

Monodosis

Niveles de cortisol y resistencia a los antidepresivos ISRS

Los pacientes con depresión con niveles salivares altos de cortisol no responden al tratamiento con antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), como la fluoxetina. No es la primera vez que se relaciona al cortisol, frecuentemente referida como "hormona del estrés", con la escasa eficacia de los tratamientos antidepresivos. En esta ocasión, un se estudió en un grupo de pacientes chilenos con depresión tratados durante ocho semanas con 20 mg de fluoxetina. De los 122 pacientes que finalizaron el tratamiento, los 67 (55%) que respondieron satisfactoriamente al tratamiento y los 48 (39%) en los que se observó una atenuación de los síntomas depresivos tenían niveles de cortisol salival significativamente más bajos que los no respondedores ($P=0,008$ y $0,021$, respectivamente). Es decir, la presencia de altos niveles de cortisol en pacientes deprimidos podría sugerir la utilización de otros tratamientos alternativos a la fluoxetina. Los pacientes que optaron por interrumpir el tratamiento antes de la tercera semana de tratamiento durante el estudio mostraron tener niveles reducidos de cortisol salival ($p=0,057$), lo que podría sugerir que estos pacientes eran muy buenos respondedores a los antidepresivos ISRS. En opinión del autor del estudio, estas personas no abandonaron el tratamiento temprano debido a los efectos secundarios del tratamiento, sino porque ya se sentían mejor de sus síntomas depresivos; no obstante, no pueden excluirse otros factores implicados en esta respuesta.

– **Ventura-Junca R.** Cortisol levels before and after antidepressant fluoxetine treatment in chilean patients with major depressive disorder. *168th Annual Meeting of the American Psychiatric Association (APA)*. [Abstract P3-052].

Tabaquismo y asma

En el número anterior de *Panorama Actual del Medicamento* recordábamos que los riesgos asociados al tabaquismo no se reducen al cáncer de pulmón o a otras neoplasias, sino que también es responsable de numerosos problemas de tipo cardiovascular. Pero tampoco

esto es el último límite de los nefastos efectos de tabaquismo, tanto del activo como del pasivo. En esta ocasión, recogemos los resultados y conclusiones de un reciente estudio prospectivo de cohorte, en el que se analizaron las características y el pronóstico de fumadores y no fumadores con asma. El estudio incluyó a 94.079 individuos con edades comprendidas entre los 20 y los 100 años, procedentes de los registros de la ciudad de Copenhague (Dinamarca), entre los cuales un 6% padecía asma. Entre estos pacientes asmáticos, un 40% nunca había fumado, un 43% eran exfumadores y el 17% restante continuaban siendo fumadores.

En comparación con los no fumadores sin asma, las personas con asma tenían más síntomas respiratorios y limitación del flujo aéreo y niveles más altos de biomarcadores inflamatorios y alérgicos, que eran más pronunciados en los fumadores. Entre las personas con asma en comparación con los no fumadores sin asma, la tasa de riesgo para las exacerbaciones de asma fueron de 11 ($IC_{95\%}$ 5,8 a 22) en los no fumadores, de 13 ($IC_{95\%}$ 6,2 a 29) en los exfumadores y de 18 ($IC_{95\%}$ 8,2 a 39 en los fumadores. Por su parte, los valores correspondientes para las exacerbaciones de la EPOC fueron de 8,9 ($IC_{95\%}$ 2,1 a 38), de 23 ($IC_{95\%}$ 8,8 a 58) y de 36 ($IC_{95\%}$ 12 a 105); las correspondientes tasas de riesgo para neumonías fueron de 1,5 ($IC_{95\%}$ 0,9 a 2,2), de 1,6 ($IC_{95\%}$ 1,0 a 2,4) y de 2,4 ($IC_{95\%}$ 2,4 a 3,7). Para el cáncer de pulmón fueron de 0,6 ($IC_{95\%}$ 0,1 a 5,1), de 4,0 ($IC_{95\%}$ 1,3 a 12) y 13 ($IC_{95\%}$ 4,3 a 41); para la enfermedad isquémica coronaria fueron de 1,2 ($IC_{95\%}$ 0,9 a 1,6), 1,5 ($IC_{95\%}$ 1,2 a 2,0) y 2,0 ($IC_{95\%}$ 1,4 a 2,9); para el accidente cerebrovascular isquémico de 1,4 ($IC_{95\%}$ 0,9 a 2,1), de 1,2 ($IC_{95\%}$ 0,8 a 1,9) y de 3,0 ($IC_{95\%}$ 1,7 a 5,3). En definitiva, el riesgo de muerte por cualquier causa fue, comparativamente, de 0,9 ($IC_{95\%}$ 0,6 a 1,3), de 1,5 ($IC_{95\%}$ 1,1 a 2,0) y de 2,7 ($IC_{95\%}$ 1,9 a 3,7). ¿Todavía le quedan dudas razonables a alguien acerca del peligro del tabaquismo?

– **Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Lange P.** Characteristics and Prognosis of Never Smokers and Smokers with Asthma in the Copenhagen General Population Study: a Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Apr 27. [Epub ahead of print]

Terapia génica para el cáncer hepático

El carcinoma hepático es una neoplasia relativamente común y, aunque se han hecho progresos notables en su diagnóstico precoz y su tratamiento, sigue teniendo una alta tasa de mortalidad. Numerosos indicios sugieren que la terapia génica podría ser especialmente útil en este tipo de neoplasia, particularmente para actuar sobre la expresión específica de determinados genes promotores o facilitadores del desarrollo de las células neoplásicas hepáticas; sin embargo las estrategias basadas en la corrección de mutaciones o expresiones alteradas de genes responsables del desarrollo/progresión de los hepatocitos neoplásicos tienen limitaciones porque estos genes aberrantes no se presentan en todas las células cancerosas. Por este motivo, se están estudiando nuevas estrategias terapéuticas, orientadas fundamentalmente a la etapa de la replicación del ADN, que es esencial para la proliferación de todas las células del cáncer, sin excepción.

Para poner en marcha esta estrategia se utilizó un adenovirus recombinante capaz de expresar de forma controlada (mediante un promotor de alfa fetoproteína, AFP) microARN artificiales dirigidos con las ADN polimerasas α , δ y ϵ , así como una caspasa 3 activa recombinante, denominada Ad/AFP-Casp-AFP-AmiR. De acuerdo con este planteamiento los microARN artificiales podrían inhibir eficazmente la expresión de las polimerasas diana los hepatocitos AFP-positivos tanto a nivel de ARN como de proteínas; de hecho, las primeras pruebas *in vivo* han mostrado que los hepatocitos neoplásicos tratados con el virus recombinante Ad/AFP-Casp-AFP-AmiR exhibieron una significativa detención en fase G0/1, así como un aumento de la apoptosis. Por el contrario, este adenovirus recombinante no inhibió la expresión de ADN polimerasas α , δ o ϵ en hepatocitos AFP-negativos, propias de un hígado humano normal, y no mostró ningún efecto sobre la progresión del ciclo celular, la proliferación o apoptosis de los hepatocitos normales.

– **Liu H, Wei Q, Wang J, Huang X, Li C, et al.** DNA Polymerases as targets for gene therapy of hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2015; 15(1): 325. doi: 10.1186/s12885-015-1339-1.