el 50% de los casos recidivantes de leucemia linfocítica crónica. La trisomía del par 12 (+12) se asocia con un pronóstico de gravedad intermedia, mientras que los casos con mejor pronóstico son aquellos cuya anomalía citogenética implica una deleción $del(13q)$.

En ninguno de los casos las terapias actualmente disponibles son curativas y, de hecho, no están indicadas hasta que aparezcan síntomas o progrese la enfermedad. El tratamiento específico incluye inmunoterapia (fludarabina, ciclofosfamida y rituximab), corticoides, cirugía (trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos) y radioterapia, aunque la cirugía o la radioterapia sólo son útiles en situaciones especiales. El último fármaco autorizado para esta indicación es el ibrutinib, que actúa inhibiendo de forma irreversible y selectiva a la *tirosina cinasa de Bruton* (BTK), un miembro de las familia de las *tirosina cinasas Tec* que participa en la señalización bioquímica del receptor de antígenos (BCR) y del receptor de citocinas de los linfocitos B.

La **eficacia y la seguridad clínicas del idelalisib** en las dos indicaciones autorizadas han sido contrastadas mediante sendos ensayos clínicos que, en leucemia linfocítica crónica fue de fase 3, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, mientras que en linfoma folicular fue de fase 2 y abierto.

En el caso de los **linfomas indolentes no-Hodgkin** se trata de un estudio abierto de fase 2 sin brazo comparador, lo que limita la robustez de las conclusiones; se incluyó a pacientes con diagnóstico clínico y citológico confirmado con alguna de las variedades (folicular, linfocítico pequeño, linfoplasmocitoide o de zona marginal), con linfadenopatía patente (al menos una lesión nodular con al menos 2 cm), que hubieran recaído tras un tratamiento previo con rituxumab y un agente alquilante (bendamustina, ciclofosfamida, etc.) o dos tratamientos con quimio o inmunoterapia. Todos los pacientes recibieron idelalisib por vía oral, en dosis de 150 mg/12 h de forma continua; en algunos pacientes la dosis fue reducida a 100 o incluso a 75 mg/12 h. Aún con las limitaciones ya mencionadas, los datos son contundentes, ya que se obtuvo una tasa de respuesta global del 57% y, específicamente, un 54% para los pacientes con linfoma folicular, con una mediana de supervivencia sin progresión tumoral de 11 meses (8,5 para el linfoma folicular), una tasa de pacientes supervivientes al cabo de

un año del 82% (89%) y una mediana de la duración de la respuesta de 12,5 meses (7,4).

Por lo que se refiere a la **leucemia linfocítica crónica (LLC)**, se incluyó en el estudio, de fase 3 doblemente ciego y controlado con placebo, a pacientes con diagnóstico clínico y citológico confirmado, con linfadenopatía patente (al menos una lesión nodular con al menos 2 cm en el diámetro mayor y al menos 1 cm en el menor), que hubieran recaído tras un tratamiento previo con anticuerpos anti-CD20 (rituxumab, ofatumumab) o dos tratamientos con antineoplásicos citotóxicos, con progresión de la enfermedad en los dos últimos años. Todos los pacientes recibieron 8 infusiones IV rituximab (la primera de 375 mg/m² y el resto de 375 mg/m²), distribuidas cada dos semanas las cuatro primeras y cada cuatro semanas las siguientes cuatro infusiones IV. El idelalisib se administró de forma continua por vía oral, en dosis de 150 mg/12 h de forma continua; en algunos pacientes la dosis fue reducida a 100 mg/12 h. Los resultados demostraron una notable superioridad del idelalisib frente al placebo (en ambos casos, en asociación a rituximab), tanto en términos de supervivencia sin progresión tumoral como de supervivencia global y tasa de respuesta objetiva (75 vs. 15%). Tal superioridad fue manifiesta incluso en los pacientes con mutaciones del *17p* y/o *TP53*, como con *IGHV* no mutado y en personas con ≥ 65 años.

Desde el punto de vista de la **seguridad**, el idelalisib presenta un perfil toxicológico importante, aunque controlable clínicamente; los eventos adversos más frecuentemente comunicados fueron de tipo digestivo y hematológico. En monoterapia (linfoma folicular), los más comunes (>20%) son diarrea, fatiga, náusea, tos, pirexia y neutropenia; los más relevantes clínicamente (grado ≥ 3) son neutropenia, aumento de los niveles de transaminasas, neumonía, diarrea, anemia y trombocitopenia; un 23% de los pacientes suspendieron el tratamiento por eventos adversos. Por su parte, en terapia combinada con rituximab (leucemia linfocítica crónica), los eventos

adversos más frecuentes en el grupo tratado con idelalisib fueron náusea (26% con rituximab + idelalisib y 21% con rituximab + placebo), diarrea (19 vs. 15%), estreñimiento (13 vs. 11%), vómitos (13 vs. 8,3%), neutropenia (27 vs. 17%), pirexia (35 vs. 17%), escalofríos (21 vs. 16%), cefalea (10 vs. 5,0%) y erupciones exantemáticas (10 vs. 5,0%). Entre aquellos valorados como de grado ≥ 3 , los más comunes fueron neutropenia (22 vs. 12%; febril en 4,5 vs. 3,7%), sepsis (3,6 vs. 2,8%), neumonitis (3,6 vs. 0,9%), fatiga (4,5 vs. 2,8%), pirexia (2,7 vs. 0,9%), aumento de los niveles de transaminasas (2,7 vs. 0,9%) y diarrea (3,6 vs. 0%). Un 15% suspendieron el tratamiento por eventos adversos.

En ambas indicaciones los resultados tienen una elevada relevancia clínica, habida cuenta de que incluyen a pacientes de alto riesgo y de mal pronóstico; asimismo, es importante la eficacia mostrada con independencia del grado de refractoriedad a los tratamientos previos. En este sentido, en pacientes con mutaciones del *17p* y/o *TP53* los resultados están en la línea de los conseguidos con fludarabina o alemtuzumab, aunque estos últimos fármacos son considerablemente más tóxicos y su uso no es admisible en muchos de los pacientes. Por otro lado, su perfil de toxicidad es relevante, aunque manejable, pero diferente del de los fármacos actualmente utilizados en estas indicaciones.

Su perfil de interacciones es, sin embargo, problemático toda vez que es un potente inhibidor del citocromo CYP3A4, una vía metabólica de numerosos fármacos.

Es cierto que los datos clínicos de eficacia no son muy robustos en el caso del linfoma folicular y se refieren a periodos relativamente breves en el de la leucemia linfocítica crónica (aunque ello fue debido a que rápidamente se constató la superioridad sobre el placebo). En particular, sería muy interesante la comparación directa con ibrutinib, recientemente incorporado en España, aunque la comparación indirecta parece sugerir que no existen diferencias sustanciales en cuanto a eficacia.

Debemos destacar que su mecanismo de acción es completamente innovador, incorporando al ámbito de los agentes antineoplásicos la diana farmacológica de la fosfatidilinositol 3-cinasa p110 δ (PI3K δ), cuya actividad enzimática está potenciada en las neoplasias de linfocitos B.

En definitiva, un nuevo medicamento que parece tener un papel relevante como tratamiento de segunda línea en la leucemia linfocítica crónica, especialmente para pacientes de alto riesgo y con comorbilidades múltiples y un prometedor agente para los linfomas no-Hodgkin.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de idelalisib (Zydelig®) en leucemia linfocítica crónica. Fecha de publicación: 14 de abril de 2016. <http://www.agemed.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-idelalisib-zydelig-LLC.pdf>
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de idelalisib (Zydelig®) en el linfoma folicular. Fecha de publicación: 14 de abril de 2016. <http://www.agemed.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-idelalisib-zydelig-LF.pdf>
3. Cuéllar Rodríguez S. Idelalisib (▼Zydelig®, Gilead) en leucemia linfocítica crónica y linfoma folicular. *Panorama Actual Med.* 2016; 40(393): 438-44.
4. European Medicines Agency (EMA). Zydelig®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/462387/2014; EMEA/H/C/003843. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003843/WC500175379.pdf
5. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014; 370(11): 997-1007. doi: 10.1056/NEJMoa1315226.
6. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med.* 2014; 370(11): 1008-18. doi: 10.1056/NEJMoa1314583.
7. Hewett YG, Uprety D, Shah BK. Idelalisib- a PI3K δ targeting agent for B-cell malignancies. *J Oncol Pharm Pract.* 2016; 22(2): 284-8. doi: 10.1177/1078155215572933.
8. Nair KS, Cheson B. The role of idelalisib in the treatment of relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2016; 7(2): 69-84. doi: 10.1177/2040620715625966.

Fusafungina (Fusaloyos®): suspensión de comercialización

Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC). Resumen de las notas informativas de la AEMPS publicadas con fecha 12 de febrero y 13 de abril de 2016. Ref: MUH (FV), 3/2016 y 9/2016

El PRAC ha concluido que el balance beneficio-riesgo de fusafungina es desfavorable y en consecuencia ha recomendado la suspensión de la comercialización de los medicamentos que lo contienen

El motivo de esta recomendación son las posibles reacciones alérgicas y de hipersensibilidad asociadas al uso de fusafungina.

- Con motivo de las reacciones alérgicas observadas con el uso de fusafungina (Fusaloyos®) y su limitada eficacia clínica, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha recomendado la suspensión de comercialización en la Unión Europea.
- La AEMPS informa de la suspensión de comercialización de Fusaloyos®, que se hará efectiva el próximo 21 de abril, por lo que a partir de esa fecha no se podrá prescribir ni dispensar.
- Las existencias disponibles en almacenes de distribución y farmacias serán devueltas al laboratorio titular por los canales habituales.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informa de la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) de suspender la autorización de comercialización de fusafungina (Fusaloyos®) en la Unión Europea. Fusafungina es un péptido antibacteriano con propiedades antiinflamatorias y bacteriostáticas, disponible en diversos países europeos para el tratamiento local (pulverizador nasal y bucal) de infecciones del tracto respiratorio superior. En España Fusaloyos® es un medicamento de dispensación sin receta médica cuya indicación autorizada es el “tratamiento sintomático local en adultos de procesos infecciosos e inflamatorios no complicados de las vías respiratorias altas (sinusitis, rinitis, rinofaringitis, amigdalitis, laringitis y traqueítis)”.

El motivo de esta recomendación son las posibles reacciones alérgicas y de hipersensibilidad asociadas al uso de fusafungina.

En este sentido, se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, algunos de ellos graves. Las reacciones adversas descritas en estos casos notificados abarcan disnea, tos, prurito, erupción, urticaria, broncoespasmo y angioedema. En la mayoría de los casos notifi-

cados, la aparición de la reacción de hipersensibilidad se produjo con una relación temporal muy estrecha a la administración del medicamento (aproximadamente a las 24 h).

No se puede establecer un grupo de edad o factores de riesgo específicos que permita definir grupos de pacientes con mayor riesgo, por lo tanto se considera un riesgo imprevisible, difícil de prevenir en la práctica clínica.

En base a estos datos y teniendo en cuenta que las patologías en las que está indicado fusafungina son en su mayoría de naturaleza vírica y autolimitadas, que la eficacia observada en los ensayos clínicos es limitada, y que las reacciones alérgicas observadas son imprevisibles y pueden ser graves e incluso amenazar la vida del paciente, el PRAC ha concluido que el balance beneficio-riesgo de fusafungina es desfavorable y en consecuencia ha recomendado la suspensión de la comercialización de los medicamentos que lo contienen.

El pasado 30 de marzo se ratificó la recomendación del PRAC por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh) por lo que se suspende la autorización de comercialización de fusafungina en la Unión Europea.

Riesgo de osteonecrosis mandibular asociado a la administración de aflibercept (▼ Zaltrap)

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 16 de marzo de 2016. Referencia: MUH (FV), 4/2016

Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular en pacientes en tratamiento con aflibercept

Zaltrap está indicado, en combinación con una pauta quimioterápica de irinotecan/5-fluorouracilo/ácido folínico, en adultos con cáncer colorrectal metastásico que es resistente a, o ha progresado, después de un régimen con oxaliplatino.

El principio activo de Zaltrap es aflibercept, una proteína de fusión recombinante que actúa bloqueando la activación de los receptores VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y la proliferación de células endoteliales, inhibiendo así el crecimiento de nuevos vasos que proporcionan oxígeno y nutrientes a estos tumores.

Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes en tratamiento con aflibercept (Zaltrap). La ONM es una patología grave y potencialmente incapacitante, que puede afectar de manera muy relevante a la calidad de vida de los pacientes. Su etiología es desconocida, si bien se han identificado determinados factores de riesgo que favorecen su desarrollo como el tratamiento previo con bisfosfonatos, la edad avanzada, una higiene bucal deficiente, la realización de procedimientos dentales invasivos, la existencia de determinadas comorbilidades (p. ej. enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección), hábito tabáquico, un diagnóstico de cáncer con lesiones óseas y determinados tratamientos concomitantes (p. ej., quimioterapia, medicamentos biológicos antiangiogénicos, corticosteroides, radioterapia de cabeza y cuello).

Antes de iniciar tratamiento con aflibercept (Zaltrap) es conveniente que el paciente se realice un examen dental y mantenga un cuidado dental preventivo apropiado

En varios de los casos de ONM notificados existían factores de riesgo asociados para el desarrollo de ONM tales como el uso concomitante de bifosfonatos intravenosos, o la realización de procedimientos dentales invasivos.

Tras la evaluación realizada al respecto, y teniendo en cuenta, además de los datos procedentes de estos casos de notificación espontánea, los obtenidos a partir de ensayos clínicos, de la literatura científica y el efecto de clase potencial de los agentes antiangiogénicos que bloquean el VEGF, se ha considerado que la asociación causal entre la administración de aflibercept y la aparición de ONM es plausible.

En base a ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios:

- Considerar el riesgo de desarrollo de ONM en pacientes en tratamiento con Zaltrap, especialmente en aquellos pacientes en los que además se hayan administrado bisfosfonatos intravenosos de forma simultánea o secuencial.
- Aconsejar al paciente que se realice antes de iniciar tratamiento con Zaltrap un examen dental y mantenga un cuidado dental preventivo apropiado.
- Evitar en la medida de lo posible procedimientos dentales invasivos en los pacientes tratados con Zaltrap que previamente hayan recibido o estén recibiendo bifosfonatos intravenosos.

- Informar a los pacientes acerca de la importancia de mantener una buena higiene bucal, realizarse revisiones dentales periódicas e indicarles que

comuniquen inmediatamente cualquier anomalía en la boca (por ej. movilidad dental, dolor o inflamación).

Idelalisib (▼ Zydelig®): restricciones temporales de uso para prevenir infecciones graves mientras se realiza la reevaluación europea del balance beneficio-riesgo

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 18 de marzo de 2016
Referencia: MUH (FV), 5/2016

En tres ensayos clínicos se ha observado una mayor incidencia de acontecimientos adversos graves y un aumento de mortalidad en pacientes tratados con idelalisib

- Resultados de ensayos clínicos ahora interrumpidos indican un aumento de mortalidad por infecciones graves en pacientes tratados con idelalisib, un antineoplásico utilizado en onco-hematología, en comparación con la terapia de referencia. Como consecuencia se ha iniciado una reevaluación a nivel europeo del balance beneficio-riesgo de este medicamento.
- Mientras se lleva a cabo esta evaluación, la AEMPS, de acuerdo con las conclusiones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), recomienda a los médicos no iniciar nuevos tratamientos en la indicación de primera línea en leucemia linfocítica crónica, así como llevar a cabo una vigilancia estrecha y determinadas medidas encaminadas a prevenir el riesgo de infecciones graves durante el tratamiento.

Zydelig (idelalisib) es un medicamento anti-neoplásico que inhibe la fosfatidil-inositol 3 kinasa p110 delta (PI3Kdelta) que fue autorizado en Europa en septiembre de 2014.

Está indicado en combinación con rituximab para el tratamiento de los pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido al menos un tratamiento anterior, o bien como tratamiento de primera línea en presencia deleción en 17p o mutación de TP53 en pacientes no adecuados para quimioinmunoterapia. Además, está indicado en monoterapia para el tratamiento de los pacientes adultos con linfoma folicular (LF) refractario a dos líneas de tratamiento anteriores.

En el transcurso de tres ensayos clínicos en los que idelalisib se añadía a terapias con rituxi-

mab (1 ensayo) o bendamustina más rituximab (2 ensayos), se ha observado una mayor incidencia de acontecimientos adversos graves y un aumento de mortalidad en pacientes tratados con idelalisib (7,4%) en comparación con el grupo con placebo (3,5%). Estos ensayos, que han sido interrumpidos, se realizaron en el tratamiento de primera línea de pacientes con LLC y en pacientes con linfoma no-Hodgkin indolente. El exceso de muertes se debió a infecciones graves, principalmente neumonía por *Pneumocystis jirovecii* e infecciones por citomegalovirus, y a problemas respiratorios, también relacionados en algunos casos con infecciones.

Los ensayos clínicos referidos incluyeron pacientes con características diferentes a los de la indicación autorizada. Sin embargo, puesto

que estos problemas pueden tener un impacto en los pacientes candidatos a recibir el tratamiento atendiendo a las condiciones autorizadas, el PRAC ha iniciado una evaluación de los riesgos de idelalisib en el contexto de su uso terapéutico.

Hasta que finalice esta evaluación, el PRAC considera necesario establecer determinadas medidas de precaución encaminadas a minimizar el riesgo de aparición de infecciones graves. En línea con estas medidas, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- No iniciar nuevos tratamientos con idelalisib en pacientes con LLC con delección 17p o con mutación TP53 como primera línea de tratamiento. En los pacientes que ya hayan iniciado el tratamiento debe reevaluarse la continuidad del mismo en base a los beneficios y los riesgos individuales de cada paciente.

- No iniciar tratamiento con idelalisib en presencia de infecciones fúngicas, bacterianas o virales sistémicas.
- Administrar profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* durante el tratamiento con idelalisib.
- Realizar valoración clínica y analítica mensual de infección por citomegalovirus, e interrumpir el tratamiento en caso de viremia.
- Realizar recuentos leucocitarios periódicos, de acuerdo con las indicaciones que figurarán en la ficha técnica, con el fin de detectar neutropenia, e interrumpir el tratamiento si el recuento es menor de 500/mm³.
- Realizar un seguimiento de síntomas y signos sugestivos de alteraciones respiratorias, instruyendo al paciente para que alerte a su médico en caso de aparición.

Se debe realizar un seguimiento de síntomas y signos sugestivos de alteraciones respiratorias, instruyendo al paciente para que alerte a su médico en caso de aparición

Riesgo de neumonía asociado a la administración de corticoides inhalados para el tratamiento de la EPOC

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 18 de marzo de 2016. Referencia: MUH (FV), 6/2016

Los datos confirman que en los pacientes con EPOC que reciben tratamiento con corticoides inhalados existe un incremento del riesgo de desarrollar neumonía

- Se confirma el aumento de riesgo, ya conocido, de neumonía en los pacientes EPOC que reciben tratamiento con corticoides inhalados.
- Aunque existen datos que sugieren que el riesgo de neumonía en estos pacientes podría incrementarse conforme aumenta la dosis del corticoide, los resultados de los estudios no permiten realizar esta afirmación de un modo concluyente.
- No hay evidencia que indique que existen diferencias en cuanto a la magnitud del riesgo entre los distintos corticoides inhalados.

Los corticoides inhalados son medicamentos ampliamente utilizados en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tanto en monoterapia como en combinación con agonistas adrenérgicos beta 2 de acción prolongada. Aunque su mecanismo de acción no ha sido totalmente establecido, se considera que el efecto terapéutico es el resul-

tado de la supresión del componente inflamatorio de las vías respiratorias.

Recientemente ha concluido la revisión que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) estaba llevando a cabo acerca del riesgo de neumonía asociado a la administración de corticoides inhalados en pacientes con EPOC.

En cualquier caso, la relación beneficio riesgo de estos medicamentos se mantiene favorable

El riesgo de neumonía asociado a la administración de estos medicamentos ya era conocido; se identificó por primera vez en el año 2007, después de que los resultados del estudio TORCH (1), un ensayo clínico de tres años de duración en pacientes con EPOC, mostraran un incremento del riesgo de neumonía en los pacientes tratados con fluticasona en comparación con los que fueron tratados con placebo. Sin embargo, la aparición desde entonces de un amplio número de estudios sobre el tema planteó la necesidad de realizar una evaluación global de la información disponible para de ese modo tratar de caracterizar mejor el riesgo de neumonía en esta población.

Los resultados de la evaluación referida han sido los siguientes:

- Los datos procedentes tanto de los estudios observacionales como de ensayos clínicos y de metaanálisis de ensayos clínicos confirman que en los pacientes con EPOC que reciben tratamiento con corticoides inhalados existe un incremento del riesgo de desarrollar neumonía.
- En relación con el riesgo de neumonía, deben tenerse en cuenta otros factores de riesgo conocidos como tabaquismo, edad más avanzada, menor índice de masa corporal y severidad de la EPOC.

- En cualquier caso, la relación beneficio riesgo de estos medicamentos se mantiene favorable.
- Aunque existen datos que sugieren que el riesgo de neumonía en estos pacientes podría incrementarse conforme aumenta la dosis del corticoide, los resultados de los estudios no permiten realizar esta afirmación de un modo concluyente.
- La variabilidad entre los diferentes estudios así como las incertidumbres metodológicas de algunos de ellos no permiten concluir que exista diferencia en la magnitud del riesgo entre los diferentes corticoides inhalados.

Los corticoides inhalados autorizados en la Unión Europea para el tratamiento de la EPOC son: beclometasona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, budesonida y flunisolida.

Referencia

1. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775-89.

Inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL (bosutinib; dasatinib; imatinib; nilotinib; ponatinib) y reactivación del virus de la Hepatitis B

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 8 de abril de 2016
Referencia: MUH (FV), 8/2016

Se han notificado varios casos de reactivación de Hepatitis B en pacientes en tratamiento con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL

Se han notificado varios casos de reactivación de Hepatitis B en pacientes portadores crónicos del virus de la hepatitis B que estaban en tratamiento con algunos de los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL (imatinib, nilotinib). Algunos de estos casos fueron fatales o provocaron insuficiencia/fallo hepático agudo o hepatitis fulminante.

El análisis detallado de los datos preclínicos, clínicos y postautorización, así como una revisión de la literatura médica apoya esta asociación, que se considera que puede afectar a

todos los medicamentos de este subgrupo de inhibidores.

En base a estos datos, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios:

- Se deberá realizar serología del VHB a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl.
- En caso de que dicha serología diese un resultado positivo (incluidos pacientes con

Se deberá realizar serología del VHB a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl

- enfermedad activa), antes de administrar el inhibidor de la tirosina quinasa Bcr-Abl, se deberá consultar a un experto en el manejo de la hepatitis B.
- Asimismo se consultará con un experto siempre que, una vez iniciado el tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa Bcr-Abl, se obtenga un resultado positivo en la serología del VHB.
- En los portadores del VHB que requieran tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa Bcr-Abl se vigilará estrechamente, durante el tratamiento y varios meses tras finalizar el mismo, la aparición de cualquier signo o síntoma indicativo de infección activa por el virus.

Incremento del riesgo de cáncer de ovario asociado a medicamentos indicados en terapia hormonal sustitutiva (THS), que no son formas farmacéuticas de uso vaginal

Los resultados de este meta-análisis confirman un ligero incremento de riesgo de cáncer de ovario en mujeres que utilizan THS con estrógenos solos o combinados con progestágenos

Esta información se refiere a medicamentos indicados en THS y que contienen estrógenos o una combinación de estrógenos-progestágenos, incluyendo a medicamentos que contienen tibolona y a Duavive® (bazedoxifeno + estrógenos conjugados).

La ficha técnica y prospecto de estos medicamentos ya incluía información sobre un ligero incremento de riesgo de cáncer de ovario asociado al uso a largo plazo de los mismos, basándose en los resultados de los estudios MWS y WHI (1,2).

Tras el análisis a nivel europeo de los resultados de un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos publicado en el año 2015 (3), se ha considerado que existe mayor evidencia sobre este riesgo.

Los resultados de este meta-análisis confirman un ligero incremento de riesgo de cáncer de ovario en mujeres que utilizan THS con estrógenos solos o combinados con progestágenos, el cual comienza a ser aparente a partir de los 5 años de uso y disminuyendo paulatinamente tras la suspensión del tratamiento. El incremento de riesgo en términos absolutos se ha considerado de 1 caso adicional por cada

2000 mujeres de 50 a 54 años que utilizan THS durante 5 años en comparación con las mujeres que no utilizan THS.

La información en las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos afectados, serán actualizados para incluir esta nueva información.

Referencias:

1. Valerie Beral, Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369: 1703-10.
2. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
3. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies; Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. *Lancet* 2015; 385: 1835-42.

Obstrucción intestinal asociada al uso de TachoSil® (fibrinógeno humano y trombina humana)

TachoSil puede adherirse a tejidos adyacentes cubiertos de sangre, es importante tener en cuenta que no limpiar suficientemente los tejidos adyacentes puede causar adherencias entre superficies intestinales, lo que puede provocar una obstrucción intestinal.

TachoSil es un medicamento que contiene fibrinógeno humano y trombina humana, indicado en cirugía para mejorar la hemostasia, favorecer el sellado tisular y como refuerzo de suturas en cirugía vascular cuando las técnicas estándar demuestran ser insuficientes.

La posible asociación de TachoSil con obstrucción intestinal se identificó inicialmente mediante un caso publicado en la bibliografía (1) y algunos casos recibidos por notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas en Europa. En base a los casos identificados, se llevó a cabo una revisión detallada de los datos procedentes de ensayos clínicos, notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y de la literatura científica.

La revisión llevada a cabo ha identificado un número suficiente de casos de obstrucción

intestinal, después de cirugía abdominal, relacionada con adherencias de tejido gastrointestinal en los que no se puede excluir la relación causal con la aplicación del medicamento, por lo que esta nueva información se incorporará a la información del producto.

TachoSil puede adherirse a tejidos adyacentes cubiertos de sangre, es importante tener en cuenta que no limpiar suficientemente los tejidos adyacentes puede causar adherencias entre superficies intestinales, lo que puede provocar una obstrucción intestinal.

Referencia:

1. Vázquez Ruiz J et al. Obstrucción intestinal por uso de hemostático quirúrgico. Cir Esp. 2013; 91: 620-1.

Kentera® (oxibutinina): trastornos psiquiátricos

Existe suficiente evidencia que apoya una relación de causalidad entre la aparición de trastornos psiquiátricos y el uso de oxibutinina

La mayoría de los casos conciernen, especialmente a pacientes de edad avanzada

Tras la revisión de los datos procedentes de notificación espontánea, ensayos clínicos, la plausibilidad biológica y teniendo en cuenta la información proporcionada por el Comité Pediátrico de la Agencia Europea de Medicamentos, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha considerado que existe suficiente evidencia que apoya una relación de causalidad entre la aparición de trastornos psiquiátricos y el uso de oxibutinina.

Entre los trastornos psiquiátricos identificados se incluyen trastornos de ansiedad, delirio, trastornos psicóticos (p.ej. confusión, alucinaciones y desorientación), insomnio y trastornos cognitivos (p.ej. deterioro de la memoria, amnesia, letargo, trastorno de atención).

La mayoría de los casos conciernen, especialmente a pacientes de edad avanzada. En estos pacientes se ha relacionado el uso de oxibutinina con acontecimientos anticolinérgicos psiquiátricos y del SNC como trastornos del sueño

(p. ej. insomnio) y trastornos cognitivos. Por tanto, Kentera se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada, que pueden ser más sensibles a los efectos de los anticolinérgicos de acción central y mostrar diferencias en la farmacocinética.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Kentera en pacientes pediátricos y su uso en esta población no está recomendado.

El PRAC ha recomendado una nueva actualización de la ficha técnica y prospecto para incluir esta nueva información.

Con respecto a la asociación entre los casos de depresión y oxibutinina, se ha concluido que no existe suficiente evidencia que apoya una relación de causalidad. Por lo tanto, el Titular de la Autorización de Comercialización debe continuar monitorizando estos casos como parte de su seguimiento rutinario de seguridad.

Tarceva® (erlotinib): se ha restringido la indicación de mantenimiento en primera línea al tratamiento de los pacientes cuyos tumores albergan una mutación activadora de EGFR

El Titular de la Autorización de Comercialización de Tarceva® (erlotinib), ha distribuido una carta dirigida a profesionales sanitarios con el objetivo de informar acerca de la restricción de la indicación de Tarceva. En base a los datos del estudio IUNO, Tarceva deja de estar indicado en el tratamiento de mantenimiento de primera línea en pacientes sin mutaciones activadoras del Receptor del Factor de Crecimiento

Epidérmico (EGFR). Este estudio concluye, que la relación beneficio-riesgo de Tarceva no es favorable en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico, después de 4 ciclos de quimioterapia estándar de primera línea basada en platino para tumores sin la mutación activadora de EGFR.

Mitotano (Lysodren®): macroquistes en ovario y alteración de las hormonas sexuales

Mitotano está autorizado para el tratamiento sintomático del carcinoma avanzado de la corteza suprarrenal (adrenocortical). Un estudio mostró que tras la administración de mitotano algunas de las pacientes desarrollaron macroquistes en los ovarios acompañados de alteraciones en las hormonas sexuales.

A raíz de estos resultados se ha llevado a cabo una revisión de la literatura y de los casos noti-

ficados, que junto con su mecanismo de acción ha llevado a la conclusión de que mitotano puede provocar macroquistes en los ovarios y alteraciones en los niveles de hormonas sexuales. En la ficha técnica y en el prospecto se incluirán recomendaciones para indicar a las pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas ginecológicos como dolor pélvico y sangrado.

Azatioprina y mercaptopurina: síndrome linfoproliferativo y síndrome de activación macrofágica

Se ha llevado a cabo una revisión de seguridad de azatioprina y mercaptopurina en relación con su asociación con enfermedades linfoproliferativas. Tras la revisión de todos los datos disponibles procedentes de los ensayos clínicos, de los casos notificados y de la literatura científica publicada y teniendo en cuenta su

mecanismo de acción, se ha concluido que existe suficiente evidencia que apoya que la administración de tiopurinas está asociada a un aumento del riesgo de síndrome linfoproliferativo y de síndrome de activación macrofágica.

Los pacientes que están recibiendo un tratamiento inmunosupresor con azatioprina o mercaptopurina, presentan mayor riesgo de desarrollo de linfomas u otro tipo de tumores

Los pacientes que están recibiendo un tratamiento inmunosupresor con azatioprina o mercaptopurina, presentan mayor riesgo de desarrollo de linfomas u otro tipo de tumores, principalmente cáncer de piel (melanoma y otros), sarcomas (de Kaposi y otros) y cáncer de cérvix in situ. El riesgo va en relación con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con la utilización de un agente específico. Se ha descrito que la reducción o la retirada de la inmunosupresión pueden conducir a la regresión parcial del síndrome linfoproliferativo. La combinación de varios inmunosupresores (incluyendo tiopurinas) se debe hacer con precaución ya que se puede asociar con enfermedades linfoproliferativas y aumenta el riesgo de infección por virus de Epstein-Barr asociado a síndrome linfoproliferativo.

El síndrome de activación macrófaga puede aparecer en pacientes con enfermedades autoinmunes, en particular en la enfermedad inflamatoria intestinal. La administración de mercaptopurina podría aumentar la susceptibilidad de estos pacientes a desarrollar este síndrome. Ante un síndrome de activación macrófaga se debe iniciar tratamiento cuanto antes e interrumpir la administración de mercaptopurina. Los profesionales sanitarios deben prestar atención a la aparición de síntomas de infección incluyendo aquellos causados por virus de Epstein Barr y citomegalovirus, ya que pueden desencadenar este síndrome.

Axitinib (▼ Inlyta) y síndrome nefrótico

El término síndrome nefrótico engloba una serie de características clínicas como proteinuria, hipoalbuminemia y edema periférico. Este síndrome está causado por enfermedades renales que aumentan la permeabilidad a través de la barrera de filtración glomerular. Axitinib es un inhibidor de la tirosina quinasa indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales tras fracaso a sunitinib o citoquinas.

Durante las actividades rutinarias de farmacovigilancia se detectaron varios casos de síndrome nefrótico en pacientes que recibían axitinib. Algunos de ellos mejoraron tras suspender el tratamiento, sin embargo en algu-

nos de los casos identificados se disponía de información reducida para establecer una relación de causalidad o estaban presentes causas alternativas. No obstante, el hecho de que axitinib puede producir proteinuria junto con la plausibilidad biológica y que otros inhibidores de tirosina quinasa VEGF se han asociado con la aparición de síndrome nefrótico, llevó a la conclusión de que no se puede descartar la asociación de axitinib con síndrome nefrótico.

En la ficha técnica de Inlyta se incluirá la recomendación de suspender el tratamiento con axitinib ante el desarrollo de síndrome nefrótico.

Rosa Ana Serrano Benavente¹, Ana Pérez Ruiz¹, Esther Martín Auriolos², José Antonio González Correa³

¹Medico adjunto de la UGC de Urgencias y Cuidados Críticos del Hospital Comarcal de la Axarquía, Vélez Málaga, Málaga. ²Directora de UGC La Roca, Distrito Sanitario Málaga-Nordeste, Málaga. ³Grupo LIAIT, Departamento de Farmacología y Pediatría, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga.

Tendinopatía inducida por fluorquinolonas

CASO 1

HISTORIA CLÍNICA:

Anamnesis: Hombre de 75 años sin alergias medicamentosas conocidas con antecedentes personales de hipertensión arterial y dislipemia. EPOC tipo bronquitis crónica con FEV1:40%, no corticodependiente. En tratamiento con: ramiprilo 5mg 1comp/24h, indapamida 2,5mg 1comp/24h, simvastatina 40mg 1comp/24h, seretide accuhaler® 50/250 2 puff/12h, spiriva respimat® 2,5mcg 2puff/24h. Exfumador hace 30 años. NO bebedor.

Motivo de consulta:

Acude a nuestro servicio de urgencias por dolor intenso en región de talón (bilateral) de 7 días de evolución. Niega sobreesfuerzo o traumatismo. Desde hace 10 días presenta cuadro de reagudización de EPOC que fue tratado con moxifloxacino 400 mg 1 comp al día durante 7 días.

Exploración física: Exploración MMII: dolor intenso en región aquilea bilateral con crepitación sin signos del hachazo, arco doloroso a la dorsiflexión de ambos pies, resto de articulaciones sin alteraciones, no alteraciones vasculonerviosa.

Resto de exploración normal.

Pruebas complementarias: Analítica normal.

Ecografía: engrosamiento del espesor de ambos tendones de Aquiles en su tercio central conservando la disposición.

Juicio clínico: Tendinitis aquilea bilateral secundaria a moxifloxacino.

Evolución: Se suspendió el moxifloxacino y mediante reposo, AINE y tratamiento rehabilitador se resolvió la sintomatología en un mes. El paciente posteriormente ha tomado tratamiento con quinolonas como ciprofloxacino o levofloxacino sin ninguna incidencia ni ningún episodio de tendinitis.

CASO 2

HISTORIA CLÍNICA:

Anamnesis: Hombre de 69 años con intolerancia a opiáceos con antecedentes personales de EPOC tipo enfisematoso (FEV1:35%), corticodependiente, y necesidad de oxígeno domiciliario. En tratamiento con: prednisona 5 mg 1comp/24h, spiriva respimat® 2puff/24h, teofilina 300 mg 1 comp/12 h, acetilcisteína 600 mg 1 comp/24 h. Exfumador hace 20 años. NO bebedor.

Motivo de consulta:

Acude a nuestro servicio de urgencias por dolor intenso en región de talón izquierdo de 7 días de evolución. Niega sobreesfuerzo o traumatismo. Los síntomas comenzaron con cuadro de reagudización de EPOC para el que se prescribió levofloxacino 500 mg 1 comp cada 24 h durante 7 días, tratamiento que finalizó 24 horas antes de acudir a urgencias.

Exploración física:

Exploración MMII: dolor intenso en región aquilea izquierda con bultoma en la zona y crepitación sin signos del hachazo, arco doloroso a la dorsiflexión del pie, resto de articulaciones sin alteraciones, no alteraciones vasculonerviosas.

Resto de exploración normal.

Pruebas complementarias: Analítica normal.

RMN: se observa un engrosamiento fusiforme del tercio medio y superior del tendón de Aquiles izquierdo, con rotura intrasustancia, en su unión músculo-tendinosa y sin retracción.

Juicio clínico: Tendinitis aquilea izquierda secundaria a levofloxacino.

Evolución: Se suspendió el levofloxacino y se derivó a traumatología que confirmó el diagnóstico con la prueba de imagen. Se instauró tratamiento con reposo, AINE y tratamiento rehabilitador, resolviéndose la sintomatología en tres meses. El paciente posteriormente

ha tomado tratamiento con quinolonas como moxifloxacino sin ninguna incidencia ni ningún episodio de tendinitis.

DISCUSIÓN:

Las fluorquinolonas son antibióticos de uso frecuente en la práctica clínica. Desde la introducción en el mercado farmacéutico de la primera molécula del grupo en la década de los 60, el ácido nalidíxico, cuyo uso hoy día es limitado debido a la frecuencia con que causa efectos adversos, se han ido introduciendo nuevas moléculas (ácido oxolínico, ácido pipemídico) cada vez más seguras y con mejor espectro antibacteriano.

En la década de los 80 aparecen las fluorquinolonas, antibióticos de amplio espectro, excelentes propiedades farmacológicas y mejor perfil de seguridad que las quinolonas clásica, todo ello relacionado con introducción de un átomo de flúor en su molécula, aunque con peor perfil de efectos adversos en comparación con el grupo de betalactámicos o macrólidos. Sus efectos indeseables más frecuentes se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Efectos adversos de aparición más frecuente con el uso de fluorquinolonas

Gastrointestinales	Náuseas y vómitos, dolor abdominal, diarrea, anorexia
Neurológicos	Cefalea, confusión, convulsiones, trastornos del sueño, temblor, delirio, psicosis
Hepáticos	Elevación de las transaminasa, hepatopatía aguda
Renales	Nefritis intersticial, nefropatía, hematuria
Dermatológicos	Rush cutáneo, prurito, fotosensibilidad, urticaria
Musculoesqueléticos	Artropatía, tendinitis
Cardiovasculares	Hipotensión, taquicardia, prolongación del intervalo QT
Otros	Broncoespasmo, reacción anafiláctica, fiebre, angioedema, vasculitis

De todos ellos, la afectación musculoesquelética supone menos del 1% de los efectos adversos y dentro de ella lo más frecuente es la presentación de artralgias, mialgias y en menor grado artritis. Mucho menos frecuente es la afectación tendinosa, descrita por primera vez en 1983. Esta complicación puede ser causada por cualquiera de las quinolonas fluoradas.

Existe una clara relación entre la administración del antibiótico y la aparición de los síntomas, que oscila entre las primeras 24 horas y una semana después de la toma del mismo, aunque existen también casos descritos incluso a los 42 días del inicio del tratamiento farmacológico. La supresión del fármaco produce una mejoría clínica con disminución del dolor, aunque la curación no se produce generalmente hasta 2-8 semanas tras abandonar el tratamiento.

Aunque se han descrito múltiples localizaciones de afectación tendinosa (tendón largo del bíceps, extensor largo del pulgar, manguito de los rotadores, flexores y extensores de los dedos, tibial anterior, etc...), la estructura que suele afectarse con mayor frecuencia es el tendón de Aquiles, de forma unilateral o bilateral (más frecuente). Existen algunos casos descritos en la literatura de rotura del mismo (hecho que ocurre en aproximadamente la mitad de los casos y descrito por primera vez en 1987), que puede aparecer desde las primeras 24 horas de inicio del tratamiento e incluso tras la retirada del mismo. Dicha rotura tendinosa requiere en ocasiones tratamiento quirúrgico.

El mecanismo patogénico implicado en estas lesiones articulares es desconocido, aunque probablemente multifactorial. Se ha especulado con la posibilidad de un efecto tóxico directo de estos fármacos o sus metabolitos sobre los condrocitos o que sus efectos sean mediados por citocinas. Otros autores señalan la existencia de un probable proceso de necrosis isquémica ya que el examen microscópico de los tendones afectados apunta a esta posibilidad.

Actualmente se desconoce si existen factores de riesgo que favorezcan la aparición de tendinitis con el uso de fluorquinolonas, aunque sí se ha descrito una mayor prevalencia de complicaciones musculoesqueléticas (especialmente artralgias y artritis) en niños en edad de crecimiento por ese probable efecto tóxico directo sobre el cartílago, lo que contra-

indica su uso en este grupo de edad, así como en mujeres embarazadas.

También se ha observado que la mayoría de los pacientes que sufren episodios de tendinitis por fluorquinolonas son individuos mayores de 60 años. La corticoterapia, la insuficiencia renal crónica, la hemodiálisis, la vasculopatía periférica, la enfermedad reumática asociada y antecedentes de tendinopatía previa por otra quinolona, también han sido descritos como factores favorecedores. De ellos, la edad avanzada y el uso concomitante de corticoides aumentan el riesgo de afectación tendinosa en un 87% (como ocurre en nuestro segundo caso) y además son dos factores que aisladamente se han descrito asociados con mayor frecuencia a rotura tendinosa.

El diagnóstico se basa en la exploración física, el antecedente de la toma del fármaco y la mejoría al retirar la medicación. La ecografía y la RM son útiles para mostrar alteraciones precozmente. El tratamiento consiste en reposo, tratamiento sintomático y retirada de la quinolona.

En resumen, queremos subrayar la importancia de considerar la posibilidad de este efecto adverso de la fluoroquinolonas, dado el uso creciente de estos antibióticos tanto en el medio hospitalario como extrahospitalario, y siempre que exista una tendinopatía de causa no aclarada, en especial si existen factores de riesgo de fragilidad tendinosa, ya que sólo la retirada del fármaco puede evitar la rotura del tendón.

Bibliografía

1. Casado E, Viñas G, Lauzurica R, Olivé A. Tendinitis por levofloxacin. *Med Clin (Barc)*. 2000;114:319.
2. Bernácer L, Artigues A, Serrano A. Levofloxacin y rotura espontánea bilateral del tendón de Aquiles. *Med Clin (Barc)*. 2003;120: 78-9.
3. Lado Lado FL, Rodríguez Moreno C, Velasco González M, Durán Parrondo C, Moar Calvo B. Rotura parcial bilateral aquilea asociada a levofloxacin. *An Med Interna (Madrid)* 2005; 22: 28-30
4. Sánchez Muñoz LA, Sanjuán Porugal FJ, Naya Machado J, Castiella Herrero J. Levofloxacin y rotura bilateral del tendón de Aquiles con evolución fatal. *An Med Interna (Madrid)* 2006; 23: 102
5. Van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herinigs RM, Leufkens HG, Stricker BH. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study. *BMJ* 2002;324:1306-7

Intoxicación por opiáceos en un paciente tratado con codeína

Teresa CABAILEIRO
Servicio de Farmacología
Clínica

HISTORIA CLÍNICA:

Paciente varón de 62 años con leucemia linfocítica crónica. Ingresa por neumonía y se trata con ceftriaxona, claritromicina y voriconazol. Recibe codeína 25 mg/8 h para la tos. La última vez que recibió quimioterapia fue tres meses antes.

A los 4 días presenta depresión respiratoria. El paciente fue tratado con ventilación no invasiva y naloxona intravenosa (perfusión continua de 0,4 mg por hora durante seis horas), con lo que mejora el nivel de conciencia del paciente y se resuelve la insuficiencia respiratoria. Dos días después del evento agudo, el paciente se había recuperado por completo.

COMENTARIOS:

Tanto la claritromicina como el voriconazol inhiben la enzima CYP3A4. Por otro lado, la codeína se metaboliza principalmente por CYP3A4 a norcodeína y codeína-6-glucurónido (inactivos), y en menor medida (alrededor de un 10%) mediante la CYP2D6 a morfina.

La morfina se metaboliza a su vez a morfina-3-glucurónido y morfina-6-glucurónido. Tanto la morfina como la morfina-6-glucurónido son responsables de la actividad analgésica opioide de la codeína. Al estar inhibido el CYP3A4 por el voriconazol y la claritromicina, la codeína se transformará principalmente a morfina por la ruta del CYP2D6. Además, el paciente era metabolizador ultrarrápido para el CYP2D6. Por todo ello, los niveles de morfina serán muy elevados, conduciendo a la intoxicación por opiáceos y la consiguiente depresión respiratoria. La naloxona contrarresta este efecto, ya que es un antagonista de receptores opioides. No hay que olvidar que el paciente debe ser vigilado para que no recaiga en depresión respiratoria, y administrar naloxona hasta que remita totalmente la reacción adversa porque tiene un vida media bastante corta. En este paciente, se recomendaría administrar un tratamiento analgésico alternativo que no se metabolice por el CYP2D6, como morfina o analgésicos no opioides (antiinflamatorios no esteroideos).

Cristina GARCÍA RUÍZ
DE LOIZAGA, Marina
JAQUETE PASTOR, Elena
RESINA SIERRA, Ángela
SAINZ VILLAMAYOR.

Estudiantes del Hospital Universitario de La Princesa

Estudio PREDIMED: efectos de la dieta mediterránea sobre los factores de riesgo cardiovascular y el cáncer de mama

INTRODUCCIÓN

La dieta mediterránea es el modelo tradicional de dieta seguido por las poblaciones del mediterráneo a principios de los 60 y goza de gran reputación por sus efectos beneficiosos para la salud. Presenta las siguientes características: 1) el uso abundante de aceite de oliva, 2) elevado consumo de alimentos de origen vegetal (verduras, legumbres, frutas, cereales, frutos secos...), 3) ingesta frecuente, pero moderada, de vino (tinto en las comidas), 4) el consumo moderado de pescado, marisco, productos lácteos, aves de corral y huevos, y 5) bajo consumo de carne roja y procesada y dulces (1).

El estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) fue diseñado para evaluar los efectos a largo plazo de la dieta mediterránea (MeDiet) en los eventos clínicos en la enfermedad cardiovascular (ECV) y en otras enfermedades, como el cáncer de mama. Es un ensayo de prevención primaria en individuos de alto riesgo cardiovascular, abierto, paralelo y aleatorizado de tres grupos 1:1:1. Para el ensayo se seleccionaron 7447 sujetos, hombres (entre 55 y 75 años) y mujeres (entre 60 y 80 años) con alto riesgo de ECV (pero sin eventos clínicos previos) y un índice de masa corporal (IMC) medio de 30 kg/m². Además, cerca de la mitad tenían diabetes, dos tercios dislipemia y 4 de cada 5 hipertensión. El ensayo se realizó

en España de 2003 a 2011, con un seguimiento medio de 4.8 años por paciente.

Los participantes fueron asignados al azar en 3 grupos de dieta, con las características basales comentadas previamente: 1) MeDiet complementado con aceite de oliva virgen extra (AOVE), 2) MeDiet complementado con frutos secos, y 3) grupo control (asesorados para tener una dieta baja en grasas). No se aplicó ninguna intervención especial sobre la actividad física. Todos los grupos fueron asesorados por dietistas trimestralmente en reuniones grupales e individuales; a cada participante se le entregó la siguiente información escrita: descripción de 4-5 alimentos típicos de la MeDiet (grupos 1 y 2) o de la dieta baja en grasas (grupo 3) adaptados a la estación del año; una lista de la compra de una semana, adaptada también a la estación del año; un plan semanal de comidas y cenas (con menús detallados) adaptado a la lista de la compra y recetas de cocina de acuerdo con los menús sugeridos. En esas sesiones también se comprobaba la adherencia a la dieta mediante un cuestionario de 14 puntos. En los grupos 1 y 2 se permitía un alto consumo en grasa, siempre y cuando fuese procedente del pescado y de origen vegetal, tampoco se les realizó ninguna restricción energética (1-2).

Para mejorar el grado de cumplimiento de los participantes se les facilitaba de forma gratui-

Coordinado por

Francisco Abad Santos

Servicio de Farmacología
Clínica. Hospital Universitario
de La Princesa C/ Diego de
León, 62. 7^ªpl.
28006- Madrid
correo-e:
fabad.hlpr@salud.madrid.org

ta un litro de aceite por semana al grupo 1, un total de 30 g de frutos secos mixtos (15 g de nueces, 7,5 g de almendras y 7,5 g de avellanas) al grupo 2 y alimentos bajos en grasas, libros de recetas y dosificadores al grupo 3.

Los criterios de inclusión eran padecer diabetes mellitus tipo 2 o tener ≥ 3 factores de riesgo cardiovascular (fumadores habituales, hipertensión, dislipemia, sobrepeso u obesidad y antecedentes familiares de enfermedad coronaria de inicio temprano). Cualquier enfermedad crónica severa, el abuso de sustancias, e historia de intolerancia al aceite de oliva o a los frutos secos fueron criterios de exclusión (3).

Los objetivos de PREDIMED son: comparar los efectos de la dieta mediterránea sobre las ECV en comparación con una dieta baja en grasas y, dentro de la dieta mediterránea, valorar si

el uso de la dieta con AOVE tiene un efecto diferente al empleo de frutos secos sobre las ECV mayores (2).

En el estudio encontramos ciertas limitaciones. El no controlar la actividad física puede crear sesgos modificando los resultados, aunque podemos pensar que la aleatorización corrige tanto este como otros. Además, el consumo de grasas es elevado en los países mediterráneos por lo que a muchos participantes les cuesta seguir la dieta baja en grasas durante un periodo prolongado de tiempo.

Establecidas las bases del estudio PREDIMED, en esta revisión nos centraremos en los efectos de MeDiet sobre los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y el cáncer de mama, teniendo en cuenta que no había diferencias en las características basales entre los tres grupos (Tabla 1).

Tabla 1.- Condiciones basales según el grupo de estudio

	MeDiet con AOVE N=2543	MeDiet con frutos secos N=2454	Dieta control N=2450
Mujeres	1493	1326	1463
Hombres	1050	1128	987
Edad (años)	67 \pm 6.2	66.7 \pm 6.1	67.3 \pm 6.3
Nº de participantes fumadores			
- Nunca	1572	1465	1527
- Exfumador	618	634	584
- Fumador	353	355	339
Nº de participantes con HTA	2088	2024	2050
Nº de participantes con DMII	1288	1143	1189
IMC medio	29.9 \pm 3.7	29.7 \pm 3.8	30.2 \pm 4.0
Nº de participantes con dislipemia	1821	1799	1763
Puntuación de adherencia a MeDiet (basada en el screening de 14 preguntas)	8.7 \pm 2.0	8.7 \pm 2.0	8.4 \pm 2.1

MeDiet = dieta mediterránea, AVOE = aceite de oliva virgen extra, HTA = hipertensión arterial, DMII = diabetes mellitus tipo II, IMC = índice de masa corporal

PREDIMED Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Las ECV son la primera causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. Se estima que en 2030 alrededor de 25 millones de personas habrán muerto debido a ECV, especialmente infarto agudo de miocardio (IAM) e ictus (4).

Una dieta equilibrada y hábitos saludables durante la primera y segunda etapa de la vida son clave para evitar enfermedades crónicas en años posteriores. Por lo tanto, la dieta y el estilo de vida juegan un papel determinante en la prevención de las ECV. Por ello, analizar patrones alimenticios en lugar de únicamente alimentos o nutrientes concretos es la aproximación ideal para estudiar la repercusión de la dieta en la salud (2).

Existe un vínculo claro entre la dieta y las ECV. El patrón de dieta occidental ha sido asociado con niveles elevados de inflamación y otros marcadores de ECV, al contrario que la dieta mediterránea (5). Por ejemplo, se demostró que tras un año siguiendo

MeDiet descienden significativamente la medida de la presión arterial ambulatoria en 24 horas, la glucosa en sangre y mejora el perfil lipídico. Esta reducción es mayor en hipertensos previamente tratados.

Además el ensayo PREDIMED ha demostrado que MeDiet reduce la incidencia del síndrome metabólico, el cual es un conjunto de 3 o más FRCV: la obesidad central (determinada por la circunferencia abdominal), hipertensión arterial (HTA), hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL e hiperlipidemia. Tener el síndrome incrementa el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y ECV. Además, esta condición se asocia con aumento de la morbilidad y mortalidad (6).

Al final del seguimiento en 2011 se observaron 288 eventos cardiovasculares (IAM, ictus y muerte cardiovascular) (ver tabla 2); tanto para el grupo 1 (Hazard Ratio 0.70 (intervalo de confianza del 95%= 0.53-0.91)) como para el grupo 2 (Hazard Ratio 0.70 (IC95% = 0.53-0.94)) se redujo un 30% el riesgo relativo de padecer un evento cardiovascular respecto del grupo control.

Tabla 2.- Resultados absolutos del riesgo cardiovascular en cada uno de los grupos

	MeDiet con AOVE N=2543	MeDiet con frutos secos N=2454	Dieta control N=2450
Nº de eventos primarios*	96	83	109
Nº de eventos secundarios*:			
1.- Ictus	49	32	58
2.- Infarto de miocardio	37	31	38
3.- Muerte por causa cardiovascular	26	31	30
4.- Muerte por todas las causas	118	116	114

*Los eventos primarios incluyeron infartos de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte por causas cardiovasculares. Los eventos secundarios fueron estratificados según el centro de reclutamiento y ajustados por sexo, edad, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura (sí o no), el tabaquismo (no fumador, exfumador o fumador actual), el IMC (variable continua), índice cintura-altura (variable continua), la hipertensión al inicio del estudio (sí o no), la dislipemia al principio del estudio (sí o no) y la diabetes al principio del estudio (sí o no).

Se ha demostrado que en individuos del área mediterránea que presentaban alto riesgo cardiovascular, el consumo de AOVE reduce significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares mayores y su mortalidad. Cada aumento de 10 g/día de consumo de AOVE se asocia con una reducción del 10% del riesgo de acontecimientos cardiovasculares (5).

Otros beneficios que ha demostrado PREDIMED son el aumento de la sensibilidad a la insulina, la reducción de la aterosclerosis carotídea, de la inflamación y del estrés oxidativo (2).

PREDIMED Y CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es el más frecuente en las mujeres. Su incidencia mundial ha aumentado en más del 20% desde 2008. El porcentaje de cáncer de mama es inferior en países mediterráneos que en países del Norte y centro de Europa y Estados Unidos.

En el estudio PREDIMED había 4282 mujeres, sin embargo, de ellas una mujer fue excluida por un diagnóstico previo de cáncer de mama y otras 7 por probables tumores de mama (no

confirmados como malignos) por lo que finalmente para conocer los efectos de MeDiet sobre el cáncer de mama participaron 4275 mujeres que fueron aleatoriamente seleccionadas y asignadas a cada uno de los tres grupos ya mencionados. Durante los 4.8 años de seguimiento, 35 mujeres fueron diagnosticadas de cáncer de mama, un número muy bajo considerando que una de cada ocho debería haberlo desarrollado teniendo en cuenta las estadísticas nacionales. Se cree que ello es debido a que todas ellas estaban llevando una dieta sana. El seguimiento de las mujeres en el ensayo se interrumpía con el diagnóstico de un cáncer invasivo de mama, con la muerte de la paciente o cuando el ensayo finalizaba (7).

En el grupo 1 (AOVE) las mujeres mostraron un riesgo 62% menor de cáncer de mama que aquellas del grupo 3 (control) (IC95% = 0.16-0.87) (ver tabla 3). Las participantes del grupo 2 (frutos secos) no mostraron una reducción estadísticamente significativa comparado con el grupo control (IC95% = 0.29-1.36). Valorando los grupos 1 y 2 de manera conjunta se observó una reducción del 51% del riesgo de cáncer de mama (IC95% = 0.25- 0.94) (7).

Tabla 3.- Resultados absolutos del cáncer de mama en cada uno de los grupos

	MeDiet con AOVE N=1476	MeDiet con frutos secos N=1285	Dieta control N=1391
Casos/personas año	8/7031	10/5492	17/5829
Tasa por 1000 personas/año	1.1	1,8	2.9

Un consumo elevado de AOVE ($\geq 15\%$ de la ingesta calórica diaria) parece ser un factor protector frente al cáncer de mama.

Otros estudios concluyen que el consumo de aceite de oliva (no solo AOVE) con bajo contenido en polifenoles bioactivos fue asociado a una baja incidencia de cáncer de mama. El potencial efecto beneficioso de MeDiet puede ser explicado por varios mecanismos: así como el AOVE ha demostrado reducir el daño oxidativo del ADN; el ácido oleico tiene efecto antiproliferativo en la expresión de oncogenes humanos; el escualeno tiene un efecto beneficioso sobre el estrés oxidativo intracelular y el daño oxidativo del ADN en las células epite-

liales de la mama; y el oleocantal ha sido asociado a la inhibición del crecimiento, proliferación, migración e invasión tumoral.

Varios estudios prospectivos, como el “Women’s Health Initiative Study” han sugerido que el consumo elevado de grasas animales parece estar asociado con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama, y que a mayor reducción de este consumo, menor riesgo de desarrollarlo (8).

Para concluir, los resultados del ensayo PREDIMED determinan un efecto beneficioso de la MeDiet en la prevención primaria de cáncer de mama.

CONCLUSIONES

Hasta el momento, no se había realizado ningún ensayo clínico aleatorizado que valorase si los efectos de la dieta mediterránea son superiores a los de una dieta baja en grasas, que es la que actualmente se recomienda en la prevención primaria de las ECV.

En primer lugar, los resultados del ensayo PREDIMED muestran claramente que una dieta basada en grasas insaturadas es mejor que la dieta baja en grasas. En segundo lugar, el ensayo PREDIMED fue satisfactorio en personas mayores de 55 años con alto riesgo cardiovascular, muchos de los cuales estaban siendo

tratados con antidiabéticos, hipolipemiantes o antihipertensivos. Por lo que, dadas estas circunstancias y la edad de los participantes del ensayo, los resultados revelan que nunca es demasiado tarde para cambiar los hábitos dietéticos y mejorar la salud cardiovascular (1).

Así mismo, se demuestra que el consumo de AOVE se ha asociado con una reducción de la ECV y el riesgo de muerte en la población anciana mediterránea que presentaba previamente FRCV (5). Esta conclusión se puede aplicar también al cáncer de mama. Dada la importancia de los hallazgos, la necesidad de establecer estrategias preventivas debe ser una prioridad de salud pública (2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ros E, Martínez-Gonzalez M, Estruch R, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr* 2014; 5: 330S-6S.
2. Martínez-González M, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. Benefits of the mediterranean diet: insights from the PREDIMED study. *Prog Cardiovasc Dis* 2015; 58: 50-60.
3. Domenech M, Roman P, Lapetra J, et al. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial. *Hypertension* 2014; 64: 69-76.
4. Garcia-Arellano A, Ramallal R, Ruiz-Canela M, et al. Dietary inflammatory index and incidence of cardiovascular disease in the PREDIMED study. *Nutrients* 2015; 7: 4124-38.
5. Guasch-Ferré M, Hu F, Martínez-González M, et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED study. *BMC Medicine*. 2014;12(1):78.
6. Babio N, Toledo E, Estruch R, et al. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ* 2014;186: E649-E657.
7. Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C, et al. Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1752-60.
8. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295: 629-2.

Carolina SUAREZ CA-
BREDO

Estudiante 5º Curso de
Medicina, Universidad
Autónoma de Madrid

Metaanálisis sobre la seguridad y la eficacia de la digoxina

La digoxina es un fármaco inotrópico positivo, indicado en insuficiencia cardíaca y en fibrilación auricular, aunque existe controversia sobre su uso dada su potencial toxicidad. Por tanto, el objetivo de este metaanálisis (1) es definir claramente el impacto de la digoxina en la mortalidad y número de ingresos hospitalarios, partiendo de la hipótesis de que el diseño del estudio puede afectar a los resultados. Para realizarlo, se han incluido todos los estudios desde 1960 que comparaban el uso de digoxina frente a un grupo control (con placebo o sin tratamiento), utilizando como comparador el riesgo relativo si era posible o el hazard ratio cuando no lo era. Los resultados se estratificaron según el tipo de análisis empleado (sin ajustar, ajustado, estudios pareados o ensayos aleatorizados) y el tipo de población (con insuficiencia cardíaca y/o fibrilación auricular y otras poblaciones).

En la introducción del estudio se explica que actualmente se está produciendo un declive en el uso de la digoxina, en parte favorecido por estudios observacionales que muestran que puede aumentar la mortalidad. En el caso de la insuficiencia cardíaca, el ensayo aleatorizado más grande que se ha realizado (DIG trial) (2) muestra que la digoxina no tiene efecto en la mortalidad, pero que reduce el número de ingresos hospitalarios, datos que han sido corroborados por estudios sucesivos. En cuanto a la fibrilación auricular, sólo se dispone de estudios observacionales, por lo que la interpretación de los resultados debe ser cauta.

Por tanto, el objetivo de este metaanálisis es sistematizar la información disponible hasta ahora respecto al uso de la digoxina en enfermedades cardiovasculares. Tras excluir los es-

tudios sin datos sobre mortalidad o duplicados, se obtuvieron 52 estudios susceptibles de ser revisados sistemáticamente, de los cuales 42 ofrecen información cuantitativa, por lo que son aptos para realizar un metaanálisis. Se ha comprobado el riesgo de sesgo de cada estudio incluido con el "Cochrane Collaboration's risk of bias tool" en aquellos que eran aleatorizados y el "Risk of bias assessment tool for non-randomised studies (RoBANS)" para aquellos que no lo eran. Además, se ha analizado el riesgo de sesgo de publicación con los tests de Beggs y Egger. Por último, para determinar sesgos y la robustez de los resultados, se realizaron análisis de sensibilidad según el diseño del estudio y distintos tipos de población.

En los estudios incluidos existen diferencias entre el grupo control y el que recibe digoxina. De media, los pacientes con digoxina eran 2,47 años mayores, y presentaban mayor probabilidad de ser diabéticos, tener insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular o estar en tratamiento con diuréticos o antiarrítmicos (ver tabla 1). Esta heterogeneidad entre grupos (valorada con el test de χ^2 y el estadístico I^2) es menor en los ensayos aleatorizados y mayor en estudios observacionales, diferencia explicada porque la digoxina tiende a prescribirse en pacientes en peor estado. Analizando los datos, se observa que los estudios con más riesgo de sesgo se asocian con mayor frecuencia a una mayor mortalidad (ver fig.1) mientras que los ensayos aleatorizados muestran un efecto neutro de la digoxina sobre la mortalidad. El uso de digoxina se asocia a una ligera reducción (alrededor de un 8%) en el número de ingresos hospitalarios (tabla 2). Su papel en la fibrilación auricular aislada queda poco claro por la ausencia de datos suficientes.

Tabla 1.- Características de los pacientes de los estudios finalmente incluidos en el metaanálisis, expresadas mediante el Odds Ratio salvo si especificado de otra forma. (1)

Variable	Digoxina (n=144.593) vs Control(n= 476.984)	
	OR (IC 95%)	p
Edad (años)	2.47* (1.36 to 3.57)	<0.001
Varón %	0.90 (0.81 to 1.00)	0.063
Insuficiencia cardíaca %	4.22 (2.85 to 6.23)	<0.001
Fibrilación auricular %	4.35 (2.73 to 6.93)	<0.001
Diabetes %	1.38 (1.21 to 1.57)	<0.001
Antiarrítmicos %	1.66 (1.08 to 2.56)	0.021
Betabloqueante %	0.75 (0.61 to 0.92)	0.005
Diuréticos %	3.22 (2.21 to 4.68)	<0.001

*Diferencia de las medias ponderadas.

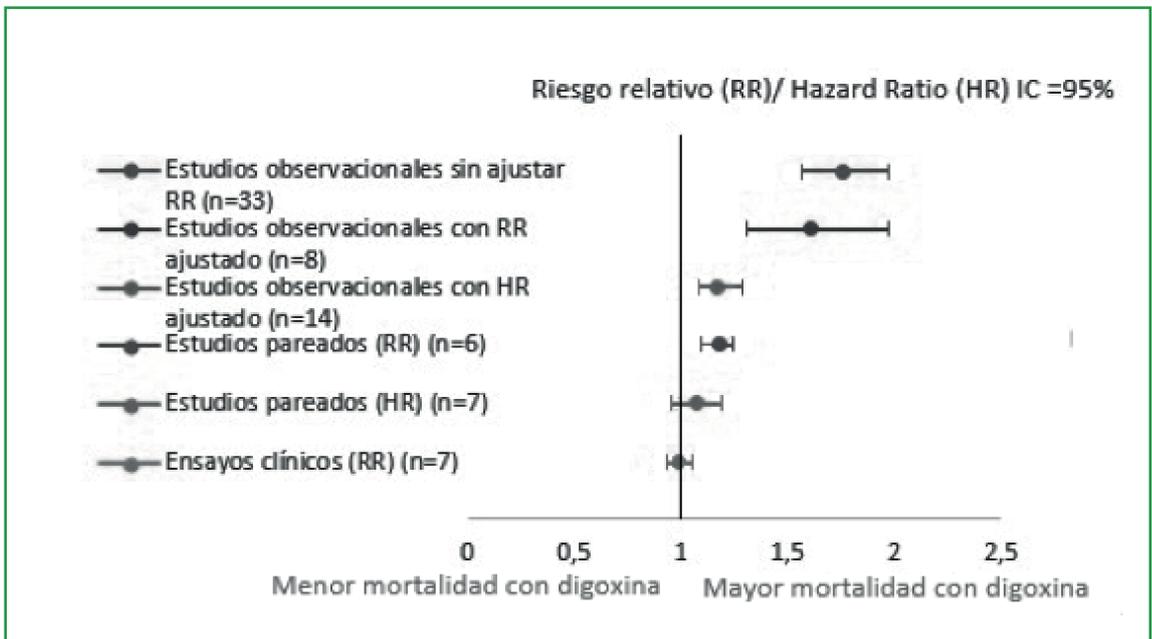


Figura 1.- Resumen de los resultados del metaanálisis sobre el efecto de la digoxina en la mortalidad global según el tipo de estudio.

El estudio concluye, por tanto, que la digoxina no tiene efecto sobre la mortalidad y que disminuye el número de ingresos hospitalarios, recalcando la necesidad de realizar más estudios de calidad para de-

terminar su papel en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular, dada la existencia de sesgos, principalmente de prescripción, en los estudios observacionales.

Tabla 2.- Resultados del metaanálisis sobre el efecto de la digoxina en el número de ingresos hospitalarios según el tipo de estudio (1).

Tipo de estudio	Ingresos hospitalarios (riesgo relativo)
Observacional sin ajustar	0,87 (0,75-0,99)
Pareado	0,91 (0,87-0,95)
Ensayo clínico	0,94 (0,90-0,99)
Total	0.92 (0.80-0.95)

Este estudio presenta de forma muy clara las razones por las que se realiza. Las enfermedades cardiovasculares están cobrando cada vez más importancia en nuestro medio y por tanto, es necesario establecer cuáles son los mejores tratamientos posibles. La digoxina es una opción que, por su estrecho rango terapéutico y su potencial toxicidad, ha sido relegada frente a otras como los beta-bloqueantes. Sin embargo, los datos sobre el uso de la digoxina tienen un gran riesgo de estar sesgados, lo que implica que es necesario aclarar y sistematizar la información de la que disponemos y además definir las áreas que requieren más investigación.

El estudio señala sus propias limitaciones, como el hecho de que no se ha realizado en condiciones óptimas, analizado los datos de pacientes individuales, si no a partir del análisis que cada estudio hizo de estos datos. Se han aceptado todas las definiciones que presentaba cada estudio de los diversos eventos cardiovasculares analizados, lo que puede conducir a confusión e inexactitud, debido al amplio espectro clínico de estas enfermedades.

Solo se incluyeron en la revisión de la literatura disponible estudios en inglés, lo que puede suponer un sesgo. Los estudios incluidos presentan sus propios sesgos. En particular, se señala reiteradamente el de prescripción en estudios observacionales, por lo que se debe tener precaución con el efecto de confusión, dado que, evidentemente, los pacientes que están más graves tienen más posibilidades de recibir digoxina y de morir.

No hay que perder de vista el objetivo final de todo esto: ayudar al clínico a tomar las mejores decisiones posibles para tratar a un paciente y proporcionarle la mejor calidad de vida posible. Hay una variable en la que el estudio no hace demasiado hincapié, y es el tiempo tras el que se han medido la supervivencia y los ingresos hospitalarios. Se hace referencia a que los estudios incluidos en el metaanálisis realizan un seguimiento de los pacientes de 3,7 años de media con una desviación estándar de 2,4 en un rango de 0,25 a 8,2 años. Sería interesante que se hubiesen estratificado también estos datos según el tipo de estudio. No tiene mucho sentido comparar la mortalidad sin un marco temporal de referencia. El estudio enfatiza en numerosas ocasiones el valor de los datos obtenidos a partir de ensayos aleatorizados, pero tiende a desdeñar el valor de los estudios observacionales, considerando que el sesgo de muchos simplemente no puede ser corregido. Sin embargo, en un fármaco como la digoxina, que requiere un manejo cuidadoso para evitar efectos tóxicos y teniendo en cuenta que los pacientes requieren tratamiento a largo plazo, sería muy útil que comparasen los datos considerando también el tiempo que duró el seguimiento, y no conformarse con atribuir la diferencia de mortalidad entre estudios aleatorizados y observacionales meramente al sesgo de prescripción.

En resumen, esto demuestra la importancia de presentar la información de la manera más objetiva y rigurosa posible, y también, de la forma que sea más útil para poder llevar a la práctica los resultados obtenidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ziff O, Lane D, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip G et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015; 351: h4451.
2. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997; 336 (8): 525-3.

Cambios en Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos para evitar errores de medicación

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 6 de abril de 2016
Referencia: MUH (FV), 7/2016

Debido a los casos graves de sobredosis por confusión de la pauta de dosificación (toma de la dosis diariamente en lugar de semanalmente) y con objeto de minimizar dicho riesgo, se han realizado los siguientes cambios en la presentación de Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos:

- A partir del 1 de abril ha cambiado el envase de este medicamento, siendo ahora de 24 comprimidos en blíster en lugar del frasco de 50 comprimidos.
- Se recomienda a los profesionales sanitarios que informen detenidamente al paciente sobre el riesgo de sobredosis por confusión de la pauta semanal y confirmar que han comprendido la pauta y la dosis que debe tomar.
- Se recomienda a los pacientes y/o sus cuidadores que lean detenidamente el prospecto, en el que se han incluido imágenes para explicar la toma de comprimidos según la dosis semanal que prescribe el médico.
- Los almacenes de distribución y las farmacias deben contactar con el laboratorio titular (Pfizer) para el cambio de los envases anteriores que tengan disponibles.

Metotrexato comprimidos está indicado en el tratamiento de diferentes patologías en reumatología, dermatología y oncología. Tanto la dosis como la pauta posológica varía según la indicación, pudiendo ser esta última de administración diaria o semanal (administración una vez por semana).

Como ya informó previamente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en las notas informativas MUH (FV) 11/2011 y 04/2004, se han recibido notificaciones de casos graves, incluso mortales, de sobredosis por la administración diaria de la dosis única semanal de metotrexato oral que debe tomar el paciente. Los casos notificados incluyen, errores en la prescripción y en la administración, tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios.

A pesar de las dos notas informativas emitidas por la AEMPS, se siguen recibiendo casos graves de sobredosificación. Por este motivo, con objeto de facilitar la correcta administración del medicamento, se ha modificado el formato de Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos y mejorado la información de su ficha técnica y prospecto incluyendo los siguientes cambios:

- Cambio de formato de Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos: a partir del 1 de abril de 2016 solo se comercializa en España el nuevo formato de 24 comprimidos (dos blísteres de 12 comprimidos por envase), que sustituye al frasco de 50 comprimidos.
- Embalaje exterior del medicamento (caja): se ha incluido la siguiente advertencia: “para el tratamiento de la artritis, la psoriasis y el síndrome de Reiter debe tomarse 1 vez a la semana. Día seleccionado para la toma del medicamento: _____”.
- Ficha técnica y prospecto: en la sección correspondiente a posología se han incorporado imágenes para expresar el número de comprimidos correspondientes a las pautas posológicas más frecuentes en una sola toma semanal, bien sea de 7,5 mg (3 comprimidos/semana), 10 mg (4 comprimidos/semana) o 20 mg (8 comprimidos/semana). También se reitera a los profesionales sanitarios la importancia de informar convenientemente a los pacientes y a éstos de no tomar el medicamento con mayor frecuencia de la indicada por el médico.

Coordinado por:

Dr. Antonio García.

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid. Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento; Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

LA AEMPS RECUERDA NUEVAMENTE A LOS PROFESIONALES SANITARIOS:

- Metotrexato por vía oral, en indicaciones de dermatología y de reumatología, debe administrarse en una dosis única semanal (administrada en un día o día y medio).
- Se han notificado casos muy graves de toxicidad por confusión de la pauta de administración, por lo que deben extremar las precauciones a la hora de la prescripción, tanto en hospitales como en consultas externas, indicando claramente las dosis e intervalos de dosificación.
- En la consulta, es necesario dar instrucciones claras a los pacientes y/o cuidadores sobre la dosis y pauta prescrita y asegurar la comprensión de las mismas, invitando a la anotación del día de las tomas, en el recuadro previsto para ello en el envase del medicamento.
- Recomendar a los pacientes y/o cuidadores la lectura detenida del prospecto e informar sobre el riesgo de efectos adversos graves en el caso de sobredosis y sobre los síntomas de su toxicidad (mucositis, estomatitis, fiebre, úlceras bucales, dolor de garganta, náuseas, vómitos, entre otros). En caso de aparición, advertirles que contacten urgentemente con su médico.
- Información importante sobre la disponibilidad y sustitución del nuevo formato de 24 comprimidos:
 - Se debe evitar en lo posible la prescripción y dispensación del envase anterior de 50 comprimidos, suministrando el actual de 24 comprimidos que contiene

información más clara en el prospecto y facilita la administración semanal.

- Los almacenes mayoristas y farmacias que cuenten con existencias del formato de 50 comprimidos (C.N. 654088), deben contactar con el laboratorio titular (Pfizer), quién procederá a la sustitución de dichas existencias por el nuevo formato de 24 comprimidos (C.N. 707424) a la mayor brevedad posible.

INFORMACIÓN Y RECOMENDACIONES PARA LOS PACIENTES:

- Si utiliza Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos, no olvide que para artritis, psoriasis o síndrome de Reiter, la dosis se debe tomar una vez a la semana, y no diariamente. Anote en el recuadro previsto en el envase, el día de la semana elegido para tomar el medicamento.
- Cumpla estrictamente la pauta y la dosis recomendada por su médico.
- A partir del 1 de abril de 2016 se ha cambiado el envase de Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos, siendo ahora de 24 comprimidos que sustituye al anterior frasco con 50 comprimidos.
- Consulte el prospecto del medicamento, en la sección de dosificación (3. Cómo tomar Metotrexato Wyeth), donde encontrará imágenes que le pueden facilitar la toma correcta del medicamento. Si tiene dudas, consulte a su médico.
- Si experimenta cualquier efecto adverso, consulte con su médico, incluso si son efectos que no se describen en el prospecto.

Utilización inadecuada de las plumas de insulina

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 6 de abril de 2016
Referencia: MUH (FV), 7/2016

CARACTERÍSTICAS DEL ERROR

Se ha tenido conocimiento de algunos casos de uso inadecuado de las plumas de insulina. Se trata de la utilización en el ámbito hospitalario de una misma pluma de insulina para varios pacientes (cambiando siempre la aguja).

Al respecto de esta situación es necesario recordar que:

1. En la ficha técnica de los dispositivos de administración de insulina (plumas precargadas y cartuchos) viene recogido que “no se compartan las agujas ni las plumas y que se deseche la aguja después de cada inyección”.

1. La Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos y otras organizaciones han emitido varias alertas de seguridad, incluyendo una Hoja Informativa de la FDA para los Profesionales de la Salud de 2009, y ha emprendido campañas de advertencia para evitar que se compartan las plumas de insulina. Recientemente (febrero 2015) la FDA (1) ha publicado un aviso de seguridad en el que se exige el uso de etiquetas de advertencia para prohibir que los pacientes compartan las plumas de insulina reutilizables debido a que compartir plumas puede ocasionar la transmisión de infecciones graves de un paciente a otro.
2. En 2009 el Instituto para el uso seguro de los medicamentos (ISMP-España) informó de esta situación insistiendo en que la causa fundamental de este problema radicaba en que los profesionales sanitarios desconocían que las plumas de insulina son para uso individual y pensaban que con cambiar la aguja de un paciente a otro era suficiente para evitar la transmisión de infecciones. En el año 2013 volvió a publicar una nota titulada “Continúa la preocupación sobre el riesgo de que se utilicen las plumas de insulina para más de un paciente” (2).
3. Por otra parte distintos autores y grupos de trabajo (3,4) se han hecho eco de esta misma preocupación alertando sobre la posibilidad de que pudiera existir un retroceso dentro del dispositivo (cartucho, pen...) de sangre o restos biológicos tras la inyección, lo que supondría un riesgo serio de infección por el uso compartido de estos dispositivos.

RECOMENDACIONES:

- Recordar que está prohibido el uso de una misma pluma para varios pacientes
- Cada pluma debe etiquetarse individualmente con el nombre y los datos identificativos del paciente en el que se vaya a utilizar
- Durante su uso conservar por debajo de 30°C. No refrigerar.

BIBLIOGRAFÍA

1. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm438252.htm>
2. <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Boletin%2036%20%28Junio%202013%29.pdf>
3. Diabetes Care. 2013 Nov;36(11):e188-9. doi: 10.2337/dc13-522.
4. <http://redgedaps.blogspot.com.es/2013/10/cuidado-con-utilizar-los-reservorios-de.html>

Josep-E Baños y

Elena Guardiola

Laboratorio de Neurofarmacología. Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona

Historiofarmacoetimología del ácido valproico

Se podría denominar *historiofarmacoetimología* al estudio histórico y lingüístico de los fármacos y de sus nombres. Aunque podría considerarse, no sin cierta razón, como un divertimento para farmacólogos más o menos ociosos, consideramos que tiene un notable interés para aquellos que se dedican a la farmacología, muy especialmente para sus actividades docentes, a las que pueden dotar de unos elementos humanísticos, más allá de la química y la biología molecular, que pueden enriquecer culturalmente a los discentes. Además, puede contribuir a la comprensión de cómo se han elaborado los términos farmacológicos y las circunstancias, no siempre conocidas y a veces no del todo admirables, en las que se realizaron algunos de los principales descubrimientos farmacológicos.

El presente artículo muestra, de forma breve, la *historiofarmacoetimología* del ácido valproico, un conocido antiepiléptico de amplia utilización, descubierto hace 135 años.

ASPECTOS ETIMOLÓGICOS

El ácido valproico, ácido 2-propilvalérico o ácido n-propilacético (ácido 2-propilpentanoico, IUPHAR) es un derivado del ácido valérico, un componente de la conocida planta medicinal *Valeriana officinalis*.

El origen del término valeriana no está claramente establecido y existen varias teorías al respecto, relacionadas en su mayoría con el latín. El Diccionario de la Lengua Española¹ indica que el término valeriana procede del latín medieval. Algunos autores refieren que este nombre se debe a Cayo Galerio Valerio Maximiano (en latín, Gaius Galerius Valerius Maximianus), emperador romano desde 305 hasta 311, yerno del emperador Diocleciano, que habría sido el primero en utilizar esta planta con fines terapéuticos. Otros mantienen que este nombre podría estar asociado a Valeria, provincia romana, fundada en 298 por el emperador Diocleciano, con la división de la Panonia inferior en dos provincias, una de las cuales llamó Valeria por Galeria Valeria, su hija, esposa de Galerio; esta provincia tenía su capital en Sopianae, la moderna Pécs (Hungría), y se extendió a lo largo del Danubio desde Altinum (moderna Mohács, Hungría) hasta Brigetio (la moderna Komárom). Son muchos los autores, sin embargo, que indican que su origen estaría relacionado con el término latino *valere*, “estar sano y fuerte”, lo que se asociaría a su uso como medicina popular en el tratamiento de la ansiedad y de la histeria. Otros apuntan, sin embargo, que esta etimología se relacionaría con una de sus

**Al principio,
el ácido valproico
no era más que un
disolvente**

Coordinado por

Dr. Josep-E Baños

Universitat Pompeu Fabra
(josepeladi.banos@upf.edu)

No se conoció su actividad antiepiléptica hasta 1962

principales características, su olor fuerte, teoría apoyada por el hecho de que en la antigüedad también fuese conocida como *Phou* o *Fy*, expresiones utilizadas al oler y percibir el fuerte olor de la planta. La denominación en alemán de esta planta, *Baldrian*, ha sugerido también que éste podría ser el origen del término, acuñado en referencia a Baldur, dios germánico de la luz, la bondad, la pureza y la belleza.

Con el origen del término ácido hay un mayor acuerdo: deriva del latín *acidus*, “agrio”, y según el Diccionario de la Real Academia¹, se aplica a las sustancias que tienen sabor agrio o de vinagre, así como, en química, a la solución que tiene un pH inferior a 7 y a aquella sustancia que en disolución aumenta la concentración de iones hidrógeno y que se combina con las bases para formar sales.

Valproico proviene probablemente de la yuxtaposición de diversas partículas que describen el origen y las propiedades químicas de este compuesto. Así, *val-* recordaría su entidad como derivado del *ácido valérico* –y su origen sería el mismo que el de valeriana- mientras que *-pro-* haría referencia a su característica como derivado propílico. Finalmente, el sufijo *-ico* correspondería a la terminación normalizada para los ácidos (IUPAC).

ASPECTOS HISTÓRICOS

El ácido valproico es un ejemplo de descubrimiento fortuito con una observación apriorística, las propiedades farmacológicas del cual fueron ignoradas durante muchos años. La primera síntesis la realizó Beverly S. Burton y se publicó en 1882² (los resultados los había presentado en 1881) pero, por su limitada solubilidad acuosa y su elevada solubilidad en disolventes orgánicos, se rechazó su uso como medicamento, pero sí se siguió utilizando como disolvente orgánico³ (Fig. 1). Durante la Segunda Guerra Mundial fue redescubierto por científicos alemanes y, tras finalizar ésta, se convirtió en un conocido diluyente en las empresas farmacéuticas. Su uso farmacológico como antiepiléptico es mucho más reciente.⁴

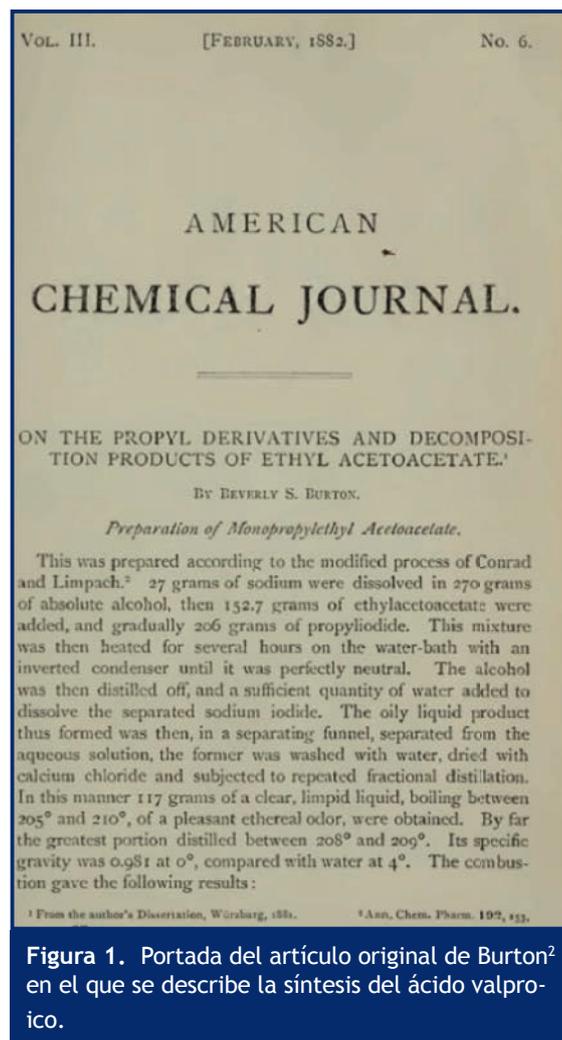


Figura 1. Portada del artículo original de Burton² en el que se describe la síntesis del ácido valproico.

Corrían los primeros años de la década de 1960 cuando Pierre Eymard, un estudiante de doctorado de la Universidad de Lyon, sintetizó una serie de derivados de la kelina como parte de su tesis.⁵ Una vez acabada ésta, intentó probar en animales los nuevos compuestos en el laboratorio de farmacología de la Facultad de Medicina y Farmacia de Grenoble, que dirigía Georges Carraz. No obstante, no hubo manera de disolver ni el primero de ellos. Pidió ayuda a los hermanos Hélène e Yves Meunier, que trabajaban en el cercano Laboratoire Berthier, quienes le sugirieron emplear el ácido valproico para solubilizarlos, pues lo habían utilizado con éxito en el pasado para disolver compuestos de bismuto y no era tóxico. Eymard aceptó la sugerencia y comprobó que el derivado de kelina se disolvía perfectamente y que tenía efectos fisiológicos. Carraz le sugirió que realizara un cribado amplio y

Eymard observó que exhibía una notable actividad antiepiléptica; agradecido, le comunicó el hallazgo a Hélène Meunier. Poco tiempo después ésta volvió a utilizar el mismo solvente para disolver un compuesto cumarínico no relacionado con el derivado kelínico de Eymard que, sorprendentemente, mostró propiedades antiepilépticas. Meunier dedujo que no podía ser una casualidad y se le ocurrió probar directamente el ácido valproico con lo que observó que también se comportaba como un antiepiléptico.

Estos resultados imprevistos fueron presentados por primera vez el 19 de diciembre de 1962 en una reunión de la Sociedad Francesa de Terapéutica y Farmacodinamia y publicados al año siguiente.⁶ Diversos estudios confirmaron el efecto antiepiléptico experimental del ácido valproico⁷⁻¹⁰ y posteriormente el mismo grupo de Carraz mostró el efecto clínico en pacientes.¹¹ En 1967 se autorizó su comercialización en Francia.⁵

No todos los autores coinciden con el relato expuesto, basado esencialmente en las descripciones de Löscher⁵ y Sneader.¹² López-Muñoz et al.⁴ atribuyen todo el

mérito a Carraz, mientras que Monneret y Bohuon¹³ incluyen también a los Meunier pero ignoran a Eymard. Shorvon¹⁴, por su parte, señala que toda la iniciativa partió de los hermanos Meunier, que buscaron la colaboración de Carraz. Es difícil saber qué ocurrió en realidad y cuál fue la secuencia real del descubrimiento. Es bien conocido que el éxito tiene muchos padres y el fracaso es huérfano. Más allá del relato estricto de lo que realmente sucedió, la historia del ácido valproico nos muestra cómo la observación atenta puede aportar información en situaciones hasta entonces completamente ignoradas o desconocidas.

En los años siguientes, el ácido valproico proporcionó numerosas razones para que los científicos siguieran interesados por él. A principios de la década de 1980 se descubrió sus efectos teratogénicos de tipo conductual¹⁵ y se observó su eficacia en el tratamiento de diversas enfermedades psiquiátricas, como los episodios maníacos en el trastorno bipolar, así como en la profilaxis de la migraña.¹⁶ Más recientemente, sus efectos inhibitorios sobre la histona deacetilasa han sugerido su interés potencial en otras indicaciones, como en el tratamiento del cáncer.¹⁷

NOTA: En medicina y farmacología, los términos “valproato” y “ácido valproico” suelen utilizarse de forma intercambiable, pues lo que se administra como medicamento es un valproato (cálcico, magnésico o sódico), pero su principio activo, generado en el medio fisiológico, es el ácido valproico.¹⁸

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. <http://www.rae.es/>. Acceso el 24 de enero de 2016.
2. Burton BS. On the propyl derivatives and decomposition products of ethylacetoacetate. *Am Chem J.* 1882; 3:385-395.
3. Shen WW, López-Muñoz F, Álamo C. Eutimizantes (II). Ácido valproico y carbamazepina en el tratamiento del trastorno bipolar: desarrollo histórico. En: López-Muñoz F, Álamo C (eds.). *Historia de la psicofarmacología*. Vol. II. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 771-794.
4. López-Muñoz F, Baumeister AA, Hawkins MF, Álamo C. The role of serendipity in the discovery of the clinical effects of psychotropic drugs: beyond of the myth. *Actas Esp Psiquiatr.* 2012; 40:34-42.
5. Löscher W. The discovery of valproate. En: Löscher W (ed.), *Milestones in drug therapy*. Basel: Birkhäuser Verlag; 1999. p. 1-3.
6. Meunier H, Carraz G, Meurier Y, Eymard P, Aimard M. Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique. 1er Mémoire: Propriétés antiépileptiques. *Thérapie.* 1963; 18:435-438.
7. Carraz G, Darbon M, Lebreton S, Bériel H. Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique et de ses dérivés. *Thérapie.* 1964; 19:468-476.
8. Lebreton S, Carraz G, Meunier H, Bériel H. Propriétés pharmacodynamiques de l'acide N-dipropylacétique. Deuxième mémoire sur les propriétés antiépileptiques. *Thérapie.* 1964; 19:451-456.
9. Lebreton S, Carraz G, Bériel H, Meunier H. Propriétés pharmacodynamiques de l'acide N-dipropylacétique. Troisième mémoire. *Thérapie.* 1964; 19:457-467.
10. Carraz G, Bériel H, Luu-Duc, Lebreton S. Approches dans la pharmacodynamie biochimique de la structure N-dipropylacétique. *Thérapie.* 1965; 20:419-426.
11. Carraz G, Fau R, Chateau R, Bonnin J. Communication à propos des premiers essais cliniques sur l'activité anti-épileptique de l'acide n-dipropylacétiques (sel de Na). *Ann Med Psychol (Paris).* 1964; 122:577-585.
12. Sneader W. *Drug prototypes and their exploitation*. Chichester: John Wiley; 1996.
13. Monneret C, Bohuon C. *Fabuleux hasards. Histoire de la découverte de médicaments*. Les Ulis: EDP Sciences; 2009.
14. Shorvon S. History of the drug treatment of epilepsy between 1955 and 1989 with special reference to the role of the International League against Epilepsy (ILAE). En: Shorvon SD, Perucca E, Enger J Jr. (eds.) *The treatment of epilepsy*. Oxford: Chichester-John Wiley & Sons; 2009. p. xxi-xxxviii.
15. Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet.* 1982; 2:937.
16. Terbach N, Williams RS. Structure-function studies for the panacea, valproic acid. *Biochem Soc Trans.* 2009; 37:1126-1132.
17. Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol.* 2016; 15:210-218.
18. Real Academia Nacional de Medicina. Valproato. *Diccionario de Términos Médicos*. <http://dtme.ranm.es/index.aspx>. Acceso el 15 de diciembre de 2012.

Coordinado por Antonio García García

a
z

En esta sección iremos recogiendo la forma que consideramos más correcta de escribir los términos médicos, a fin de mantener los textos de AFT libres de anglicismos innecesarios. También intentaremos unificar criterios sobre los nombres de los fármacos, acogiéndonos a las normas sugeridas por la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Envíenos sus sugerencias. El lenguaje está vivo y, por tanto, es cambiante. A continuación damos una lista de términos, que iremos engrosando en futuros números de AFT, que consideramos correctos según las opiniones vertidas en artículos publicados en esta sección con anterioridad y contando con nuestro Comité Asesor (en paréntesis, acepciones incorrectas)

Me dice un colaborador que el gasto inherente a una prueba de toxicología para un nuevo fármaco es **affordable**. No me extraña que sea asequible o razonable pues su importe era de tan solo 800 euros. También he escuchado en una sesión clínica decir, a un cirujano, que el cáncer de páncreas **borderline** podría pasar de irreseccable a operable; este tipo de cáncer no metastásico, con oclusión parcial de los vasos, está en el límite, o umbral o frontera de lo reseccable, algo así como **borderline**.

¡Hay de la **query** del protocolo de un ensayo clínico! ¡Y del farmacólogo clínico empeñado en llamar **query** a la aclaración, la pregunta, la cuestión, la duda! Es que **query** no es lo mismo que aclaración y es más corto, aunque no suene a español. Pues hala, a contestar las **queries** de los **referees** de los **papers** científicos.

¿Y de los **desórdenes** cardiacos, qué me dicen ustedes? El enfermo le dice

al médico que ha leído en una revista inglesa que el riesgo de sufrir desórdenes cardiacos es mayor en los fumadores; está bien ¡espero que lo diga un científico ya no esté tan bien! Espero que el médico utilice la palabra **desorden** para referirse a sus papeles y que se refiera a los accidentes cardiacos, enfermedades cardiacas, patologías cardiacas o eventos cardiacos cuando se refiera a una arritmia, ángor o hipertrofia ventricular, pongo por casos.

¿Es **regulatorio** o regulador? La ICH ("International Conference of Harmonisation", una institución que intenta armonizar y conservar las actividades en torno al medicamento, dicta normas y hace guías para adaptarse a los requerimientos de las agencias reguladoras, **regulatory agencies**. ¿Es regulatorio el término español o, más bien, regulador? A mí me suena mejor regulador. Pero debo estar equivocado ya que todo el mundo dice regulatorio.

Correspondencia

Dr. Antonio G. García

Instituto Teófilo Hernando. Facultad de Medicina, UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4. (28029) Madrid
c. e.: agg@uam.es

La lectura de todo buen libro es como una conversación con los hombres que lo han escrito, los más dignos de las edades pasadas; una conversación selecta, en la cual no nos descubren sino sus mejores pensamientos.

*René Descartes (1596-1650)
Filósofo y matemático francés.*

Determinación de sustancias químicas tóxicas en una sola gota de sangre total humana utilizando carbono ordenado mesoporoso como una sonda de Espectrometría de Masas

El método presenta una alta sensibilidad y una buena reproducibilidad en cuanto a la determinación de dichos compuestos tóxicos en una sola gota de sangre.

SELDI-TOF-MS (Surface Enhanced Laser Desorption Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry) es una técnica de Espectrometría de Masas en “Tiempo de Vuelo” capaz de detectar los compuestos químicos mediante desorción/ionización por Láser de Superficie. SELDI-TOF-MS es una tecnología versátil y de alto rendimiento que utiliza una sonda para la extracción, el enriquecimiento, la desorción e ionización de analitos diana. Los autores del artículo citado (Huang y col., 2016)

proponen el carbono ordenado mesoporoso (CMK-8) como una nueva sonda de SELDI para la detección e identificación rápida de las sustancias químicas tóxicas en una sola gota de sangre total humana sin complicados procedimientos de la preparación de la muestra. La Figura 1 representa un esquema del procedimiento de la muestra y finalmente la detección y determinación de las sustancias químicas tóxicas en una gota ($\approx 20 \mu\text{L}$) de sangre total humana:

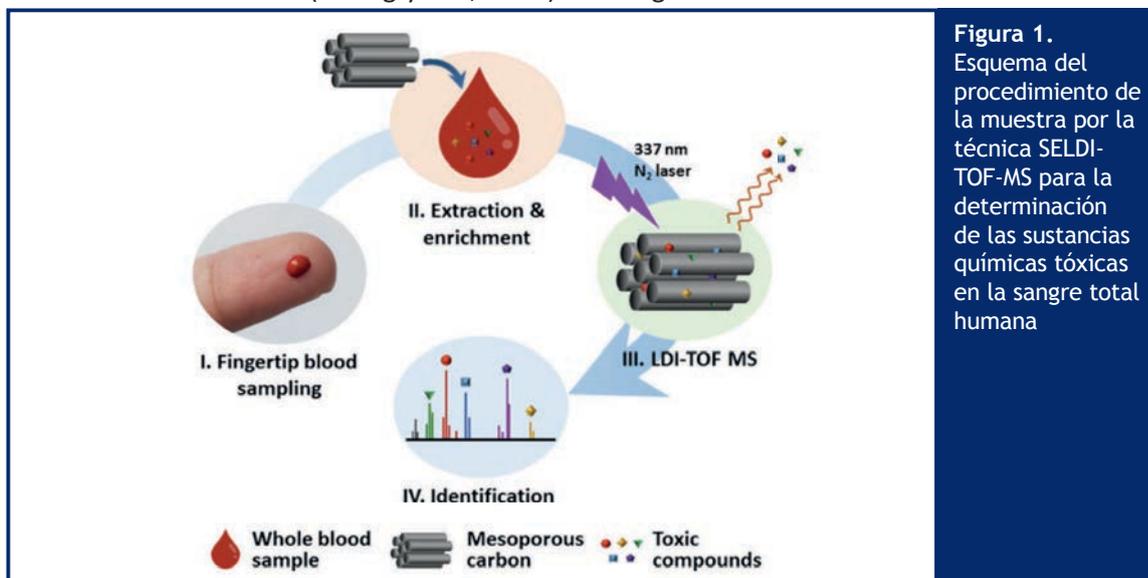


Figura 1. Esquema del procedimiento de la muestra por la técnica SELDI-TOF-MS para la determinación de las sustancias químicas tóxicas en la sangre total humana

Los autores han estudiado la eficacia de cuatro diferentes materiales ordenados mesoporosos como sonda SELDI: dos carbonos ordenados mesoporosos (CMK-3: estructura hexagonal cristalina 3D y CMK-8: estructura cúbica altamente ordenada 3D) y dos sílicas mesoporosas (SBA-15: estructura hexagonal plana NO H+ X- I+ y MCM-41: estructura hexagonal plana S + I). Los experimentos llevados a cabo en el presente trabajo demostraron que CMK-8 representa ventajas frente a otras sondas aplicadas:

- enriquece la selectividad del método y cuantificación de amplia variedad de compuestos tóxicos con baja masa molecular en las muestras de sangre total
- puede ser utilizado como una matriz excelente para ayudar al proceso de desorción/ionización por laser de los compuestos con baja masa molecular y poco ruido de fondo
- alta repetitividad
- buena tolerancia a las sales presentes en la muestra biológica.

Utilizando el CMK-8 como sonda SELDI, se identificaron con éxito seis siguientes compuestos perfluorados: ácido perfluorobutírico, ácido perfluoroaléico, ácido perfluorobutanosulfónico, perfluorohexanosulfonato, perfluorooctano y el ácido perfluorodecanoico en una sola gota de sangre total. Los trabajadores de una fábrica de compuestos perfluorados (PFC) fueron donadores de las muestras a analizar. El método validado presenta una alta sensibilidad (límites de detec-

ción a nivel ppt) y una buena reproducibilidad en cuanto a la determinación de dichos compuestos tóxicos. El método fue validado adicionalmente con muestras complejas, como orina humana y muestras de agua del medio ambiente. Teniendo en cuenta las ventajas del método: la sencillez, rapidez, preparación mínima de la muestra, y una alta fiabilidad, esta técnica ofrece una gran promesa en varios campos de investigación.

Aneta Wojnicz

Instituto Teófilo Hernando de I+D
del Medicamento

BIBLIOGRAFÍA:

1. Huang y col., 2016: "Screening of Toxic Chemicals in a Single Drop of Human Whole Blood Using Ordered Mesoporous Carbon as a Mass Spectrometry Probe" - Anal. Chem. 2016, 88: 4107-4113.
2. Maiyalagan y col., 2012: "Three-dimensional cubic ordered mesoporous carbon (CMK-8) as highly efficient stable Pd electro-catalyst support for formic acid oxidation". Journal of Power Sources. 2012; 211: 147-153.

ZYNBRITA (Daclizumab): un nuevo anticuerpo monoclonal para el tratamiento de la esclerosis múltiple

Daclizumab es un anticuerpo monoclonal frente a la molécula CD25, cuyo bloqueo deriva en una reducción de las células T activadas y una consecuente disminución de la producción de citocinas pro-inflamatorias.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad auto-inmune inflamatoria y desmielinizante que afecta al sistema nervioso central para la cual no existe cura efectiva en la actualidad. Se han descrito cuatro tipos de EM que se resumen a continuación: (i) EM con recaída-remisión, (ii) EM progresiva secundaria, (iii) EM progresiva primaria y (iv) EM benigna. La EM con recaída-remisión es la forma más común de esta enfermedad y se caracteriza por brotes puntuales de los síntomas seguidos por etapas de remisión. La EM progresiva se caracteriza por una progresión gradual y continuada de los síntomas, pudiendo ser primaria (si la enfermedad se presenta así desde su diagnóstico) o secundaria (en fases avanzadas de la EM, posteriormente a los períodos de recaída-remisión). Finalmente, existe una EM benigna caracterizada por brotes altamente esporádicos y que, por lo tanto, su progresión es muy ligera. Actualmente, gran parte del interés científico/farmacológico se centra en la búsqueda de anticuerpos monoclonales, debido a su alta especificidad, que puedan presentar efectividad para detener la progresión de los síntomas de la enfermedad. El pasado viernes 29 de abril se publicó una nota de prensa informando de que la EMA (Agencia Europea del Medicamento) ha adoptado una opinión positiva acerca de la autorización de ZINBRYTA™ (daclizumab) para el tratamiento de la EM con recaída-remisión; fármaco que se está desarrollando en conjunto por Biogen y Abbvie. Adicionalmente, también se está revisando en la actualidad la posibilidad de su empleo en Estados Unidos, Suiza, Canadá y Australia. Daclizumab es un anticuerpo monoclonal frente a la molécula CD25 (receptor de alta afinidad de la interleucina IL-2) que se expresa en linfocitos activados. Su bloqueo

deriva, en última instancia, en una reducción de las células T activadas y una consecuente disminución de la producción de citocinas pro-inflamatorias.

Los resultados de los ensayos clínicos DECIDE y SELECT arrojaron resultados muy alentadores. La administración sub-cutánea de 150 mg de ZYNBRITA demostró mejorías en comparación con el tratamiento convencional (AVONEX 30 mgc intramuscular/semanal; ensayo DECIDE) o con placebo (ensayo SELECT). Además, ZYNBRITA ha demostrado la capacidad para reducir la tasa anualizada de recaídas (ARR: *Annualized Relapse Rate*), parámetro que se calcula dividiendo el número de recaídas entre los años-persona en situación de riesgo, lo cual resulta altamente alentador. A pesar de sus efectos beneficiosos es importante tener en cuenta ciertos efectos adversos en comparación con AVONEX tales como una mayor incidencia de infecciones, reacciones cutáneas, elevación de las transaminasas hepáticas, alteraciones gastrointestinales o depresión.

En cualquier caso, la opinión de las agencias reguladoras es positiva. Según ha declarado Alfred Sandrock, vicepresidente ejecutivo de Biogen, "ZYNBRITA tiene el potencial de ofrecer una eficacia robusta, con un perfil de seguridad manejable a través de la monitorización de los pacientes y con una positiva vía de administración, ya que se aplica sub-cutáneamente de manera mensual".

Elisa Navarro
Instituto Teófilo Hernando de I+D
del Medicamento

Ibrutinib: ¿Nuevo fármaco para el tratamiento de la leucemia linfática crónica?

La aprobación de ibrutinib en Europa como tratamiento de primera línea para pacientes adultos con leucemia linfática crónica supondría una alternativa segura y eficaz, de administración oral y en única dosis al día, a la quimioterapia.

La leucemia linfática crónica (LLC) es un tipo de síndrome linfoproliferativo crónico. Es la leucemia más frecuente en los países occidentales (20-40% del total de leucemias). En España cada año se diagnostican alrededor de 30 nuevos casos por millón de habitantes, afectando generalmente a personas mayores de 60 años.

Ibrutinib es una terapia dirigida a la inhibición de la función de la tirosina kinasa de Bruton (BTK). La BTK es una molécula de señalización clave del complejo receptor de células B que cumple una función fundamental en la supervivencia de las células B malignas. El ibrutinib, por tanto, inhibe la proliferación maligna de células B así como la migración celular y la adhesión, con el correspondiente aumento de la supervivencia.

Ibrutinib (Imbruvica®) está aprobado actualmente en Europa para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) refractario o en recidiva, pacientes adultos con LLC que hayan recibido al menos un tratamiento previo, o en primera línea para los casos que presenten una delección 17p o mutación TP53 (mutaciones genéticas típicamente asociadas a peor pronóstico) en los que la inmunoterapia no se considere apropiada y en pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenstrom que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

El 4 de mayo, Janssen, compañía comercializadora de Imbruvica®, anunció que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)

de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado ampliar la autorización actual de comercialización de ibrutinib al tratamiento de pacientes adultos con leucemia LLC que no han sido previamente tratados. La opinión positiva del CHMP se ha basado en los datos del ensayo clínico de fase III, aleatorizado y abierto Resonate-2 (PCYC-1115), publicados recientemente en "The New England Journal of Medicine" (NEJM). Los resultados de este ensayo demostraron que ibrutinib logra una mejoría significativa en todos los criterios de valoración de la eficacia frente a clorambucilo en pacientes de 65 años de edad o más de nuevo diagnóstico de LLC, mejorando la tasa de supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.

Esta recomendación de la CHMP ha sido emitida después de que el pasado marzo, la Food and Drug Administration (FDA) aprobara Imbruvica® para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con LCC en Estados Unidos. La aprobación del fármaco en Europa supondría una alternativa segura y eficaz, de administración oral y en única dosis al día, a la quimioterapia en pacientes adultos con leucemia linfática crónica.

Raquel López Arribas
Instituto Teófilo Hernando de I+D
del Medicamento

Regeneron anuncia resultados positivos en un ensayo clínico de Fase 2/3 con Fasinumab para pacientes con dolor por osteoartritis

Fasinumab subcutáneo mensual supone una mejora en la calidad de vida para los pacientes osteoartrosicos

RESUMEN:

La farmacéutica Regeneron ha mostrado los resultados positivos obtenidos en un ensayo clínico de fase 2/3 en el que se evaluó el potencial efecto de un anticuerpo de un factor de crecimiento nervioso denominado Fainumab. Este anticuerpo ha sido probado para el tratamiento de pacientes con osteoartritis moderada/severa que sufran dolor de cadera o rodilla y en los que no se consiga disminuir el daño o sufran intolerancia a analgésicos convencionales. Transcurridas 16 semanas de tratamiento con cuatro dosis distintas de Fainumab se observó una mejoría estadísticamente significativa tanto en el alivio del dolor, como de mejoría en la función física.

Siendo la artrosis crónica una causa común de dolor, discapacidad y pérdida de productividad en los adultos mayores, existe una necesidad real de terapias no-opioides contra el dolor, que permitan aliviar el dolor, sin ejercer ningún efecto tóxico, ni crear adicción, como ocurre con los fármacos ya existentes. Previo a este estudio se realizó un ensayo clínico con una formulación intravenosa de fasinumab para osteoartritis, pero es el primer ensayo con un régimen de administración más conveniente subcutáneo mensual. El estudio estadounidense aunó a 421 pacientes adultos que sufren de osteoartritis moderada/severa de cadera o rodilla, con un historial de alivio del dolor insuficiente o que sufran de

intolerancia a acetaminofén, y al menos a un anti-inflamatorio oral no-esteroideo (AINS) y a un opioide. Los pacientes sufrían un dolor basal de media de 6.3 sobre una escala de 10. En dichos pacientes se evaluó el dolor, la rigidez y la función física, mediante el índice de osteoartritis establecido por las universidades de Western Ontario y McMaster (WOMAC). Se agruparon los pacientes de manera randomizada en 5 grupos diferentes, a los que posteriormente se administraría 1 mg, 3mg, 6 mg y 9 mg de fasinumab o placebo subcutáneamente cada 4 semanas durante 12 semanas, midiendo los parámetros anteriormente mencionados a las 16 semanas. Posteriormente, se analizó durante 20 semanas más sin tratamiento.

En el primer punto del estudio, los pacientes tratados con fasinumab mostraron sufrir menos dolor comparados con los tratados con placebo, según la escala WOMAC. El estudio de seguridad, pese a no estar finalizado, no mostró diferencias entre grupos tratados con fasinumab y placebo, atendiendo a eventos serios y severos. Sin embargo y tal como era de esperar al tratarse de un factor de crecimiento nervioso, se encontraron ciertos episodios de efectos adversos neuromusculares (17% de los tratados con fasinumab; 6% placebo), que incluyen artralgia, parestesias, hipostesia y edema periférico. En cuanto al posible daño de articulaciones, se excluyeron el 2 % de los sujetos por sufrir insuficiencia

subcondral y/u osteonecrosis; Sin embargo, durante el estudio no se registraron casos de osteonecrosis, se registró un caso de insuficiencia subcondral en placebo y 0, 2, 0 y 4 casos en los tratamientos con 1 mg, 3 mg, 6 mg y 9 mg de fasinumab, respectivamente. Además existió un único caso de osteoartritis rápidamente progresiva y un modesto aumento en valores de fosfatasa alcalina específica de

hueso (marcador de la actividad de osteoblastos) y ningún aumento de las enzimas ALT y AST hepáticas.

Izaskun Buendía.
Instituto Teófilo Hernando de I+D
del Medicamento

El uso de nanopartículas en el tratamiento del cáncer

Las acurinas son nanopartículas diseñadas para atacar tumores a tres niveles diferentes: a nivel tisular, celular y molecular. Combinan esta triple orientación con un incremento en el tiempo de permanencia en el torrente sanguíneo, esto permitirá concentrar el fármaco en el lugar de acción deseado, donde será liberado de manera controlada.

Las nanopartículas se han usado con anterioridad para encapsular fármacos anticancerígenos tales como la doxorubicina o el paclitaxel, y dirigirlos al tejido diana. Su uso pretende hacer frente a varios problemas que presentan los fármacos "tradicionales", tales como su escasa solubilidad en agua, baja biodisponibilidad y una distribución no específica en el cuerpo.

Las primeras nanopartículas estaban dirigidas a resolver uno de estos problemas. Así surgieron nanopartículas que permitían incrementar la estabilidad del fármaco in vivo, otras capaces de dirigirse a un tejido específico... Sin embargo, los avances obtenidos en los últimos años han permitido obtener nanopartículas capaces de llevar a cabo dos o más funciones.

La empresa biotecnológica Bind Therapeutics está desarrollando las llamadas acurinas. Las acurinas son nanopartículas diseñadas para atacar tumores a tres niveles diferentes: a nivel tisular, celular y molecular. Para ello se añaden ligandos en la superficie de las acurinas que se unirán específicamente con marcadores de superficie celular o un tejido determinado. Además, combinan esta triple orientación con un incremento en el tiempo de permanencia en el torrente sanguíneo, mediante un recubrimiento con polietilenglicol, que protegerá la acurina de la detección inmunológica por parte del cuerpo; esto permitirá concentrar el fármaco en el lugar de acción deseado, donde será liberado de manera controlada.

Recientemente Bind Therapeutics ha desarrollado una acurina polimérica que encapsula AZD2811, un inhibidor de la Aurora quinasa B (implicada en la segregación cromosómica y citocinesis). La

concentración del fármaco en el plasma de ratas a las que se había inyectado las nanopartículas fue aproximadamente 2 órdenes de magnitud superior que la encontrada en ratas tratadas con AZD1152, un profármaco de AZD2811 soluble en agua. AZD2811 produjo una reducción de los niveles tumorales de la histona H3 fosforilada (pHH3; un marcador de mitosis), durante al menos 96 horas in vivo tras una sola administración. En comparación con AZD1152, que consiguió reducir los niveles de pHH3 durante tan solo 24 h. Dos dosis (en días 1 y 3) de diferentes acurinas consiguieron inhibir el crecimiento del tumor en un modelo de rata portadora de xenotransplantes de adenocarcinoma humano colorrectal en valores cercanos al 100%. Mientras que el tratamiento diario durante 4 días con AZD1152 únicamente consiguió inhibir el crecimiento del tumor en un 58% en este mismo modelo. Por último, el desarrollo de AZD1152 también se ha visto limitado por sus efectos adversos, ya que produce mielosupresión, particularmente en pacientes con tumores sólidos. Por el contrario, los ensayos de las acurinas de liberación más lenta en rata tuvieron efectos mínimos sobre el número de células en la médula ósea durante 15 días. Este número sí se vio reducido al quinto día de tratamiento con AZD1152.

En conclusión, a través de las acurinas se consigue una eficacia y seguridad que actualmente no se alcanzan a través de ningún otro enfoque terapéutico.

Carmen Pérez de Nanclares
Instituto Teófilo Hernando de I+D
del Medicamento

Indivior recibe la designación de “Fast Track” de la FDA para RBP-6000 el depot mensual de Buprenorfina para el tratamiento de la dependencia a los opioides.

El pasado 26 de Mayo, la FDA ha admitido la designación “Fast Track” para RBP-6000, el depot mensual de buprenorfina, un nuevo fármaco en investigación para el tratamiento de la dependencia a los opioides como parte de un plan de tratamiento completo que incluye terapia y apoyo psicosocial de la compañía farmacéutica Indivior.

La designación “Fast Track” concedida para facilitar y acelerar el desarrollo y revisión de fármacos que son previstos para tratar una condición seria y con o sin datos clínicos que demuestran el potencial para una necesidad médica no cubierta. Por concesión de esta designación, la FDA está de acuerdo en que RBP-6000 satisface estos criterios.

“Esta designación “Fast Track” es un importante reconocimiento del potencial que contiene RBP-6000 como una nueva e innovadora opción para los pacientes que viven con este tipo de dependencia e Indivior espera trabajar estrechamente con la Agencia”

dice Shaun Thaxter, el Director Ejecutivo de Indivior. “Actualmente, estamos esperando por los resultados de eficacia de la Fase 3 de RBP-6000 que esperamos en el tercer trimestre de 2016 y estimamos su aprobación en 2017 bajo la suposición de pasar el “Priority Review”.

Hasta la fecha, ya han sido completados los estudios clínicos de dos Fase 1, una Fase 2 y una Fase 2A, siendo los TEAEs (eventos adversos de tratamientos emergentes) más comunes constipado, náuseas, diarrea, dolor abdominal, dolor de cabeza, dolor lugar de inyección, prurito en el lugar de inyección y función de hígado anormal.

La formulación RBP-6000 de Buprenorfina es una innovadora alternativa para las personas con dependencia a opioides, de ahí su designación “Fast Track”

Un inteligente artilugio farmacocinético

La nueva formulación del fármaco, tenofovir alafenamida, no es más que un derivado al que se le han añadido un grupo fenilo y otro amida, es decir, se ha construido un profármaco más lipofílico. El profármaco se capta rápida y eficientemente en las células diana del VIH (linfocitos T CD4+)

En la Sesión Clínica General “Dr. Jesús Hurtado” que presentó hace unas semanas el Servicio de Nefrología, la doctora Lech Mayor Ferruzola hizo un apunte inicial sobre la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TAR-GA) en el SIDA, que ha reducido drásticamente la morbilidad y mortalidad en los pacientes infectados por el VIH. Sin embargo, a pesar del eficaz tratamiento y de la supresión viral, ciertos marcadores de la inflamación (interleucina 6, proteína C reactiva) permanecen elevados; por ello, estos marcadores se han asociado a un aumento de diabetes tipo 2 y de hiperlipidemia, con una prevalencia mayor de enfermedades cardiovasculares y renales.

La doctora Mayor hizo énfasis en el tenofovir, un potente inhibidor de la transcriptasa inversa, que continúa siendo eficaz frente a cepas viriásicas que se han hecho resistentes a la lamivudina y emtricitabina. Otro curioso aspecto del tenofovir es su prolongada vida media intracelular, según se desprende los experimentos realizados en células mononucleares periféricas aisladas de pacientes. Sin embargo, el tenofovir está muy polarizado a pH fisiológico por lo que su absorción oral es muy pobre. Se pensó, por tanto, en hacer un derivado diproxilo que se formuló como una sal de difumarato; ello le confirió liposolubilidad y un perfil farmacocinético favorable para su administración oral. La FDA aprobó esta formulación en 2011 y la EMA hizo otro tanto en 2012. Desde entonces, el tenofovir diproxilo fumarato, a la dosis de 300 mg/día, se erigió como núcleo central de la terapia combinada anti-VIH; lo han utilizado más de 9 millones de pacientes años, con escasas resistencias y toxicidad. Sin embargo, la nefrotoxicidad ha sido uno de sus efectos adversos más relevantes, recalcó la doctora Mayor.

Pero si ingenioso fue el artilugio químico que permitió la administración oral de tan sugerente fármaco, resulta particularmente inteligente otra reciente transformación químico-farmacocinética que puede borrar la nefrotoxicidad del tenofovir. Con ello se trata de dirigir el fármaco a su diana en las células infectadas con el VIH, saltándose las células tubulares renales (y las de otros tejidos), cuyas mitocondrias se liberan así del estrés oxidativo y los radicales libres, causa última de la muerte por apoptosis y de la nefropatía asociada al tenofovir. ¿Qué cómo se consigue esto? Les explico.

En mi laboratorio de la Facultad medimos rutinariamente las señales de calcio que se generan en el citosol tras la estimulación neuronal. Para ello, necesitamos introducir en las neuronas una sonda química que emite fluorescencia cuando se combina con calcio. Pero esa sonda es muy polar por lo que al Premio Nobel Roger Tsien se le ocurrió, en los años 80 del siglo pasado, enganchar un grupo lipofílico a la sonda, mediante un grupo éster. Esta “sonda lipofílica” se capta con facilidad por las neuronas en cuyo citosol, las esterasas rompen el enlace éster, quedando así atrapada la sonda que, al volverse de nuevo hidrofílica, permanece atrapada en el citosol neuronal. Ya estamos en disposición de estimular la neurona y observar con el microscopio de fluorescencia las señales que emite cuando se eleva la concentración de calcio en su citosol. Pero volvamos al caso tenofovir.

La nueva formulación del fármaco, tenofovir alafenamida, no es más que un derivado al que se le han añadido un grupo fenilo y otro amida, es decir, se ha construido un profármaco más lipofílico. El profármaco se capta rápida y eficientemente en las células diana del VIH (linfocitos T CD4+). La hidrólisis de estos grupos por la enzima lisosomal catepsina A, libera el metabolito activo del tenofovir que, al ser polar, queda atrapado en la célula diana para ejercer su potente efecto anti-VIH.

¿Pero por qué no se concentra el tenofovir alafenamida también en las células renales o en otras células? Ahí reside el truco: con solo 25 mg del nuevo fármaco se consigue una carga mayor del metabolito activo en células CD4, en comparación con los 300 mg del tenofovir disoproxilo fumarato utilizado hasta ahora. Y esta dosis 10-12 veces menor es, obviamente, menos tóxica para las células tubulares renales. De hecho, la concentración plasmática máxima del tenofovir es de 250 ng/mL cuando se administra en forma de fumarato y tan solo de 16 ng/mL cuando se administra en forma de alafenamida. ¡Y sin embargo, la carga de tenofovir en las células CD4+ es incluso mayor con el último!

Un artilugio farmacocinético ingenioso ¿verdad?

Antonio García García
Instituto Teófilo Hernando de I+D
del Medicamento

Escuela de la UIMP sobre hallazgos frontera en el alzheimer

El Nobel Erwin Neher (Instituto Max Planck, Gotinga, Alemania) abrirá la edición número quince de la Escuela de Farmacología Teófilo Hernando, que se celebrará en la Universidad Internacional Menéndez Pelayo (UIMP), en la Magdalena, los días 25 a 29 de julio próximo. Expondrá los delicados y precisos mecanismos implicados en la comunicación neuronal; este lenguaje neuronal descansa en dos vías de señalización, la una, eléctrica, basada en los potenciales de acción y la otra, química, basada en una treintena de neurotransmisores. La perturbación del neurotransmisor acetilcolina, implicado en la formación y consolidación de la memoria, forma parte de la compleja fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer.

Como su apertura, el cierre de la Escuela está protagonizado por uno de los científicos que más ha contribuido al conocimiento genético y patogénico del alzheimer el mundialmente conocido John Hardy (University College London, Reino Unido). Desde que se descifra el genoma humano, se ha facilitado el conocimiento de las mutaciones genéticas de muchas enfermedades; aunque la incidencia del alzheimer familiar genético es de solo el 1-2 por ciento, y el factor de riesgo más importante es la edad avanzada, el profesor Hardy comentará algunos aspectos recientes de sus estudios genómicos en pacientes de alzheimer. Solo cuando comprendamos sus bases moleculares y celulares podremos encontrar un tratamiento eficaz.

Entre estas dos presentaciones de apertura y cierre, se expondrán otros hallazgos frontera en el alzheimer. Por ejemplo, Michael Duchon (University College London, Reino Unido) co-organizador de la Escuela con Antonio García y Luis Gandía (Universidad Autónoma de Madrid) expondrá las alteraciones que sufren las mitocondrias en el alzheimer y Ricardo Henriques, también del University College London, comentará la contribución de nuevas técnicas de imagen al conocimiento de la enfermedad.

Los nuevos tratamientos que se están investigando para frenar la progresión del alzheimer se analizarán por un científico académico, Arthur Konnerth (Technique Universität Munchen, Alemania) y una científica de un laboratorio farmacéutico que tiene varias moléculas en desarrollo para el alzheimer, Fionna Martin (Eli Lilly, Reino Unido). La escuela dedica también un día a tratar los avances terapéuticos frontera en otra enfermedad neurodegenerativa importantes, el parkinson; el tema se abordará por un científico básico (Antonio Cuadrado, Universidad Autónoma de Madrid) y un científico neurólogo (Justo García de Yébenes, Hospital Ramón y Cajal, Madrid).

Cabe reseñar, finalmente, el protagonismo de 16 jóvenes investigadores, doctorandos o posdoctorandos, que presentan su trabajo en el marco de cuatro mesas redondas que hacen énfasis en los nuevos tratamientos para el alzheimer, coordinadas por Tobias Engel (Royal College of Surgeons, Irlanda), Alfonso Fernández Mayoralas (Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid), Luis Gandía y Antonio García. En este marco formativo de jóvenes investigadores, cabe destacar el coloquio abierto que el Nobel Erwin Neher mantendrá con los alumnos de la Escuela sobre la profesión científica.

A pesar de las inversiones millonarias en la búsqueda de un fármaco que, administrado precozmente, frene el avance de la enfermedad de Alzheimer, no parece que esté todavía al alcance del creciente número de pacientes, asociado al progresivo envejecimiento de la población. Por ello, es perentorio que se combine la investigación básica para conocer los entresijos patogénicos moleculares del alzheimer con la investigación aplicada que busca un tratamiento eficaz. Esta combinación está perfectamente representada en el programa del próximo XV Escuela de Farmacología Teófilo Hernando de la UIMP

Antonio G. García
Universidad Autónoma de Madrid

Hazte *Socio de la SEF*

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO **MIEMBRO**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

DATOS PERSONALES

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

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

BANCO O CAJA DE AHORROS

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

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

NOMBRE	FIRMADO
FECHA	

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

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

Cuotas anuales:

Socio:.....40 Euros Socio Joven (hasta 35 años) :.....20 Euros

Remitir a: Sociedad Española de Farmacología. C/ Medes, 4-6, Local. 08023 - Barcelona.
(socesfar@socesfar.com)

la SEF informa

LA SEF INFORMA



Sociedad Española de Farmacología

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

C/ Girona nº 52, pral. 2ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

e-mail: socesfar@socesfar.com

<http://www.socesfar.com>

Socios Corporativos

FARMAINDUSTRIA · LABORATORIOS ALMIRALL · AMGEN ·
BIOIBERICA · GRUPO FERRER · INNOVACIÓN IPSEN · MSD · LILLY ·
LABORATORIOS ROVI



Comisión de Jóvenes Investigadores

M^a Luisa Castejón, Aida Collado, Patrice Marques, Sergio Montserrat, Mariella Ramos, Azahara Rodríguez y Miguel Romero
jovenessef@gmail.com

“Los jóvenes investigadores entrevistan: Toni Gabaldón”



El pasado mes de Marzo, Toni Gabaldón, investigador de la Universitat Pompeu Fabra (UPF), y Alexandros Pittis publicaron un trabajo en la revista Nature. En el mismo, se describe una posible descripción de la eucariogénesis, la aparición de los primeros seres eucariotas, usando la bioinformática y la genómica. El artículo explica la incorporación tardía de la mitocondria por seres ancestrales procariotas. Esta publicación se encuentra disponible en la edición de Marzo (Vol. 531) de Nature (doi:10.1038/nature16941).

Toni Gabaldón empezó sus estudios de bioquímica y biología molecular en la Universitat de València y realizó su doctorado en la Universidad de Nijmegen (Holanda), especializándose en las áreas de genómica y bioinformática. Posterior a su PhD, regresó a Valencia, donde se incorporó al Departamento de Bioinformática del Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). A partir de 2008, Toni Gabaldón se trasladó al Centro de Regulación Genómica (CRG), en Barcelona, y al año siguiente se hizo profesor asociado en la UPF. En 2012, recibió una subvención por parte del Consejo Europeo de Investigación (ERC) para continuar con sus proyectos de investigación.

Sus estudios han contribuido a entender mejor el origen de las células eucariotas, las etapas primordiales de la vida que hoy conocemos y que nos constituye.

En esta edición de la revista AFT, los jóvenes investigadores de la SEF consideran indispensable dedicar un espacio a Toni Gabaldón.

¿Qué utilidad tiene el aporte científico recientemente publicado en Nature?

El trabajo responde a una pregunta central para entender cómo pudieron originarse las células complejas: ¿en qué orden se adquirieron los distintos elementos que conforman esa complejidad? Los resultados apoyan la idea de que las mitocondrias se adquirieron tardíamente en este proceso, lo cual obliga a revisar muchos de los escenarios teóricos considerados.

Si me preguntas por una utilidad práctica. Estamos aún muy lejos. Es una investigación básica, cuyo objetivo es avanzar nuestro conocimiento sobre cómo se origina, evoluciona, y funciona la célula. Todos las aplicaciones prácticas de la ciencia tuvieron su origen en investigaciones que simplemente perseguían entender un fenómeno. El marco metodológico que proponemos tiene aplicaciones en otras muchas posibles líneas de investigación.

¿Qué significa el reconocimiento de Nature a su trabajo de investigación?

El trabajo ha sido elegido como tema de la portada de la revista, y el editor encargó a un experto del campo escribir una reseña "News and Views" sobre nuestro trabajo. Son reconocimientos importantes que ayudan a dar visibilidad y que tienen que ver con la relevancia del trabajo. A largo plazo lo más importante es el reconocimiento por la comunidad científica en su conjunto.

¿Cuál cree que es su trabajo de investigación más relevante?

Realmente me es difícil elegir. Estoy muy satisfecho con muchos de los trabajos de mi grupo, independientemente de donde se publicaron. Globalmente creo que mi principal aportación es el llevar una visión evolutiva y filogenética al análisis de genomas completos. Con esta visión hemos contribuido significativamente en varios campos, desde el origen y evolución de la célula eucariota, hasta entender mejor cómo aparecen mecanismos de virulencia en varios organismos patógenos.

¿Quiénes son los grandes científicos que lo han inspirado?

Muchos. A pesar de ser un clásico, Charles Darwin me sigue impresionando. La serie de propuestas que hizo a partir de sus observaciones son revolucionarias si se tiene en cuenta el contexto histórico y que muchas siguen teniendo vigencia. La esencia de sus aportaciones se basan en la curiosidad, la observación, y la reflexión sobre lo observado intentando explicarlo sin sucumbir a las asunciones pre-establecidas. Creo que esa aproximación es una buena inspiración para toda persona dedicada a la ciencia. Respecto a científicos más recientes, yo tuve la suerte de conocer y trabar una relación de amistad con el premio Nobel Christian de Duve. Además de ser un gran científico, demostró tener una gran talla humana.

¿En qué centraría su carrera si fuese ahora un joven investigador?

Un buen consejo es fijarse en las técnicas emergentes en estos momentos, que todavía

no hacen titulares en las grandes revistas pero que tienen el potencial de resolver grandes problemas a medio plazo. Áreas nuevas que surgen de la interacción de varios campos científicos son siempre una oportunidad de nuevos descubrimientos. Lo importante es seguir el camino que nos marca nuestra propia curiosidad científica.

¿Cómo ve la situación de la investigación en España? ¿Qué haría falta cambiar?

La larga crisis ha hecho estragos en nuestro sistema científico. El mayor problema es la falta de futuro para los jóvenes científicos. La falta de perspectivas hace que muchos investigadores e investigadoras abandonen nuestro país para siempre. Hemos perdido un par de generaciones de científicos brillantes. Esto es un derroche de recursos y una pérdida de oportunidades. Otro problema es la falta de apoyo suficiente para los grupos establecidos. Centros como el CRG han demostrado que si dotas de suficientes recursos a investigadores y grupos con talento demostrado éstos podrán ser competitivos en la captación de recursos a escala internacional. Al final existe un retorno de recursos mayor que lo que se ha invertido, pero sólo si la apuesta es decidida. La falta de suficientes recursos, sumada a la falta de flexibilidad y la excesiva burocracia ha llevado a varios científicos establecidos y de prestigio a abandonar nuestro país por entornos más atractivos.

La solución al problema pasa por apostar decididamente por la investigación aumentando los recursos y trazando planes a largo plazo, que den cierta estabilidad. Creo que el programa Ramón y Cajal debería completarse con un sistema tipo ICREA cómo el que existe en Cataluña, que proporciona contratos estables sujetos a una evaluación continua y que dota de libertad a los investigadores para elegir centro dentro del sistema público de investigación. Centros como el CRG también sirven de ejemplo de cómo crear entornos realmente competitivos a escala internacional. Son sólo algunos ejemplos, creo que no hay que reinventar la rueda y que basta mirar a ejemplos de nuestro entorno que han dado buenos resultados incluso en un contexto de crisis.

¿Cómo podemos convencer a los políticos y a la sociedad en general de que debemos invertir más en ciencia e investigación básica?

Creo que la obsesión actual por la investigación aplicada es un resultado de la crisis. Los gobiernos y una parte de la sociedad entienden la inversión pública en investigación sólo si a corto plazo puede reportar beneficios tangibles. La ciencia no funciona así. Nuestra sociedad se apoya en tecnología y conocimientos que parecen recientes, pero que se apoyan sobre descubrimientos básicos, que se consiguieron hace tiempo sin ninguna aplicación en mente. Mi consejo a cualquiera que dude de la necesidad de la investigación básica es que piense en cualquier invención que le parezca útil y luego se preocupe de ver de dónde viene, qué descubrimientos fueron clave en su consecución. Pronto se dará cuenta de que la ciencia básica es parte de cualquier ciencia aplicada, la segunda no puede existir sin la primera. Los países punteros en nuevas tecnologías y aplicaciones, son siempre líderes también en ciertos campos de ciencia básica.

¿Cree que la divulgación científica es una buena forma de acercar la ciencia a la sociedad?

Si, desde luego. Creo que en este sentido debemos estar todos implicados. Hacen falta científicos que sepan contar lo que hacen al gran público y periodistas que se especialicen en explicar ciencia. Una sociedad formada y crítica es esencial en una democracia.

¿Cuáles son sus siguientes proyectos de investigación en un futuro próximo?

Seguimos explorando genomas desde una perspectiva evolutiva. Un proceso que ahora me está interesando es entender los procesos de hibridación de especies desde un punto de vista genómico. La hibridación es un mecanismo evolutivo radical que origina nuevas especies con una composición genómica quimérica. Esta composición quimérica puede presentar ventajas pero también numerosos problemas. El cómo se resuelven estos problemas a la par que se potencian las posibles ventajas adaptativas a lo largo de la evolución es una cuestión interesante que ahora podemos analizar gracias a la genómica.

*Si quieres participar en ésta sección, escribiendo un artículo de opinión sobre algún tema de interés general para jóvenes investigadores, ponte en contacto directamente con nosotros en la dirección jovenessef@gmail.com, o con el representante de tu comunidad:

Barcelona: Francesc Jiménez-Altayo
[U. Autónoma de Barcelona]

Granada: José Garrido Mesa
[Universidad de Granada]

Madrid: Úrsula Medina Moreno
[U. Complutense de Madrid]

Málaga: José Julio Reyes de la Vega
[Universidad de Málaga]

Murcia: Javier Navarro-Zaragoza
[Universidad de Murcia]

Salamanca: Víctor Blanco Gozalo
[Bio-inRen, U. de Salamanca]

Sevilla: Sergio Montserrat-de la Paz
[CSIC-Universidad de Sevilla]

Valencia: Fermí Josep Montó
[Universidad de Valencia]

Normas para los autores de colaboraciones

Basadas en las "normas uniformes para los originales enviados a las revistas biomédicas", redactadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT) es una revista de educación continuada que persigue informar y formar a los profesionales del medicamento, sobre los aspectos más actuales de la farmacoterapia. Por ello, publica solo artículos de revisión y actualización sobre los más variados aspectos de las propiedades de los fármacos, siempre en el contexto de su aplicación en la profilaxis y terapéutica de las enfermedades humanas. La información y contenido de sus distintas secciones se fundamentará en estudios serios y objetivos y se apoyará siempre en el más completo rigor científico. Todas sus secciones se editarán en lengua castellana.

Los trabajos deben ser inéditos y no estar en fase de publicación, o haberse publicado, en ninguna otra revista. Se redactarán siguiendo las instrucciones a los autores que se describen más abajo y se remitirán por **correo electrónico** a la siguiente dirección: luis.gandia@uam.es

Los manuscritos se acompañarán de una carta en la que se especificará que el trabajo no ha sido publicado, ni está en fase de publicación, en ninguna otra revista.

Los trabajos deben atenerse a las secciones de la revista, ajustarse en su confección a las normas dadas más abajo y redactarse en forma clara y concisa. Una vez aceptados, quedan como propiedad de los editores y no podrán ser reimpresos sin autorización de los mismos. Asimismo, los editores se reservan el derecho de realizar los cambios necesarios para conseguir una mayor homogeneidad en lo referente a la corrección, expresión y claridad idiomática de los mismos. En los trabajos sólo se utilizarán los nombres genéricos de los fármacos, en minúsculas.

La Redacción acusará recibo de los originales. En el plazo más breve posible (entre uno y dos meses), comunicará a sus autores la aceptación o no del trabajo, la fecha aproximada de su publicación y la sugerencia de posibles modificaciones. La responsabilidad del contenido de los trabajos recaerá exclusivamente sobre los autores que los firman.

Artículos originales

Los artículos con referencias al tratamiento de enfermedades concretas, harán énfasis en el tratamiento farmacológico, farmacocinética 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.

La extensión de los artículos no debe superar las 15 páginas a máquina, y unas 5 figuras o tablas. Constarán de las siguientes secciones:

Portada: Contendrá el título del trabajo en letras mayúsculas, iniciales del nombre de cada autor seguidas 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.

Texto: El texto del trabajo debe iniciarse en hoja aparte y redactarse siguiendo una secuencia lógica en hojas consecutivas. Se organizará con epígrafes y subtítulos que faciliten su lectura.

Resumen: Se iniciará su redacción en hoja aparte y su extensión no será superior a las 200 palabras. Esta página debe ir al final, antes de la bibliografía.

Bibliografía: : Se citará en el texto mediante numeración correlativa, según el orden de aparición en el mismo. En la relación bibliográfica las referencias aparecerán, igualmente, con la numeración correlativa, con el mismo orden de aparición que en el texto, SIN ALFABETIZAR. Las citas bibliográficas deben seleccionarse escrupulosamente (20 como máximo), sin que la necesaria limitación (por razones de espacio) merme la calidad y el rigor científico de los trabajos.

Las referencias de artículos de revistas incluirán: apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, publicación (sin abreviaturas), año, volumen, primera y última página. Ejemplo:

Baron, E.J.; Gates, J.W.: Primary plate identification of group A beta-hemolytic streptococci utilizing a two-disk technique. Journal of Clinical Microbiology, 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, L.D.; Masten, J.M.: Análisis de los agentes antimicrobianos. En: Lennette, E. H.; Spaulding, E. H.; 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 pulgada).

Nota importante: no pegar las imágenes en un documento de word, puesto que reduce notablemente su calidad. Enviar siempre en los formatos anteriormente especificados.

Contacto:

Luis Gandía Juan.

Redactor Jefe.

Instituto Teófilo Hernando

Facultad de Medicina. UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4

28029-Madrid

Tlfo.: 91 497 53 96 Fax: 91 497 31 20

c.e.: luis.gandia@uam.es



7th European Congress of Pharmacology

EPHAR2016

Military Museum and Cultural Center
June 26-30 Istanbul, TURKEY

