

LLORENÇ PONS

CONSULTOR FARMACÉUTICO.
MIEMBRO EXTERNO DEL COMITÉ EUROPEO DE COSMETOLOGÍA (BRUSELAS).

Isoflavonas y metalotioneínas endógenas

Sus actividades anticancerígenas, antiinflamatorias e inmunoprotectoras de la piel

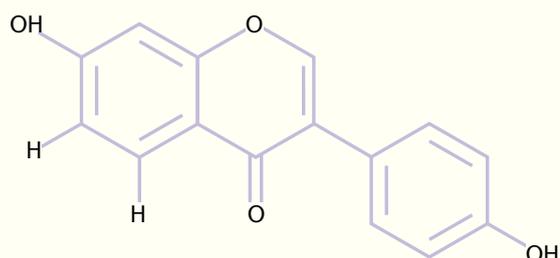
Algunos investigadores consideran que las metalotioneínas (MT) forman parte de los mecanismos de defensa del tejido cutáneo frente a diversas agresiones externas, entre las que se incluyen, además de la radiación UV, los gérmenes patógenos y las agresiones químicas. Por su parte, se ha estudiado la actividad anticancerígena, antiinflamatoria y de las isoflavonas, así como su capacidad hidratante antienvjecimiento. Un estudio realizado por Widyarini et al demuestra que la agresión actínica a la piel la modulan las MT y que la presencia de isoflavonoides también aporta una inmunoprotección.

Las metalotioneínas (MT) son proteínas de escaso peso molecular (unos 6.000 Da) que se caracterizan por presentar una notable estabilidad al calor. Aunque se han identificado 4 isoformas, las denominadas MT I y MT II son las que se conocen mejor y normalmente actúan de una forma coordinada. Todas ellas carecen de aminoácidos aromáticos, pero presentan 20 residuos de cisteína.

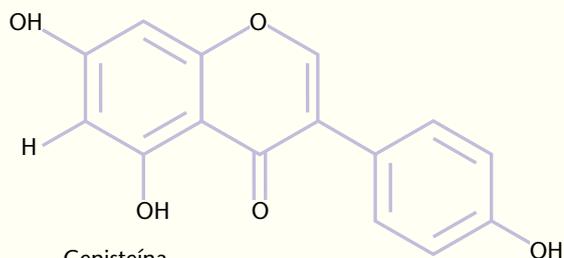
Desde hace más de 20 años¹ se sabe que las MT están presentes en la piel humana y en la de los ratones. Los residuos de cisteína poseen una gran facilidad para unirse entre sí, lo que causa una liberación de átomos de hidrógeno que crea en su entorno un ambiente reductor. Evidentemente, este tipo de moléculas tiene una notable actividad antioxidante.

Esta reactividad endógena se manifiesta sobre todo en presencia de metales esenciales, como el cinc y el cobre, lo que significa que regulan su homeostasis. También es muy manifiesta su reactividad ante metales potencialmente dañinos, como el cadmio y el mercurio, por cuyo motivo se admite su actividad desintoxicante frente a metales tóxicos.

Sus propiedades antioxidantes son, sin duda, las causantes de que el equipo formado por MT I y MT II regule aspectos de la proliferación de las células, de su apoptosis en determinados casos y del equilibrio redox, que en parte regula su metabolismo².



Daidzeína



Genisteína

Amstey et al³ demostraron hace unos 10 años que la radiación UV causaba la expresión de MT en la piel humana, por lo que se podía suponer que desarrollaban una actividad fotoprotectora.

Estos datos permiten identificar a las MT como antioxidantes endógenos cuya presencia protectora es necesaria en el tejido cutáneo, expuesto a agresiones oxidativas.

Se ha detectado la presencia de moléculas de MT en las células basales epidérmicas de los seres humanos, pero al parecer no están presentes en condiciones normales en las células basales de los ratones. Por este motivo, los ensayos realizados con ratones no siempre se pueden extrapolar razonablemente a los humanos.

Utilizando cultivos de fibroblastos y también de queratinocitos, Kobayashi et al⁴ observaron que las líneas celulares más «resistentes» al UV contenían concentraciones más elevadas de MT, mientras que las líneas más «sensibles» tenían valores más bajos de MT.

Algunos autores consideran que MT forman parte de los mecanismos de defensa del tejido cutáneo frente a

diversas agresiones externas, entre las que se incluyen, además de la radiación UV, los gérmenes patógenos y las agresiones químicas.

En un interesante trabajo⁵ se demuestra que la aplicación de una inyección subcutánea de cadmio a los ratones expuestos a la experimentación no sólo desencadenaba una elevada expresión de MT, sino que también reducía de forma muy notable los daños tóxicos que debía causar una excesiva irradiación con luz UV.

Otras investigaciones⁶ realizadas en ratones han generado mutaciones importantes en los genes de MT I y MT II, lo que permitió comprobar que estos ratones, expuestos a una radiación UVB, presentaban un claro descenso de la apoptosis que sufren las células necrosadas por la radiación. Además, en estas circunstancias se incrementaba la inmunodepresión que reduce la respuesta de hipersensibilidad de contacto a un alérgeno, y también se minimizaba la respuesta inflamatoria erte-matógena.

Por tanto, parece muy evidente que si los genes que codifican MT no han presentado mutaciones, las diversas agresiones antes citadas causan su expresión en las células, y con toda probabilidad actúan como antioxidantes y secuestradores de radicales libres.

Esta presencia defensiva se confirma mediante un estudio en el que los ratones expuestos a una aplicación tópica de un promotor de la tumoración permitían identificar MT en las células que se infiltraban en la dermis durante el proceso inflamatorio desencadenado por el agresor tumorígeno.

Nuevos estudios realizados en cultivos celulares demuestran que diversas citocinas de actividad inflamatoria, en especial IL-1- β , TNF- α e IL-6, incrementaban la síntesis de MT en las células. El trabajo publicado por Nishimura et al⁷ considera que IL-6 actúa de inmediato, transcurridas tan solo 12 h, cuando la radiación UVB incide sobre la piel de los ratones sin pelo, y ejerce como principal mediador en la expresión de MT. Este comportamiento también está relacionado con otras citocinas, ya que en ausencia de IL-6 el mediador de la expresión de MT pasa a ser el TNF- α , aunque la respuesta sólo se detecta transcurridas 24 h.

Actividad de las isoflavonas

La mayoría de las plantas sintetiza polifenoles, ya que su presencia es vital para su metabolismo. Dentro de este grupo hay numerosas estructuras químicas bien conocidas. Debido a su interés cosmético y terapéutico, se han estudiado los numerosos derivados del 2-fenil cromano, ya que entre ellos se identifica la mayoría de los flavonoides conocidos. A pesar de ello, desde hace mu-

chos años se están valorando los derivados del 3-fenil cromano, ya que los isoflavonoides pertenecen a este grupo estructural.

Diversas isoflavonas han dado lugar a numerosos estudios durante los últimos años, ya que el gran uso culinario de la soja (*Glycine soja*) en extremo oriente permite suponer que su evidente actividad fitoestrógena era comparable a un tratamiento sustitutivo de hormonas estrógenas durante la menopausia.

La ingesta de isoflavonas en la dieta asiática alcanza los 35 mg/día, mientras que en occidente no supera los 2 mg/día. Esto no impide tener presente que cualquiera de los fitoestrógenos conocidos es por lo menos 1.000 veces menos activo que las hormonas femeninas naturales. No obstante, se ha estudiado y valorado su posible actividad anticancerígena (incluso frente a los melanomas), su actividad antiinflamatoria (al parecer inhibe la liberación de PGE2 al anular la expresión de la ciclooxigenasa-2) e incluso su capacidad para prevenir la osteoporosis.

Amstey et al demostraron hace unos 10 años que la radiación UV causaba la expresión de MT en la piel humana, por lo que se podía suponer que desarrollaban una actividad fotoprotectora

A nivel cutáneo, sus actividades biológicas (en especial anticancerígenas y antiinflamatorias) se atribuyen a sus propiedades antioxidantes. Desde el ámbito de la cosmética se ha valorado su capacidad hidratante (se trata de un polifenol) y su actividad antienviejecimiento.

También es evidente que las isoflavonas glucosídicas son menos activas que las correspondientes moléculas no glucosídicas. Entre estas últimas destacan dos moléculas: daidzeína y genisteína.

Según Widyarini et al⁸, un metabolito natural de la isoflavona daidzeína, conocido con el nombre de equol (4,7-dihidroxi isoflavona) ha demostrado tener, en la piel de los ratones, una importante actividad fotoprotectora frente a la radiación UV de la piel de los ratones sin pelo. Estos autores detectaron una reducción del proceso inflamatorio y una reducción de la supresión de la hipersensibilidad de contacto.

Otro estudio reciente, llevado a cabo por Friedman et al⁹, demuestra que en los ratones expuestos a una exposición crónica a la radiación UV la carcinogénesis actínica causada disminuía su gravedad con la aplicación tópica de equol. También comprobaron que este isoflavonoide, aplicado tópicamente, aportaba propiedades fotoinmunoprotectoras en la piel de los seres humanos.

Es probable que equol inhiba la actividad inmunopresora que desencadenan determinados fotoproductos sensibles a UV y presentes en el tejido cutáneo. Uno de los más conocidos es el ácido cisurocánico.

Sinergia entre los isoflavonoides y las metalotioneínas

Otra posibilidad importante es la más que probable interacción de los isoflavonoides con determinados antioxidantes endógenos cutáneos. El estudio de Widyarini, realizado primero en ratones y seguidamente en voluntarios humanos, demuestra que la agresión actínica a la piel la modulan las MT y que la presencia de isoflavonoides también aporta una inmunoprotección.

Esta vía de acción permitió demostrar¹⁰ en la piel normal de los ratones que equol aplicado tópicamente no incrementaba la expresión de las MT, pero que su presencia se incrementaba notablemente si la piel también se había expuesto a irradiación UV. Este comportamiento coincidió con el que se podía producir en la piel humana.

No se conoce, en el momento actual, si esta inducción de la MT cutánea persiste en la piel irradiada de forma crónica con UV. También merece estudiarse la posible capacidad de una sinergia capaz de disminuir el fotoenvejecimiento y quizá la fotocarcinogénica. ■

Bibliografía

- Karin M, Imbra MJ, Heguy A, Wong G. Interleukin 1 regulates human metallothionein gene expression. *Mol Cell Biol.* 1985;5:2866-9.
- Miles AT, Hawksworth GM, Beattie JH, Rodilla V. Induction, regulation, degradation and biological significance of mammalian metallothioneins. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2000;35:35-70.
- Amstey A, Marks R, Long C, Havabi H, Pearse A, Wynford-Thomas D. In vivo photoinduction of metallothionein in human skin by ultraviolet irradiation. *J Pathol.* 1996;178:84-8.
- Kobayashi S, Hirota Y, Suzuki JS, Takehana M, Nishimura H, Tohyama C. Possible role of metallothionein in the cellular defence mechanism against UVB irradiation in neonatal human skin fibroblasts. *Photochem Photobiol.* 1994;59:650-6.
- Hanada K, Gange RW, Siebert E, Hasan T. Protective effects of cadmium chloride against UVB injury in mouse skin and in cultured human cells: a possible role of cadmium-induced metallothionein. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1991;8:111-5.
- Hanada K, Sawamura D, Tamai K, Baba T, Hashimoto I, Muramatsu T. Novel function of metallothionein -null mouse exhibits reduced tolerance against ultraviolet B injury in the skin. *J Invest Dermatol.* 1998;111:582-5.
- Nishimura N, Reeve E, Nishimura H, Satoh M, Tohyama C. Cutaneous metallothionein induction by ultraviolet B irradiation in Interleukin-6 null mice. *J Invest Dermatol.* 2000;114:343-8.
- Widyarini S, Spinks N, Husband AJ, Reeve VE. Isoflavonoid compounds from the red clover (*Trifolium pratense*) protect from inflammation and immune suppression induced by UV radiation. *Photochem Photobiol.* 2001;74:465-70.
- Friedmann AC, Halliday GM, Barnetson R, Reeve VE, Walker C, Patterson CRS. The topical isoflavonoid NV-07 reduces solar simulated UV-induced suppression of Mantoux reactions in humans. *Photochem Photobiol.* 2004;80:416-21.
- Widyarini S, Allanson M, Gallagher L, Pedley J, Boyle GM, Parsons PG. Isoflavonoid photoprotection in mouse and human skin is dependent on metallothionein. *J Invest Dermatol.* 2006;126:198-204.

FICHA TÉCNICA. 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. AMLODIPINO BEXAL 5 mg comprimidos EFG. AMLODIPINO BEXAL 10 mg comprimidos EFG. 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Cada comprimido contiene como principio activo: AMLODIPINO BEXAL 5 mg comprimidos: Amlodipino (D.O.E.) (besilato) 5 mg. AMLODIPINO BEXAL 10 mg comprimidos: Amlodipino (D.O.E.) (besilato) 10 mg. Para excipientes, ver 6.1. 3. FORMA FARMACÉUTICA. Comprimidos blancos, redondos y ranurados. 4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas. Hipertensión arterial. Amlodipino está indicado como tratamiento de primera línea de la hipertensión y puede emplearse como medicamento único para controlar la presión arterial en la mayoría de los pacientes. Los enfermos no suficientemente controlados con un solo antihipertensivo pueden beneficiarse de la adición de amlodipino, el cual se ha empleado en asociación con diuréticos tiazídicos, alfabloqueantes, bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Isquemia miocárdica. Amlodipino está indicado como tratamiento de primera línea de la isquemia miocárdica bien sea debida a obstrucción fija (angina estable) y/o vasoespasmo/vasoconstricción (angina variante o de Prinzmetal) de la vasculatura coronaria. Amlodipino puede utilizarse cuando el cuadro clínico sugiera un posible componente vasoespástico/vasoconstrictor, aunque éste aun no haya sido confirmado. Amlodipino puede emplearse sólo como monoterapia, o asociado con otros antianginosos, en pacientes con angina refractaria a los nitratos y/o a las dosis adecuadas de betabloqueantes. 4.2. Posología y forma de administración. Tanto para la hipertensión como para la angina, la dosis inicial habitual es la de 5 mg de amlodipino una vez al día, que puede aumentarse hasta un máximo de 10 mg, según la respuesta individual del paciente. No es necesario el ajuste de la dosis de amlodipino cuando se administra simultáneamente con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Ancianos: No es necesario un ajuste de dosis. Niños: La seguridad y eficacia de amlodipino no se han establecido en niños, por lo que no se recomienda su uso en este grupo de población. Pacientes con insuficiencia hepática: Se debe ajustar la dosis, por lo que se recomienda administrar amlodipino con precaución en estos pacientes (ver sección 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Pacientes con insuficiencia renal: Amlodipino puede utilizarse a dosis normales. Las variaciones de las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de afectación renal. Amlodipino no es dializable. 4.3. Contraindicaciones. Amlodipino está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a las dihidropiridinas, a amlodipino o a cualquiera de los excipientes. 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo: Insuficiencia hepática: Como con todos los antagonistas del calcio, en los pacientes con alteración de la función hepática, la semivida de amlodipino está prolongada, y no se han establecido recomendaciones para su dosificación. En consecuencia, en estos pacientes el fármaco deberá administrarse con precaución. 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Amlodipino se ha administrado con seguridad junto con: diuréticos tiazídicos, alfabloqueantes, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina sublingual, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales. Estudios en voluntarios sanos han puesto de manifiesto que la administración simultánea de amlodipino y digoxina no modificó las concentraciones séricas ni el aclaramiento renal de digoxina y que la administración simultánea de cimetidina no modificó la farmacocinética de amlodipino. Datos *in vitro* procedentes de estudios con plasma humano, indican que amlodipino carece de efectos sobre la unión a proteínas de los fármacos estudiados (digoxina, fenitoína, warfarina o indometacina). En voluntarios sanos varones, la administración concomitante de amlodipino no altera significativamente el efecto de warfarina sobre el tiempo de respuesta a la protrombina. Los antagonistas del calcio pueden inhibir el metabolismo, dependiente del citocromo P450, de ciclosporina, teofilina y ergotamina. Sin embargo, datos procedentes de estudios de farmacocinética con ciclosporina demuestran que amlodipino no modifica de forma significativa la farmacocinética de ciclosporina. Dado que no existen estudios *in vitro* e *in vivo* sobre la posible interacción de teofilina y ergotamina con amlodipino, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de estos productos cuando se administre amlodipino concomitantemente con alguno de ellos. 4.6. Embarazo y lactancia. La seguridad de amlodipino durante el embarazo o lactancia no se ha establecido. En los estudios de reproducción animal, amlodipino produce retraso del parto y prolongación del trabajo en la rata con dosis cincuenta veces superiores a las máximas recomendadas para el hombre. Según esto, su administración durante el embarazo sólo se aconseja cuando no haya otra alternativa más segura y cuando la propia patología plantea riesgos mayores para la madre y para el feto. 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Basado en la experiencia clínica, no es probable que amlodipino produzca algún efecto sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa. 4.8. Reacciones adversas. En los ensayos clínicos controlados con placebo, en los que participaron enfermos con hipertensión o angina, los efectos adversos más comúnmente observados fueron: cefaleas, edemas, fatiga, somnolencia, náuseas, dolor abdominal, enrojecimiento, palpitaciones y mareo. En estos ensayos clínicos no se ha observado ningún patrón de alteración clínicamente importante de las pruebas de laboratorio relacionado con amlodipino. Después de su comercialización, se han observado, aunque con menor frecuencia, efectos adversos tales como: alopecia, alteración de los hábitos intestinales; artralgia, astenia, dolor de espalda, dispepsia, disnea, hiperplasia gingival, ginecomastia; hiperglucemia, impotencia, aumento de la frecuencia urinaria, leucopenia, malestar general, cambios de humor, sequedad de boca, calambres musculares, mialgia, neuropatía periférica, pancreatitis, aumento de la sudoración, síncope, trombocitopenia, vasculitis y alteraciones visuales. En muchos casos, la asociación causal es incierta. Raramente, se han observado reacciones alérgicas, incluyendo prurito, rash, angioedema y eritema multiforme. Se han comunicado muy raramente también hepatitis, ictericia y elevación de las enzimas hepáticas (la mayoría consistentes con colestasis). Se han comunicado algunos casos, asociados con el uso de amlodipino, que por su gravedad requirieron hospitalización. En muchos casos, la asociación causal es incierta. Al igual que con otros antagonistas del calcio, raramente se han comunicado los siguientes efectos adversos, que no pueden distinguirse del curso natural de la enfermedad subyacente: infarto de miocardio, arritmia (incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación auricular) y dolor torácico. 4.9. Sobredosificación. La experiencia de sobredosificación intencionada en humanos es limitada. En algunos casos el lavado de estómago puede ser útil. Los datos disponibles sugieren que una sobredosificación grave puede provocar una vasodilatación periférica extensiva con la consiguiente hipotensión sistémica marcada y, probablemente, prolongada. La hipotensión clínicamente importante, debida a la sobredosis de amlodipino, exige el apoyo cardiovascular activo, incluida la monitorización frecuente de las funciones cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y el control del volumen circulante y de la excreción de orina. La administración de medicamentos vasoconstrictores puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato cálcico puede ser de utilidad para revertir los efectos del bloqueo de los canales del calcio. Como amlodipino está altamente unido a las proteínas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno. 5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1. Relación de excipientes. Celulosa microcristalina, hidrogenofosfato de calcio, carboximetilalmidón de sodio y estearato de magnesio. 5.2. Incompatibilidades. No procede. 5.3. Período de validez. Tres años. 5.4. Precauciones especiales de conservación. No se requieren condiciones especiales de conservación. 5.5. Naturaleza y contenido del recipiente. AMLODIPINO BEXAL 5 mg comprimidos: envase tipo blister de PVC/Al de 30 y 500 comprimidos. AMLODIPINO BEXAL 10 mg comprimidos: envase tipo blister de PVC/Al de 30 y 500 comprimidos. 5.6. Instrucciones de uso/manipulación. No se requieren instrucciones especiales. 6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. BEXAL FARMACEUTICA, S.A. Centro Empresarial Osa Mayor. Av. Osa Mayor nº 4. Área B. 28023 Aravaca (Madrid), España. 7. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. AMLODIPINO BEXAL 5 mg comprimidos EFG. Nº Reg. 65.464. AMLODIPINO BEXAL 10 mg comprimidos EFG. Nº Reg. 65.465. 8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN. Julio 2003.