

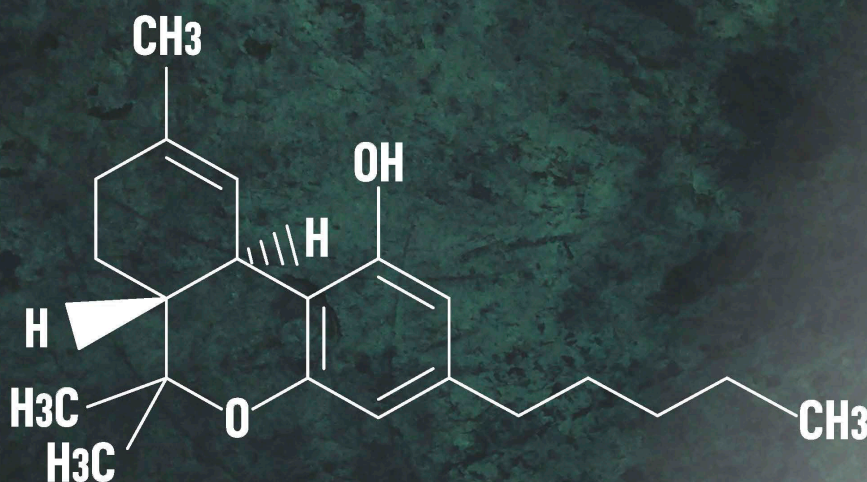
actualidad en
farmacología
y terapéutica

aft

Vol.21 Nº1
MARZO 2023
REVISTA
TRIMESTRAL

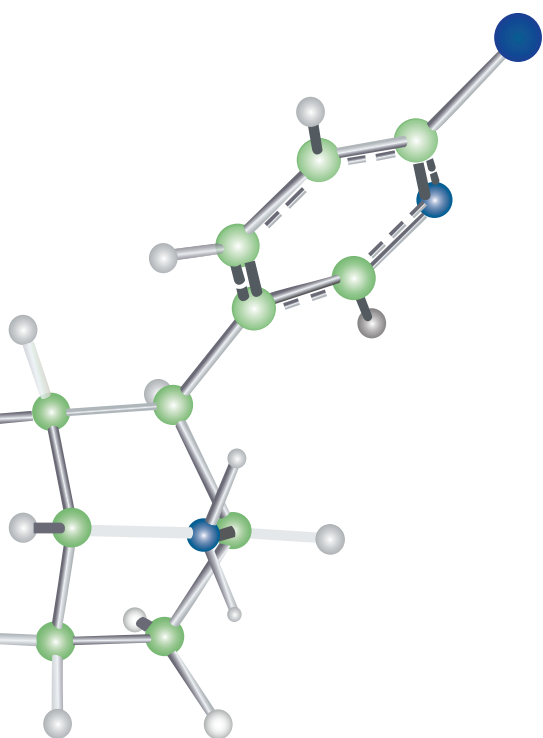
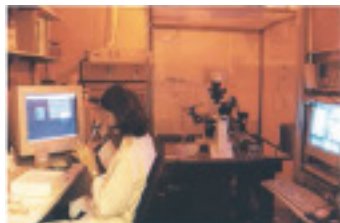
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

**Papel del cannabidiol como antidepresivo:
evidencias preclínicas y clínicas**



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

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

actualidad en
farmacología
y terapéutica

aft

VOL 21 Nº1
MARZO 2023
REVISTA
TRIMESTRAL

ORGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

**Papel del cannabidiol como antidepresivo:
evidencias preclínicas y clínicas**



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

actualidad en
farmacología
y terapéutica

CONSEJO DE REDACCIÓN

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

REDACTOR JEFE

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

VOCALES

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

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

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

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

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

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

DISEÑO Y PUBLICIDAD

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

SECRETARÍA

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

DIFUSIÓN

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



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

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



FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

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

Junta Directiva de la SEF

Presidente:
Valentín Ceña Callejo
Vicepresidente:
Julio Cortijo Gimeno
Secretaría:
Mercè Pallàs Lliberia
Vocales:
José Manuel Brea Floriani
Andrés Fernández García
Rosario Jiménez Moleón
Antonio Rodríguez Artalejo

Junta Directiva del IFTH

Directora:
Manuela García López
Doctor secretario:
Luis Gandía Juan
Director Gerente:
Arturo García de Diego
Vocales:
Antonio García García
Francisco Abad Santos

JUNTAS
DIRECTIVAS

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Consejo de Patronato
Presidente:
Valentín Ceña Callejo
Vicepresidente:
Julio Cortijo Gimeno
Secretaría:
Mercè Pallàs Lliberia
Tesorero:
Juan Manuel Duarte Pérez
Vocales:
Catalina Alarcón de la Lastra
Jorge Beleta Supervia
Eva Delpón Mosquera
Joaquín Mateos Chacón
Teresa Millán Rusillo

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Consejo de Patronato
Presidente de Honor:
Pedro Sánchez García
Presidente:
Antonio García García
Vicepresidente:
Julio Ancochea Bermúdez
Director:
Arturo García de Diego
Patrona secretaria:
Manuela García López
Administración:
Mª José Cieza Nava
Patronos:
Francisco Abad Santos
José María Arnaiz Poza
Jesús Frías Iniesta
Luis Gandía Juan
Paloma Hernando Helguero
Joan Soriano
Juan Luis Steegmann
Josep Vergés Milano

FUNDACIONES

AFT es una revista de formación continuada que recoge en sus páginas los continuos avances que se producen en la I+D+i del medicamento. También se hace eco de los aspectos históricos de la farmacología y el medicamento, así como de los problemas farmacoterápicos y de seguridad que surgen en la práctica clínica, y de la docencia de la Farmacología.

AFT se edita conjuntamente por la Sociedad Española de Farmacología y el Instituto Fundación Teófilo Hernando de la Universidad Autónoma de Madrid.

La revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT) se edita trimestralmente en soporte electrónico, y está disponible en la web del Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento www.ifth.es y en la web de la Sociedad Española de Farmacología (SEF) www.socesfar.com.

Los costes de maquetación y edición electrónica de AFT se cubren a partes iguales por la FEF/SEF y la FTH. Además, el IFTH gestiona altruistamente la petición y evaluación de las contribuciones así como las labores de secretaría. También los miembros del Consejo Editorial desempeñan su actividad de forma desinteresada.

AFT se distribuye a los socios de la SEF y a los profesionales del medicamento, preferentemente.

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

actualidad en farmacología y terapéutica

aft

Vol.21 N°1
MARZO 2023
REVISTA
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Papel del cannabidiol como antidepresivo: evidencias preclínicas y clínicas



7

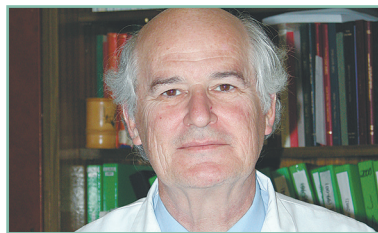
NUEVOS FÁRMACOS

**Colirios con alcanos semifluorados:
¿nuevos tiempos para el tratamiento
del ojo seco?**

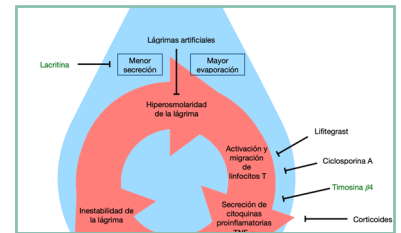
Héctor Alberto Aranz

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología Universidad de Alicante

El ojo seco es una patología muy frecuente y con poco éxito terapéutico. La introducción de colirios con alcanos semifluorados, de carácter artificial y con buenos resultados en ensayos clínicos permiten ser optimistas respecto al tratamiento de esta patología.



9



51

Hazte Socio de la SEF
SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

DATOS PERSONALES

NOMBRE: _____
 DOWELILO: _____
 DIVERSIDAD LABORAL: _____ AÑO DOCTORADO: _____
 POBLACIÓN: _____ CÓDIGO POSTAL: _____
 TELEFONO: _____ CORREO-E: _____
 FIRMA: _____ FECHA: _____

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

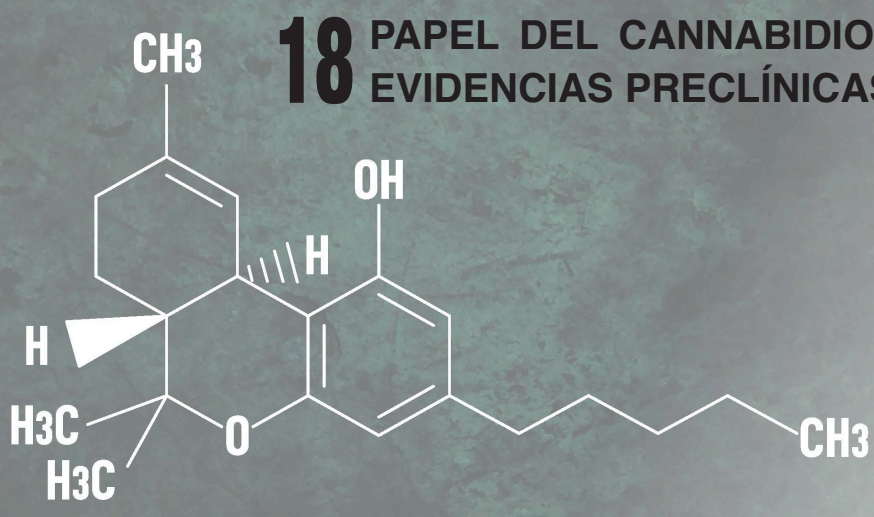
BANCO O CAJA DE AHORROS

ENTIDAD: _____ OFICINA: _____ D.C.: _____ Nº CUENTA: _____

57

65

69





VOLÚMEN 21, N° 1

MARZO 2023

7
9
12
15
18
28
37
40
43
51
55
57
59
61
63
65
68
69
70

EDITORIAL DEL PRESIDENTE DE LA SEF

Nuestro Congreso.

EDITORIAL DEL DIRECTOR

Un GENN junto al Miño.

EDITORIAL INVITADO

Un laberinto entre canales: la investigación en un pequeño laboratorio de España.

EDITORIAL INVITADO

Una historia traslacional que empezó con el proyecto "NITROSTROKE".

FARMACOTERAPIA

Papel del cannabidiol como antidepresivo: evidencias preclínicas y clínicas.

FARMACOTERAPIA

Implicaciones del remifentanilo en la analgesia y anestesia obstétrica.

FARMACOTERAPIA

Los inhibidores de SGLT2 para la prevención y el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

FARMACOTERAPIA

Tratamiento prolongado con Linezolid: eficacia y seguridad.

FARMACOTERAPIA

Trends in major depression disorder Pharmacology.

FARMACOTERAPIA

Nuevos tratamiento farmacológicos para el ojo seco.

NUEVOS FÁRMACOS

Lenacapavir, el nuevo fármaco de acción prolongada contra el VIH-1.

NUEVOS FÁRMACOS

Colirios con alcanos semifluorados: ¿nuevos tiempos para el tratamiento del ojo seco?.

NUEVOS FÁRMACOS

La Agencia Europea del Medicamento aprueba la difelicetfalina para el tratamiento del prurito asociado a enfermedad renal crónica y hemodiálisis.

NUEVOS FÁRMACOS

Aprobado en Estados Unidos por la vía acelerada el uso de lecanemab para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

NUEVOS FÁRMACOS

Clorhidrato de imeglimina, nuevo agente antidiabético para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo2.

DOCENCIA EN FARMACOLOGIA

La docencia de la Farmacología puede empezar en las escuelas.

EL FÁRMACO Y LA PALABRA

Un ensayo clínico "Randomizado". "Deprivación" de la glucosa

HAZTE SOCIO DE LA SEF

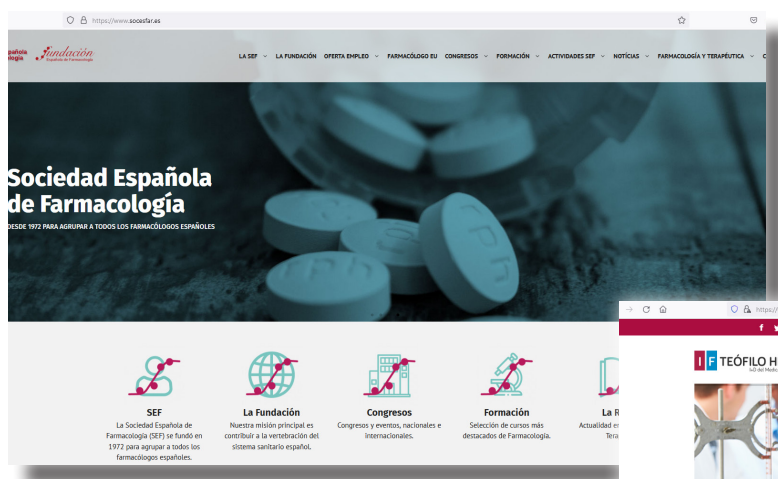
NORMAS PARA LOS AUTORES

Descárguese en formato electrónico la revista



actualidad en farmacología y terapéutica

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





Valentín Ceña Callejo

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

Los congresos de la SEF representan no solo un lugar donde presentar los avances en la investigación sino también, un lugar de encuentro de los farmacólogos.

Los próximos días 6 a 8 de septiembre de este año se celebrará nuestro XL Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacología (SEF) en el Campus de la Fábrica de Armas de la Universidad de Castilla-La Mancha en Toledo. Los congresos de la SEF han sido, desde la creación de la sociedad, no solo un lugar donde presentar los avances en la investigación desarrollados en diversos campos de la Farmacología, sino también un lugar donde encontrarse personalmente con los colegas de profesión e intercambiar con ellos información sobre aspectos científicos y profesionales. Todo esto ha permitido estrechar lazos personales entre los socios y establecer líneas de colaboración científica entre los diversos grupos de investigación de nuestra sociedad.

La cadencia anual de celebración del congreso ha sufrido un parón en los últimos años debido a la incidencia de la pandemia COVID, lo que limitó de forma marcada las actividades de la sociedad y nos obligó a posponer los congresos de 2020, 2021 y 2022 con la consiguiente repercusión en las actividades que venía desarrollando nuestra sociedad. Una vez superados los efectos de la pandemia es el momento de retomar la actividad congresual de la SEF. Para ello, hemos preparado un congreso que revise los avances en la frontera del progreso de la farmacología y la terapéutica en diversas áreas como son, por ejemplo, la terapia cardiovascular con el uso de nuevos abordajes al tratamiento de la trombosis, las hiperlipidemias y la insuficiencia cardiaca; el tratamiento de la fibrosis pulmonar visto desde la investigación básica y los modelos animales a la

Nuestro Congreso.

terapéutica de esta enfermedad que tiene un mal pronóstico; la nanofarmacología con el uso de la nanotecnología para desarrollar sistemas de administración de medicamentos dirigidos y más eficientes así como para el desarrollo de nuevos fármacos, y, finalmente, la farmacología del sistema nervioso cubriendo aspectos que van desde el tratamiento del dolor hasta los antidepresivos. Dado que una gran mayoría de los socios de la SEF pertenecemos a la Academia y, por tanto, compaginamos nuestra labor investigadora con la docente, hemos programado también una sesión sobre docencia y creatividad en Farmacología.

Tendremos también tres conferencias plenarias impartidas por personalidades científicas muy relevantes en diversos campos como son Virgil Percec de la Universidad de Pensilvania que nos hablará del uso de la nanotecnología para diseñar herramientas con objetivo terapéutico, Graeme Milligan de la Universidad de Glasgow que nos expondrá sus estudios sobre los receptores acoplados a proteínas G y Michael Spedding, Secretario General de IUPHAR, que hablará sobre fármacos dirigidos a los esfingolípidos.

El futuro de una sociedad científica depende, en gran medida, de su capacidad para renovarse y que aparezcan nuevas generaciones de, en nuestro caso, farmacólogos que superen los logros de sus predecesores. Yendo en esta dirección, la SEF, a la hora de organizar el congreso, ha intentado favorecer la participación activa de los jóvenes farmacólogos, no solamente a través de las becas de asistencia al congreso, sino también incrementando su

visibilidad en las sesiones científicas. Un congreso representa una gran oportunidad, a varios niveles, para aquellos científicos en las etapas iniciales de sus carreras ya que permite difundir los resultados de su investigación en una audiencia amplia, obtener el reconocimiento a trabajos innovadores, recibir retroalimentación y comentarios constructivos que les permitan mejorar el desarrollo de su investigación y establecer contactos con otros investigadores tanto en etapas tempranas de sus carreras como con científicos más experimentados y establecidos, lo que les permitirá establecer una red de colaboradores potenciales, facilitando la generación de colaboraciones científicas futuras. Para generar estas oportunidades, no solamente hemos organizado una sesión de presentaciones cortas de posters que serán seleccionados por el comité científico, sino que, en varias de las sesiones, se seleccionarán dos abstracts presentados por jóvenes investigadores a los que se invitará a que presenten sus datos dentro de las mismas. Adicionalmente, en los posters se podrá colocar, al lado del nombre del autor, el curriculum en formato QR para que aquellos investigadores principales que estén buscando contratar jóvenes farmacólogos puedan obtener información sobre los currícula de los candidatos potenciales inmediatamente y, dado el caso, puedan contactar con ellos durante el propio congreso.

Finalmente, la SEF no podía ser ajena al compromiso que tiene con opinar y facilitar el debate sobre aspectos diversos del mundo del medicamento desde la investigación incluyendo sus avances y financiación, hasta la comercialización de los medicamentos. Por ello, en el congreso se han introducido dos mesas redondas: una sobre las repercusiones socio-sanitarias de la “Ley de Garantías” del medicamento que contará con la participación de representantes del Ministerio de Sanidad, el Consejo General de Colegios Farmacéuticos, Farmaindustria y un representante de las asociaciones de pacientes. La otra mesa redonda aborda un tema muy relevante en la investigación, no

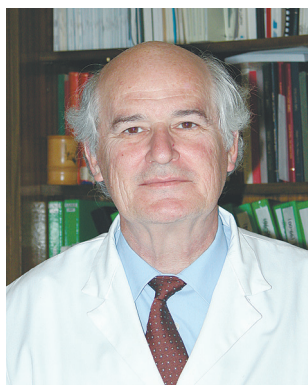
solamente farmacológica, sino biomédica en general: el papel que juegan los distintos agentes financiadores de la investigación y las oportunidades que aparecen para financiar la investigación biomédica. En esta mesa redonda participarán representantes del Ministerio de Ciencia e Innovación, del Instituto de Salud Carlos III, de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha y de Farmaindustria. Desde la SEF esperamos que estas dos mesas redondas proporcionen una visión general de dos temas muy relevantes para el mundo del medicamento.

Junto a la parte científica a la que me he referido, se encuentra el entorno en el que va a celebrarse el congreso. Toledo es una ciudad preciosa situada a orillas del Tajo y que posee un gran número de monumentos históricos que hablan de la intensa historia de esta ciudad que se conoce por ser la ciudad de las tres culturas que convivieron en la misma: cristianos, musulmanes y judíos. Junto a esta tradición histórica y monumental, Toledo incluye una gran oferta artística, gastronómica y lúdica, lo que la convierte en un lugar muy atractivo para visitar.

Por todo ello, os animo a que asistáis a este congreso de la SEF que retoma las actividades científicas anuales de nuestra sociedad.

Valentín Ceña Callejo
valentin.cena@gmail.com

*El futuro de una
 sociedad científica
 depende de que
 aparezcan nuevas
 generaciones que
 superen los logros de
 sus predecesores.*



Antonio García García

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

Un GENN junto al Miño.

A las puertas de cada Navidad, los miembros del GENN tenemos la sana costumbre de encontrarnos en un rincón con encanto de la rica geografía española. Este año, la organizadora de la cuadragésima segunda reunión, profesora Dolores Viña Castela, junto con sus colaboradores Matilde Yáñez Jato y Manuel Campos Toimil, todos de la Universidad de Santiago de Compostela, eligieron como sede el paradisíaco balneario Caldaria, en Laias, a un tiro de piedra de Ourense. El hecho de que estas citas anuales se vengán produciendo durante cuatro largas décadas, habla de la buena salud del GENN, el Grupo Español de Neurotransmisión y Neuroprotección.

De la veintena de neurocientíficos que iniciáramos el GENN, pocos hemos sobrevivido al implacable trascurso de cuatro décadas, si acaso un servidor y el profesor Luis Gandía Juan, que lo viera nacer cuando aún era estudiante de medicina en la naciente Universidad de Alicante. Y sin embargo, la idea del GENN sigue más viva que nunca, con nuevos científicos que han reemplazado a los que han ido dejándolo.

El pegamento que ha mantenido cohesionados a los miembros del GENN está fabricado con tres principios activos a saber, ciencia, cultura y amistad. La buena neurociencia, competitiva internacionalmente, la ponen los jóvenes doctorandos; muchos de ellos presentan su trabajo de tesis doctoral por vez primera en un GENN. Se percibe el nerviosismo de esos primerizos, particularmente a la hora de responder a las numerosas cuestiones que plantean los investigadores más veteranos, que asistimos a las reuniones

como espectadores críticos y sin ánimo de protagonismo. Con menos frecuencia, algunos jóvenes se animan a formular preguntas a sus compañeros ponentes. Hay momentos cumbres en los que el coloquio es electrificante.

Aunque en el GENN no es habitual incluir en el programa conferencias de veteranos, Dolores acertó invitando al profesor Ángel Carracedo Álvarez para que abriera el programa científico del GENN-42. Ángel vertió su sabiduría sobre la audiencia, en el campo de la medicina personalizada y la genética. Comentó que de cada 100 marcadores de enfermedad que se publican solo 10 podrían llegar a la clínica. Se refirió a la rica información que se podrá obtener del análisis masivo de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, acrónimo del inglés) y de los grandes Consorcios que están secuenciando millones de genomas en la población general o en pacientes que sufren enfermedades crónicas específicas, caso del Alzheimer. También comentó los avances en la predicción del riesgo de enfermedades crónicas poligénicas y en la identificación de genes asociados con determinadas enfermedades. Ello permitirá la selección de grupos más homogéneos de pacientes para realizar ensayos clínicos con nuevos fármacos y mayores posibilidades de éxito, por ejemplo, en la compleja enfermedad de Alzheimer.

A los miembros del GENN nos interesa el estudio del sistema nervioso. Así, el tema de la neurotransmisión sináptica y la comunicación neuronal, tan atractivo él, lo abordamos con herramientas electrofisiológicas, neuroquímicas y neurofarmacológicas. La otra columna

del GENN está formada por el estudio de la patogenia y la neurofarmacología de las enfermedades neurodegenerativas, el ictus y el traumatismo craneoencefálico. También nos interesa el dolor neuropático, la degeneración de la retina y los receptores sensoriales. En sensu stricto, la patogenia de esas enfermedades la estudiamos buscando nuevas dianas potenciales que inspiren la búsqueda de ligandos para las mismas, susceptibles de convertirse en nuevos medicamentos. Y en este contexto, viene a colación el drástico cambio que sufrió la temática del GENN cuando a principios del siglo XX comenzaron a incorporarse al mismo varios químicos médicos.

Obviamente, la actividad del químico orgánico se centra en diseñar y sintetizar nuevas moléculas. Cuando logra saciar su curiosidad dando cima a una compleja síntesis y la publica, su hipótesis ya ha sido contrastada e inicia otro tema. Los químicos médicos del GENN obran de la misma manera pero con la idea de encontrar una proyección farmacoterápica en una determinada enfermedad, como colofón de ese esfuerzo sintético. Buscan en sus moléculas un efecto neuroprotector para tratar alguna de las enfermedades antes mencionadas.

En el GENN de Laias surgió una calurosa discusión entre químicos médicos, farmacólogos y biólogos moleculares a propósito de esta estrategia sintética. Los químicos médicos sintetizan un puñado de moléculas dirigidas a una o más dianas. Luego definen sus actividades, por ejemplo un efecto antioxidante, el bloqueo de un receptor, la inducción de un factor de transcripción o el efecto neuroprotector frente a varios estímulos tóxicos. Si los datos apuntan maneras se confecciona y deposita una patente española y seguidamente, se publican en una revista. Esporádicamente, si se dispone de fondos, la patente puede extenderse a otros países. Desde la academia, ir más allá es complicado; por varias razones: (1) mantener la patente internacional es costoso; (2) las compañías farmacéuticas no se interesan por la molécula si ésta no ha pasado por un desarrollo preclínico completo e incluso, por algunos ensayos clínicos de fases tempranas; y (3) el desarrollo preclínico puede costar al menos 2 millones de euros, cifra inabarcable en los entornos académicos.

Tras 20 años con esta estrategia, las decenas de patentes elaboradas en el marco del GENN han tenido tan solo un impacto curricular para la promoción académica y la satisfacción intelectual de sus inventores. Y es que un inversor no arriesga su dinero en etapas tan prematuras de la investigación de un nuevo compuesto. Quiere ver si resiste su desarrollo preclínico (toxicidad, farmacocinética) y su desarrollo clínico, siquiera sea en

etapas tempranas (fase I del ensayo clínico).

A veces, un investigador decide crear una pequeña empresa para intentar sacar adelante una patente. Todavía yo contaba con cierta energía e ilusión por desarrollar un producto neuroprotector para el ictus, cuando en 2010 creé DNS Neuroscience con unos miles de euros de mis ahorros, que se fueron por la alcantarilla. Participé en rondas de inversores y solicité ayudas de la FECYT y otras entidades. Es más, una empresa necesita patentes propias, no las compartidas con organismos públicos. Cuando DNS intentó negociar la cesión de los derechos de una patente basada en la síntesis de una molécula realizada por químicos del CSIC, los gestores de este organismo pedían a esta diminuta empresa varias decenas de miles de euros. Ello, unido a la carencia de datos preclínicos, dieron al traste con la idea. Este ejemplo personal ilustra las dificultades inherentes a las I+D+i de medicamentos que, desde la academia, solo podemos permitirnos dar vida a una idea, cuyo desarrollo requiere una cuantiosa financiación que solo pueden permitirse las poderosas entidades privadas. Así ha sido históricamente, y así continúa siéndolo.

En el GENN conocemos bien esta realidad, pues algunos de sus miembros han viajado por los Estados Unidos y Europa buscando inversores, apoyados con modestas ayudas de La Caixa. Desde esta perspectiva, la discusión que sostuvimos en Laias no fue más que un desahogo para intentar justificar nuestra incapacidad para ir más allá de lo académico. Nos falta mucho para remedar, siquiera tímidamente, al práctico mundo anglosajón.

Decía más arriba que la cultura era la segunda columna que sustenta la longevidad del GENN. Por ejemplo, cuando esta reseña escribo observo el lento discurrir de las aguas del gigantesco río Miño, desde la cafetería del balneario Caldaria de Laias, a un tiro de piedra de Ourense, la ciudad del agua, el oro, la plata, y el estaño, creada por los romanos en el siglo primero antes de Cristo, como lo certifica su grandioso puente de piedra granítica, sobre el Miño. Aguas termales, un caudaloso río atravesando bosques misteriosos con castaños, acebos, álamos, robles, nogales... ¿qué más necesitaron aquellos exploradores de la antigua Roma para plantar su cultura y costumbres en aquel privilegiado lugar gallego? Necesitaban una cosa más, sacar a los autóctonos celtas de sus castros y romanizarlos. Así hicieron y así nacería Ourense para mostrar su esplendor durante sus 21 siglos de vida, según nos contaba una guía paseando, con paraguas, por los rincones de la ciudad dorada.

Con los años, la inquietud cultural de los miembros del GENN se ha ido extendiendo también a la poesía. Cuando abrí el libro de resúmenes por la primera sesión sobre neurooncología, me topé con una poesía en gallego, la March des Pelegrins: *“Hai un paraíso nos confíns da terra, / Hai un paraíso ao que guían as estrelas. / Hai un paraíso nos confíns da terra, / Hai un paraíso ao que guían as estrelas. / Por sete camiños chegan ata aquí / Por sete camiños, son os pelegríns... / Hai un paraíso nos confíns da terra, / E a cidade santa chamase Compostela. / Hai un paraíso nos confíns da terra / E a cidade santa chamase Compostela... / Por sete camiños chegan ata aquí, / Por sete camiños, son os pelegríns... / Meu Señor Santiago que estás en Galicia / Dende todo o mundo veñen con ledicia...”*

Al amanecer del jueves salí a pasear por un camino rural, a orillas del Miño; solo me encontré con una persona corriendo. Llovía tímidamente pero la luz era escasa porque la densa niebla se empeñó en no dejarla pasar. En las sesiones de aquella mañana encontré otros poemas de poetas gallegos que había seleccionado la profesora Mati Yáñez, vicepresidenta del comité organizador. Cada coordinador de sesión tenía que leer la poesía, casi siempre en la bonita y dulce lengua gallega. Este fue el caso de la sesión sobre neurotransmisión y neuroprotección, precedida por un poema de Manuel Curros Enríquez: *<<Preto da cibdá de Ourense, / Camiño de Celanova, / onde é máis tépedo o vento / que a terra gallega azouta, / don circulo de montanas / na faldra, sempre verdosa, / esténdes un val florido, / cuberto de herbas cheirosas, / piñeirales e arboredos / ricos de fruta e sombra.>>*

En el terreno cultural no podía faltar el concierto de gaiteros, el grupo “Los Aboentes” de Cercedo, dirigidos por un miembro farmacólogo, el profesor Manuel Campos, que se siguió de la cena de clausura y la correspondiente queimada.

Decía que el tercer pilar del GENN es la amistad. Es cierto. La amistad nutre las colaboraciones pluridisciplinares, bien documentadas en artículos firmados por coautores del GENN de distintos centros, a lo largo de 40 años. Lo sorprendente del caso es que esas colaboraciones se han gestado en las reuniones prenavideñas del GENN, un grupo no vinculado a sociedades científicas, no financiado por entidades públicas, sin ataduras, aparte de la práctica de buena ciencia, sazonada con cultura y amistad. Bien es verdad que cuenta con el apoyo de gestión, organización y financiación parcial de la Fundación Teófilo Hernando y de su director, don Arturo García de Diego. Una experiencia maravillosa que nació antes de que se inventaran las redes de investigadores,

nacionales y europeas. En Laias decidimos que el GENN43 se celebrara a mediados de 2023, en algún rincón con encanto de los alrededores de Alcalá de Henares. La profesora Isabel Iriepa tomó el relevo. ¡Larga vida al GENN, a la excelente neurociencia, la cultura, la amistad y la colaboración!

Antonio G. GARCÍA
agg@uam.es

Un laberinto entre canales: la investigación en un pequeño laboratorio de España.

Almudena Albillos Martínez

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

Al cumplirse los 20 años de AFT, comparto contigo esta historia sobre mi trabajo que escribo por invitación de Antonio García, una persona entrañable, sin cuya confianza, enseñanzas y afecto, no te la estaría narrando hoy aquí. La dedico a los que se asoman ahora al mundo de la ciencia, y a todos los que han formado parte de este relato; a los estudiantes que invirtieron su tiempo y su esfuerzo en mi laboratorio; a mis compañeros, cuya presencia silenciosa ha enriquecido mi vida, y cuyo recuerdo me evoca ternura por habernos acompañado durante décadas; a mi familia y amigos, que me han dado la energía que mueve y sostiene todo. A ti lector, por si esta historia inspira a tu espíritu hacia una carrera investigadora, si por el contrario te lleva a desterrar esa idea para siempre, o si te sirve para adentrarte en la vida de un laboratorio pequeño que ha contribuido de alguna manera a la Ciencia y a la formación de científicos en España.

Octubre 1991, Turín. Emilio Carbone y su colaboradora Antonella Pollo me recogían en el aeropuerto, donde nos encontrábamos por primera vez. Inmediatamente me comentaron que acababan de conceder el premio Nobel de Medicina a Erwin Neher y Bert Sackmann por el desarrollo de la técnica de “patch-clamp”, que permitía la detección de las corrientes iónicas que fluyen por un único canal. Yo aterrizaba en Turín precisamente para aprender esa técnica en el laboratorio de Emilio. Pronto me sumergí en el mundo de los canales iónicos, registrando corrientes iónicas en células β -pancreáticas fundamentalmente. Y así, en un mundo entre canales, y próxima a la ciudad con canales más icónica del mundo, el primer fin de semana que pude decidí coger mi mochila e ir a Venecia. Entraba al alba por el Gran Canal, cuando el sol se levantaba por encima de la Basílica de La Salute. Hacía bruma y frío, y entre palacios y góndolas, sentí una gran emoción, la misma que me invadió la primera vez que registré una corriente de calcio en mi nuevo laboratorio. A mi regreso a España después de tres meses, y con la colaboración de Emilio Carbone, y de Luis Gandía que entonces se encontraba en EEUU pero que pronto volvería a nuestro departamento, pusimos en marcha varios equipos de “patch-clamp” en el laboratorio. Caracterizamos los canales de calcio en diversas especies con la ayuda

de las dihidropiridinas (bloqueantes del canal de calcio tipo L), y las ω -conotoxinas, extraídas por el equipo de Baldomero Olivera en la Universidad de Utah de caracoles marinos engullidores de peces, que utilizaban su veneno para paralizar a su presa bloqueando, entre otros, canales de calcio del tipo no-L. Era una época en la que el estudio de los canales de calcio se encontraba en su máxima ebullición, y se describieron nuevos tipos (N, P/Q, R) y funciones para ellos. Nosotros contribuimos a ese conocimiento utilizando las células cromafines de la glándula adrenal, una célula neuroendocrina que libera grandes cantidades de adrenalina en situación de estrés, además de opioides, calcio, ATP y otros muchos compuestos. Se sabía que el calcio es imprescindible para la liberación exocitótica de neurotransmisor al torrente sanguíneo. Nuestro objetivo era dilucidar qué tipos de canales de calcio permiten la entrada de este catión al citosol celular para regular procesos dependientes del calcio, entre ellos la exocitosis de neurotransmisores. Así, caracterizamos los tipos de canales de calcio en las células cromafines de distintas especies animales, incluido el hombre, desde un punto de vista funcional y molecular, y de ese estudio comparativo pudimos aprender que la proporción de canales en todas ellas es distinta, y que su acoplamiento al proceso de exocitosis también lo es, estudios que hemos continuado en los

últimos años. Así mismo, investigamos el mecanismo de acción sobre dichos canales de distintos fármacos (dotarizina, flunarizina, pregabalina) utilizados para el dolor. Estos canales de calcio además podían regularse por los compuestos que libera la propia célula (ATP, opioides, adrenalina) a través de un mecanismo acoplado a proteínas G, reduciendo la entrada de calcio y la liberación de neurotransmisor. Esta regulación está alterada en el feocromocitoma, un tumor poco frecuente de la glándula adrenal en el que se produce la liberación masiva de neurotransmisor.

Ya en 1995, en Sevilla, Guillermo Álvarez de Toledo medía la liberación de neurotransmisores capaces de ser oxidados (como la adrenalina) de una célula única, por medio de la técnica de amperometría utilizando fibras de carbono fabricadas por él. Fui a su laboratorio a aprender dicha técnica puesto que estábamos centrados en el estudio de la secreción de estos compuestos. Guillermo y Eva Alés me la enseñaron, en un ambiente científico de excelencia dentro del departamento de Fisiología Médica y Biofísica dirigido por José López-Barneo. Fue una época hermosa, con la llegada de la primavera, la alegría en las calles y el olor a azahar. Allí Guillermo me propuso ir a Heidelberg (Alemania) con Manfred Lindau para trabajar en un proyecto muy ambicioso que tenían entre manos: el desarrollo de la técnica de amperometría en parche. Por medio de esta técnica sería posible determinar la fusión de una única vesícula secretora con la membrana plasmática, la liberación de su contenido de neurotransmisor al exterior, y la conductancia del poro de fusión que se origina para que se libere dicho transmisor. Para ello había que introducir la fibra de carbono en la pipeta de "patch", utilizando un soporte de pipetas que Manfred y Guillermo habían diseñado con este fin, y un amplificador Lockin que nos permitiría detectar todas las señales con resolución muy elevada. La misión no parecía fácil, pero yo llegaba a Heidelberg en junio de 1996 rebosante de energía e ilusiones. De nuevo, la atmósfera científica te hacían olvidar lo que dejabas atrás, y ese ambiente me acompañó durante los 15 meses que permanecí allí, en el Instituto Max-Planck de Investigación Médica, en el Departamento de Investigación Celular y Molecular dirigido por Wolfhard Almers. El laboratorio de Bert Sackmann formaba parte del Instituto, y realizábamos seminarios conjuntos muy estimulantes, en los que discutíamos con pasión nuestros hallazgos más recientes. En nuestro trabajo, obtuvimos que en la mayoría de los casos el poro de fusión que se forma al fusionarse la vesícula con la membrana plasmática dejaba salir el contenido de neurotransmisor primero a través de una pequeña apertura de reducida conductancia, y luego de forma

total al expandirse completamente. Sin embargo, en algunos eventos el poro podía abrirse de forma transitoria y volver a cerrarse, mediante un proceso denominado "kiss and run", que supone un gran ahorro energético para la célula al poder liberar su contenido y recargarse nuevamente de él sin tener que retornar al trans-Golgi.

Pero todo llega a su fin, y Manfred tuvo que partir a Ithaca (Nueva York) al finalizar su contrato en el Max-Planck. Yo me trasladé a Goettingen al laboratorio de Erwin Neher (Instituto Max-Planck de Biofísica Química, Departamento de Biofísica de Membranas), para continuar formándome en las técnicas de electrofisiología. En el laboratorio de Erwin, junto con Tobías Moser, caracterizamos los canales de calcio y la exocitosis en rodajas de tejido de la glándula adrenal de ratón. Era un paso adicional hacia el conocimiento más fisiológico de la situación *in vivo*, pues todo mi trabajo anterior lo había realizado siempre en células aisladas y mantenidas en cultivo, pudiendo verse alterada su fisiología en este aislamiento. El hallazgo fundamental fue describir la presencia de un canal R funcional acoplado al componente rápido de exocitosis en esas células.

A mi regreso a España, y continuando con la línea general de estudio de la homeostasia celular del calcio, en el laboratorio de Antonio García indagamos la contribución de las organelas intracelulares (mitocondria, retículo endoplásmico y vesícula secretora) al proceso de la secreción de neurotransmisores. En colaboración con el grupo de Javier Álvarez de Valladolid pudimos describir cómo la mitocondria es capaz de almacenar concentraciones de calcio en el orden de milimolar, controlando así la secreción. Además, en relación a este tema y ya más recientemente en mi laboratorio hemos podido investigar también, la función de los receptores de IP_3 del retículo endoplásmico y las vesículas secretoras tras la estimulación colinérgica muscarínica en la exocitosis y liberación de catecolaminas, estudio que está en vías de ser publicado. En él concluimos que el IP_3 contribuye al proceso de secreción de neurotransmisores de forma exocitótica y no exocitótica.

Desde el año 2006 centramos la investigación en mi laboratorio en el estudio de la estimulación colinérgica nicotínica, caracterizando funcional y molecularmente los dos tipos de receptores nicotínicos fundamentalmente expresados en la célula cromafín humana, el $\alpha 7$ y el $\alpha 3\beta 4$, mediante, una vez más, toxinas de caracoles marinos o derivados sintéticos de ellas. En este caso se trata de α -conotoxinas, cedidas

por James M. Macintosh de la Universidad de Utah. El estudio en células cromafines de la glándula adrenal humana que hemos llevado a cabo durante 15 años ha sido posible gracias a la colaboración desinteresada de médicos urólogos y coordinadores de trasplantes de numerosos hospitales de Madrid. Una colaboración que costó mucho esfuerzo instaurar y que ha sido posible también gracias a la gran dedicación de los estudiantes del laboratorio, que podían ser avisados del trasplante de órganos todos los días de la semana a cualquier hora. Así describimos que la entrada de calcio por estos receptores puede contribuir a la excitación tanto como el calcio que entra por los canales de calcio dependientes de voltaje. Además hemos descrito la interacción física y funcional entre los dos tipos de receptores principalmente expresados, que permite que al ser activados simultáneamente con la máxima eficacia por la acetilcolina no se desensibilicen, a diferencia de la enorme desensibilización que experimenta el tipo $\alpha 7$ cuando se activa solo en un sistema heterólogo, o conjuntamente con la activación parcial del $\alpha 3\beta 4$ en un sistema nativo, como se había descrito hasta el momento. Además, investigamos la vareniclina, un fármaco agonista de receptores nicotínicos de primera elección para dejar de fumar, y mostramos que disparaba potenciales de acción y la secreción de adrenalina en la célula cromafín humana. En la actualidad, hemos comenzado a evaluar la interacción física y funcional antes descrita de los receptores nicotínicos en el Alzheimer, que se ve alterada en las neuronas de hipocampo, lo cual podría explicar en parte la pérdida de actividad colinérgica existente en esta patología.

Hace unos meses volví a Venecia y me siguió causando una profunda emoción. Me pareció aún más hermosa que la primera vez, no porque hubiera cambiado, sino porque yo ya no era la misma. Es verdad que la perspectiva nos hace ver el mundo de otro modo, y hoy percibo el laberinto vivido como algo apasionante, que ha merecido la pena recorrerlo, encontrar la salida y seguir adelante. Como seguiré haciéndolo pese a la multitud de obstáculos. Es una lástima que las prioridades de los líderes políticos del mundo actual no sean las de los ciudadanos, que no desean que las numerosas barreras para avanzar en el mundo de la Ciencia esté dejando a nuestra Universidad desprovista de jóvenes, del futuro que nosotros sembramos al formarlos, y que otros recogen.

PÍLDORA DE INFORMACIÓN

RIESGO ABSOLUTO

El riesgo absoluto mide el riesgo de que una persona o un grupo de personas padezcan una enfermedad durante un determinado periodo de tiempo. También se utiliza como indicador sobre la reducción de ese riesgo con el tratamiento farmacológico de un paciente o grupo de pacientes. Por ejemplo, el riesgo absoluto puede ser de un 10% (o de 0,1) si ese riesgo afecta a 1 de cada 10 personas. El riesgo absoluto no compara riesgos entre, grupos de personas; esto lo hace el riesgo relativo.

Una historia translacional que empezó con el proyecto “NITROSTROKE”.

José Luis Marco Contelles

Laboratorio de Química Médica (Instituto de Química Orgánica General, CSIC), Madrid, España.
CIBERER, CIBER, ISCIII, Madrid, España.

El 13 de enero de 2023 recibí un correo de Antonio García García, en el que me animaba a contribuir con un editorial invitado a la AFT, describiendo la evolución de mi trabajo desde un punto de vista “filosófico”, abordando mi experiencia translacional. Antonio es uno de esos amigos a los que no se le puede decir que no, y con la prontitud que me caracteriza ante los retos y obligaciones, a ello me entregué lo antes posible.

*(“... desdeño las romanzas de los tenores huecos
y el coro de los grillos que cantan a la luna...”)*

(“Retrato”, Antonio Machado)

Tengo que confesar, sería impropio ocultarlo, que mi experiencia translacional (“acción y efecto de trasladar de lugar a alguien o algo”, según la RAE; “el traslado de los conocimientos de la investigación básica a la búsqueda de fármacos que curen las enfermedades, mediante estudios en animales y humanos”, según la industria farmacéutica) ha sido, y es, muy limitada, un tanto convulsa y muy decepcionante. Me explicaré.

Partiendo de que siempre he tenido muy claro que había que proteger los resultados de la investigación, máxime en el área de la química médica, y en el desarrollo de nuevas moléculas pequeñas para terapia, también era consciente de que si no había un apoyo industrial detrás, sólido y consistente, todo se quedaría en nada, una solicitud en español en la OEPM, vía agente, incorporando los inventores e instituciones procedentes con sus porcentajes que, al año habría que extender a nivel de patente europea, o mundial, señalando países de referencia, con los mayores costes, ahora sí, muy significativos, que eso implicaba, y que habría que satisfacer puntual y anualmente, en caso de que las organizaciones implicadas así lo aprobaran. Desistir en este punto era, y es, lo normal. Y para esto, ¿tanto esfuerzo? Para algo que no te suele dar réditos en tu CV, y prestigio entre tus pares, más preocupados por una publicación bien “impactada”. Y éste es el dilema, que tener ese apoyo industrial

dispuesto a invertir es muy complicado, ya que las compañías del área farmacéutica, de aquí y de allá, y de forma generalizada, ignoran lo que puedas patentar y/o publicar. Están en otra cosa, en sus proyectos, salvo que ocurra una milagrosa casualidad, o que haya una relación de amistad y trato entre el investigador, o gestor de proyectos, y el inversor.

Con este preámbulo, lo que os contaré a continuación me sale muy respetuosamente de las entrañas [“... pues amarga la verdad, quiero echarla de la boca...” («Es amarga la verdad», *Letrillas satíricas*, Francisco de Quevedo)] más que del SNC, por lo que el curioso lector está ya avisado y sabrá perdonar si “al alma su hiel toca...” ... («Es amarga la verdad», *Letrillas satíricas*, Francisco de Quevedo).

En 2007 recibí una de las más gratas noticias que ha conocido mi carrera científica, cuando el ISCIII me hizo saber que había sido admitido como grupo independiente (RD06/0026/1002) en la Retic “RENEVAS” (RED de ENFERMEDADES NEUROVASCULARES). Tan grata como sorprendente (“¿...quién es y qué hace éste en una red como ésta...?”) e incómoda fue la reacción de algunos de los presentes. Y digo bien, porque con la audacia que me caracteriza ante los retos y obligaciones, a no tardar, les propuse un proyecto que bauticé como “NITROSTROKE”, en el que me proponía

nada menos que el diseño, síntesis y bio-evaluación de pequeñas moléculas, no aptámeros, no anticuerpos monoclonales, no productos biológicos sofisticados a precios imposibles-Seguridad Social, solo para posibles pacientes millonarios. No, simples nitronas de precio asequible y fácil acceso, más precisamente, para la posible terapia de la isquemia cerebral. Aquello, como os ya os podréis ir figurando, nunca podría acabar bien. Demasiada presunción, en un entorno altamente cualificado donde primaban los sesudos estudios epidemiológicos correlacionando el color de los ojos de los pacientes con la mortalidad, y cosas así, o el enésimo estudio en el que por primera vez se describe el efecto prometedor de ciertos fármacos conocidos, en un receptor X, a través de la vía de señalización Y, en una cascada de eventos Z, para la terapia del ictus, todo ello muy dudosamente dirigido a la búsqueda de una nueva terapia para su tratamiento, presunto objetivo último de los desvelos y cuitas de los que tenían *mando en plaza*. De resultas, y con la bendición de un comité internacional de sabios, un fino término que utilizaron para llamar al tribunal inquisidor que montaron, en 2010 se me comunicó que dejaba de pertenecer a “RENEVAS”. O sea, que los que no pudieron controlar quién entraba, sí pudieron echarme con oprobio y vergüenza, para que conste, y no se repita. Así, y ahí, pues, acabó mi primera traslación.

No obstante, y a pesar de todo, seguí investigando en el área, y tras una exploración inicial con el grupo de Antonio, pudimos identificar una serie de nitronas derivadas de PBN con Ricardo Martínez Murillo (I. Cajal, CSIC) y María Jesús Oset Gasque (UCM), nuevas quinolinonitronas, y la colesteronitrona F2 con Alberto Alcázar González [Fundación del Hospital Ramón y Cajal (FHRyC)], cuyos perfiles y desarrollos he revisado recientemente (Marco-Contelles, 2020).

Los estudios relacionados con la colesteronitrona F2 dieron lugar a una patente (Marco-Contelles, 2013) entre el CSIC y la FHRyC, al 50%, que al año hubo que extender, momento en el que el CSIC decidió unilateralmente desistir, quedando como único solicitante la FHRyC, al 100%, y en la que yo seguía figurando como co-inventor. Al poco tiempo, la FHRyC estableció un contrato con la empresa XX (no viene al caso identificarla con nombres y apellidos), vinculado a esta patente, en la que ni yo ni el CSIC tuvimos ya participación, y cuyo contenido y objeto estaba (posiblemente) ligado al desarrollo pre-clínico de la colesteronitrona F2. Otras acciones (¿becas, tesis doctorales., TFM,...?) y proyectos (¿ISCIII, CDTI, Retos,...?) solicitados entre la FHRyC y empresa siguieron en los años posteriores, y en los que ya no

se contó con mi participación, ni la del CSIC, quedando mi protagonismo reducido a la sub-contratación de mis servicios para la síntesis de colesteronitrona F2, a precios de saldo. Nunca he sabido de esos resultados o del posible desarrollo de la colesteronitrona F2. Supongo que el citado entramado público-privado habrá intentado “colocar” esos resultados a alguna empresa farmacéutica con más posibles. Y así terminó mi segunda, y última traslación.

Muy mal, ya que, de haber diseñado, sintetizado, e identificado, en buena lid y confianza, un posible “*lead-compound*” para el ictus, pasé a ser totalmente irrelevante en su (posible) desarrollo biológico-terapéutico posterior. Final y recientemente, se remató la faena con *dos orejas* y rabo, con *los toreros*, ya desatados, en pleno uso de sus facultades, saliendo por la puerta grande, en hombros, con *dos patentes* (Montoya Miñano, 2021a; Montoya Miñano, 2021b), donde ya directamente, ni se contó conmigo. A saco, y sin contemplaciones. Eso sí que es tener *mando en plaza*, amigos. Posteriormente han rectificado y, a *toro pasado*, se me reconoció como co-inventor. Por cierto, que esas dos patentes eran tan inútiles que el examinador no dudó en ponerles más cruces que hay en un cementerio, ya que “...*the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone...*” (Montoya Miñano, 2021b). Todo muy cutre y sórdido, para nada.

Lo único que me queda, pues, de todas estas traslaciones ha sido recibir el apoyo incondicional de amigos como Antonio, Ricardo y María Jesús y, más recientemente, de Isabel Varela Nieto (IIB, CSIC; CIBERER), que respetan y valoran mi trabajo en química médica. En el caso de María Jesús, por ejemplo, esta colaboración se ha traducido en una tesis doctoral (en progreso), 7 TFGs y/o TFM co-dirigidos, 12 publicaciones en el área de Alzheimer, 12 en el de isquemia cerebral, y una patente (Chioua Asri, 2013), resultados que no hubieran sido posibles sin el apoyo del Dr. Mourad Chioua Asri, amigo y colaborador de tantos años.

Debo ser de una ingenuidad enternecedora, pensará el amigo lector avisado y experto. Sin duda. Es por ello que, a partir de estos eventos traslacionales, yo (me) aconsejo siempre que, si vas a colaborar con Q, primero firma un acuerdo de confidencialidad y garantías que asegure tus derechos, sin dejar de mirar por el retrovisor a la OTRI de tu organismo, para que tus traslaciones no acaben como un Ulises con las sirenas, sirenos o sirenes.

REFERENCIAS

1. Marco-Contelles, J. Recent advances on nitrones design for stroke treatment. *Journal of Medicinal Chemistry* 2020; 63: 13413–13427.
2. Marco Contelles, J. L.; Alcázar González, A. Steroidal nitrones for the treatment and prevention of a cerebral stroke or ischemia, Alzheimer and Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis. ES2525503 (2013).
3. Chioua Asri, M.; Samadi, A.; Soriano Santamaría, E.; Marco Contelles, J. L.; Oset Gasque, M. J.; Alcázar González, A. Quinolyl nitrones for treatment of neurological diseases. WO 2013017715 (2013).
4. (a) Montoya Miñano, J. J.; Alcázar Gonzalez, A.; Martínez Alonso, E.; González Nieto, D. Steroidal nitrone F2 for use in the prevention and/or treatment of permanent cerebral ischemia. WO2021176085 (2021); (b) Montoya Miñano, J. J.; Alcázar Gonzalez, A.; Martínez Alonso, E.; González Nieto, D. Steroidal nitrone F2 for use in the prevention and/or treatment of permanent cerebral ischemia, EP3875095 (2021).

PÍLDORA DE INFORMACIÓN

RIESGO RELATIVO

El riesgo relativo compara el riesgo en dos grupos de personas. Se trata de estimar si la pertenencia a un grupo determinado incrementa o disminuye el riesgo de desarrollar ciertas enfermedades. Se expresa como porcentaje, por ejemplo, un 20% de aumento en el riesgo asociado al tratamiento A comparado con el tratamiento B. Si el riesgo relativo fuera de un 300%, se podría expresar también como un incremento de 3 veces.

Papel del cannabidiol como antidepresivo: evidencias preclínicas y clínicas.

Laura Gálvez-Melero y M. Julia García-Fuster*

IUNICS, Universidad de las Islas Baleares
Instituto de Investigación Sanitaria Islas Baleares (IdISBa).

RESUMEN

Desde los años 50 del siglo pasado, cuando surgieron los primeros antidepresivos (p. ej., IMAO y tricíclicos), todos los fármacos desarrollados en clínica se han basado en mejorar de alguna manera la hipofunción monoaminérgica asociada con la depresión. Sin embargo, en los últimos años se ha puesto mucho esfuerzo en desarrollar fármacos con mecanismos de acción novedosos, como la ketamina (recientemente aprobada para depresión resistente al tratamiento) o los psicodélicos serotoninérgicos, que administrados a dosis sub-anestésicas presentan una acción antidepresiva ultrarrápida. En este contexto, se presentan evidencias preclínicas y clínicas que avalan el posible desarrollo del cannabidiol, un fitocannabinoide no-psicomimético derivado de la planta *Cannabis sativa*, como un nuevo fármaco antidepresivo. Los resultados a nivel preclínico parecen concluir que el cannabidiol presenta cierto potencial antidepresivo, aunque denotan que la magnitud en la respuesta terapéutica depende de varios factores (p. ej., animales utilizados, sexo biológico, estrés previo, tratamiento aplicado, etc.). Sin embargo, aún son pocas las evidencias del cannabidiol a nivel clínico en el contexto de la depresión mayor, por lo que se hace evidente la necesidad de incrementar los ensayos clínicos que avalen su futura traslación a la clínica.

SUMMARY

Since the 1950s, when the first antidepressants (e.g., MAOI and tricyclics) emerged, all drugs developed in the clinic have been based on somehow ameliorating the monoaminergic hypofunction associated with depression. However, in recent years much effort has been put into developing drugs with novel mechanisms of action, such as ketamine (recently approved for treatment-resistant depression) or serotonergic psychedelics, which, when administered at sub-anesthetic doses, have ultra-rapid antidepressant action. In this context, this revision presents the preclinical and clinical evidence that supports the possible development of cannabidiol, a non-psychomimetic phytocannabinoid derived from the *Cannabis sativa* plant, as a new antidepressant drug. At the preclinical level, the results seem to conclude that cannabidiol displays certain antidepressant-like responses, although they denote that the magnitude of the therapeutic response depends on several factors (e.g., animals used, biological sex, previous stress, applied treatment, etc.). However, at the clinical level, there is still little evidence of the beneficial potential of cannabidiol in the context of major depression, so there is an urgent need to perform clinical trials so its future translation into the clinic becomes possible.

* Autora de

correspondencia:

Dra. M. Julia García-

Fuster

IUNICS, Universidad de

las Islas Baleares

Campus UIB, Ctra.

Valldemossa km 7.5

Palma, Islas Baleares

Teléfono: +34

971259992

Email: j.garcia@uib.es

La actual revisión se centra en detallar las evidencias preclínicas y clínicas existentes que avalan el posible futuro desarrollo del cannabidiol, un fitocannabinoide no-psicomimético derivado de la planta Cannabis sativa, como un nuevo fármaco antidepresivo.

La depresión mayor es actualmente uno de los problemas sociales más importantes a nivel mundial, siendo la principal causa de alteraciones en salud mental.

LA DEPRESIÓN MAYOR Y SU TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La depresión mayor es actualmente uno de los problemas sociales más importantes a nivel mundial, siendo la principal causa de alteraciones en salud mental y uno de los principales retos de la Organización Mundial de la Salud. Esta organización estableció a finales del 2021 que un 3,8% de la población mundial, aproximadamente 280 millones de personas, padecen esta enfermedad. Su importancia a nivel clínico no sólo se debe a sus propias complicaciones, sino también al mayor riesgo de padecer comorbilidades asociadas como la enfermedad cardíaca, el cáncer, u otras alteraciones de carácter psiquiátrico como los trastornos de ansiedad o el trastorno por abuso de sustancias (Ritter et al., 2020, Rang y Dale, ed.). Además, una de sus consecuencias más graves es el suicidio, siendo la cuarta causa de muerte en las personas de entre 15 y 29 años. Estos datos sustentan el valor de su tratamiento, el cual es, en realidad, uno de los principales obstáculos que acompaña a esta enfermedad. Además de la estigmatización asociada y la falta de recursos y de personal capacitados, su etiología es muy compleja y su sintomatología muy heterogénea (<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>).

Como recogen todos los libros de Farmacología General (véase por ejemplo Ritter et al., 2020, Rang y Dale, ed.), tradicionalmente, los fármacos utilizados en clínica se basan en la hipótesis monoaminérgica, la cual afirma que la depresión se debe a una deficiencia funcional de los neurotransmisores monoaminérgicos (noradrenalina, NA y serotonina, 5-HT). Así pues, los fármacos que inhiben su

recaptación o su degradación, y modelan sus receptores tras el aumento indirecto de la liberación de estos neurotransmisores, son los antidepresivos efectivos y clásicamente utilizados en clínica. Tal y como se detalla en la Figura 1, los más importantes engloban los inhibidores de la recaptación de monoaminas (selectivos de 5-HT, tricíclicos y duales), los agonistas del receptor 5-HT_{1A}, los antagonistas del receptor α_2 adrenérgico y los inhibidores de la enzima monoamina oxidasa (MAO) A. No obstante, a pesar del extenso conocimiento farmacológico que existe respecto a la hipótesis monoaminérgica y, por consiguiente, al mecanismo de acción de los antidepresivos clásicos, la optimización del tratamiento farmacológico en pacientes con depresión sigue siendo un reto diario. La heterogeneidad en las respuestas farmacológicas manifiesta la necesidad de la búsqueda de nuevos tratamientos que tengan dianas distintas a la vía de las monoaminas. Uno de los principales problemas del tratamiento es la respuesta nula o parcial de algunos pacientes ante el uso de fármacos clásicos. En este contexto, se habla de depresión resistente al tratamiento, que se define como una respuesta ineficaz ante al menos dos tratamientos con antidepresivos en su dosis y duración establecidas en monoterapia. Incluso se ha observado que los pacientes con depresión resistente al tratamiento presentan más complicaciones comórbidas que los que padecen depresión mayor. Por tanto, avanzar en el estudio de nuevos tratamientos farmacológicos eficaces a nivel antidepresivo se presenta como un reto primordial en la investigación preclínica.

En este contexto, los fármacos con mecanismos de acción novedosos que

Avanzar en el estudio de nuevos tratamientos farmacológicos eficaces a nivel antidepresivo se presenta como un reto primordial en la investigación preclínica.

están cogiendo más fuerza actualmente son la ketamina y los psicodélicos serotoninérgicos (véase revisión de Johnston et al., 2023, entre otras muchas publicaciones) administrados a dosis sub-anestésicas y que presentan una acción ultrarrápida, incluso un estudio muy reciente ha demostrado que los psicodélicos pueden promover la plasticidad neuronal a través del receptor 5-HT_{2A} (Vargas et al., 2023). La mayoría de estos fármacos aún están en vías de estudio, sin embargo, cabe destacar el papel de la ketamina, recientemente aprobada en EE.UU. (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211243lbl.pdf) y Europa en forma de una formulación intranasal denominada Spravato para el tratamiento de pacientes con depresión resistente (<https://go.drugbank.com/>; véase también revisiones recientes de Borbély et al., 2022 y Marwaha et al., 2022). Aunque su mecanismo de acción es múltiple, tal y como revisan, en otros, Zanos y Gould (2018), se hipotetiza que sus acciones principales vienen mediadas por antagonizar el receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) de manera no competitiva (véase Figura 1), principalmente el subtipo GluN2B localizado en interneuronas GABAérgicas (véanse además revisiones más recientes de Borbély et al., 2022 y Deyama y Kaneda, 2022). En consecuencia, y de manera indirecta, se produce un aumento en la señalización de glutamato y en la actividad de los receptores AMPA. Esto produce, a su vez, la activación de una serie de vías de señalización intracelulares (p. ej., mTOR y BDNF) en regiones cerebrales implicadas en controlar las respuestas afectivas, como son el hipocampo y la corteza prefrontal, y donde la ketamina induce finalmente un aumento de la plasticidad sináptica (véase p. ej., Borbély et al., 2022) que es la que se postula que media el efecto antidepresivo. Por otro lado, se han empezado a buscar nuevas dianas farmacológicas basadas en otros mecanismos biológicos como la neuroinflamación, la epigenética, la modulación del sistema opioide endógeno, así como la relación entre cambios en la microbiota intestinal y la fisiopatología de la depresión mayor, e incluso sobre

En esta revisión se presentan las evidencias preclínicas y clínicas existentes que avalan el posible futuro desarrollo del cannabidiol, un fitocannabinoide no-psicomimético derivado de la planta Cannabis sativa, como un nuevo fármaco antidepresivo.

el posible papel que pueda tener la glía en esta enfermedad (para ampliar la información consultar revisiones recientes de Anderson, 2022, Borbély et al., 2022, Marwaha et al., 2022 y Rahimian et al., 2022). En este contexto de búsqueda de nuevos fármacos antidepresivos de acción rápida y con nuevos mecanismos de acción surge el cannabidiol (p. ej., Campos et al., 2017), un fitocannabinoide no-psicomimético derivado de la planta Cannabis sativa, que parece jugar un papel muy importante neuroprotector frente a patologías neuropsiquiátricas, por lo que su posible uso como antidepresivo está tomando mucha relevancia, y será objeto de esta revisión.

EL CANNABIDIOL: ¿NUEVO FÁRMACO ANTIDEPRESIVO?

En esta revisión se presentan las evidencias preclínicas y clínicas existentes que avalan el posible futuro desarrollo del cannabidiol como un nuevo fármaco antidepresivo. En general, y dada la extensa literatura que ha ido emergiendo en los últimos años al respecto, para definir aspectos generales se refiere al lector a revisiones previas ya publicadas sobre el tema donde pueden realizar una lectura más detallada. Además, se incorporan los estudios más relevantes a nivel preclínico (Tabla 1) y clínico, que respaldan el posible papel antidepresivo del cannabidiol. En concreto lo que hace atractivo al cannabidiol, a diferencia del principal componente de la planta Cannabis sativa (9-tetrahidrocannabidiol, THC), es el hecho de ser un componente de la planta no psicotrópico (véase la revisión reciente de Stella, 2023, comparando ambos compuestos), sin riesgo de causar dependencia tras su uso repetido (p. ej., Campos et al., 2017) y, además, no presenta toxicidad ni en animales ni en humanos (véase p. ej., Silote et al., 2019). Sin embargo, se considera una sustancia psicoactiva al tener una influencia importante en el comportamiento humano, hecho que también se observa en roedores, en los cuales afecta el comportamiento motor y la consolidación de la memoria (p. ej., Stella, 2023). Por este motivo, el uso del

Los resultados publicados hasta la fecha a nivel preclínico parecen concluir que el cannabidiol presenta cierto potencial antidepresivo, aunque denotan que la magnitud en la respuesta terapéutica depende de varios factores, como el tipo de animales utilizados y su sexo biológico, así como la exposición previa a estrés temprano, y/o el tratamiento aplicado.

cannabidiol como fármaco es más atractivo que el del THC, sobre todo en el tratamiento de enfermedades como la epilepsia, la depresión, la ansiedad y la psicosis (Yau et al., 2023), aunque a día de hoy sólo está aprobado para su uso en monoterapia en ciertos tipos de epilepsia resistente, o en combinación con el THC para tratar ciertos tipos de dolor crónico. Concretamente, las marcas comerciales actuales de este compuesto son Epidiolex (solución oral de cannabidiol) y Sativex (espray bucal de THC + cannabidiol). En el primer caso, se aprobó en EE. UU. en el año 2018 como tratamiento adyuvante en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut o síndrome de Dravet (<https://go.drugbank.com/>). El espray bucal Sativex, por su parte, está disponible actualmente en Canadá para el alivio sintomático de la espasticidad y del dolor neuropático en pacientes adultos con esclerosis múltiple, además del dolor moderado/intenso en pacientes con cáncer avanzado (<https://go.drugbank.com/>). A pesar de estar aprobado en clínica para los usos recién descritos, su mecanismo de acción no está del todo elucidado, ya que

se hipotetiza que tiene un gran abanico de dianas moleculares y un perfil farmacológico muy complejo (véase Figura 1). De entre las múltiples dianas se pueden destacar los receptores del sistema endocannabinoide CB1 y CB2, considerándose un modulador alostérico negativo, aunque con baja afinidad. A su vez, el cannabidiol aumenta las concentraciones tisulares de la anandamida, a través de la inhibición de la hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH). También puede actuar sobre otros sistemas distintos al cannabinoide, como sería el sistema serotoninérgico (modulador alostérico del receptor 5-HT_{1A}), el de los receptores TRPV1-2 o el de la familia de los receptores GPR (GPR3, GPR6, GPR12, GPR55), que son receptores acoplados a proteínas G (véanse revisiones de Melas et al., 2021 y Yau et al., 2023 para más información). Por tanto, y en el contexto de las acciones múltiples del cannabidiol, a continuación, se describen los datos preclínicos y clínicos que existen hoy día en la literatura y que ratifican el potencial del cannabidiol como antidepresivo.

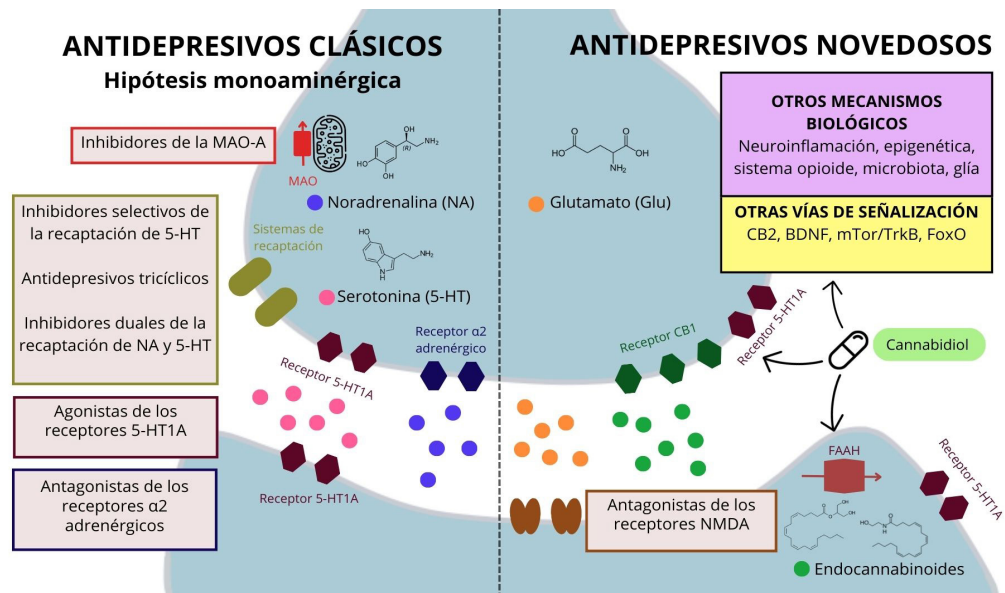


Figura 1. Comparativa esquematizada y simplificada del mecanismo de acción postulado de fármacos antidepresivos clásicos y novedosos.

NOTA:

Esquema comparativo de los mecanismos farmacológicos postulados para los antidepresivos clásicos y novedosos, resaltando el papel del cannabidiol. Nótese que no se ha representado detalladamente la estructura de cada uno de los receptores, sino que, por ejemplo, los receptores metabotrópicos o GPCRs con 7 dominios transmembrana se representan con rombos y diferentes códigos de colores. CBD: cannabidiol; FAAH: hidrolasa de amidas de ácidos grasos; MAO: monoamina oxidasa; NMDA: N-metil-D-aspartato. Figura elaborada con los programas Canva (<https://www.canva.com/>) y MediBang Paint Pro, e iconos extraídos de Flaticon (<https://www.flaticon.es/>).

	REFERENCIA	ANIMALES	TRATAMIENTO
2010-2015	El-Alfy et al., 2010	Ratones Swiss Webster y DBA/2 macho adultos	200 mg/kg CBD (x1); i.p.
	Zanelati et al., 2010	Ratones Swiss macho	30 mg/kg CBD (x1); i.p.
2016-2019	Réus et al., 2011	Ratas Wistar macho adultas	30 mg/kg CBD (x1/día, 14 días); i.p. 30 mg/kg CBD (x1); i.p.
	Breuer et al., 2016	Ratones Swiss macho	3 mg/kg HUF-101 (x1); i.p. 3, 10 mg/kg HUF-103 (x1); i.p.
	Linge et al., 2016	Ratones C57BL6 machos adultos con OBX	50 mg/kg CBD (x1 día, 14 días); i.p.
	Sartim et al., 2016	Ratas Wistar macho adultas	10, 30, 60 nmol/0,2 µL (x1); Intra-PL mPFC; 45, 60 nmol/0,2 µL (x1); Intra-IL mPFC
	Schiavon et al., 2016	Ratones Swiss albinos macho	3, 10 mg/kg CBD (x1); i.p. 10 mg/kg CBD (x1); i.p.
	Shoval et al., 2016	Ratas WKY macho adultas	30 mg/kg CBD; oral
	de Moraes et al., 2018	Ratas Wistar macho adultas control	30 mg/kg CBD (x1); i.p.
		Ratas Wistar macho adultas diabéticas	30 mg/kg CBD (x3); i.p.
	Hen-Shoval et al., 2018	Ratas WKY y FSL macho adultas	1 mg/kg HU-580; oral
	Sales et al., 2018	Ratones Swiss machos adultos	10 mg/kg CBD (x1); i.p. 7 mg/kg CBD + 5 mg/kg FLX (x1); i.p.
	Sartim et al., 2018	Ratones Swiss macho adultos	10 nmol/0,2 µL CBD (x1); intra-dHPC 10 mg/kg CBD (x1); i.p.
	Sales et al., 2019	Ratones Swiss macho adultos	10 mg/kg CBD (x1); i.p. 300 nmol/µL (x1); i.c.v. Ratas LH 30 mg/kg CBD (x1); i.p. Ratas Sprague-Dawley 30 mg/kg CBD (x1); i.p. Ratas FSL 10, 30 mg/kg CBD (x1); i.p.
	Shbiro et al., 2019	Ratas WKY macho adultas	30 mg/kg CBD; oral
	Ratas WKY hembra adultas	30 mg/kg CBD; oral	
	Ratas FSL macho adultas	30 mg/kg CBD; oral	
2020-2023	Xu et al., 2019	Ratones ICR macho con CMS	10 mg/kg CBD (varias veces durante dos semanas); i.v. 100 mg/kg CBD (varias veces durante dos semanas); oral
	Bis-Humbert et al., 2020	Ratas Sprague-Dawley macho adolescentes	10 mg/kg CBD (x1/día, 7 días); i.p.
		Ratas Sprague-Dawley macho adultas	30 mg/kg CBD (x1/día, 7 días); i.p.
	Chaves et al., 2020	Ratas Wistar macho adultas diabéticas	30 mg/kg CBD (x1/día, 14 días); i.p.
	Gáll et al., 2020	Ratas Wistar macho adultas con CUMS	10 mg/kg CBD (x1/día, 32 días); i.p.
	Sales et al., 2020	Ratones Swiss macho adultos	10 mg/kg CBD (x1); i.p.
	Abame et al., 2021	Ratones C57BL/6 macho adultos	100 mg/kg CBD (x1/día, 7 días); i.p.
	Chaves et al., 2021	Ratas Wistar macho diabéticas	30 mg/kg CBD (x1/día, 14 días); i.p.
	Florensa-Zanuy et al., 2021	Ratones NMRI macho adultas	30 mg/kg CBD (x1); i.p.
	Ma et al., 2021	Ratones macho adultos C57BL/6 y CaMKII α-Cre con CUMS	30 mg/kg CBD (sin especificar)
	Sartim et al., 2021	Ratones Swiss macho adultos	10 mg/kg CBD (x1); i.p. 10 mg/kg CBD + 10, 30 mg/kg Ketamina (x1); i.p.
	Malvestio et al., 2021	Ratas Wistar albinas macho con CCI	30 nmol/200 nL CBD (x1); intra-PrL
	Tito et al., 2021	Ratones C57B1/6J macho adultos	30 mg/kg CBD (x1); i.p.
	Silote et al., 2021	Ratones Swiss macho adultos	3, 10, 30 mg/kg CBD (x1); i.p.
		Ratas FSL hembra adultas	30 mg/kg CBD (x1); i.p.
	Martín-Sánchez et al., 2022	Ratones CD1 hembra adultas con MSEW	20 mg/kg CBD (x1/día, 10 días); i.p.
	Hou et al., 2022	Ratones C57B1/6J machos adultos con CRS	5, 10 mg/kg CBD (x1/día, 21 días); i.p.
	Austrich-Olivares et al., 2022	Ratones macho control	20 mg/kg CBD (x1); i.p.
		Ratones macho CB1KO, CB2KO, GPR55KO	20 mg/kg CBD (x1); i.p.
	Ledesma-Corvi et al., 2022	Ratas Sprague-Dawley macho adolescentes sin MD	10 mg/kg CBD (x1/día, 7 días); i.p.
		Ratas Sprague-Dawley macho adolescentes con MD	10 mg/kg CBD (x1/día, 7 días); i.p.
		Ratas Sprague-Dawley macho adultas sin MD	10 mg/kg CBD (x1/día, 7 días); i.p.
	Hernández-Hernández and García-Fuster, 2022	Ratas Sprague-Dawley viejas	10 mg/kg CBD (x1/día, 7 días); i.p.

Tabla 1. Resumen de los estudios preclínicos que avalan el potencial antidepressivo del cannabidiol publicados hasta la actualidad.

NOTA:

La tabla contiene exclusivamente artículos en los que el cannabidiol demostró cierta respuesta antidepressiva en animales de experimentación. Los artículos están ordenados por fecha de publicación y por bloques de años (2010-2015, 2016-2020, 2021-2023). Se incluye la referencia del artículo científico, los animales utilizados (cepa, sexo y edad) y el tratamiento aplicado (dosis, ruta de administración y efecto). Si falta información se debe a que no estaba detallada en el artículo original. CBD: cannabidiol; OBX: Olfactory Bulbectomy; WKY: Wistar Kyoto; FSL: Flinders Sensitive Line; LH: Learned Helplessness; CMS: Chronic Mild Stress; CUMS: Chronic Unpredictable Mild Stress; MSEW: Maternal Separation with Early Weaning; CCI: Chronic Constriction Injury; MD: Maternal Deprivation. Fuente: PubMed.

Potencial antidepresivo del cannabidiol: Evidencias preclínicas

El potencial antidepresivo del cannabidiol se empezó a estudiar a nivel preclínico hace aproximadamente 15 años. Desde entonces, la mayoría de las investigaciones que han ido creciendo de manera exponencial, se han centrado tanto en evaluar el efecto del compuesto a nivel comportamental en roedores, como en la posterior extracción cerebral para el estudio neuroquímico en regiones implicadas en la regulación de la respuesta afectiva, así como en caracterizar el mecanismo de acción particular que media la respuesta antidepresiva. En la Tabla 1 se resumen los tratamientos realizados de cannabidiol descritos hasta la fecha en la literatura científica y que han mostrado cierto efecto antidepresivo a nivel conductual en modelos animales.

En global, los resultados publicados hasta la fecha a nivel preclínico parecen concluir que el cannabidiol presenta cierto potencial antidepresivo, aunque denotan que la magnitud en la respuesta terapéutica depende de varios factores, como el tipo de animales utilizados (p. ej., cepa y/o especie) y su sexo biológico, así como la exposición previa a estrés temprano, y/o el tratamiento aplicado (p. ej., duración, dosis, vía de administración) (véase Tabla 1). En general, tanto el tratamiento agudo (una única inyección), como el tratamiento repetido durante un periodo de tiempo concreto, son capaces de producir un efecto antidepresivo en roedores. Además, como dosis efectivas se destaca las de 10 mg/kg y 30 mg/kg, las cuales han sido por excelencia las más beneficiosas en la mayoría de los casos (véase Tabla 1). No obstante, y como una limitación importante a la traslación de estos datos preclínicos a estudios clínicos es la falta de ensayos que incluyan la variable sexo biológico (casi todos los estudios se han realizado en roedores macho), así como la variable edad (estudios realizados en edad adulta). De los pocos estudios que han evaluado los efectos del cannabidiol incluyendo el sexo como variable biológica, se concluye

que el fármaco induce un efecto diferencial en roedores hembra. Por ejemplo, Silote y colaboradores (2021) demostraron un efecto antidepresivo del cannabidiol tras un tratamiento agudo en ratones Swiss macho a todas las dosis evaluadas (3, 10, 30 mg/kg; i.p.), mientras que en las hembras el cannabidiol se mostró ineficaz. En esta misma línea, un estudio reciente de nuestro grupo de investigación que comparó el efecto del cannabidiol en ratas macho y hembra adolescentes expuestas o no a separación maternal, reiteró la falta de eficacia en ratas hembra adolescentes a la dosis testada de cannabidiol, mientras que sí que funcionó en ratas macho adolescente (Ledesma-Corvi et al., 2022). De manera similar, otro estudio previo de nuestro grupo comparó la eficacia de distintas dosis de cannabidiol en función de la edad (ratas adolescentes y adultas macho), sugiriendo que el fármaco, a pesar de mostrar eficacia a ambas edades, presentó una menor respuesta en la etapa adolescente (Bis-Humbert et al., 2020). La eficacia del cannabidiol se evaluó también en ratas envejecidas macho, demostrándose su eficacia al igual que ocurría en ratas adultas (véase Hernández-Hernández y García-Fuster, 2022). Finalmente mencionar que algunos resultados previos sí que han sido capaces de demostrar cierta eficacia del cannabidiol en hembras, como por ejemplo el estudio de Martín-Sánchez y colaboradores (2022) donde se observó un efecto antidepresivo del cannabidiol tras un tratamiento crónico en ratones CD1 hembra expuestos previamente a separación maternal con destete temprano. Estos datos y otros sugieren que existe cierta interacción entre el sexo biológico y la exposición a estrés previo para observar el efecto beneficioso del cannabidiol. En conjunto, todos estos datos demuestran un efecto diferencial del cannabidiol en función del sexo, la edad y el estrés previo, evidenciando la importancia de incorporar estas variables en los estudios preclínicos para mejorar la traslación de los resultados a la clínica, además de tener en cuenta otros aspectos como la cepa de los animales y el tratamiento aplicado.

A pesar de que esta revisión se centra principalmente en los efectos conductuales observados por el cannabidiol en referencia a su potencial antidepresivo, nos parece estable remarcar, aunque sea brevemente, los posibles mecanismos de acción y/o efectos neuroquímicos que median la respuesta observada y que se han evaluado a nivel preclínico. Por tanto, y en referencia al posible mecanismo de acción que media los efectos antidepresivos del cannabidiol (véase Figura 1), cabe destacar que la mayoría de estudios previos se han centrado principalmente en evaluar la implicación del sistema endocannabinoide y el sistema serotoninérgico, mediante la coadministración de antagonistas del receptor CB1 (p. ej., Sartim et al., 2016; Chaves et al., 2021; Ma et al., 2021; Malvestio et al., 2021) o del 5-HT_{1A} (p. ej., Zanelati et al., 2010; Linge et al., 2016; Sartim et al., 2016; Chaves et al., 2021; Malvestio et al., 2021), respectivamente. Tras la posible activación de estos receptores, la mayoría de estudios y/o revisiones destacan el análisis de los niveles de BDNF en regiones como el hipocampo, la corteza prefrontal o la amígdala, relacionando un aumento en los niveles de esta neurotrofina con los efectos antidepresivos del cannabidiol (Réus et al., 2011; Sartim et al., 2018; Sales et al., 2019). Este hecho se relaciona directamente con la teoría neurotrófica de la depresión, la cual establece que concentraciones bajas de BDNF o la disfunción de su receptor, TrkB, tienen un papel clave en la fisiopatología de la misma (Ritter et al., 2020, Rang y Dale, ed.). Además, está bien establecido que una unión directa de los antidepresivos a TrkB y la mejora de la plasticidad mediada por el BDNF es un mecanismo de acción clave de los antidepresivos (para ampliar información sobre el tema consultar Casarotto et al., 2021). En este contexto, las vías de mTOR/TrkB están siendo muy estudiadas en modelos animales (p. ej., Sartim et al., 2018; Sales et al., 2019), así como la vía de FoxO (Hou et al., 2022). Por otra parte, como se ha comentado anteriormente, el papel de ciertos aspectos biológicos como la inflamación o la epigenética han ganado relevancia

como posibles dianas para el tratamiento farmacológico de la depresión mayor. Este aspecto se ha plasmado en los estudios preclínicos sobre el cannabidiol. El estudio llevado a cabo por Tito y colaboradores (2021), por ejemplo, demostró un efecto dosis dependiente sobre los niveles de citoquinas y neurotrofinas en regiones cerebrales (hipotálamo, corteza prefrontal e hipocampo), mientras que el realizado por Sales y colaboradores (2020) demostró que el cannabidiol era capaz de inducir mejoras conductuales mediante el bloqueo de la metilación del ADN. En conjunto, todos estos datos describen posibles mecanismos implicados en el potencial antidepresivo del cannabidiol a nivel preclínico, aunque aún existe la necesidad de seguir caracterizando esta respuesta, sobre todo las respuestas en eficacia diferenciales mostradas en función del sexo, la edad u otras variables relevantes.

Potencial antidepresivo del cannabidiol: Evidencias clínicas

A diferencia de la multitud de estudios que han evaluado el potencial antidepresivo del cannabidiol a nivel preclínico, los estudios hasta el momento a nivel clínico en el contexto de la depresión mayor son muy limitados. De hecho, la mayoría de los estudios clínicos descritos se han centrado en evaluar la mejora de los síntomas depresivos (entre otras variables relacionadas, como la ansiedad o el insomnio) en pacientes que sufren principalmente dolor crónico o neuropático y que están tratados con algún compuesto medicinal a base de cannabis, que normalmente incluye cannabidiol puro, THC puro, o una combinación de ambos (p. ej., Erridge et al., 2021; Kudahl et al., 2021; Vickery et al., 2022). Por tanto, estos estudios no han evaluado directamente el efecto del cannabidiol en pacientes con depresión mayor, sino mejoras en la sintomatología depresiva asociada a procesos de dolor patológicos. De hecho, tan solo un estudio previo observacional, llevado a cabo por Mangoo y colaboradores (2022), evaluó en pacientes con depresión resistente la respuesta de alguna

A diferencia de la multitud de estudios que han evaluado el potencial antidepresivo del cannabidiol a nivel preclínico, los estudios hasta el momento a nivel clínico en el contexto de la depresión mayor son muy limitados.

forma medicinal con base de cannabis, demostrando mejoras de los síntomas depresivos a los 1, 3 y 6 meses. Además, algunos estudios también han demostrado que los síntomas depresivos son una de las principales causas de la automedicación con cannabidiol (p. ej., Corroon y Phillips, 2018; Moltke y Hindocha, 2021; Wieckiewicz et al., 2022; para más información véase la revisión reciente de Henson et al., 2022). Sin embargo, tal y como ya se indica en la revisión realizada por Henson y colaboradores (2022), no existen ensayos controlados aleatorios que estudien el cannabidiol como tratamiento para la depresión mayor. De hecho, en estos momentos no existe ningún ensayo clínico en marcha que esté evaluando el cannabidiol como posible tratamiento farmacológico para la depresión mayor, tan solo se encuentra en curso (Fase II, reclutamiento) un ensayo clínico para evaluar la mejora de los síntomas depresivos y/o de ansiedad en el trastorno bipolar, llevado a cabo en el Hospital McLean (Belmont, MA, EE.UU.). Concretamente, se han reclutado hombres y mujeres con trastorno bipolar de entre 18 y 55 años y se les está tratando con una solución con alto contenido de cannabidiol (derivada del cáñamo), dos veces al día, durante 4 semanas (véase <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05457465>). Sin embargo, aunque se planteó un estudio clínico en pacientes con depresión resistente al tratamiento en la Universidad de Alabama en el año 2021, éste finalizó de forma prematura por falta de financiación (véase link al estudio: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04732169>). Por tanto, por el momento aún faltan estudios que avalen a nivel clínico el potencial antidepresivo del cannabidiol en el contexto de la depresión mayor (resistente o no al tratamiento clásico) y que permitan llevar este fármaco como una herramienta terapéutica. También sería interesante considerar en los futuros ensayos clínicos la inclusión de las variables del sexo biológico y la edad del paciente, ya que, en la mayoría de los estudios observacionales comentados, aunque se incluyen tanto hombres como mujeres, no se evalúa la mejora de los síntomas

depresivos en función del sexo, y solo se incluyen pacientes mayores a 18 años. Dado que el cannabidiol está enfocado a la población pediátrica en el contexto de la epilepsia (<https://go.drugbank.com/>), quizás sería conveniente caracterizar también su potencial antidepresivo en función de la edad, para tener así una herramienta terapéutica adaptada a las características de los pacientes (depresión adolescente vs. en la etapa adulta). En este contexto, cabe destacar un caso clínico realizado por Laczkovics y colaboradores (2021) en el cual se administró un tratamiento oral con cannabidiol (100-600 mg/día, durante 8 semanas) a un adolescente (17 años) con trastorno por consumo de múltiples sustancias de abuso, depresión, fobia social y trastorno narcisista de la personalidad, y en el cual se observó una mejora de los síntomas depresivos, ansiosos y de abuso de sustancias. También es importante remarcar que si se amplía la búsqueda a otras enfermedades mentales relacionadas con la depresión, como podrían ser la ansiedad, el estrés post-traumático o el insomnio, el número de ensayos clínicos con el cannabidiol se incrementa considerablemente, sin embargo, al no ser estas patologías objeto de la presente revisión, se refiere al lector a consultar por ejemplo la revisión realizada recientemente por García-Gutiérrez y colaboradores (2020) para más información. Así pues, en conjunto, se hace evidente la necesidad de una mayor investigación clínica del uso potencial del cannabidiol como tratamiento alternativo en pacientes con depresión mayor, sobre todo en aquellos en que el tratamiento clásico no ha sido eficaz.

REFERENCIAS

1. Anderson, G. Depression Pathophysiology: Astrocyte Mitochondrial Melatonergic Pathway as Crucial Hub. *Int J Mol Sci*, 2022; 24: 350.
2. Abame MA, He Y, Wu S, Xie Z, Zhang J, Gong X, Wu C, Shen J. Chronic administration of synthetic cannabidiol induces antidepressant effects involving modulation of serotonin and noradrenaline levels in the hippocampus. *Neurosci Lett*, 2021; 744: 135594.
3. Austrich-Olivares A, García-Gutiérrez MS, Illescas L, Gasparyan A, Manzanares J. Cannabinoid CB1 receptor involvement in the actions of CBD on anxiety and coping behaviors in mice. *Pharmaceuticals*, 2022; 15: 473.
4. Bis-Humbert C, García-Cabrero R, García-Fuster MJ. Decreased sensitivity in adolescent versus adult rats to the antidepressant-like effects of cannabidiol. *Psychopharmacology*, 2020; 237: 1621-1631.
5. Borbély É, Simon M, Fuchs E, Wiborg O, Czéh B, Helyes Z. Novel drug developmental strategies for treatment-resistant depression. *Br J Pharmacol*, 2022; 179: 1146-1186.
6. Breuer A, Haj CG, Fogaça MV, Gomes FV, Silva NR, Pedrazzi JF, Del Bel EA, Hallak JC, Crippa JA, Zuardi AW, Mechoulam R, Guimarães FS. Fluorinated cannabidiol derivatives: Enhancement of activity in mice models predictive of anxiolytic, antidepressant and antipsychotic effects. *PLoS One*, 2016; 11: e0162087.
7. Campos AC, Fogaça MV, Scarante FF, Joca SRL, Sales AJ, Gomes F, Sonego AB, Rodrigues NS, Galve-Roperh I, Guimarães FS. Plastic and neuroprotective mechanisms involved in the therapeutic effects of cannabidiol in psychiatric disorders. *Front Pharmacol*, 2017; 8: 269.
8. Casarotto PC, Girych M, Fred SM, et al. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. *Cell*, 2021; 184: 1299-1313.
9. Chaves YC, Genaro K, Stern CA, Guaita GO, Crippa JAS, da Cunha JM, Zanoveli JM. Two-weeks treatment with cannabidiol improves biophysical and behavioral deficits associated with experimental type-1 diabetes. *Neurosci Lett*, 2020; 729: 135020.
10. Chaves YC, Genaro K, Crippa JA, da Cunha JM, Zanoveli JM. Cannabidiol induces antidepressant and anxiolytic-like effects in experimental type-1 diabetic animals by multiple sites of action. *Metab Brain Dis*, 2021; 36: 639-652.
11. Corroon J, Phillips JA. A cross-sectional study of cannabidiol users. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2018; 3: 152-161.
12. de Moraes H, Chaves YC, Waltrick APF, Jesus CHA, Genaro K, Crippa JS, da Cunha JM, Zanoveli JM. Sub-chronic treatment with cannabidiol but not with URB597 induced a mild antidepressant-like effect in diabetic rats. *Neurosci Lett*, 2018; 682: 62-68.
13. Deyama S, Kaneda K. Role of neurotrophic and growth factors in the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine. *Neuropharmacology*, 2022; 224: 109335.
14. El-Alfy AT, Ivey K, Robinson K, Ahmed S, Mohamed R, Desmond S, Ikhlas K, Mahmoud E, Samir R. Antidepressant-like effect of delta9-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from *Cannabis sativa* L. *Pharmacol Biochem Behav*, 2010; 95: 434-442.
15. Erridge S, Salazar O, Kawka M, Holvey C, Coomber R, Usmani A, Sajad M, Beri S, Hoare J, Khan S, Weatherall MW, Platt M, Rucker JJ, Sodergren MH. An initial analysis of the UK Medical Cannabis Registry: Outcomes analysis of first 129 patients. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2021; 41: 362-370.
16. Florensa-Zanuy E, Garro-Martínez E, Adell A, Castro E, Díaz A, Pazos A, Mac-Dowell KS, Martín-Hernández D, Pilar-Cuéllar F. Cannabidiol antidepressant-like effect in the lipopolysaccharide model in mice: Modulation of inflammatory pathways. *Biochem Pharmacol*, 2021; 185: 114433.
17. Gáll Z, Farkas S, Albert Á, Ferencz E, Vancea S, Urkon M, Kolcsár M. Effects of chronic cannabidiol treatment in the rat chronic unpredictable mild stress model of depression. *Biomolecules*, 2020; 10: 801.
18. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. Cannabidiol: A potential new alternative for the treatment of anxiety, depression, and psychotic disorders. *Biomolecules*, 2020; 10: 1575.
19. Hen-Shoval D, Amar S, Shbiro L, Smoum R, Haj CG, Mechoulam R, Zalsman G, Weller A, Shoval G. Acute oral cannabidiolic acid methyl ester reduces depression-like behavior in two genetic animal models of depression. *Behav Brain Res*, 2018; 351: 1-3.
20. Henson JD, Vitetta L, Hall S. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol medicines for chronic pain and mental health conditions. *Inflammopharmacol*, 2022; 30: 1167-1178.
21. Hernández-Hernández E, García-Fuster MJ. Dose-dependent antidepressant-like effects of cannabidiol in aged rats. *Front Pharmacol*, 2022; 13: 891842.
22. Hou M, Wang S, Yu D, Lu X, Zhao X, Chen Z, Yan C. Cannabidiol prevents depressive-like behaviors through the modulation of neural stem cell differentiation. *Front Med*, 2022; 16: 227-239.
23. Johnston JN, Kadriu B, Allen J, Gilbert JR, Henter ID, Zarate CA Jr. Ketamine and serotonergic psychedelics: An update on the mechanisms and biosignatures underlying rapid-acting antidepressant treatment. *Neuropharmacology*, 2023; 226: 109422.
24. Kudahl B, Berg ME, Posselt CM, Nordentoft M, Hjorthøj C. Medical cannabis and cannabis-based medicine show both potential efficacy and potential harms: Cross-sectional comparison with controls on self-rated and interviewer-rated outcomes within the Danish pilot program on medical cannabis. *Complement Ther Clin Pract*, 2021; 45: 101476.
25. Laczkovics C, Kothgassner OD, Felnhöfer A, Klier CM. Cannabidiol treatment in an adolescent with multiple substance abuse, social anxiety and depression. *Neuropsychiatr*, 2021; 35: 31-34.
26. Ledesma-Corvi S, Hernández-Hernández E, García-Fuster MJ. Exploring pharmacological options for adolescent depression: a preclinical evaluation with a sex perspective. *Transl Psychiatry*, 2022; 12: 220.
27. Linge R, Jiménez-Sánchez L, Campa L, Pilar-Cuéllar F, Vidal R, Pazos A, Adell A, Díaz A. Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT1A receptors. *Neuropharmacology*, 2016; 103: 16-26.
28. Ma H, Li C, Wang J, Zhang X, Li M, Zhang R, Huang Z, Zhang Y. Amygdala-hippocampal innervation modulates stress-induced depressive-like behaviors through AMPA receptors. *Proc Natl Acad Sci*, 2021; 118.
29. Malvestio RB, Medeiros P, Negrini-Ferrari SE, Oliveira-Silva M, Medeiros AC, Padovan CM, Luongo L, Maione S, Coimbra NC, de Freitas RL. Cannabidiol in the prefrontal cortex modulates the comorbid condition between the chronic neuropathic pain and depression-like behaviour in rats: The role of medial prefrontal cortex 5-HT1A and CB1 receptors. *Brain Res Bull*, 2021; 174: 323-338.
30. Mangoo S, Erridge S, Holvey C, Coomber R, Barros DAR, Bhoskar U, Mwimba G, Praveen K, Symeon C, Sachdeva-Mohan S, Rucker JJ, Sodergren MH. Assessment of clinical outcomes of medicinal cannabis therapy for depression: analysis from the UK Medical Cannabis Registry. *Expert Rev Neurother*, 2022; 22: 995-1008.
31. Martín-Sánchez A, González-Pardo H, Alegre-Zurano L, Castro-Zavala A, López-Taboada I, Valverde O, Conejo NM. Early-life stress induces emotional and molecular alterations in female mice that are partially reversed by cannabidiol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2022; 115: 110508.
32. Marwaha S, Palmer E, Suppes T, Cons E, Young AH, Upthegrove R. Novel and emerging treatments for major depression. *Lancet*, 2023; 401: 141-153.

33. Melas PA, Scherma M, Fratta W, Cifani C, Fadda P. Cannabidiol as a potential treatment for anxiety and mood disorders: Molecular targets and epigenetic insights from preclinical research. *Int J Mol Sci*, 2021; 22: 1863.
34. Moltke J, Hindocha C. Reasons for cannabidiol use: a cross-sectional study of CBD users, focusing on self-perceived stress, anxiety, and sleep problems. *J Cannabis Res*, 2021; 3:5.
35. Rahimian R, Perlman K, Canonne C, Mechawar N. Targeting microglia-oligodendrocyte crosstalk in neurodegenerative and psychiatric disorders. *Drug Discov Today*, 2022; 27: 2562-2573.
36. Réus GZ, Stringari RB, Ribeiro KF, Luft T, Abelaira HM, Fries GR, Aguiar BW, Kapczinski F, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA, Quevedo J. Administration of cannabidiol and imipramine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases brain-derived neurotrophic factor levels in the rat amygdala. *Acta Neuropsychiatr*, 2011; 23: 241-248.
37. Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. *Rang y Dale Farmacología*. (ed.): Elsevier, 9e. 2020.
38. Sales AJ, Crestani CC, Guimarães FS, Joca SRL. Antidepressant-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr*, 2018; 86: 255-261.
39. Sales AJ, Fogaça MV, Sartim AG, Pereira VS, Wegener G, Guimarães FS, Joca SRL. Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-like effects through increased BDNF signaling and synaptogenesis in the prefrontal cortex. *Mol Neurobiol*, 2019; 56: 1070-1081.
40. Sales AJ, Guimarães FS, Joca SRL. CBD modulates DNA methylation in the prefrontal cortex and hippocampus of mice exposed to forced swim. *Behav Brain Res*, 2020; 388: 112627.
41. Sartim AG, Guimarães FS, Joca SRL. Antidepressant-like effect of cannabidiol injection into the ventral medial prefrontal cortex: Possible involvement of 5-HT1A and CB1 receptors. *Behav Brain Res*, 2016; 303: 218-227.
42. Sartim AG, Sales AJ, Guimarães F, Joca SRL. Hippocampal mammalian target of rapamycin is implicated in stress-coping behavior induced by cannabidiol in the forced swim test. *J Psychopharmacol*, 2018; 32: 922-931.
43. Sartim AG, Marques J, Silveira KM, Gobira PH, Guimarães FS, Wegener G, Joca SR. Co-administration of cannabidiol and ketamine induces antidepressant-like effects devoid of hyperlocomotor side-effects. *Neuropharmacology*, 2021; 195: 108679.
44. Schiavon AP, Bonato JM, Milani H, Guimarães FS, Weffort de Oliveira RM. Influence of single and repeated cannabidiol administration on emotional behavior and markers of cell proliferation and neurogenesis in non-stressed mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016; 64: 27-34.
45. Shbiro L, Hen-Shoval D, Hazut N, Rapps K, Dar S, Zalsman G, Mechoulam R, Weller A, Shoval G. Effects of cannabidiol in males and females in two different rat models of depression. *Physiol Behav*, 2019; 201: 59-63.
46. Shoval G, Shbiro L, Hershkovitz L, Hazut N, Zalsman G, Mechoulam R, Weller A. Prohedonic Effect of cannabidiol in a rat model of depression. *Neuropsychobiology*, 2016; 73: 123-129.
47. Silote GP, Sartim A, Sales A, Eskelund, Guimarães FS, Wegener G, Joca S. Emerging evidence for the antidepressant effect of cannabidiol and the underlying molecular mechanisms. *J Chem Neuroanat*, 2019; 98: 104-116.
48. Silote GP, Gatto MC, Eskelund A, Guimarães FS, Wegener G, Joca SRL. Strain-, sex-, and time-dependent antidepressant-like effects of cannabidiol. *Pharmaceuticals*, 2021; 14: 1269.
49. Stella, N. THC and CBD: Similarities and differences between siblings. *Neuron*, 2023; 111: 302-327.
50. Tito PAL, Bernardino TCS, Bellozi PMQ, da Silva MCM, de Miranda AS, Vieira ELM, Moreira FA, Palotás A, de Oliveira ACP, Reis HJ. Cannabidiol prevents lipopolysaccharide-induced sickness behavior and alters cytokine and neurotrophic factor levels in the brain. *Pharmacol Rep*, 2021; 73: 1680-1693.
51. Vargas MV, Dunlap LE, Dong C, et al. Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT2A receptors. *Science*, 2023; 379: 700-706.
52. Vickery AW, Roth S, Ernenwein T, Kennedy J, Washer P. A large Australian longitudinal cohort registry demonstrates sustained safety and efficacy of oral medicinal cannabis for at least two years. *PLoS One*, 2022; 17: e0272241.
53. Wieckiewicz G, Stokłosa I, Stokłosa M, Gorczyca P, Pudło R. Cannabidiol (CBD) in the self-treatment of depression-exploratory study and a new phenomenon of concern for psychiatrists. *Front Psychiatry*, 2022; 13: 837946.
54. Xu C, Chang T, Du Y, Yu C, Tan X, Li X. Pharmacokinetics of oral and intravenous cannabidiol and its antidepressant-like effects in chronic mild stress mouse model. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2019; 70: 103202.
55. Yau GTY, Tai W, Arnold JC, Chan H-K., Philip, Kwok PCL. Cannabidiol for the treatment of brain disorders: Therapeutic potential and routes of administration. *Pharm Res*, 2023.
56. Zanelati TV, Biojone C, Moreira FA, Guimarães FS, Joca SRL. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT1A receptors. *Br J Pharmacol*, 2010; 159: 122-128.
57. Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry*, 2018; 23: 801-811.

Implicaciones del remifentanilo en la analgesia y anestesia obstétrica.

Implications of remifentanil in obstetric analgesia and anaesthesia.

Fernando Gilsanz Rodríguez y Emilia Guasch Arévalo.

Catedrático Emérito Anestesia-Reanimación. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

Jefe de Sección. Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario La Paz/ Carlos III/ Cantoblanco. Madrid.

Resumen:

El remifentanilo es un opioide sintético con una estructura anilidopiperidina con un fragmento metil éster. Esta estructura éster es susceptible a la hidrólisis por esterasas no específicas. Es un potente agonista del receptor MOP. Su potencia analgésica es similar a la del fentanilo. No provoca ni induce liberación de histamina. Tiene un inicio de acción de 1 minuto y un tiempo de recuperación rápido (3-10 min). La eliminación es independiente de la función hepática y renal. Se metaboliza por vía extrahepática mediante esterasas plasmáticas y hepáticas no específicas a un metabolito inactivo del ácido carboxílico, el GI90291, que se elimina por el riñón en un 90%. Este metabolito también es un agonista del receptor μ , pero con una potencia 1/4600 comparada con la del remifentanilo, sin efectos clínicos incluso en pacientes con insuficiencia renal. Hoy día, se considera la analgesia neuroaxial como el "gold-standard" en analgesia del trabajo de parto. Sin embargo, no se puede ofrecer esta modalidad analgésica al 100% de las mujeres; bien sea por contraindicación médica o por otras causas. Existen otras modalidades analgésicas, menos eficaces, pero capaces de paliar el dolor. Entre estas opciones, figura la perfusión de remifentanilo intravenoso auto administrado por la paciente (rPCA).

Palabras clave. Remifentanilo. Analgesia para el dolor trabajo de parto. Analgesia controlada por la parturienta.

Summary:

Remifentanil is a synthetic opioid with a chemical structure anilidopiperidine with a methyl ester moiety. This structure has a high clearance that results from rapid esterase metabolism. Remifentanil is a potent receptor MOP agonist, with similar fentanyl potency (100 times more potent than morphine). It does not induce histamine liberation. It has a rapid onset of action (1 minute) and a rapid offset of action following discontinuation (3-10minutes) irrespective of the duration of the intravenous infusion. Its elimination is independent of hepatic or renal function. Remifentanil metabolism is due to ester hydrolysis. GI90291 is an inactive metabolite carboxylic, which has a 90% renal clearance. The metabolite is also a μ receptor agonist, with a potency 1/4600 of remifentanil, without clinical effects in renal failure. The short acting clinical profile of remifentanil can be applicate to relief pain in obstetric patients. The administration of remifentanil as a patient controlled infusion for the control of labour pain is an option in those patients with medical or other contraindications to the gold standard of epidural obstetric analgesia.

Key words: Remifentanil. Labour analgesia. Patient controlled analgesia.

Conflicto de intereses: Los autores no tienen ningún conflicto.

Dirección de correspondencia:

Fernando Gilsanz

Rodríguez

jefemater@gmail.com

El desarrollo de las “soft drugs” en anestesia y del remifentanilo en particular han constituido un avance acorde con las demandas sociales de rapidez, eficacia y eficiencia. Las propiedades y características del remifentanilo intravenoso hacen que este fármaco esté entre los más utilizados en muchos tipos de anestesia, especialmente cuando se requiere rapidez de acción y recuperación. Algunas de estas características, son útiles también para su utilización como analgésico para el dolor del trabajo de parto en mujeres que así lo solicitan, o en las que esté contraindicada la analgesia neuroaxial. Se analizan a continuación las principales ventajas y desventajas en esta indicación, así como sus características farmacocinéticas.

1. Introducción.

El editorial de Egan TD en 2009 introduce el reciente concepto de desarrollo de fármacos “soft drug” en la moderna anestesiología clínica. El concepto “soft drug”, consiste en el diseño de un fármaco específicamente para que tenga una biotransformación en metabólicos inactivos (generalmente por la vía de las carboxil-esterasas) y una rápida eliminación. Aunque los fármacos anestésicos suelen tener índices terapéuticos pequeños, es importante que estos fármacos sean seguros (buena tolerancia), efectivos y eficientes. La eficiencia farmacológica se caracteriza por el análisis: de los tiempos de inducción y educación, tiempos de recuperación de los reflejos de protección de la vía aérea y de la respiración espontánea, necesidad de monitorización postoperatoria, tiempo de estancia en la unidad de recuperación postanestésica, etc. En este concepto, “soft drug”, es básico que exista en la relación estructura química-función una subunidad éster. El metabolismo por hidrólisis enzimática de estos fármacos es fundamental. El hígado es el órgano con mayor actividad de las esterasas. Las carboxilo-esterasas son las enzimas proteicas más importantes en este proceso. Se localizan en el retículo endoplásmico y en el citosol de los tejidos. El metabolito de esta hidrólisis enzimática es un ácido carboxílico con mínima actividad farmacológica. Asimismo es fundamental que el éster no tenga impedimento estérico (ralentización de la velocidad de una reacción química debido a interacciones de volumen estérico), es

El concepto “soft drug”, consiste en el diseño de un fármaco específicamente para que tenga una biotransformación en metabólicos inactivos (generalmente por la vía de las carboxilo-esterasas) y una rápida eliminación.

decir que el fragmento o subunidad éster esté disponible para que actúe la enzima. (Egan TD 2009) (Kilpatrick GT et al 2006).

El remifentanilo, comercializado en 1996, es un ejemplo de este paradigmático desarrollo farmacológico “soft drug”. Otros ejemplos de esta innovación en el arsenal anestésico son: el beta bloqueante esmolol, el calcio antagonista clevidipino, y la benzodiacepina remimazolam. (Birgenheier MN et al 2020). Desarrollos de fármacos infructuosos en esta área de investigación han sido el AZD3043 (propranidida con una subunidad éster) y el CPMN (etomidato ABP-700). Estos fármacos no se han comercializado por observarse movimientos involuntarios con su administración en los ensayos clínicos. El relajante neuromuscular no despolarizante, el rapacuronio, introducido en la década de los noventa del siglo pasado, otro fármaco “soft drug”, se retiró al asociarse su dosificación con episodios de broncoespasmo. (Birgenheier MN et al 2020).

2. Farmacología del remifentanilo.

El remifentanilo es un opioide sintético con una estructura anilidopiperidina con un enlace metil éster. Es muy liposoluble (coeficiente de partición octanol-agua 19,9 a un pH de 7,4). Esta estructura éster es susceptible a la hidrólisis por esterasas no específicas. Sus características farmacocinéticas más destacables son: una fracción no ionizada a un pH 7,4 del 68%, una unión a proteínas del 70% (glicoproteína ácida alfa 1), un pKa de 7.1 (base débil), un volumen de distribución

(estado estacionario) de 0,2 - 0,3 L/kg, un aclaramiento de 30 - 40 ml/kg/min, una vida media $T_{1/2}$ alfa de 0,5 - 1,5 minutos, una vida media de eliminación ($T_{1/2}$ beta) 5 - 8 minutos. El remifentanilo es un potente agonista del receptor μ_1 (MOP). Su potencia analgésica es similar a la del fentanilo (100 veces más potente que la morfina) y 40-70 veces más potente que el alfentanilo. No provoca o induce liberación de histamina. Tiene un inicio de acción (similar al del alfentanilo) de 1 minuto y un tiempo de recuperación rápido (3-10 min), incluso en administraciones intravenosas de larga duración. La eliminación es independiente de la función hepática y renal. Se metaboliza por vía extrahepática mediante esterasas plasmáticas y hepáticas no específicas a un metabolito inactivo del ácido carboxílico, el GI90291, que se elimina por el riñón en un 90%. Este metabolito también es un agonista del receptor μ_1 , pero con una potencia 1/4600 comparada con la del remifentanilo, sin efectos clínicos incluso en pacientes con insuficiencia renal. Este mecanismo no se satura, el aclaramiento del remifentanilo es mucho más elevado que el flujo sanguíneo hepático. El remifentanilo no es un sustrato de la pseudocolinesterasa plasmática (butirilcolinesterasa). Su aclaramiento no se altera por la deficiencia de colinesterasa o con la administración de anticolinesterásicos. La genómica no afecta al remifentanilo. El volumen de distribución pequeño y su elevado aclaramiento nos indican que la recuperación de sus acciones es por el metabolismo y no debida a la redistribución entre compartimentos. La vida media sensible al contexto es muy breve, de cuatro minutos, y es independiente de la duración de la infusión continua del fármaco. La hipotermia reduce el aclaramiento del remifentanilo en un 20%. Sus efectos farmacodinámicos son similares a los de los otros opioides, producen analgesia, depresión respiratoria, miosis, euforia, disminución de la motilidad gastrointestinal, tolerancia, dependencia. No origina alteraciones hemodinámicas graves, en raras ocasiones se observa bradicardia e hipotensión arterial. En el sistema respiratorio disminuye la frecuencia respiratoria, el volumen corriente y la

respuesta del centro respiratorio a la hipercapnia. Se puede observar rigidez torácica con la administración de dosis elevadas. Produce náuseas y vómitos al igual que los demás opioides. No se recomienda su administración por vía subaracnoidea ni epidural, al tener en su formulación glicina, un neurotransmisor inhibitorio que origina debilidad muscular reversible en roedores cuando es administrado por vía espinal. (Egan TD et al 1993) (Egan TD et al 2000) (Fukuda K 2015).

La revisión sistemática de 2007, que analizaba 85 ensayos clínicos aleatorizados en 13057 pacientes anestesiados con remifentanilo y los comparaba con el fentanilo, alfentanilo y sufentanilo, concluía que el remifentanilo no ofrecía ventajas en cirugía de larga duración. (Komatsu R et al 2007). El remifentanilo se administra en la actualidad en las siguientes técnicas anestésicas: anestesia balanceada, anestesia total intravenosa (TIVA) y en la anestesia analgésica. Asimismo, es un opioide útil en la sedo-analgésia en las unidades de cuidados críticos.

La dosis de remifentanilo intravenoso, como coadyuvante en la inducción anestésica, es de 0,5 - 1 mcg/kg administrado durante treinta segundos. La dosis de mantenimiento en la anestesia balanceada es 0,1 - 1 mcg/kg/min. El remifentanilo disminuye la respuesta autonómica, hemodinámica y somática del estímulo nociceptivo. En intervenciones de cirugía ambulatoria con anestesia local, la administración de 0,05 - 0,1 mcg/kg/min de remifentanilo junto con 2 mg de midazolam consiguen una sedación y una analgesia satisfactorias. En neuroanestesia para craneotomías, unas dosis de remifentanilo en bolo de 1 mcg/kg e infusión de 0,5 mcg/kg/min con propofol y óxido nítrico al 66%, permiten una cirugía con estabilidad hemodinámica y una extubación traqueal precoz del enfermo. En las técnicas anestésicas con remifentanilo en cirugía abdominal es importante prevenir el dolor postoperatorio con antelación administrando fentanilo o morfina precozmente. Se puede

*Sus características farmacocinéticas más destacables son: una fracción no ionizada a un pH 7,4 del 68%, una unión a proteínas del 70%(glicoproteína ácida **alfa** 1), un pKa de 7.1 (base débil), un volumen de distribución (estado estacionario) de 0,2 - 0,3 L/kg, un aclaramiento de 30 - 40 ml/kg/min, una vida media $T_{1/2}$ **alfa** de 0,5 - 1,5 minutos, una vida media de eliminación ($T_{1/2}$ **beta**) 5 - 8 minutos.*

observar hiperalgesia postoperatoria con el remifentanilo. La ketamina 0,15 mg/kg seguida de una infusión de 2 mcg/Kg/min disminuye la dosis de necesaria de remifentanilo intraoperatorio, así como la dosis de morfina postoperatoria en la cirugía abdominal. (Santonocito C et al 2018). En la cirugía del estrabismo en la población pediátrica, la combinación de sevoflurano al 2,5% junto con remifentanilo 1 mcg/kg en bolo, seguido de una infusión de 0,1 – 0,2 mcg/kg/min se consigue una menor incidencia de vómitos postoperatorios pero la puntuación en las escalas de dolor postcirugía son mayores en comparación con una técnica con fentanilo 2 mcg/kg inicialmente seguida de 1 mcg/kg cada 45 minutos. (Fukuda K 2015).

Las dosis de remifentanilo en la anestesia total intravenosa (TIVA) son: inicio 1 – 2 mcg/kg seguidas de 0,1 – 1 mcg/kg/min de mantenimiento con bolos adicionales de 0,1 -1 mcg/kg.

En cirugía coronaria la administración de dosis elevadas de remifentanilo 2 mcg/kg/min con infusiones de propofol (target-control infusions-TCI con una concentración plasmática de 2 mcg/ml) disminuyeron el volumen / latido, la frecuencia cardíaca, la presión arterial media, el flujo del miocardio y el aporte de oxígeno miocárdico. (Fukuda K2015).

La revisión sistemática y meta-análisis de Yang S et al, que incluye quince ensayos clínicos en 1233 enfermos médicos y quirúrgicos sometidos a ventilación mecánica en unidades de vigilancia intensiva evidenció que con la infusión de remifentanilo, en comparación con otros opioides, disminuye la duración de la ventilación mecánica, el tiempo que se tarda en desconectar al paciente (destete), así como la duración de la estancia en la unidad. No se observaron diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria, en la aparición de efectos colaterales ni en la mortalidad. No se detectaron situaciones clínicas de hiperalgesia, siendo ésta una complicación bien descrita en el postoperatorio con el

remifentanilo. (Yang S et al 2021).

El objetivo de esta revisión es contextualizar el uso clínico del remifentanilo en la anestesia y anestesia obstétrica.

3. Remifentanilo en el contexto de la analgesia en obstetricia.

En los últimos años, la demanda de analgesia para el dolor de trabajo de parto, ha crecido exponencialmente, dado que la calidad de vida y el poder afrontar un parto sin dolor son exigencias sociales de hoy en día (Guasch E et al. 2021). En España, la analgésica más utilizada, es la neuroaxial, bien sea según la técnica inicial elegida epidural, intradural o combinada. Esto se debe a que estas técnicas son las que mejor balance de eficacia/seguridad ofrecen. Actualmente, se considera la analgesia neuroaxial como el “gold-standard” en analgesia del trabajo de parto. (Karol D et al 2021) Sin embargo, no se puede ofrecer esta modalidad analgésica al 100% de las mujeres; bien sea por contraindicación médica (trastornos de la coagulación, instrumentación quirúrgica de la columna vertebral, enfermedades neurológicas etc.), o por otras causas. Existen otras modalidades analgésicas, menos eficaces, pero capaces de paliar el dolor. Así, las primeras publicaciones de la utilización del remifentanilo en la anestesia general para cesáreas fueron casos clínicos, en las que estaba contraindicada la anestesia regional, parturientas con: patología de la válvula mitral (Scott S et al.1998), coartación aórtica (Manullang TR et al.2000); pre-eclampsia grave (Johannsen EK et al.1999); neurinoma acústico en el ángulo ponto-cerebeloso (Bedard JM et al.1999). Estos autores señalaron la estabilidad hemodinámica de la gestante y que no era preciso la administración de naloxona en el neonato.

Entre estas opciones analgésicas, figura la perfusión de remifentanilo intravenoso autoadministrado por la paciente (rPCA Patient controlled analgesia). El uso de remifentanilo en PCA (rPCA) para paliar este dolor, se ha descrito desde el año

2000 (Ohashi Y, et al. 2016). Como ya se ha mencionado anteriormente, el remifentanilo es un agonista de los receptores μ_1 , con una latencia de 30-60 segundos y un pico de efecto a los 2,5 minutos (Frauenfelder S, et al. 2015). Se metaboliza rápidamente a través de esterasas plasmáticas inespecíficas y su vida media sensible al contexto es muy breve (Lee M, et al. 2017), (Blajic I, et al. 2021) (Krishnan K, et al. 2005). Carece de efecto acumulativo cuando se usa en infusión y la duración de la perfusión puede prolongarse durante horas (Chen W, et al. 2021).

Estas características colocan al remifentanilo como una alternativa atractiva para la parturienta, quien sufre dolor intermitente agudo y repetitivo durante el periodo de dilatación, debido a las contracciones uterinas. Sin embargo, precisamente porque el dolor de las contracciones uterinas es intermitente y se controla con cierto retraso con la rPCA, unos 10-20 segundos, su eficacia se puede ver cuestionada (Jia Z et al. 2020).

En términos de repercusión fetal (puntuación Apgar <7 a los 5 minutos de vida), existe un meta-análisis, (Lei X et al. 2022) donde se incluyen 10 ensayos clínicos aleatorizados, de cuyos resultados se deduce que no hay diferencias entre técnicas analgésicas cuando se compara la rPCA con la analgesia epidural. Tampoco se vieron diferencias en la satisfacción de las pacientes con la técnica. La rPCA da la impresión que se relaciona con una menor incidencia de fiebre intraparto, comparada con la analgesia epidural, mientras que la incidencia de depresión respiratoria materna resulta significativamente más elevada con la rPCA. La analgesia con rPCA es de rápida instauración, y no parece que afecte ni a la duración de las distintas fases del parto, ni a la incidencia de cesárea (Lu G et al. 2020) (Zangh P et al 2021) (Weibel S et al. 2017) (Yu EH et al. 2016) (Aoki Y et al. 2021). No se dispone de datos sobre una mayor o menor incidencia de complicaciones como la atonía uterina o la hemorragia postparto.

El remifentanilo atraviesa de forma rápida y fácil la barrera placentaria, si bien su efecto sobre la respiración neonatal, es poco significativo, debido a su rápido metabolismo. Kan RE et al han investigado la transferencia placentaria del remifentanilo y sus efectos maternos y fetales. La relación entre la concentración de remifentanilo en la vena uterina con la arteria materna es de 0,88 y nos indica un paso placentario del fármaco rápido y extenso. Una relación de remifentanilo entre la arteria uterina y la vena uterina de 0,29 nos señala el precoz metabolismo y redistribución fetal del mismo. Esta investigación se realizó en cesáreas con una administración de remifentanilo de 0,1 mcg/kg/min y anestesia epidural. No se observaron efectos indeseables en los neonatos. (Kan RE et al 1998).

4. Ventajas, retos e inconvenientes del remifentanilo en analgesia para el dolor del trabajo de parto. Recomendaciones.

Analizamos seguidamente los aspectos más relevantes del uso de remifentanilo en analgesia de trabajo de parto: eficacia, seguridad y medios.

Eficacia: En primer lugar, comparando la rPCA, la meperidina y la analgesia epidural. El estudio RESPITE (Wilson MJA et al. 2018) compara rPCA frente a la meperidina intramuscular. Muchas mujeres (>60%), rechazaron participar en el estudio, lo cual refleja la dificultad en reclutar pacientes. Esto probablemente significara una clara preferencia por la analgesia neuroaxial, a pesar de no expresar claramente las diferencias en eficacia.

Existe una base de datos en continua actualización, donde se registran los casos de analgesia con rPCA, y sus efectos secundarios (<https://www.remipca.org/php/en/index.php>). (Melber A et al. 2019). Están incluidos en dicha base, datos de parturientas de 31 países europeos documentando eficacia y efectos secundarios graves con rPCA. Durante 5 años, 2010-2015, se registraron 5740 casos, y de ellos, 25% de mujeres tuvieron

Estas características colocan al remifentanilo como una alternativa atractiva para la parturienta, quien sufre dolor intermitente agudo y repetitivo durante el periodo de dilatación, debido a las contracciones uterinas. Sin embargo, precisamente porque el dolor de las contracciones uterinas es intermitente y se controla con cierto retraso con la rPCA, unos 10-20 segundos, su eficacia se puede ver cuestionada.

episodios de hipoxemia (definida como saturación de oxígeno con oximetría de pulso < 94%), precisando reanimación neonatal un 0,3%. No se registraron complicaciones graves, cuando los centros referían un número de casos con rPCA mayor de 10 /año.

En Irlanda del Norte, la rPCA fue el método analgésico más utilizado entre 2005 y 2014, (8170/25617 mujeres analizadas). La incidencia de parto instrumental o de cesárea en esta serie, fue similar a la observada en pacientes con analgesia epidural, sin diferencias en resultados neonatales. La presencia constante de una matrona permitió diagnosticar precozmente la aparición de depresión respiratoria materna. (Murray H et al. 2019).

Seguridad: Los efectos secundarios que se han descrito son: hipoxemia (Stocki D et al. 2014.) (Tveit TO et al. 2013), parada cardiaca y respiratoria (Logtenberg SL et al 2018) (Aaronson J et al. 2017), prurito, nausea y vómitos (Stocki D et al. 2014.). Los datos más fidedignos provienen de los registros más extensos (<https://www.remipca.org/php/en/index.php>.) (Melber A et al. 2019). Nos gustaría incidir en el hecho de que, en términos de seguridad, la monitorización continua, no sustituye en absoluto a la vigilancia, y que el uso de la capnografía no excluye totalmente la posibilidad de depresión respiratoria materna. Según Logtenberg et al., a la luz de los resultados publicados en Países Bajos, la monitorización y vigilancia maternas son importantes ambas a la hora de evitar complicaciones, algo corroborado por Tveit et al en un estudio prospectivo. (Tveit TO et al. 2013) (Logtenberg et al., 2018).

Medios materiales y humanos: El acceso a analgesia, cuando así lo requiere la propia parturienta, debe considerarse un derecho humano. Por otra parte, antes poder realizar una técnica analgésica, cualquiera que sea ésta, deben valorarse cuidadosamente ventajas, inconvenientes y posibles complicaciones de dicha técnica. Es recomendable, además, valorar el hospital en términos de infraestructura,

dotación de personal y su adecuada formación para poder hacer frente a potenciales complicaciones.

En cuanto a las ratios de personal acompañante, la recomendación de matrona-paciente 1:1 es la más recomendada, aunque puede no resultar fácil de conseguir en nuestros centros a día de hoy (Ronel I et al. 2019). A la dificultad descrita, se le añade la de la variabilidad temporal en el número de partos y la posibilidad de actuación simultánea de casos. La monitorización respiratoria y la capnografía, son elementos de gran ayuda, aunque no sustituyen la necesidad de presencia de personal sanitario capacitado con la parturienta. Estas limitaciones prácticas, hacen difícil la adopción generalizada de rPCA en cualquier unidad.

Según las recomendaciones del Real Colegio de Anestesiólogos Británicos, (<https://www.rcoa.ac.uk/gpas/chapter-9#rec-14706>), las unidades que tengan en su cartera de servicios rPCA, deberían contar con claros y definidos protocolos locales, que garanticen la seguridad de las mujeres y que las matronas al cargo de estas mujeres estén familiarizadas con el uso de rPCA y además hayan recibido entrenamiento al respecto. La dotación de personal de la unidad debe permitir la supervisión continua y directa mientras la rPCA esté en uso.

Existen algunos protocolos que especifican incluso que la matrona no debe abandonar la sala de dilatación mientras la rPCA esté conectada ([https://www.oaa-anaes.ac.uk/assets/managed/cms/files/Clinical%20Guidelines/Remifentanil Dudley 2013.pdf](https://www.oaa-anaes.ac.uk/assets/managed/cms/files/Clinical%20Guidelines/Remifentanil%20Dudley%202013.pdf)) (<https://mft.nhs.uk/app/uploads/sites/4/2018/04/Remifentanil-PCA-for-Women-in-Labour-October-2017.pdf>).

La rPCA como método analgésico, se ve dificultada por la necesidad de monitorización y vigilancia respiratoria (Buehner U et al. 2011) (Wilson MJA. 2018). La recomendación actual es: monitorización materna de pulsioximetría continua, y medidas para el diagnóstico precoz y la

Nos gustaría incidir en el hecho de que, en términos de seguridad, la monitorización continua, no sustituye en absoluto a la vigilancia, y que el uso de la capnografía no excluye totalmente la posibilidad de depresión respiratoria materna.

prevención de la depresión respiratoria. Es obligado disponer de las medidas y medios de reanimación cardiopulmonar para su aplicación inmediata, tanto materna como neonatal. Es lógico que esto mejoraría el pronóstico en caso de complicaciones graves.

La Sociedad Española de Anestesia y Reanimación (SEDAR), en sus más recientes recomendaciones, incluye las siguientes aseveraciones respecto a esta técnica rPCA (Pérez-Pardo O et al. 2021) (Schyns-van-den-Berg. 2021) (Hernández-González L et al. 2021) :

-“El remifentanilo es una alternativa analgésica moderadamente efectiva, aunque asociada a ciertos riesgos. Se debe utilizar bajo estrictos protocolos de seguridad”. (Tabla 1).

-“Una vigilancia continua por un profesional en modo “de uno a uno” es indispensable si se usa una PCA de remifentanilo, dado que una depresión respiratoria puede ocurrir en cualquier momento, incluso tiempo después de la iniciación de la analgesia por opioides. La frecuencia respiratoria, la sedación materna y el nivel de dolor deberían estar valorados a intervalos regulares, y la frecuencia cardíaca fetal debería estar monitorizada en continuo”.

- “Durante su empleo, se recomienda monitorizar la SaO2 (saturación arterial de oxígeno), la frecuencia respiratoria, el nivel de sedación, suplementar con oxígeno y dar cuidados continuos por parte de una matrona (one-to-one)”.

El sistema sanitario debe ser lo suficientemente flexible para ofrecer esta y otras alternativas analgésicas a las pacientes que lo demanden o precisen con seguridad y eficacia.

5. El papel del remifentanilo en la cesárea.

La cesárea bajo anestesia general se realiza habitualmente en situaciones de urgencia extrema, cuando el bloqueo neuroaxial es inadecuado o cuando existe contraindicación a la anestesia regional.

La inducción anestésica y la incisión quirúrgica inicial, puede causar un gran incremento del tono simpático, lo cual puede tener como consecuencia un aumento de riesgo de hemorragia intracraneal, especialmente si se asocian comorbilidades como la preeclampsia.

Los opioides producen simpaticolisis y por ello se ha propuesto su uso en la cesárea bajo anestesia general, si bien existe preocupación por los efectos que estos

El sistema sanitario debe ser lo suficientemente flexible para ofrecer esta y otras alternativas analgésicas a las pacientes que lo demanden o precisen con seguridad y eficacia.

TABLA 1 : RECOMENDACIONES PARA EL USO DE REMIFENTANILO	
REQUISITOS	Consentimiento informado No opioides en las 4 horas previas Vía endovenosa exclusiva para uso de remifentanilo
PROTOCOLO	Bolos: 30 - 40 mcg Intervalo de cierre: 2 min
MONITORIZACIÓN	Supervisión por la matrona (1:1) Pulsioximetría continua Escala de sedación Escala de dolor (EVA)

TABLA 1. Extraído de Protocolos asistenciales de la Sección de Anestesia Obstétrica de la SEDAR - 3ª Edición, Cap. 8 .

opioides pudieran producir en el neonato, debido al gran paso transplacentario de los mismos. Sin embargo, el remifentanilo parece una opción más segura en estas circunstancias.

La simpaticolisis incluye la liberación de noradrenalina, la cual no se ve afectada por la presencia de opioides y de adrenalina, cuya liberación por parte de la médula adrenal, sí se ve modulada por la administración de opioides sistémicos (Esler M et al. 1990) (Halter JB et al. 1977), si bien existen mecanismos alternativos de estabilización cardiovascular. El remifentanilo y otros opioides, consiguen una reducción de la respuesta a la laringoscopia y a la incisión quirúrgica, siendo este efecto reductor de frecuencia cardíaca y presión arterial, más notorio en pacientes con preeclampsia (Ashton WB et al. 1991) (Yoo KY et al. 2009). Si bien no hay ensayos amplios que evalúen la seguridad de su administración desde el punto de vista neonatal, los datos disponibles actualmente sugieren que las puntuaciones Apgar no se ven afectadas. (White LD et al 2019).

El remifentanilo es un fármaco útil tanto para analgesia intravenosa en modalidad de PCA, como en la administración en el seno de una anestesia general para cesárea, especialmente en pacientes con preeclampsia. La vigilancia y monitorización estrecha y por parte de personal capacitado y entrenado, aporta la seguridad necesaria para su administración en el contexto obstétrico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aaronson J, Abramovitz S, Smiley R, Tangel V, Landau R. A survey of intravenous remifentanil use for labor analgesia at academic medical centers in the United States. *Anesthesia & Analgesia*. 2017;124(4):1208–10.
2. Aoki Y, Iwata H, Akinaga C, Shiko Y, Kawasaki Y, Kobayashi K et al: Intraoperative Remifentanil Dosage in Surgery for Adolescent Idiopathic Scoliosis Does Not Increase Postoperative Opioid Consumption When Combined With Epidural Analgesia: A Retrospective Cohort Study. *Cureus* 2021, 13(8): e17361. <https://doi.org/10.7759/cureus.17361> PMID: 34567901.
3. Ashton W.B., James M.F., Janicki P., Uys P.C.: Attenuation of the pressor response to tracheal intubation by magnesium sulphate with and without alfentanil in hypertensive proteinuric patients undergoing caesarean section. *Br J Anaesth* 1991; 67: pp. 741-747.
4. Bedard JM, Richardson MG, Wissler RN. General anesthesia with remifentanil for cesarean section in a parturient with an acoustic neuroma. *Can J Anaesth*. 1999;46:576-580.
5. Birgenheier MN, Stuart AR, Egan TD. Soft drugs in anesthesia: remifentanil as a prototype to modern anesthetic drug development. *Curr Opin Anaesthesiol* 2020;33:499-505.
6. Blajic I, Zagar T, Semrl N, Umek N, Lucovnik M, Stopar Pintaric T: Analgesic efficacy of remifentanil patient-controlled analgesia versus combined spinal-epidural technique in multiparous women during labour. *Ginekol Pol* 2021, 92(11):797–803. <https://doi.org/10.5603/GP.a2021.0053> PMID: 33914329.
7. Buehner U, Broadbent JR, Chesterfield B: Remifentanil patient-controlled analgesia for labour: a complete audit cycle. *Anaesth Intensive Care* 2011;39(4):666–670. <https://doi.org/10.1177/0310057X1103900421> PMID: 21823387
8. Chen W, Jiang F, Chen X, Feng Y, Miao J, Chen S et al: Photoplethysmography-derived approximate entropy and sample entropy as measures of analgesia depth during propofol-remifentanil anesthesia. *J Clin Monit Comput* 2021;35(2):297–305. <https://doi.org/10.1007/s10877-020-00470-6> PMID: 32026257
9. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL. The pharmacokinetics of the new short acting opioid remifentanil (Gl87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993;79:881-892.
10. Egan TD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil: an update in the year 2000. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2000;13:449-455.
11. Egan TD. Is anesthesiology going soft?. *Trends in fragile pharmacology. Anesthesiology* 2009; 111:229-230.
12. Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiol Rev* 1990;70:963–85.
13. Frauenfelder S, van Rijn R, Radder CM, de Vries MC, Dijkman LM, Godfried MB: Patient satisfaction between remifentanil patient-controlled analgesia and epidural analgesia for labor pain. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94(9):1014–1021. <https://doi.org/10.1111/aogs.12694> PMID: 26073456.
14. Fukuda K. Opioid analgesics. En *Miller's Anesthesia* Edited Ronald D. Miller. Eighth Edition. Elsevier Saunders. Philadelphia 2015, pp 864-914.

15. Guasch E, Brogly N, Gilsanz F: COVID in obstetrics: labor analgesia and cesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol* 2021;34(1):62–68. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000949> PMID: 33315638.
16. Halter JB, Pflug AE, Porte Jr D. Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:936–44.
17. Hernández-González L, Sánchez-Nuez R. Alternativas farmacológicas y no farmacológicas a la epidural. Parto fisiológico. En: Brogly N, Manrique S, Guasch E, editors. *Protocolos Asistenciales de la Sección de Anestesia Obstétrica de la SEDAR - 3º Edición*. Madrid 2021. Cap.10 pp. 147-58; ISBN: 978-84-09-29932-4
18. <https://mft.nhs.uk/app/uploads/sites/4/2018/04/Remifentanil-PCA-for-Women-in-Labour-October-2017.pdf> (Consultado el 6/01/2022)
19. <https://www.remipca.org/php/en/index.php>. (Consultado el 6/01/2022)
20. <https://www.rcoa.ac.uk/gpas/chapter-9#rec-14706> (Consultado el 6/01/2022)
21. Jia Z, Li Y, Jia H, Ren J, Xie N: Curative effect of remifentanil on labor analgesia in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33(11):1913–1918. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1533946> PMID: 30849250.
22. Johannsen EK, Munro AJ. Remifentanil in emergency caesarean section in pre-eclampsia complicated by thrombocytopenia and abnormal liver function. *Anaesth Intensive Care*. 1999;27:527-529.
23. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP. Intravenous remifentanil: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* 1998; 88:1467-1474.
24. Karol D, Weiniger CF: Update on Non-neuraxial Labor Analgesia. *Curr Anesthesiol Rep* 2021; 11(3):348–354. <https://doi.org/10.1007/s40140-021-00463-4> PMID: 34421391.
25. Kilpatrick GJ, Tilbrook GS. Drug development in anaesthesia: industrial perspective. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19:385-389.
26. Komatsu R, Turan AM, Orhan-Sungur M, McGuire J Radke OC, Apfel CC. Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia*.2007;62:1266-1280.
27. Krishnan K, Elliot SC, Berridge JC, Mallick A: Remifentanil patient-controlled analgesia following cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(6):876–879. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2005.00729.x> PMID: 15954975.
28. Lee M, Zhu F, Moodie J, Zhang Z, Cheng D, Martin J: Remifentanil as an alternative to epidural analgesia for vaginal delivery: A meta-analysis of randomized trials. *J Clin Anesth* 2017;39:57–63. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.03.026> PMID: 28494909.
29. Lei X, Yu Y, Li M, Fang P, Gan S, Yao Y, Zhou Y, Kang X. The efficacy and safety of remifentanil patient-controlled versus epidural analgesia in labor: A meta-analysis and systematic review. *PLoS one* 2022; 17(12): e0275716. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275716>.
30. Logtenberg SL, Verhoeven CJ, Rengerink KO, Sluijs AM, Freeman LM, Schellevis FG, Moll BW. Pharmacological pain relief and fear of childbirth in low risk women; secondary analysis of the RAVEL study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1): 347. doi 10.1186/s12884-018-1986-8
31. Lu G, Yao W, Chen X, Zhang S, Zhou M: Remifentanil patient-controlled versus epidural analgesia on intrapartum maternal fever: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020;20(1):151. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-2800-y> PMID: 32164593.
32. Manullang TR, Chun K, Egan TD. The use of remifentanil in general anaesthesia for caesarean section in a parturient with recurrent aortic coarctation. *Can J Anaesth*. 2000;47:454-459.
33. Melber AA, Jelting Y, Huber M, Keller D, Dullenkopf A, Girard T, et al. Remifentanil patient-controlled analgesia in labour: six-year audit of outcome data of the RemiPCA SAFE Network (2010–2015). *Int J Obstet Anesth*. 2019;39:12–21. Murray H, Hodgkinson P, Hughes D. Remifentanil patient controlled intravenous analgesia during labour: a retrospective observational study of 10 years' experience. *Int J Obstet Anesth*. 2019;39:29–34.
34. Ohashi Y, Baghizada L, Sumikura H, Balki M: Remifentanil for labor analgesia: a comprehensive review. *J Anesth* 2016;30(6):1020–1030. <https://doi.org/10.1007/s00540-016-2233-y> PMID: 27619509.
35. Pérez-Pardo O, Suárez-Castaños C. Recomendaciones actuales en analgesia para el trabajo de parto. En: Brogly N, Manrique S, Guasch E, editors. *Protocolos Asistenciales de la Sección de Anestesia Obstétrica de la SEDAR - 3º Edición*. Madrid 2021. Cap.8 pp.101-117; ISBN: 978-84-09-29932-4
36. Ronel I, Weiniger CF. Non-regional analgesia for labour: remifentanil in obstetrics. *BJA education*. 2019;19(11):357–61
37. Santonocito C, Noto A, Crimi C, Sanfilippo F. Remifentanil – induced postoperative hyperalgesia: current perspectives on mechanisms and therapeutic strategies. *Local Reg Anesth*. 2018; 11:15-23.
38. Schyns-van-den-Berg A. Recomendaciones anestésicas en los partos de bajo riesgo. En: Brogly N, Manrique S, Guasch E, editors. *Protocolos Asistenciales de la Sección de Anestesia Obstétrica de la SEDAR - 3º Edición*. Madrid 2021. Cap.9 pp. 119-29; ISBN: 978-84-09-29932-4
39. Scott H, Bateman C, Price M. The use of remifentanil in general anaesthesia for caesarean section in a patient with mitral valve disease. *Anaesthesia*. 1998 ;53 :695-697.
40. Stocki D, Matot I, Einav S, Eventov-Friedman S, Ginosar Y, Weiniger CF. A randomized controlled trial of the efficacy and respiratory effects of patient-controlled intravenous remifentanil analgesia and patient-controlled epidural analgesia in laboring women. *Anesth & Analg*. 2014;118(3):589–97.
41. Tveit TO, Halvorsen A, Seiler S, Rosland JH. Efficacy and side effects of intravenous remifentanil patient-controlled analgesia used in a stepwise approach for labour: an observational study. *Int J Obstet Anesth*. 2013;22(1):19–25.
42. Weibel S, Jelting Y, Afshari A, Pace NL, Eberhart LH, Jokinen J et al: Patient-controlled analgesia with remifentanil versus alternative parenteral methods for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011989. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011989.pub2> PMID: 28407220.
43. Wilson MJA, MacArthur C, Hewitt CA, Handley K, Gao F, Beeson L et al: Intravenous remifentanil patient-controlled analgesia versus intramuscular pethidine for pain relief in labour (RESPITE): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10148):662–672. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31613-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31613-1) PMID: 30115484.
44. Yang S, Zhao H, Wang H, Zhang H, An Y. Comparison between remifentanil and other opioids in adult critically patients. A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2021;100:38(e27275).
45. Yoo K.Y., Jeong C.W., Park B.Y., et al.: Effects of remifentanil on cardiovascular and bispectral index responses to endotracheal intubation in severe pre-eclamptic patients undergoing Caesarean delivery under general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2009; 102: pp. 812-819.
46. Yu EH, Tran DH, Lam SW, Irwin MG: Remifentanil tolerance and hyperalgesia: short-term gain, long term pain? *Anaesthesia* 2016; 71(11):1347–1362. <https://doi.org/10.1111/anae.13602> PMID: 27734470.
47. Zhang P, Yu Z, Zhai M, Cui J, Wang J: Effect and Safety of Remifentanil Patient-Controlled Analgesia Compared with Epidural Analgesia in Labor: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gynecol Obstet Invest* 2021; 86(3):231–238. <https://doi.org/10.1159/000515531> PMID: 34192701.
48. White LD, Hodsdon A, An GH, Thang C, Melhuish TM, Vlok R. Induction opioids for caesarean section under general anaesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Obstet Anesth*. 2019;40:4-13.

Los inhibidores de SGLT2 para la prevención y el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

María Dolores Sánchez Niño^{1,2}, Beatriz Fernandez-Fernandez^{2,3}, Alberto Ortiz^{2,3}

¹ Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

² Laboratorio de Nefrología e Hipertensión, FIIS-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid.

³ Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

Enfermedad renal crónica: un grave problema de salud presente y futuro

La enfermedad renal crónica (ERC) es una de las causas globales de muerte de más rápido crecimiento (1,2). Se estima que en 2040 la ERC será la quinta causa de muerte en el mundo y antes de fin de siglo la segunda en países con larga esperanza de vida como España (1-3). La ERC puede evolucionar hacia una etapa terminal que requiere sustitución de la función renal mediante diálisis o trasplante. En España hay alrededor de 60.000 personas en tratamiento sustitutivo de la función renal y este es el aspecto de la enfermedad renal que tiene más repercusión mediática. Sin embargo, el problema más grave de la ERC es un envejecimiento biológico acelerado, de causa multifactorial (incluida la pérdida de la proteína anti envejecimiento Klotho), que aumenta el riesgo de muerte prematura por múltiples causas (4,5). De hecho, la mayor parte de los 6 millones de españoles con ERC fallecerán prematuramente antes de necesitar tratamiento sustitutivo de la función renal. Este grave problema escapa al radar de las autoridades sanitarias. Tradicionalmente, la literatura ha enfatizado el aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular en la ERC. Sin embargo, la ERC aumenta el riesgo de muerte por múltiples causas que incluyen el cáncer y las infecciones: la ERC fue el factor de riesgo para COVID19 grave más prevalente y, además, el que más aumentó el riesgo de muerte por COVID19 (4,6,7). Por lo tanto, es necesario plantear un abordaje diferente a la ERC que necesariamente pasar por la prevención y el tratamiento precoz. Sin embargo, el tratamiento precoz de las enfermedades crónicas es difícil de abordar en ensayos clínicos, dado el largo seguimiento necesario lo cual les hace inviables desde el punto de vista económico. Afortunadamente, los inhibidores del co-transportador sodio/glucosa-2 (SGLT2i) han acumulado experiencia procedente de múltiples ensayos de varios fármacos en diversos contextos clínicos que apunta a un papel clave en la prevención primaria y en el tratamiento precoz de la ERC (8-10).

EMPA-KIDNEY

En enero de 2023, el New England Journal of Medicine publicó EMPA-KIDNEY, un ensayo que incluyó personas con ERC de cualquier causa, excepto la poliquistosis renal, y con un amplio rango de cifras de filtrado glomerular (FG) y de albuminuria: participantes con FG bajo (20-<45 ml/min/1.73m²) con cualquier nivel de albuminuria, incluyendo albuminuria fisiológica (<30 mg/g) y también con FG más conservado (45-<90 ml/min/1.73m²) con albuminuria alta (≥200 mg/g) (11). Los participantes fueron aleatorizados a empagliflozina 10 mg/día o placebo. El desenlace primario fue un compuesto de progresión de la ERC (diálisis, trasplante, FG <10 ml/min/1.73m², disminución de FG ≥40% desde el basal o muerte de causa renal) o muerte cardiovascular.

Se aleatorizaron 6609 pacientes seguidos durante una mediana de 2.0 años. El ensayo se detuvo prematuramente por eficacia, lo cual limitó el poder estadístico para objetivar diferencias en los subgrupos de progresión de ERC más lenta. La empagliflozina redujo un 28% (Hazard ratio 0,62; intervalo de confianza 95% (IC95%): 0,64-0,82) el riesgo del desenlace primario. Los resultados fueron consistentes en subgrupos predefinidos de participantes, independientemente de la presencia de diabetes, del FG, de la causa de ERC y del tratamiento previo con bloqueo del sistema renina-angiotensina. La tasa de efectos adversos graves fue similar con placebo y con empagliflozina, aunque el riesgo de fracaso renal agudo grave fue un 22% menor con empagliflozina.

Los resultados de EMPA-KIDNEY confirman y amplían los resultados del ensayo DAPA-CKD con dapagliflozina, que también reclutó pacientes con ERC con y sin diabetes mellitus tipo 2 (12): EMPA-KIDNEY amplió las causas de ERC no diabética y el número de pacientes sin diabetes, incluyó casi 1000 pacientes sin

bloqueo del sistema renina-angiotensina, obteniendo evidencia de protección renal en monoterapia con inhibidores de SGLT2i, y amplió el rango de albuminuria hasta <30 mg/g (11). En este sentido, las poblaciones incluidas en EMPA-KIDNEY y DAPA-CKD son diferentes y complementarias. EMPA-KIDNEY excluyó a pacientes diabéticos con FG más conservado y enfermedad cardiovascular previa. Como consecuencia de los diferentes criterios de inclusión, los desenlaces de EMPA-KIDNEY y DAPA-CKD fueron diferentes. En el grupo placebo de DAPA-CKD la mortalidad fue 2,6 veces mayor y la velocidad de pérdida de FG fue un 40% mayor que en el de EMPA-KIDNEY. Estas diferencias en población incluida y en desenlaces hace que DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY no sean directamente comparables sino complementarios y contribuyen a una mejor comprensión del rango de personas con ERC o con alto riesgo de ERC que se pueden beneficiar de la nefroprotección por SGLT2i (13).

Controversias en EMPA-KIDNEY

EMPA-KIDNEY fue interrumpido prematuramente por eficacia por imperativo ético: una vez demostrado que el brazo activo del ensayo mejoraba los desenlaces, no era ético mantener al brazo de placebo. La combinación de menor riesgo cardiorenal basal y menor duración del ensayo limitó las posibilidades de observar diferencias estadísticamente significativas en subgrupos predefinidos con menor riesgo de progresión, como los participantes con normoalbuminuria (<30 mg/g). Hay voces que han sugerido que EMPA-KIDNEY no ha demostrado eficacia en el subgrupo de pacientes de más interés, por no haber sido incluidos en ensayos previos de SGLT2i con ERC y por ser los más frecuentes en la práctica clínica: aquellos con normoalbuminuria. En este sentido, el HR (IC 95%) en pacientes con normoalbuminuria fue 1.01 (0.66-1.55) (11). Sin embargo, el número de eventos en este grupo de bajo riesgo fue muy pequeño (42 frente a 438 en el grupo con albuminuria >300 mg/g). A esta baja tasa de eventos se añade que los SGLT2i causan una disminución inicial funcional y reversible del FG (lo que se ha denominado “dip” en inglés) (14). La disminución inicial del FG es común a todos los fármacos nefroprotectores conocidos (bloqueantes del sistema renina-angiotensina, antagonistas de receptores mineralocorticoides, tolvaptán, SGLT2i) y se interpreta como disminución de la hiperfiltración glomerular, una parte fundamental de su mecanismo nefroprotector. Sin embargo, cuando se incluyen pacientes con FG de 20 ml/min/1.73m² o menos (EMPA-KIDNEY enroló más de 200 pacientes con FG 15-20 ml/min/1.73m²), este “dip” inicial puede ya generar un evento renal: una disminución del 40% del FG sobre un basal de FG 15 ml/min/1.73m² supone un descenso de 6 ml/min/1.73m², que está dentro de rango intercuartil de “dip” inicial de FG (-7.87 a +1.30 ml/min/1.73m²) (14). En resumen, pensamos que en la población de EMPA-KIDNEY, la definición de evento renal puede no reflejar adecuadamente la eficacia nefroprotectora de la empagliflozina, especialmente en subgrupos de menor riesgo renal (13). Afortunadamente, el principal desenlace secundario fue la pendiente de

pérdida de FG. Este desenlace incluye la información de los más de 6000 participantes y mostró claramente nefroprotección por empagliflozina para cualquier nivel de albuminuria (11). De hecho, los participantes con normoalbuminuria mantuvieron un FG estable, incluso mejor que la esperable pérdida de 1 ml/min/1.73m² por año atribuibles a envejecer 2 años durante el ensayo.

Empagliflozina para la prevención primaria de la ERC

Los resultados de EMPA-KIDNEY deben valorarse en conjunto con el resto de información ya disponible sobre SGLT2i y en concreto de empagliflozina en diversas poblaciones. Así, el ensayo EMPA-REG OUTCOMES enroló pacientes diabéticos con un alto riesgo cardiovascular, la mayoría de los cuales no tenía ERC (esto es, el FG era >60 ml/min/1.73m² y normoalbuminuria) (15). En estos pacientes sin ERC basal, y con un tamaño muestral de participantes con normoalbuminuria muy superior a EMPA-KIDNEY, la empagliflozina disminuyó la incidencia de ERC, los eventos renales y la velocidad de pérdida de FG en un análisis post-hoc (16), apoyando el posible papel de los SGLT2i en la prevención primaria de la ERC, es decir, su administración en pacientes con alto riesgo de ERC para prevenir el desarrollo de la ERC. Resultados similares fueron observados para dapagliflozina en el ensayo DECLARE-TIMI 58 (17).

Nefroprotección y cardioprotección por SGLT2i

La principal diana conocida de los SGLT2i es SGLT2, un transportador situado fundamentalmente en el túbulo proximal, por lo que la eficacia de los SGLT2i en cardio y nefroprotección apoya el papel clave del túbulo proximal en la salud renal y cardiovascular. En este sentido, los SGLT2i están indicados también para tratar la insuficiencia cardíaca en personas con diabetes o sin diabetes y algunos autores han hipotetizado que podrían tener efectos directos sobre el corazón (18). No obstante, desde nuestro punto de vista, la actuación sobre el túbulo proximal podría explicar tanto la nefroprotección como la cardioprotección a través de mecanismos como la restauración del balance túbulo-glomerular con la consiguiente disminución de la hipertensión intraglomerular, de la hiperfiltración y de la albuminuria, así como disminuyendo la sobrecarga metabólica y gasto energético del túbulo proximal, disminuyendo la respuesta inflamatoria de estas células y manteniendo otras funciones renales como la producción de EPO y la proteína con propiedades antienviejecimiento, antiinflamatorias y antifibrótica Klotho (19,20). La pérdida de la producción de Klotho es una de las primeras funciones renales que se pierden ante el daño renal y la carencia de Klotho desencadena una cardiopatía caracterizada por hipertrofia ventricular y fibrosis miocárdica y calcificación vascular (21).

Conclusiones

En conclusión, EMPA-KIDNEY completa el puzle de la nefroprotección y cardioprotección por SGLT2i, demostrando que nefroprotección también en ausencia de diabetes, en etapas tempranas de albuminuria o FG y para cualquier causa de ERC, quizá con la excepción de la poliquistosis renal que no ha sido estudiada hasta ahora. Esta información cambiará las guías clínicas sobre prevención y tratamiento de la ERC.

Conflicto de interés: AO has received grants from Sanofi and consultancy or speaker fees or travel support from Adviccene, Alexion, Astellas, Astrazeneca, Amicus, Amgen, Boehringer Ingelheim, Fresenius Medical Care, GSK, Bayer, Sanofi-Genzyme, Menarini, Mundipharma, Kyowa Kirin, Lilly, , Freeline, Idorsia, Chiesi, Otsuka, Novo-Nordisk, Sysmex and Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma and is Director of the Catedra Mundipharma-UAM of diabetic kidney disease and the Catedra Astrazeneca-UAM of chronic kidney disease and electrolytes. He has stock in Telara Farma.

Soporte a la investigación: FIS/Fondos FEDER (PI22/00050, PI21/00251, PI20/00744, ERA-PerMed-JTC2018 (KIDNEY ATTACK AC18/00064, ISCIII-RETIC REDinREN RD016/0009), Sociedad Española de Nefrología, Sociedad Madrileña de Nefrología (SOMANE), FRIAT, Comunidad de Madrid en Biomedicina B2017/BMD-3686 CIFRA2-CM. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) RICORS program to RICORS2040 (RD21/0005/0001) funded by European Union – NextGenerationEU, Mecanismo para la Recuperación y la Resiliencia (MRR) and SPACKDc PMP21/00109, FEDER funds.

REFERENCIAS

- Ortiz A; Asociación Información Enfermedades Renales Genéticas (AIRG-E), European Kidney Patients' Federation (EKPF), Federación Nacional de Asociaciones para la Lucha Contra las Enfermedades del Riñón (ALCER), Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo (FRIAT), Red de Investigación Renal (REDINREN), Resultados en Salud 2040 (RICORS2040), Sociedad Española de Nefrología (SENEFRO) Council, Sociedad Española de Trasplante (SET) Council, Organización Nacional de Trasplantes (ONT) . RICORS2040: the need for collaborative research in chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2021;15(3):372-387
- Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet.* 2018;392(10159):2052-2090
- Ortiz A, Sanchez-Niño MD, Crespo-Barrio M, et al. The Spanish Society of Nephrology (SENEFRO) commentary to the Spain GBD 2016 report: Keeping chronic kidney disease out of sight of health authorities will only magnify the problem. *Nefrologia (Engl Ed).* 2019;39(1):29-34.
- Ortiz A, Covic A, Fliser D, et al. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet.* 2014;383(9931):1831-1843.
- Fernández-Fernández B, Valiño-Rivas L, Sánchez-Niño MD, Ortiz A. Albuminuria Downregulation of the Anti-Aging Factor Klotho: The Missing Link Potentially Explaining the Association of Pathological Albuminuria with Premature Death. *Adv Ther.* 2020;37(Suppl 2):62-72.
- ERA-EDTA Council; ERACODA Working Group. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(1):87-94.
- Carriazo S, Aparicio-Madre MI, Tornero-Molina F, et al. Impact of different COVID-19 waves on kidney replacement therapy epidemiology and mortality: REMER 2020. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(11):2253-2263.
- Sarafidis P, Ortiz A, Ferro CJ, et al. Sodium--glucose co-transporter-2 inhibitors for patients with diabetic and nondiabetic chronic kidney disease: a new era has already begun. *J Hypertens.* 2021;39(6):1090-1097
- Fernandez-Fernandez B, Sarafidis P, Kanbay M, et al. SGLT2 inhibitors for non-diabetic kidney disease: drugs to treat CKD that also improve glycaemia. *Clin Kidney J.* 2020;13(5):728-733.
- de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2022;102(5):974-989.
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-127.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446.
- Fernández- Fernández B, Sarafidis P, Soler MJ, Ortiz A. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *Clin Kidney J* 2023
- Kraus BJ, Weir MR, Bakris GL, et al. Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate 'dip' upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Kidney Int.* 2021;99(3):750-762.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-334
- Empagliflozin and Cardiovascular and Kidney Outcomes across KDIGO Risk Categories: Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(10):1433-1444.
- Mosenzon O, Raz I, Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Prevention of Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: Post Hoc Analyses From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Diabetes Care.* 2022;45(10):2350-2359
- Packer M. SGLT2 inhibitors: role in protective reprogramming of cardiac nutrient transport and metabolism [published online ahead of print, 2023 Jan 6]. *Nat Rev Cardiol.* 2023;10.1038/s41569-022-00824-4.
- Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA Nephrol Dial Transplant. 2019;34(2):208-230
- Mora-Fernández C, Sánchez-Niño MD, Donate-Correa J et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors increase Klotho in patients with diabetic kidney disease: A clinical and experimental study, *Biomedicine & Pharmacotherapy,* 2022;154:113677
- Hu MC, Shi M, Cho HJ, et al. Klotho and phosphate are modulators of pathologic uremic cardiac remodeling. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(6):1290-1302.

Tratamiento prolongado con linezolid: eficacia y seguridad.

Marta Lobo Antuña.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Avda. de los Reyes Católicos 2, Madrid, España.

Victoria Lobo Antuña.

Servicio de Medicina Interna, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Avda. de les Tres Creus 2, Valencia, España.

Luis López Cubero.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Avda. de los Reyes Católicos 2, Madrid, España

RESUMEN:

Linezolid es un antibiótico con eficacia reconocida para el tratamiento de infecciones cutáneas y de partes blandas producidas por gérmenes gram positivos. Su biodisponibilidad oral permite el tratamiento ambulatorio evitando hospitalizaciones prolongadas. Aunque las reacciones adversas relacionadas con este medicamento no son frecuentes, deben ser conocidas y prevenidas. Presentamos el caso de una paciente en tratamiento prolongado con linezolid que presentó alteraciones digestivas (vómitos), hematológicas (anemia severa) y neurológicas (anestesia distal de extremidades inferiores), atribuidas ambas a un efecto adverso del fármaco. Tras la suspensión del mismo se consiguió la recuperación completa de la clínica digestiva y la anemia, pero únicamente mejoría parcial de las manifestaciones neurológicas.

PALABRAS CLAVE: linezolid, efectos adversos.

ABSTRACT:

Linezolid is an antibiotic with recognized efficacy for the treatment of skin infections and soft tissue produced by gram positive germs. Its oral bioavailability allows outpatient treatment avoiding prolonged hospitalizations. Although adverse reactions related to this drug are not frequent, they must be known and prevented. We present the case of a patient undergoing prolonged treatment with linezolid who presented digestive (vomiting), hematological (severe anemia) and neurological (distal anesthesia of the lower extremities) alterations, all of them attributed to the drug. After its suspension, there was complete recovery of digestive symptoms and anemia, but only partial improvement of the neurological manifestations was achieved.

KEY WORDS: linezolid, drug-related adverse reactions

INTRODUCCIÓN

Linezolid es un antibiótico de la familia oxazolidonas, indicado en el tratamiento de infecciones graves producidas por bacterias Gram-positivas. Pese a su eficacia, su administración no está exenta de riesgos, especialmente cuando la duración del tratamiento supera las cuatro semanas recomendadas en su ficha técnica. Presentamos el caso de una paciente en tratamiento prolongado con linezolid, con manifestaciones clínicas digestivas, hematológicas y neurológicas atribuidas a un efecto adverso de este medicamento. La retirada del fármaco se acompañó de mejoría completa digestiva y hematológica y parcial del cuadro neurológico.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 84 años, alérgica a quinolonas, gentamicina, ketoconazol y meropenem que consulta derivada de otro centro tras cirugía de artrodesis D3-D7, complicada con abscesos paravertebrales y retroperitoneales por *Staphylococcus epidermidis*. Había sido tratada con cirugía y vancomicina parenteral durante dos semanas de ingreso hospitalario, y tras el alta hospitalaria, con linezolid vía oral (600 mg. cada 12 horas). Tras cinco meses desde el inicio de la antibioterapia, consultó por astenia y debilidad muscular, disfagia, vómitos alimentarios, y hormigueo distal en las cuatro extremidades. No presentaba síndrome general ni evidencia de sangrados externos. En la exploración física destacaba: palidez de mucosas, tacto rectal normal, y anestesia de las tres modalidades desde ambas rodillas hasta región distal, disminución de los reflejos rotulianos y aquíleos bilaterales, fuerza conservada, y maniobra de Romberg positiva. Estudios analíticos: anemia normocítica normocrómica arregenerativa con frotis de sangre periférica normal, ferritina elevada, y resto de bioquímica normal. Estudio de infección y autoinmunidad negativos. Una gastroscopia mostró un pólipo en fórnix, que fue extirpado, y gastropatía antral leve sin sangrado. Los estudios de imagen, TC abdominal y RM de columna, no mostraron cambios respecto a previos. Un estudio neurofisiológico mostró ausencia de conducción de la vía somatosensorial central bilateral. Recibió un concentrado de hematíes, vitamina B1 y B6, medicación neuropática (pregabalina) y rehabilitación. Presentó evolución favorable de la clínica digestiva y hematológica, con escasa mejoría neurológica.

Se diagnosticó de posible efecto adverso a linezolid en base a la aparición del cuadro clínico tras su administración prolongada y la mejoría progresiva tras

la suspensión del tratamiento, descartada otra etiología subyacente. Fue notificado a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

DISCUSIÓN

Linezolid es un antibiótico indicado para el tratamiento en adultos de neumonías e Infecciones complicadas de piel, tejidos blandos y patología osteoarticular, causadas por bacterias Gram-positivas¹⁻³. Su buena tolerancia y biodisponibilidad oral permite disminuir las estancias hospitalarias^{2,3}.

La duración del tratamiento depende del lugar y gravedad de la infección, y de la respuesta clínica. En la ficha técnica del fármaco se recomienda no sobrepasar 28 días ya que se desconoce su seguridad y eficacia cuando se administra durante períodos superiores. Varios autores han demostrado que es una alternativa segura en tratamientos de hasta 3 meses de duración^{2,3}.

Sus efectos secundarios más frecuentes incluyen trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, dispepsia, o dismotilidad esofágica, que remiten tras la suspensión del fármaco^{1,2}.

La mielosupresión producida por linezolid incluye anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia, guarda relación con la duración del tratamiento y su prevalencia y gravedad aumentan a partir de dos semanas del mismo²⁻⁶. Otros factores que condicionan la gravedad de la anemia son la patología hematológica de base⁴, función renal alterada y la edad avanzada², por lo que se recomienda un seguimiento analítico estrecho durante el tratamiento, y su interrupción inmediata si fuese oportuno^{2,5,6}. La toxicidad hematológica por linezolid es reversible en la mayoría de los pacientes^{1,2,4-6}.

La neuropatía asociada a este fármaco tiene una frecuencia de presentación desconocida, y se asocia con una administración prolongada. Suele afectar a fibra nerviosa gruesa, demostrable por electroneurografía, y en algún caso produce una polineuropatía de fibra fina, sin hallazgos electroneurográficos, cuya confirmación exigiría una biopsia cutánea^{7,8}. Tras la suspensión del fármaco y pese a tratamiento, la evolución de la neuropatía periférica es incierta. En algunos estudios se ha evidenciado que la administración de vitamina B6 podría evitar o mejorar la toxicidad hematológica, aunque carece de efecto sobre la neuropatía^{9,10}.

Linezolid es un antibiótico bien tolerado y con una excelente biodisponibilidad oral, que le convierte en

una alternativa frente a fármacos de administración exclusivamente parenteral como los glicopéptidos, lo que permite el tratamiento ambulatorio. Sin embargo no está exento de riesgos, especialmente en tratamientos prolongados y pacientes de mayor edad, como el caso que presentamos, en el que los efectos adversos guardaron relación con una duración del tratamiento que sobrepasó los límites de seguridad aceptados. Aunque se consiguió la reversibilidad de los síntomas gastrointestinales y hematológicos, sólo fue posible la mejoría parcial de la clínica neurológica. El médico prescriptor no sólo debe respetar las recomendaciones sobre duración del tratamiento, sino mantener un alto nivel de sospecha ante posibles efectos secundarios. La utilización prolongada de linezolid no está exenta de riesgos, y su administración en estas condiciones, exige realizar la oportuna monitorización clínica y hematológica. La notificación de la sospecha de reacción adversa de este fármaco al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), permitirá contribuir a conocer la relación riesgo/beneficio del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Linezolid Accordpharma. (Consultado el 1 de julio de 2019). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78296/78296_ft.pdf
2. Jover-Díaz F, Talents A, Alcalá-Santaella R et al. Eficacia y tolerabilidad de linezolid en infecciones osteoarticulares por gérmenes gram positivos multiresistentes. *Rev Clin Esp* 2010; 210: 145-146
3. Gómez Garduño A, Asenjo Segovia S, Otermin Maya I et al. Tolerancia y toxicidad del tratamiento prolongado con linezolid en las infecciones de implantes ortopédicos. Experiencia clínica durante 10 años de un centro monográfico de cirugía ortopédica. *Rev Clin Esp* 2016; 216 (Espec Congr): 270
4. Gerson S L, Kaplan S L, Bruss JB et al. Hematologic effects of linezolid: summary and clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:2723-2726
5. González-Del Castillo J, Candel FJ, Manzano-Lorenzo R et al. Predictive score of haematological toxicity in patients treated with linezolid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 1511-1517
6. Moraza L, Leache L, Aquerreta I, Ortega A. Linezolid-induced haematological toxicity. *Farm Hosp* 2015; 39: 320-332
7. Basantsova, N.Y., Starshinova, A.A., Dori, A. et al. Small-fiber neuropathy definition, diagnosis, and treatment. *Neurol Sci* 40, 1343-1350 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03871-x>
8. Chan C, Sun H, Hsieh. Painful neuropathy with skin denervation after prolonged use of linezolid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 97-99
9. Spellberg B, Yoo T., Bayer A. Reversal of linezolid-associated cytopenias, but not peripheral neuropathy, by administration of vitamin B6. *JAC* 2004; 54: 832-835
10. Youssef S, Hachem R, Chemaly RF, Adachi J, Ying J, Rolston K, et al. The role of vitamin B6 in the prevention of haematological toxic effects of linezolid in patients with cancer. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61(2):421-4

Trends in major depression disorder Pharmacology.

Margareth de Araujo Silva^{1,2}, Selma Rodrigues de Castilho², Wilson C. Santos^{2,3}

¹ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rua Visconde de Santa Isabel, 274 – Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP 20560-121

² Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos Para Saúde, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil Rua Mário Viana, 523 – Santa Rosa, Niterói, RJ, Brasil, CEP 22.241-000

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

La depresión es un trastorno heterogéneo con un curso muy variable, una respuesta inconsistente al tratamiento y ningún mecanismo establecido. En el desarrollo de la enfermedad interviene una compleja interacción de factores genéticos, ambientales, sociales y psicológicos.

RESUMEN

La hipótesis de la deficiencia de neurotransmisores para los trastornos depresivos considera que los síntomas depresivos derivan de niveles insuficientes de dopamina (DA), norepinefrina (NE) y/o serotonina (5-HT) en el cerebro. La deficiencia de neurotransmisores está posiblemente relacionada con el agotamiento de monoaminas, la síntesis insuficiente o la secreción/reabsorción alterada de neurotransmisores en la sinapsis. Los tratamientos pueden consistir en psicoterapia centrada en la depresión, farmacoterapia, terapia electroconvulsiva o una combinación de ellas. Los ISRS siendo los tratamientos farmacoterapéuticos de referencia para el TDM. En el presente artículo, discutimos pases tendencias recientes en la farmacología para la Depresión.

Palabras clave: Depresión mental, fármacos antidepresivos, monoaminas.

ABSTRACT

The neurotransmitter deficiency hypothesis for Depressive disturbs considers depressive symptoms derived from insufficient levels of dopamine (DA), norepinephrine (NE), and/or serotonin (5-HT) in the brain. Neurotransmitter deficiency is possibly related to monoamine depletion, insufficient synthesis, or altered secretion/reuptake of neurotransmitters at the synapse. Treatments can involve depression-focused psychotherapy, pharmacotherapy, electroconvulsive therapy, or a combination of them. SSRIs remain the gold-standard pharmacotherapeutic treatments for MDD. In the present article, we discuss the recent major trends on the pharmacology for the Depression.

Key words: Mental Depression, antidepressant drugs, monoamines.

Margareth de Araujo Silva
margaretharaujo@id.uff.br

**Selma Rodrigues de
Castilho**
selmarc@id.uff.br

Autor de referencia:
Wilson C. Santos
wsantos@id.uff.br

1. Introduction

Mental depression is one of the most common psychiatric disorders worldwide, affecting about 3.8% of the general population (approximately 280 million people), or 5.0% of adults in 2019 (INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION, 2019). Stressful life events are the principal factor to induce depressive episodes (FUCHS; FLÜGGE, 2004). Research from the World Health Organization (WHO) has indicated that the COVID-19 pandemic has increased mental disorders such as anxiety and depression by more than 25%. The WHO has estimated that depression and anxiety cost the global economy the loss of 12 billion workdays and about US\$1 trillion a year (WHO, 2023).

Depression differs from usual mood fluctuations that a person can experience in response to everyday challenges. The frequency of episodes and the severity of symptoms can impact the individual's ability to carry out life activities in work, education, family, personal, and social life. Depression can also lead to suicide and hence the WHO estimates that almost 700,000 people die due to suicide per year. Treatments for depression are considered effective and have been studied for the last 50 years. Nevertheless, nearly 75% of people affected by this disorder in underdeveloped countries don't receive any treatment, because of underdiagnosis, possible issues of access to treatment, and stigmatization of patients, among other causes (WHO, 2021).

2. Clinical condition

According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, text revision (DSM-5-TR), depressive disorders can be classified into: major depression, disruptive mood dysregulation disorder, persistent depressive disorder, depressive disorder due to another medical condition, premenstrual dysphoric disorder, substance/medication-induced depressive disorder, other specified depressive disorder, or unspecified depressive disorder (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022). Major depression (MDD) is defined as the occurrence for at least two weeks of five or more symptoms, almost all day long and/or almost every day: (a) depressed mood; (b) loss of pleasure or interest in daily activities; (c) weight loss or gain without being on a diet, or loss or gain of appetite; (d) insomnia or hypersomnia; (e) agitation or psychomotor retardation; (f) fatigue; (g) low self-worth or excessive guilt feelings; (h) loss of concentration or thinking capability, or indecision; (i) recurrent death thoughts (AMADERA, 2019). MDD can occur with

anxious distress, mixed features, melancholic features, atypical features, mood-congruent psychotic features, catatonia, peripartum onset, or seasonal patterns. A complex interaction of genetic, environmental, social, and psychological factors is involved in the development of the disease. Hamon and Blier have shown that genetic polymorphisms are present in 38% of cases of MDD (HAMON; BLIER, 2013).

3. Metabolic syndromes

Depression is associated with metabolic syndromes, like obesity and diabetes, inflammation, endocrine disorders, and cardiovascular diseases. Plasma levels of cortisol are usually higher in MDD individuals (HAMON; BLIER, 2013; SHELTON; MILLER, 2010). Insulin-like growth factor (IGF) induces hippocampal neurogenesis. Studies suggest that IGF disorder is associated with depression, and antidepressants can improve hippocampal neurogenesis by glucocorticoid receptors (ANACKER et al., 2011). Inflammatory cytokines are increased during depression (SHELTON; MILLER, 2010), and anti-inflammatory drugs can be associated with antidepressants as a new strategy for MDD (ABDEL-BAKKY et al., 2021).

4. Neural circuits in MDD

Neural circuits involved in MDD can be evaluated with imaging techniques. Limbic-cortical-striatal-pallidal-thalamic (LCSPT) circuits play an important role in self-reference, fear, anxiety, visceral response, and the reward system (HAMON; BLIER, 2013). LCSPT comprehends a pathway through the prefrontal cortex, amygdala, hippocampus, striatum, pallidum, and thalamus. Positron emission tomography (PET) on monkeys has revealed that the prefrontal cortex acts in sensory integration and in the reward system; the posterior parahippocampal cortex is involved in mood and visceral reactions to emotional stimuli; and frontal hypometabolism and limbic hypermetabolism in depression (KENNEDY et al., 2001). Differences in limbic-cortical connections between antidepressant responders and non-responders show that non-responders present more abnormalities in these pathways, and this could lead to the identification of depression phenotypes, and individualization of treatment (SEMINOWICZ et al., 2004). Magnetic resonance imaging studies have shown that depressive patients present structural abnormalities in the brain, like loss of hippocampal volume or heterogeneity in certain regions of the brain. Chronic stress causes hyperactivity of the central nervous systems (CNS), which can induce cellular changes or neuroplasticity. The hippocampus

is very sensitive to stress and patients with MDD often present hyperactivity of hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis. HPA hyperactivity can induce secretion of glucocorticoids by the adrenal gland. Glucocorticoids act on the HPA feedback and modify metabolic processes during stress or depression episodes (DUMAN, 2004; FUCHS; FLÜGGE, 2004). Some authors have suggested that part of antidepressant activity is due to glucocorticoid receptors (HAMON; BLIER, 2013).

5. Neurotransmitter deficiency hypothesis

The neurotransmitter deficiency hypothesis for MDD considers depressive symptoms derived from insufficient levels of dopamine (DA), norepinephrine (NE), and/or serotonin (5-HT) in the brain (DELGADO, 2000). This hypothesis is sustained by the fact that antidepressant drugs raise the levels of one or more monoamines, and the incidence of MDD in patients with neurodegenerative diseases, such as Parkinson's, in which levels of DA and GABA are diminished (REMY et al., 2005; SANTAMARÍA; TOLOSA; VALLES, 1986). Neurotransmitter deficiency is possibly related to monoamine depletion, insufficient synthesis, or altered secretion/reuptake of neurotransmitters at the synapse. Investigations on pharmacological blockade of the enzyme tryptophan hydroxylase or reduction of dietary tryptophan have shown a reversal of the antidepressant effects of monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), tricyclic antidepressants (TCAs), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and NE reuptake inhibitors (NRIs) in individuals under treatment for MDD (MILLER et al., 1996; SHOPSIN et al., 1975). However, in healthy individuals an acute reduction in monoamine levels isn't enough to induce depression (HAMON; BLIER, 2013; MILLER et al., 1996). These findings indicate that a chronic deficiency in 5-HT level is needed to induce depression (HAMON; BLIER, 2013; MILLER et al., 1996). Furthermore, polymorphism in the tryptophan hydroxylase-2 gene is associated with approximately 80% of loss of 5-HT synthesis (HAMON; BLIER, 2013). Karg et al. confirmed previous evidence that polymorphism in the promoter region of the serotonin transporter gene (5-HTTLPR) modulates the relationship between depression and stress, and subjects expressing the mutation have greater sensitivity to stress and more predisposition to MDD with repeated life traumas (CASPI et al., 2003; KARG et al., 2011). Additionally, administration of subanaesthetic doses of ketamine, an N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor blocker, produces an antidepressant effect on treatment-refractory patients (BERMAN et al., 2000).

DA neurons have their origin in the substantia nigra and adjacent ventral tegmental area. Dopaminergic pathways through the striatum and neocortex play a role in movements and the emotional process. NE neurons are initiated in the locus coeruleus, and connect limbic and cortical regions to the thalamus, cerebellum, and spinal cord. NE pathways regulate attention, autonomic functions, and mood. 5-HT synthesis occurs in the raphe nucleus neurons in the CNS, but mainly in the enterochromaffin cells of the gastrointestinal tract (MANOCHA; KHAN, 2012). Due to 5-HT's acidity, the molecule doesn't cross the blood–brain barrier, so its concentration in the CNS depends on the conversion of its precursor, L-tryptophan, by CNS tryptophan hydroxylase. 5-HT signalling pathways modulate emotions, memory, sleep, and thermal regulation. Serotonergic neurons are distributed through almost all areas of the brain. Some serotonergic pathways are parallel to the noradrenergic ones. Serotonergic neurons can be modulated by glutamatergic, noradrenergic, inhibitory GABAergic, and dopaminergic neurons, besides their self-regulation mostly by the 5-HT_{1A} autoreceptor. Although monoamine neurotransmitters have their origins in different brain regions and are implicated in different neuronal activities, they are connected in a net of neural circuits in the CNS (FUCHS; FLÜGGE, 2004; HAMON; BLIER, 2013). This complex net indicates that changes in 5-HT neurons can produce different alterations in even non-serotonergic ways. Thus, MDD development can be associated with multiple pathological processes, and depression treatments focusing on modulation of serotonergic activity in the brain could be a new strategy offering an alternative to those involving antidepressant drugs (CELADA et al., 2001; ŚLIFIRSKI; KRÓL; TURŁO, 2021).

6. Serotonergic receptors

At least 14 5-HT receptor subtypes are known, varying in their physiological function, and CNS regional and synaptic expression. The majority of 5-HT receptors are postsynaptic and coupled with G proteins (OHNO, 2019; ŚLIFIRSKI; KRÓL; TURŁO, 2021). 5-HT_{1A} is the most studied subtype because of its wide and frequent expression among 5-HT receptors in the brain. Presynaptic autoreceptors occur on the dendrites and cell body of raphe nuclei neurons. Stimulus of 5-HT_{1A} autoreceptors is associated with the negative feedback of the 5-HT system, to maintain homeostasis. Postsynaptic heteroreceptors are found on the dendrites and cell body of 5-HT-projecting areas, such as the prefrontal cortex, hippocampus, amygdala, and septum, besides excitatory pyramidal neurons and inhibitory

interneurons. 5-HT_{1A} heteroreceptors mediate transmission of the impulse through serotonergic pathways. They are involved in emotions like anxiety, depression, stress, fear, and cognitive function. Imaging studies have shown a reduction of 5-HT_{1A} density on postsynaptic neurons and hyperexpression on presynaptic neurons in MDD individuals. Most 5-HT_{1A} drugs can bind to both 5-HT_{1A} autoreceptors and heteroreceptors, generating opposite effects. The development of more selective 5-HT_{1A} heteroreceptor drugs could be a target to improve MDD treatments (ALBERT; LE FRANÇOIS; MILLAR, 2011; ALBERT; VAHID-ANSARI, 2019; HAMON; BLIER, 2013; ŚLIFIRSKI; KRÓL; TURŁO, 2021).

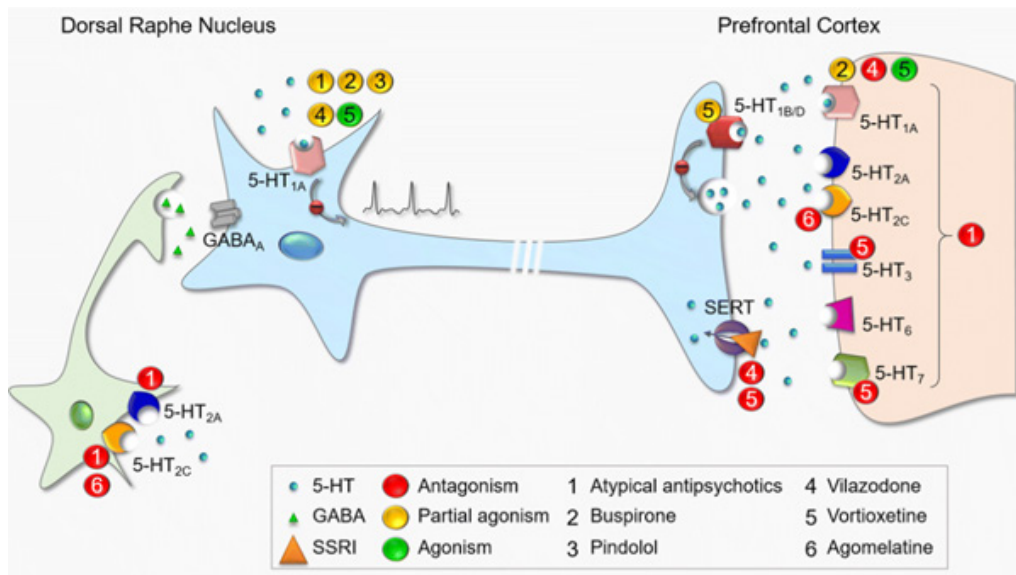


Figure 1. Monoaminergic system and depression. (Extract from "Monoaminergic system and depression"; (PEREZ-CABALLERO et al., 2019) doi: 10.1007/s00441-018-2978-8).

PET scanning of antidepressant-naïve patients with MDD shows an inverse correlation between binding affinity to 5-HT_{1A} and response to treatment, when compared to subjects treated with antidepressants or healthy individuals. This suggests an overall reduction in 5-HT signalling pathways in MDD. Thus, hyperactivity of the HPA axis can elevate the secretion of cortisol, which can act by decreasing transcription of the 5-HT_{1A} receptor-encoding gene and downregulating the HPA axis. The lack of modulation of the hormone cortisol and consequently an upregulation of 5-HT_{1A} autoreceptors are associated with MDD and suicide (ALBERT; LE FRANÇOIS; MILLAR, 2011).

The 5-HT_{1B} receptors are pre- and postsynaptic receptors in the LCSPT axis. The 5-HT_{1B} autoreceptors are located on serotonergic axons, modulating 5-HT synthesis and secretion (LI et al., 2020). Postsynaptic receptors are expressed in the centres of motor control, like basal ganglia, modulating other neurotransmitter systems. The 5-HT_{1B} receptors are involved in locomotor activities, aggressive behaviour, anxiety, depression,

and migraines (HAMON; BLIER, 2013).

Like 5-HT_{1B} receptors, 5-HT_{2A} receptors are pre- and postsynaptic receptors. They are expressed mostly in the neocortex. Some studies have found 5-HT_{2A} receptors in the GABAergic interneurons of the cortex, as well as in glutamatergic projection neurons in the brain (DE ALMEIDA; MENGOD, 2007).

7. Pharmacotherapy

The American Psychiatric Association recommends MDD treatment should be personalized according to the clinical situation. Treatments can involve depression-focused psychotherapy, pharmacotherapy, electroconvulsive therapy, or a combination of them. SSRIs remain the gold-standard pharmacotherapeutic treatments for MDD (KARROURI et al., 2021; ŚLIFIRSKI; KRÓL; TURŁO, 2021). For most patients, an SSRI, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), bupropion, or mirtazapine is effective. MAOIs are recommended to be restricted to non-responder subjects ("TREATING

MAJOR DEPRESSIVE DISORDER A Quick Reference Guide”, 2006). Differences in the pharmacological activity between antidepressant drugs of the same class can make the management of treatment difficult (HAMON; BLIER, 2013).

Antidepressant administration increases 5-HT extracellular levels in the raphe nuclei, activating 5-HT_{1A} autoreceptors, and consequently decreases the efficacy of the drug. Chronic treatment with antidepressants leads to desensitization of 5-HT_{1A} autoreceptors, which is attributed to be the cause of the latency of action of these drugs (HAMON; BLIER, 2013; ŚLIFIRSKI; KRÓL; TURŁO, 2021). Animal studies suggest neuroadaptive changes induced by chronic antidepressant treatments (HAMON; BLIER, 2013).

MAOIs and TCAs are nonspecific agents against MDD, and their therapeutic benefits are associated with many side effects. Although more selective agents like SSRIs and NRIs are better tolerated than TCAs and MAOIs, discontinuation of treatment is up to 15% in SSRI therapy, against 19% in MAOI regimens. Despite drug selectivity and the long period of research about MDD, to date there is still no curative treatment for this disease (HAMON; BLIER, 2013).

Although fluoxetine, paroxetine, and sertraline are classified as SSRIs, they also present binding affinity to DA and NE transporters, when present in higher blood concentrations than those used for SSRI activity. Paroxetine also acts in muscarinic receptors, which is associated with some of the drug's side effects. DA transporter affinity minimizes stimulation of prolactin secretion. Common side effects of this class are anxiety, food intolerance, nausea, diarrhoea, fatigue, and sexual dysfunction (HAMON; BLIER, 2013; ŚLIFIRSKI; KRÓL; TURŁO, 2021).

In the same way, the dual SNRIs, like venlafaxine and duloxetine, at minimal effective doses act as a 5-HT reuptake inhibitor. Upgrades of doses are associated with NE reuptake inhibition (SHELTON, 2019; ŚLIFIRSKI; KRÓL; TURŁO, 2021). Minalcipran presents a higher binding affinity to NE transporter (NET) than to serotonin transporter (SERT) (HAMON; BLIER, 2013; SHELTON, 2019). Bupropion is a dual DA-NE reuptake inhibitor, which presents more effective antidepressant properties than SSRIs (ŚLIFIRSKI; KRÓL; TURŁO, 2021).

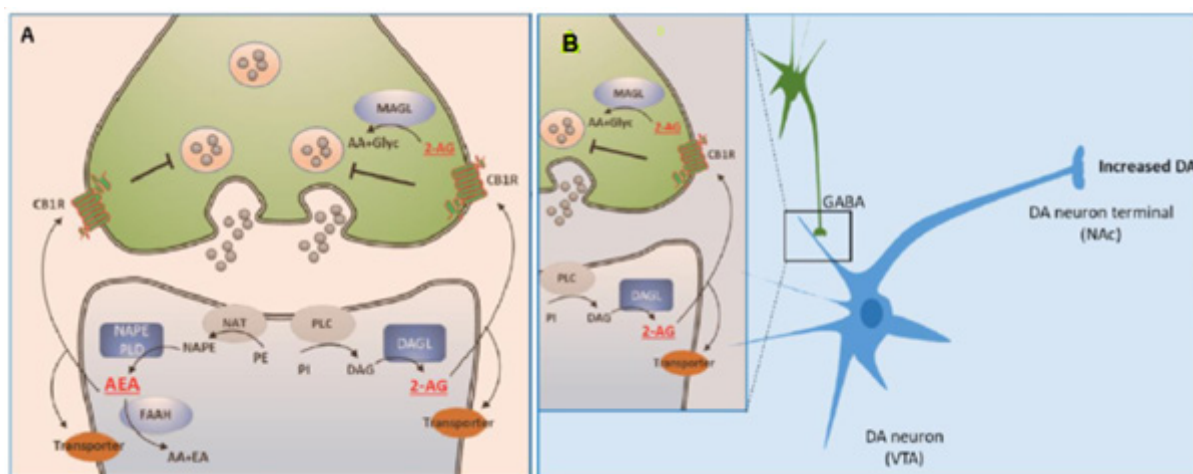


Figure 1. Figure 2. Schematic representation of the endocannabinoid signaling system. (A) Endocannabinoids (eCBs) 2AG (2-arachidonoylglycerol) and AEA (anandamide) are synthesized in postsynaptic neurons and act pre-synaptically at their receptors (CB1Rs) in a retrograde mode. (B) Endocannabinoids modulate neuronal activity as illustrated for dopamine (DA) neurons with cell bodies in the ventral tegmental area (VTA). CB1 receptors on GABAergic terminals can facilitate dopaminergic activity through suppression of the inhibitory input onto the GABA receptors present on DA neurons, leading to an increase of DA release. Adapted from (HASBI; MADRAS; GEORGE, 2023).

The inclusion of a 5-HT_{1A} receptor agonist can accelerate the therapeutic effects of SSRIs by a faster desensitization of 5-HT_{1A} autoreceptors. Buspirone is an anxiolytic drug with 5-HT_{1A} receptor agonist properties. Pindolol exhibits beta-adrenergic partial agonism and 5-HT_{1A} receptor antagonism properties. The combination of pindolol with SSRIs results in a shorter time to response to treatment compared with SSRIs alone. This drug association improvement is attributed to a decrease in the 5-HT_{1A}-autoreceptor-mediated inhibitory feedback of serotonergic pathways by pindolol (HAMON; BLIER, 2013; SHELTON, 2019). Mirtazapine exhibits affinity for α 2-adrenoceptors and 5-HT_{2A} receptors. The association of mirtazapine with SSRIs potentiates the clinical response of treatment-resistant individuals, by blockage of 5-HT_{2A} receptors. Vilazodone is a 5-HT_{1A} receptor partial agonist with inhibitory activity against SERT. Vortioxetine is a multimodal drug with affinity for 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT₃, and 5-HT₇ receptors, and SERT. Sexual dysfunction with the use of vilazodone is less common than with SSRIs (ŚLIFIRSKI; KRÓL; TURŁO, 2021).

Antidepressants with a triple reuptake inhibition mechanism (SSRI/SNRI/SDARI), or a combination of drugs with different 5-HT receptor subtype affinity, are some of the potential therapeutic targets for improving MDD treatment (SHELTON, 2019; ŚLIFIRSKI; KRÓL; TURŁO, 2021).

8. Cannabis and MDD

In the first decade of the 2000s, some evidence for the role of the endocannabinoid system in depression came into the literature, especially from the fact that cannabis consumers present mood alterations, and the use of a CB1 receptor antagonist for obesity causes depression and anxiety as adverse effects. The activation of cannabinoid receptors can increase monoaminergic neurotransmission (Figure 2). Electroconvulsive shock and some antidepressant treatments are associated with higher CB1 activation (HILL et al., 2009). The legalization of medicinal or recreational use of cannabis in some countries has favoured its consumption, as well as studies about its therapeutic potential. Cannabis contains several cannabinoid compounds, such as delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), which have different pharmacological activity in the endocannabinoid system (SCHOELER et al., 2018). Evidence suggests that the use of cannabis for the psychiatric population is associated with either therapeutic or harmful effects (LOWE et al., 2019). A 40-year cohort study has found a correlation between cannabis use

and a higher risk of MDD diagnosis (SCHOELER et al., 2018). Nevertheless, studies on cannabis have often focused on pain and multiple sclerosis, which makes it difficult to examine its association with depression. Also, the differences in composition and via of administering the cannabis products in the studies could explain the different results obtained (BRIGHT; AKIRAV, 2022).

9. Revisiting the serotonergic hypothesis in MDD

Recently, a systematic umbrella review, conducted by Moncrieff et al. (2022), re-evaluated the 5-HT theory of depression from the levels of 5-HT or its metabolite 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) in the blood or in the cerebrospinal fluid. The authors also evaluated 5-HT_{1A} receptor density, tryptophan depletion, and SERT availability, activity, and polymorphism. Moncrieff et al. found an association between antidepressants and lower levels of 5-HT independently of depression, but no correlation between 5-HIAA and depression, or no difference or lower levels in 5-HT_{1A} receptors between depressive and control individuals. The authors considered 5-HT_{1A} receptors only as autoreceptors, ignoring the postsynaptic 5-HT_{1A}. SERT availability or activity suggests a possible reduction of SERT binding in some brain regions, although the small number of individuals and the heterogeneity of methodologies used in each study could lead to a high risk of bias for the meta-analysis included in the review. Results on SERT polymorphism were inconclusive, because recent studies didn't show an association between SERT polymorphism and depression, or SERT polymorphism and stress in depression, although earlier studies indicated the association between 5-HTTLPR and depression in some ethnic groups, or the interaction between the SERT polymorphism, stress, and depression. Tryptophan depletion was suggested to have no effect on mood. Briefly, the authors found "no convincing evidence that depression is associated with, or caused by, lower serotonin concentrations or activity" (MONCRIEFF et al., 2022). This conflicting result prompted an expert reaction published on Science Media Centre. Professor Gitte Moos Knudsen, of Copenhagen University Hospital, Denmark, and Doctor Michael Bloomfield, Consultant Psychiatrist and UKRI Principal Clinical Research Fellow, Translational Psychiatry Research Group Head, UCL, considered the main misconception of the review was depression as a single disease caused by a single biochemical deficiency. Doctor Michael Bloomfield mentioned the evidence of antidepressant drug efficacy, and that patients must have evidence-based treatments. Professor Phil Cowen, from University of Oxford, said that it would be surprising

if a widely spread neurotransmitter such as 5-HT wasn't involved in the complex depression disorders. Also, he questioned the methodology of the review, because the authors didn't include a meta-analysis published in the same journal in 2021 with different conclusions about 5-HT. Professor Allan Young, Director of Centre for Affective Disorders, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, said that the authors have forgotten that 5-HT_{1A} receptors can be either presynaptic autoreceptors or postsynaptic heteroreceptors (SCIENCE MEDIA CENTRE, 2022).

10. Conclusions

Considering all the above discussion, the past decades of research on major depression have brought to light the highly interconnected brain systems and neuroplasticity that can occur in response to a person's chemical deficiency or environmental circumstances (SCIENCE MEDIA CENTRE, 2022). The effectiveness of antidepressant drugs might not only be due to their activity directly on 5-HT machinery, and multimodal therapies associating them with other classes of drugs, like anti-inflammatory drugs, dual or triple reuptake inhibitors, and endocannabinoid system modulators, could become a way to provide pharmacological treatments for MDD that are more effective and have fewer side effects. Especially in stressful times, like Covid-19 pandemic for instance, researches on evidence-based treatments for major depression become crucial in order to improve human mental health.

REFERENCES

1. ABDEL-BAKKY, M. S. et al. Mental depression: Relation to different disease status, newer treatments and its association with COVID-19 pandemic. *Molecular Medicine Reports*, v. 24, n. 6, p. 839, dez. 2021.
2. ALBERT, P. R.; LE FRANÇOIS, B.; MILLAR, A. M. Transcriptional dysregulation of 5-HT_{1A} autoreceptors in mental illness. *Molecular Brain*, v. 4, p. 21, 27 maio 2011.
3. ALBERT, P. R.; VAHID-ANSARI, F. The 5-HT_{1A} receptor: Signaling to behavior. *Biochimie*, v. 161, p. 34–45, jun. 2019.
4. AMADERA, G. Depressão - Critérios Diagnósticos - DSM-5 — KIAI.med.br. , 29 jul. 2019. Disponível em: <<https://kiai.med.br/depressao-criterios-diagnosticos-pelo-dsm-v/>>. Acessoem: 19 jan. 2023
5. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TRTM). Disponível em: <<https://www.docdroid.net/1TkXiNH/dsm-5-tr-pdf>>. Acessoem: 7 fev. 2023.
6. ANACKER, C. et al. Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor. *Molecular Psychiatry*, v. 16, n. 7, p. 738–750, jul. 2011.
7. BERMAN, R. M. et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*, v. 47, n. 4, p. 351–354, fev. 2000.
8. BRIGHT, U.; AKIRAV, I. Modulation of Endocannabinoid System Components in Depression: Pre-Clinical and Clinical Evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 10, p. 5526, 15 maio 2022.
9. CASPI, A. et al. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science (New York, N.Y.)*, v. 301, p. 386–9, 1 ago. 2003.
10. CELADA, P. et al. Control of Dorsal Raphe Serotonergic Neurons by the Medial Prefrontal Cortex: Involvement of Serotonin-1A, GABAA, and Glutamate Receptors. *The Journal of Neuroscience*, v. 21, n. 24, p. 9917–9929, 15 dez. 2001.
11. DE ALMEIDA, J.; MENGOD, G. Quantitative analysis of glutamatergic and GABAergic neurons expressing 5-HT_{2A} receptors in human and monkey prefrontal cortex. *Journal of Neurochemistry*, v. 103, n. 2, p. 475–486, 2007.
12. DELGADO, P. L. Depression: the case for a monoamine deficiency. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 61 Suppl 6, p. 7–11, 2000.
13. DUMAN, R. S. Neural plasticity: consequences of stress and actions of antidepressant treatment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 6, n. 2, p. 157, jun. 2004.
14. FUCHS, E.; FLÜGGE, G. Cellular consequences of stress and depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 6, n. 2, p. 171–183, jun. 2004.
15. HAMON, M. D.; BLIER, P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, v. 45, 18 abr. 2013.
16. HASBI, A.; MADRAS, B.; GEORGE, S. Endocannabinoid System and Exogenous Cannabinoids in Depression and Anxiety: A Review. *Brain Sciences*, v. 13, p. 325, 14 fev. 2023.
17. INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION. GBD Results. Disponível em: <<https://vizhub.healthdata.org/gbd->

- results>. Accesoem: 23 jan. 2023.
18. KARG, K. et al. The Serotonin Transporter Promoter Variant (5-HTTLPR), Stress, and Depression Meta-analysis Revisited: Evidence of Genetic Moderation. *Archives of General Psychiatry*, v. 68, n. 5, p. 444–454, 2 maio 2011.
 19. KARROURI, R. et al. Major depressive disorder: Validated treatments and future challenges. *World Journal of Clinical Cases*, v. 9, n. 31, p. 9350–9367, 6 nov. 2021.
 20. KENNEDY, S. H. et al. Changes in Regional Brain Glucose Metabolism Measured With Positron Emission Tomography After Paroxetine Treatment of Major Depression. *American Journal of Psychiatry*, v. 158, n. 6, p. 899–905, jun. 2001.
 21. LOWE, D. J. E. et al. Cannabis and mental illness: a review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, v. 269, n. 1, p. 107–120, fev. 2019.
 22. MANOCHA, M.; KHAN, W. I. Serotonin and GI Disorders: An Update on Clinical and Experimental Studies. *Clinical and Translational Gastroenterology*, v. 3, n. 4, p. e13, abr. 2012.
 23. MILLER, H. L. et al. Clinical and Biochemical Effects of Catecholamine Depletion on Antidepressant-Induced Remission of Depression. *Archives of General Psychiatry*, v. 53, n. 2, p. 117–128, 1 fev. 1996.
 24. MONCRIEFF, J. et al. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry*, p. 1–14, 20 jul. 2022.
 25. OHNO, Y. Chapter 18 - Serotonin Receptors as the Therapeutic Target for Central Nervous System Disorders. Em: PILOWSKY, P. M. (Ed.). *Serotonin*. Boston: Academic Press, 2019. p. 369–390.
 26. PEREZ-CABALLERO, L. et al. Monoaminergic system and depression. *Cell and Tissue Research*, v. 377, n. 1, p. 107–113, 1 jul. 2019.
 27. REMY, P. et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*, v. 128, n. 6, p. 1314–1322, 1 jun. 2005.
 28. SANTAMARÍA, J.; TOLOSA, E.; VALLES, A. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology*, v. 36, n. 8, p. 1130–1133, ago. 1986.
 29. SCHOELER, T. et al. Developmental sensitivity to cannabis use patterns and risk for major depressive disorder in mid-life: findings from 40 years of follow-up. *Psychological Medicine*, v. 48, n. 13, p. 2169–2176, out. 2018.
 30. SCIENCE MEDIA CENTRE. expert reaction to a review paper on the 'serotonin theory of depression' | Science Media Centre. expert reaction to a review paper on the 'serotonin theory of depression', 20 jul. 2022. Disponível em: <<https://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-a-review-paper-on-the-serotonin-theory-of-depression/>>. Acesso em: 26 jan. 2023
 31. SEMINOWICZ, D. A. et al. Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. *NeuroImage*, v. 22, n. 1, p. 409–418, maio 2004.
 32. SHELTON, R. C. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. *Handbook of Experimental Pharmacology*, v. 250, p. 145–180, 2019.
 33. SHELTON, R. C.; MILLER, A. H. EATING OURSELVES TO DEATH AND DESPAIR: THE CONTRIBUTION OF ADIPOSITY AND INFLAMMATION TO DEPRESSION. *Progress in neurobiology*, v. 91, n. 4, p. 275–299, ago. 2010.
 34. SHOPSIN, B. et al. Use of synthesis inhibitors in defining a role for biogenic amines during imipramine treatment in depressed patients. *Psychopharmacology Communications*, v. 1, n. 2, p. 239–249, 1975.
 35. ŚLIFIRSKI, G.; KRÓL, M.; TURŁO, J. 5-HT Receptors and the Development of New Antidepressants. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 16, p. 9015, 20 ago. 2021.
 36. TREATING MAJOR DEPRESSIVE DISORDER A Quick Reference Guide. Em: AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (Ed.). *APA Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders: Quick Reference Guidelines*. 1. ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2006. v. 1.
 37. WHO. Depression. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>>. Accesoem: 19 jan. 2023.
 38. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the Mental Health at Work panel, World Economic Forum – 18 January 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mental-health-at-work-panel--world-economic-forum---18-january-2023>>. Acesso em: 23 jan. 2023.

Nuevos tratamientos farmacológicos para el ojo seco.

Victoria Maneu

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

Resumen:

El ojo seco es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal. En su etiología intervienen la inestabilidad e hiperosmolaridad de la película lagrimal, la inflamación y daño de la superficie ocular y alteraciones neurosensoriales. Puede causar síntomas de diversa gravedad como molestias oculares o alteraciones de la visión y puede reducir la calidad de vida de los pacientes. Aparte de aproximaciones no farmacológicas para unos pocos pacientes que pueden beneficiarse de ellas, el tratamiento farmacológico actual se basa en disminuir los síntomas mediante el uso de lágrimas artificiales y disminuir la inflamación mediante el uso tópico de corticoides y ciclosporina A, que presentan algunas reacciones adversas que hacen discontinuar el tratamiento a algunos pacientes. En 2016 la agencia estadounidense de medicamentos y alimentos (FDA) aprobó el uso de lifitegrast un antagonista del antígeno-1 asociado a la función de los linfocitos (LFA-1) que reduce la activación y reclutamiento de las células T. Recientemente, varios ensayos clínicos han mostrado buenos resultados con tanfanercept, una molécula derivada de un fragmento del receptor 1 de TNF (TNFR1) modificado, que se une al TNF α e inhibe la cascada inflamatoria. En los próximos años veremos si de verdad suponen la respuesta terapéutica que se está esperando desde hace tiempo.

Abstract:

Dry eye is a multifactorial disease of the ocular surface. It is characterized by a loss of tear film homeostasis. Its etiology involves instability and hyperosmolarity of the tear film, inflammation, ocular surface damage and neurosensory alterations. It can cause symptoms as eye discomfort or vision disturbances and can decrease the quality of life of patients. Apart from non-pharmacological approaches for a few patients who can benefit from them, current pharmacological treatment is based on reducing symptoms through the use of artificial tears and the topical use of corticosteroids and cyclosporine A, which induce adverse reactions in several patients and the treatment discontinuation. In 2016, the Food and Drug Administration (FDA) approved the use of lifitegrast a lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) antagonist that reduces the activation and recruitment of T cells. Recently, several clinical trials have shown good results with tanfanercept, a fragment of receptor 1 of modified TNF (TNFR1) derived molecule that binds to TNF- α and inhibits the inflammatory cascade. In the coming years we will see if they really represent the therapeutic response that has been waited for a long time.

Según la definición presentada por la Sociedad de la Película Lagrimal y la Superficie Ocular (TFOS del inglés Tear Film and Ocular Surface Society), “el ojo seco es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, se acompaña de síntomas oculares y en cuya etiología intervienen la inestabilidad e hiperosmolaridad de la película lagrimal, la inflamación y daño de la superficie ocular y alteraciones neurosensoriales” (Merayo et al., 2017). Los síntomas de la enfermedad son variables y pueden incluir molestias oculares como ardor, sensación de arenilla o de cuerpo extraño en el ojo, visión borrosa o dolor. Algunos pacientes son asintomáticos, pero en otros casos los síntomas pueden afectar a la realización de actividades cotidianas como ver la televisión, conducir o utilizar un ordenador, reduciendo en algunos casos de forma considerable la calidad de vida de los pacientes (Miljanović et al., 2007; Gayton, 2009). La prevalencia aumenta con la edad y es más frecuente en mujeres a partir de los 50 años (Stapleton et al., 2017). Fundamentalmente el ojo seco se puede producir por un déficit de lágrimas (por ejemplo por un mal funcionamiento de las glándulas lagrimales que se puede deber a una respuesta autoinmune) o un exceso de evaporación (que se puede deber a una composición alterada de la película lagrimal, por ejemplo por una alteración en la glándulas de Meibomio) (Vázquez-Mendoza et al., 2022). Entre los factores de riesgo, algunos son modificables, como factores hormonales (deficiencia de andrógenos o tratamiento hormonal sustitutivo), el uso de lentes de contacto o de ordenadores, factores ambientales (contaminación, sequedad ambiental, síndrome del edificio enfermo) o farmacológicos (tratamiento con fármacos antidepresivos o antihistamínicos). Otros factores no son modificables, como la edad, el sexo femenino y la raza (asiática), así como la presencia de algunas patologías como la disfunción de las glándulas de Meibomio, las conectivopatías o el síndrome de Sjögren (Merayo et al., 2017; Stapleton et al., 2017).

La película lagrimal, que recubre la córnea y la conjuntiva bulbar, proporciona una superficie refractiva lisa y es esencial para obtener una imagen visual definida. Además, para el mantenimiento del bienestar de la superficie corneal es fundamental que haya una película lagrimal continua. Esta está formada por tres capas: la más interna es una delgada capa de mucoide formada por mucina. Esta capa se adsorbe sobre la superficie epitelial de la córnea y la conjuntiva, volviéndolas hidrófilas y permitiendo que el epitelio corneal esté humedecido. A continuación, se encuentra una capa media acuosa, que aporta oxígeno al epitelio corneal y que contiene enzimas que proporcionan cierta protección antibacteriana. Esta capa lava los restos de la córnea y la conjuntiva y brinda una superficie óptica lisa. La capa más superficial, localizada sobre la parte acuosa, es una capa lipídica que forma una barrera que evita que se derramen las lágrimas. Esta película reduce la evaporación de la capa acuosa inferior, aumenta la tensión superficial y lubrica los párpados en su deslizamiento por la superficie del globo ocular (Garg, 2008). Una alteración en el funcionamiento normal de cualquiera de estas estructuras,

producido por una enfermedad, un daño traumático o el ambiente, puede provocar los síntomas del ojo seco (Terry, 2001). En las primeras fases de la enfermedad distintos mecanismos pueden compensar el daño y el ojo puede adaptarse. Si el daño se prolonga o es excesivo la evaporación aumenta debido a la inestabilidad de la película lagrimal, la hiperosmolaridad daña la superficie ocular y provoca la secreción de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , las interleuquinas IL-1 o IL-17 o el interferón- γ . La inflamación, la apoptosis y la disminución de la capa de mucina que se desarrollan van a afectar finalmente a la película lagrimal, haciendo que se cierre el llamado “circulo vicioso del ojo seco” y que la enfermedad de ojo seco se pueda mantener por sí misma, de manera independiente a la causa que la originó (Baudouin et al., 2016; Bron et al., 2017; Merayo et al., 2017). La evidencia muestra que los linfocitos pueden tener un papel fundamental en el inicio y en el desarrollo de cronicidad y se consideran dianas terapéuticas prometedoras para el tratamiento del ojo seco (Vázquez-Mendoza et al., 2022).

El tratamiento del ojo seco ha consistido tradicionalmente en intentar aliviar los síntomas de forma temporal, con lágrimas artificiales que lubrican la superficie ocular y pueden reducir la osmolaridad de la lágrima. Actualmente se dispone de diversos sustitutos lagrimales, de base acuosa y de base lipídica, que se eligen de forma individualizada según las necesidades del paciente (Merayo et al., 2017). Este tratamiento proporciona un alivio temporal. A principios de este siglo, cuando se propuso el síndrome de ojo seco como una enfermedad inflamatoria subclínica se empezaron a utilizar corticoides y ciclosporina A de forma tópica para reducir la inflamación (Terry, 2001). Los corticoides son eficaces para disminuir los signos y síntomas, pero su uso está muy limitado por las reacciones adversas, como el aumento de la presión intraocular o la aparición de cataratas. La ciclosporina A, un inmunomodulador con actividad antiinflamatoria inhibe la calcineurina, reduce la activación de los linfocitos T y la consecuente secreción de mediadores proinflamatorios, produciendo una mejoría sintomática. Como aspecto negativo, existen algunas dudas sobre su uso, como en qué pacientes debe utilizarse o la dosis y la duración de tratamiento óptimas. A esto hay que añadir la aparición de efectos adversos como la sensación de ardor ocular que se da en el 17% de los pacientes y otras como visión borrosa, hiperemia o dolor ocular. (Rhee and Mah, 2017; Deveney and Asbell, 2018; O’Neil et al., 2019; Shen Lee et al., 2022). Distintas formulaciones de ciclosporina A, como la solución nanomicelar OTX-101 han mostrado mejores perfiles de eficacia y tolerabilidad (revisados en (Shen Lee et al., 2022)). Los antiinflamatorios no esteroideos como la indometacina o el diclofenaco también pueden ser eficaces para el tratamiento del ojo seco, pero tienen el riesgo de provocar queratolisis (Merayo et al., 2017).

Conforme se avanza en el conocimiento de los mecanismos implicados en la patología, los tratamientos se van dirigiendo a reemplazar los factores de crecimiento que son deficitarios y/o a disminuir la inflamación de la

superficie ocular (O'Neil et al., 2019). En 2016 la agencia de medicamentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) aprobó el uso de lifitegrast para el tratamiento de ojo seco. Se trata de un antagonista del antígeno-1 asociado a la función de los linfocitos (LFA-1). Al unirse a su diana, el lifitegrast bloquea la interacción de esta con su ligando, la molécula de adhesión intracelular (ICAM-1), dificultando la activación y reclutamiento de las células T, su migración a los tejidos diana y la secreción de citoquinas proinflamatorias. En general se tolera bien, siendo el efecto adverso más frecuente la irritación o dolor en el lugar de la instilación, que aparece en el 15% de los pacientes (Drugbank; Abidi et al., 2016; Shen Lee et al., 2022). La compañía retiró la solicitud de comercialización de la Agencia Europea del Medicamento en 2020, debido a problemas con los plazos requeridos para resolver las cuestiones que planteaba la agencia.

En pacientes cuya enfermedad se debe principalmente a la evaporación y disfunción de las glándulas de Meibomio, pueden resultar útiles otras aproximaciones no farmacológicas que intentan restaurar el flujo de las glándulas de Meibomio utilizando calor o energía mecánica. Para pacientes que no responden a otros tratamientos también se dispone de dispositivos neuroestimuladores de las lágrimas por vía intranasal, lentes esclerales o trasplante de membranas amnióticas (revisados en (O'Neil et al., 2019). Pero a pesar de estas opciones, muchos pacientes no consiguen una eficacia suficiente, por lo que todavía se necesitan tratamientos eficaces para el tratamiento del ojo seco.

Una de las moléculas que está proporcionando buenos resultados en los ensayos clínicos es el tanfanercept (HBM-9036, HL-036). Es una molécula derivada de un fragmento del receptor 1 de TNF (TNFR1) modificado, de 19 kDa, que se une al TNF- α e inhibe la cascada inflamatoria. Ensayos clínicos en fase II (NIH; Dong et al., 2022) y en fase III-a (VELOS-2) (NIH) mostraron un perfil de seguridad y eficacia favorables cuando se administra por vía tópica ocular. Actualmente se está llevando a cabo el ensayo en fase III VELOS-3 que proporcionará una evidencia clínica mayor (Biagini et al., 2022). En fase de estudio preclínico se encuentran otros posibles tratamientos como las glicoproteínas lubricina, para reducir la fricción entre la córnea, la conjuntiva y el párpado; la lacritina, una glicoproteína ocular que podría incrementar la secreción basal de lágrimas o la timosina β 4, una proteína de unión a la actina G que puede mejorar la cicatrización epitelial y disminuir la secreción de citoquinas proinflamatorias. En los próximos años veremos si de verdad suponen la respuesta terapéutica que se está esperando desde hace tiempo.

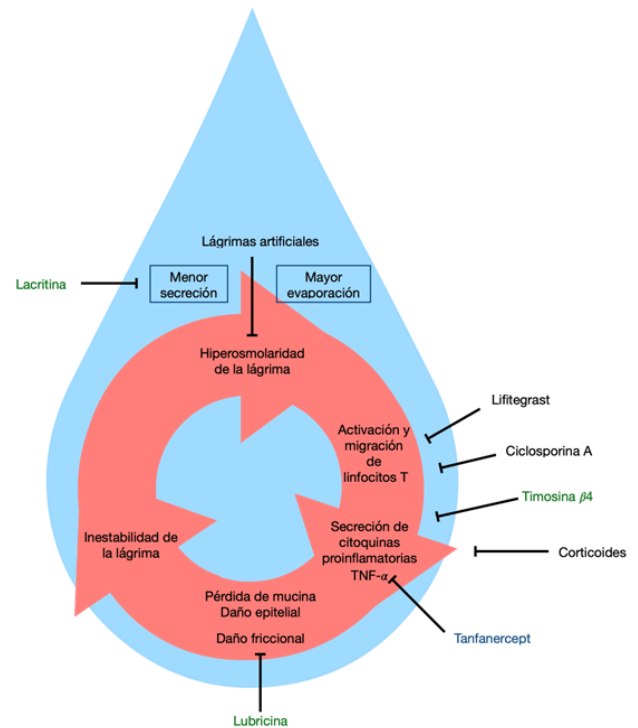


Figura 1. Círculo vicioso del ojo seco. La hiperosmolaridad de la lágrima, que es la característica principal de la enfermedad del ojo seco, puede dañar la superficie ocular de forma directa o indirecta, iniciando un proceso inflamatorio y la secreción de citoquinas proinflamatorias que dañan la superficie ocular. El daño se ve aumentado por la activación y el reclutamiento de linfocitos T, que también secretan mediadores de la inflamación. Esto conduce a una inestabilidad de la lágrima que amplifica la hiperosmolaridad, cerrando el círculo vicioso. La enfermedad podría iniciarse con la inestabilidad de la película lagrimal, como en el caso de alergia o el uso de lentes de contacto. Se muestran los puntos de actuación de los fármacos disponibles para el tratamiento del ojo seco (en negro) y de los fármacos en fase de estudio clínico (azul) y preclínico (verde). Adaptado de (Bron et al., 2017).

REFERENCIAS

1. Abidi, A., Shukla, P., and Ahmad, A. (2016). Lifitegrast: A novel drug for treatment of dry eye disease. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 7, 194–198. doi: 10.4103/0976-500X.195920.
2. Baudouin, C., Messmer, E. M., Aragona, P., Geerling, G., Akova, Y. A., Benítez-del-Castillo, J., et al. (2016). Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br. J. Ophthalmol.* 100, 300–306. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307415.
3. Biagini, F., Ferro Desideri, L., Giannaccare, G., Traverso, C. E., and Vagge, A. (2022). Tanfanercept. Recombinant variant of human TNFR1, TNF-alpha modulator, Treatment of dry eye disease. *Drugs Future* 47, 501. doi: 10.1358/dof.2022.47.7.3413463.
4. Bron, A. J., de Paiva, C. S., Chauhan, S. K., Bonini, S., Gabison, E. E., Jain, S., et al. (2017). TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul. Surf.* 15, 438–510. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.011.
5. Deveney, T., and Asbell, P. A. (2018). Patient and physician perspectives on the use of cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% for the management of chronic dry eye. *Clin. Ophthalmol.* Volume 12, 569–576. doi: 10.2147/OPTH.S115098.
6. Dong, Y., Wang, S., Cong, L., Zhang, T., Cheng, J., Yang, N., et al. (2022). TNF- α inhibitor tanfanercept (HBM9036) improves signs and symptoms of dry eye in a phase 2 trial in the controlled adverse environment in China. *Int. Ophthalmol.* 42, 2459–2472. doi: 10.1007/s10792-022-02245-1.
7. Drugbank Lifitegrast. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11611>.
8. Garg, A. (2008). 'Fisiopatología de la película lagrimal', in *Ojo seco y otros trastornos de la superficie ocular. Diagnóstico y tratamiento en Xerodacriología (Panamericana)*, 1–28.
9. Gayton, J. (2009). Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. *Clin. Ophthalmol.*, 405. doi: 10.2147/OPTH.S5555.
10. Merayo, J., Castillo, J. B. del, Montero, J., Galarreta, D., and Alejandre, N. (2017). Guías españolas para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco.
11. Miljanović, B., Dana, R., Sullivan, D. A., and Schaumberg, D. A. (2007). Impact of Dry Eye Syndrome on Vision-Related Quality of Life. *Am. J. Ophthalmol.* 143, 409-415.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2006.11.060.
12. NIH A Study to Assess Efficacy and Safety of HL036 in Subjects With Dry Eyes. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03846453?term=velos-2&draw=2&rank=1>.
13. NIH A Study to Assess Efficacy and Safety of HL036 in Subjects With Dry Eyes (VELO-2). Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03846453?term=velos-2&draw=2&rank=1>.
14. O'Neil, E. C., Henderson, M., Massaro-Giordano, M., and Bunya, V. Y. (2019). Advances in dry eye disease treatment. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 30, 166–178. doi: 10.1097/ICU.0000000000000569.
15. Rhee, M. K., and Mah, F. S. (2017). Clinical utility of cyclosporine (CsA) ophthalmic emulsion 0.05% for symptomatic relief in people with chronic dry eye: a review of the literature. *Clin. Ophthalmol.* Volume 11, 1157–1166. doi: 10.2147/OPTH.S113437.
16. Shen Lee, B., Toyos, M., Karpecki, P., Schiffbauer, J., and Sheppard, J. (2022). Selective Pharmacologic Therapies for Dry Eye Disease Treatment: Efficacy, Tolerability, and Safety Data Review from Preclinical Studies and Pivotal Trials. *Ophthalmol. Ther.* 11, 1333–1369. doi: 10.1007/s40123-022-00516-9.
17. Stapleton, F., Alves, M., Bunya, V. Y., Jalbert, I., Lekhanont, K., Malet, F., et al. (2017). TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul. Surf.* 15, 334–365. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003.
18. Terry, M. A. (2001). Dry Eye in the Elderly. *Drugs Aging* 18, 101–107. doi: 10.2165/00002512-200118020-00003.
19. Vázquez-Mendoza, A., Vannan, D., G. Morales, E., I. González, M., and Luis Reyes Hernández, J. (2022). 'Lymphocytes in Dry Eye Disease', in *Dry Eye Syndrome - Modern Diagnostic Techniques and Advanced Treatments (IntechOpen)*. doi: 10.5772/intechopen.98969.

PÍLDORA DE INFORMACIÓN

ACLARAMIENTO DE UN FÁRMACO

Los sistemas de metabolización y los transportadores no están usualmente saturados. Por ello, la eliminación de la mayoría de los fármacos sigue una cinética de orden 1; es decir, se elimina una fracción constante del fármaco presente en el organismo, por unidad de tiempo. La cinética de orden 0 acontece cuando los mecanismos de eliminación del fármaco están saturados; así, se elimina una cantidad constante del fármaco por unidad de tiempo.

Lenacapavir, el nuevo fármaco de acción prolongada contra el VIH-1.

Lorena Vidal Gil

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

Lenacapavir, un nuevo fármaco para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) multiresistente, ha sido aprobado recientemente por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y por la agencia estadounidense del medicamento (Food and Drug Administration, FDA). El uso de lenacapavir, en combinación con otros antirretrovirales, está indicado para el tratamiento en adultos con VIH-1 que no pueden ser tratados con los fármacos disponibles hasta el momento debido a resistencia, intolerancia o consideraciones de seguridad (1).

Este antirretroviral es un inhibidor de la cápside vírica, que actúa impidiendo la replicación del virus del VIH, tanto en etapas tempranas como tardías de su ciclo de vida. El lenacapavir se encuentra disponible en forma de comprimidos y en una formulación inyectable de liberación prolongada (2). Al inicio del tratamiento, el lenacapavir se administra por vía oral a una dosis de 600 mg/día durante los dos primeros días de tratamiento y 300 mg el octavo día de tratamiento. A los 15 días, se debe administrar una inyección subcutánea de 927 mg. A partir de la fecha de esta inyección se administra una dosis de mantenimiento de 927 mg cada 6 meses. El lenacapavir presenta el pico en la concentración plasmática a las 4 horas de su administración oral y a los 84 días después de la inyección subcutánea. Tras la administración oral su biodisponibilidad absoluta es entre un 6-10% y su farmacocinética no se ve afectada por la ingesta de comida. Además, su concentración plasmática máxima es un 29-84% superior en pacientes con VIH que en pacientes control. La vida media del fármaco varía de 10 a 12 días después de la administración oral y de 8 a 12 semanas después de la administración subcutánea.

Estudios *in vitro* en células infectadas con VIH-1 demostraron la eficacia de este fármaco para la mayor parte de las cepas de VIH-1. Sin embargo, el lenacapavir mostró una eficacia reducida en aquellas variantes que presentan mutaciones en la cápside vírica como L56I, M66I, Q67H, K70N, Q67H+N74S y Q67H+T107N. En los ensayos clínicos multinacionales CAPELLA (NCT04150068; n = 72) en fase II/III, que incluían pacientes que presentaron resistencia previa al menos a 2 medicamentos retrovirales, el lenacapavir fue capaz de reducir la carga viral manteniendo su eficacia a largo plazo. Sin embargo, en este estudio se incluyeron 19 pacientes que recibieron monoterapia con lenacapavir plus optimizado. Tras 26 semanas de tratamiento, 8 de estos pacientes, con mutaciones en la cápside vírica Q67H+K70R, M66I y K70H, mostraron resistencia al fármaco (3). El ensayo clínico CALIBRATE (NCT04143594, n=182) en fase II, incluyó pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales a los que se administró lenacapavir en combinación con tenofovir alafenamida (TAF), bictegravir o emtricitabina/TAF. Esta combinación farmacológica resultó en altas tasas de supresión viral. Entre estos pacientes, un

paciente con mutaciones Q67H+K70R y M184M/I y otro paciente con mutación Q67H presentaron resistencia a la terapia debido a la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral oral (2,3).

El efecto adverso más frecuente en los ensayos realizados fue reacción en el sitio de inyección y comúnmente los pacientes también sufrieron náuseas. En general, el fármaco fue bien tolerado y no requirió ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal leve, moderada o grave, aunque no existen estudios en pacientes con insuficiencia renal terminal. El lenacapavir se metaboliza principalmente a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y la UDP-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) por lo que su uso se encuentra contraindicado en combinación con inductores o inhibidores de CYP3A, glicoproteína P (P-gp) y UGT1A1 ya que podrían disminuir o aumentar la concentración plasmática del fármaco (2).

Actualmente, dos ensayos clínicos en fase III, PURPOSE 1 (NCT04994509) y PURPOSE 2 (NCT04925752), se encuentran reclutando pacientes con el objetivo de estudiar el uso de lenacapavir como agente profiláctico. Además, también se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes el estudio NCT05502341 en fase II/III, que evaluará la eficacia del tratamiento oral de bictegravir/lenacapavir en pacientes con supresión viral (2).

REFERENCIAS

1. Paik J. Lenacapavir: First Approval. *Drugs*. 2022 Sep;82(14):1499-1504. doi: 10.1007/s40265-022-01786-0. PMID: 36272024.
2. Dvory-Sobol H, Shaik N, Callebaut C, Rhee MS. Lenacapavir: a first-in-class HIV-1 capsid inhibitor. *Curr Opin HIV AIDS*. 2022 Jan 1;17(1):15-21. doi: 10.1097/COH.0000000000000713. PMID: 34871187.
3. Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ, Castagna A, Richmond GJ, Sinclair GI, Siripassorn K, Ruane PJ, Berhe M, Wang H, Margot NA, Dvory-Sobol H, Hyland RH, Brainard DM, Rhee MS, Baeten JM, Molina JM; CAPELLA Study Investigators. Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2022 May 12;386(19):1793-1803. doi: 10.1056/NEJMoa2115542.

Colirios con alcanos semifluorados: ¿nuevos tiempos para el tratamiento del ojo seco?

Henar Albertos Arranz

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

El ojo seco es una patología muy frecuente y con poco éxito terapéutico. La introducción de colirios con alcanos semifluorados, de carácter anfifílico y con buenos resultados en ensayos clínicos permiten ser optimistas respecto al tratamiento de esta patología.

En el último año la agencia estadounidense de alimentos y medicamentos FDA ha recibido las solicitudes de aprobación de dos medicamentos que contienen alcanos semifluorados, para el tratamiento del ojo seco. En septiembre de 2022, la FDA aceptó la solicitud de nuevo fármaco para el tratamiento en investigación del ojo seco asociado a una disfunción de las glándulas de Meibomio de perfluorohexiloctano en forma de colirio (NOV03®). Poco después aceptó también la solicitud de nuevo fármaco de una solución oftálmica de ciclosporina al 0,1% disuelta en perfluorobutilpentano (CyclASol®), como tratamiento antiinflamatorio e inmunomodulador, también para el ojo seco. La compañía que desarrolla este producto (Novaliq) ha afirmado que va a solicitar este año también su comercialización en Europa.

El síndrome de ojo seco se caracteriza por una disfunción de las estructuras oculares implicadas en la regulación y secreción de la película lagrimal (PL) [1,2]. Afecta a 10 millones de personas en el mundo [3] y entre el 60 y 80% cursan con la forma evaporativa [4,5]. La principal causa de este tipo de ojo seco es la disfunción de las glándulas de Meibomio. La inestabilidad de

la película lagrimal junto con la obstrucción de las glándulas de Meibomio incrementa la evaporación de la lágrima y la osmolaridad del medio exacerbando la inflamación de la superficie ocular [2,6].

La introducción de los alcanos semifluorados en Europa se inició en 2013, cuando la *European Union Medical Devices Directive* aceptó la comercialización con el mercado CE, con la que se certifica que el producto cumple los requisitos de seguridad, sanidad y protección del medio ambiente exigidos por la UE, de una solución lagrimal compuesta por perfluorohexiloctano (F6H8) [7]. Al ser un compuesto no acuoso, el crecimiento microbiano no es posible y, por lo tanto, la solución no requiere de conservantes [8]. Presenta una tensión superficial más baja que el agua permitiendo así una fácil propagación de la solución en contacto con la superficie ocular [2,9]. Su naturaleza anfifílica (hidrofílica y lipofílica) interactúa con los lípidos de la PL y los que se encuentran en el interior de las glándulas de Meibomio [10]. Ambas propiedades favorecen la formación de una capa entre la fase acuosa y el aire, previniendo en mayor medida la evaporación de la lágrima y disuelven los conductos obstruidos de las

glándulas [2,9,10], mejorando la secreción de lípidos. Con ello, se reduce la fricción de la superficie ocular durante el parpadeo [8].

Distintos estudios y ensayos clínicos con perfluorohexiloctano han confirmado la disminución de la osmolaridad y de la tinción corneal así como una mayor estabilidad de la película lagrimal (NCT04140227; NCT04567329; NCT04139798; NCT03333057; [8,11]). Además, se observa una mejora en la función de las glándulas de Meibomio tras 8 semanas de tratamiento y una reducción de los síntomas de ojo seco a las 2 semanas [2,10]. No afecta a la agudeza visual ni a la presión intraocular [2,10]. Modelos in vitro han observado hasta un 80% menos de evaporación de la lágrima [12] y modelos animales muestran que el compuesto permanece en la superficie ocular hasta 6 horas [13]. La mayoría de los participantes estaban satisfechos con la solución y los efectos adversos más reseñables fueron sensación de cuerpo extraño e hipersensibilidad tras la instilación [2,10]. A pesar de los resultados clínicos, el mecanismo de acción de los efectos del F6H8 están aún bajo investigación. Estudios recientes han mostrado una disminución de la temperatura de la superficie ocular tras la administración del compuesto [8]. Este cambio de temperatura podría activar un tipo de termorreceptores corneales de frío, incrementando la secreción lagrimal y el parpadeo sin causar disconfort ocular [8]. Los resultados clínicos positivos, las mínimas alteraciones visuales que causa tras la instilación y la ausencia de conservantes convierten al perfluorohexiloctano en una solución segura y efectiva prometedora para el tratamiento del ojo seco evaporativo asociado a una disfunción de las glándulas de Meibomio.

Estos datos nos hacen esperar que en adelante tengamos más herramientas para tratar el ojo seco, una patología muy frecuente y con poco éxito terapéutico hasta la fecha.

REFERENCIAS

1. Sheppard J, Shen Lee B, Periman LM. Dry eye disease: identification and therapeutic strategies for primary care clinicians and clinical specialists. *Ann Med* 2023 -12;55(1):241-252.
2. Steven P, Scherer D, Krösser S, Beckert M, Cursiefen C, Kaercher T. Semifluorinated Alkane Eye Drops for Treatment of Dry Eye Disease--A Prospective, Multicenter Noninterventional Study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015 -10;31(8):498-503.
3. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007 -04;5(2):75-92.
4. Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea* 2012 -05;31(5):472-478.
5. Tauber J, Berdy GJ, Wirta DL, Krösser S, Vittitow JL. NOV03 for Dry Eye Disease Associated With Meibomian Gland Dysfunction: Results of the Randomized Phase 3 GOBI Study. *Ophthalmology* 2022 -12-24:S0161-8.
6. Baudouin C, Messmer EM, Aragona P, Geerling G, Akova YA, Benítez-del-Castillo J, et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 2016 -03;100(3):300-306.
7. Novaliq GmbH anuncia autorización del mercado Europeo para la venta libre de NovaTears™. 2013; Available at: <https://www.businesswire.com/news/home/20130723005510/es/>. Accessed Feb 16, 2023.
8. Delicado-Miralles M, Velasco E, Díaz-Tahoces A, Gallar J, Acosta MC, Aracil-Marco A. Deciphering the Action of Perfluorohexyloctane Eye Drops to Reduce Ocular Discomfort and Pain. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:709712.
9. Tauber J, Wirta DL, Sall K, Majmudar PA, Willen D, Krösser S. A Randomized Clinical Study (SEECASE) to Assess Efficacy, Safety, and Tolerability of NOV03 for Treatment of Dry Eye Disease. *Cornea* 2021 -09-01;40(9):1132-1140.
10. Steven P, Augustin AJ, Geerling G, Kaercher T, Kretz F, Kunert K, et al. Semifluorinated Alkane Eye Drops for Treatment of Dry Eye Disease Due to Meibomian Gland Disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017 -11;33(9):678-685.
11. Mateo Orobía AJ, Blasco-Martínez A, Rodríguez-Ausín P, Pablo Júlvez LE, Güemes Villaloz N, Del Prado Sanz E, et al. Effects and safety of perfluorohexyloctane on the eye surface and corneal endothelium. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)* 2020 -11;95(11):538-543.
12. Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, Bell J, Wells E, Neravetla S, et al. Human meibum lipid conformation and thermodynamic changes with meibomian-gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 -06-01;52(6):3805-3817.
13. Kroesser S, Spencer E, Grillenberger R, Struble CB, Fischer K. Ocular and Systemic Distribution of 14C- Perfluorohexyloctane following Topical Ocular Administration to Rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(9):2656.

La Agencia Europea del Medicamento aprueba la difelicefalina para el tratamiento del prurito asociado a la enfermedad renal crónica y hemodialisis.

Miguel Valverde Urrea

Departamento de Ciencias del Mar y Biología Aplicada. Universidad de Alicante.

La EMA se suma en abril de 2022 a la FDA, que ya aprobó el uso de este fármaco en el año 2021 para mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedad renal crónica y hemodiálisis que sufren de prurito. Además, se están llevando a cabo otros ensayos en países como Japón para su aprobación.

El prurito afecta al 50-60% de los pacientes en diálisis y al 25% de los pacientes con enfermedad renal crónica no dializados y no hay tratamientos disponibles [1]. La difelicefalina es un péptido opioide sintético con una alta selectividad agonista del receptor k-opioide (KOR). Al unirse al receptor se produce una inhibición de los canales de calcio responsables de la transmisión de señales en el sistema nervioso, reduciendo la sensación de prurito [2]. Además, también tiene un efecto inmunomodulador, ya que la activación del receptor KOR en las células del sistema inmune provoca una disminución de la síntesis de citoquinas, lo que produce una reducción de la inflamación [3].

A pesar de ser un opioide, se trata de un fármaco con propiedades hidrofílicas, por lo que su capacidad para cruzar la membrana hematoencefálica está muy limitada. Por lo tanto, sus efectos secundarios sobre el sistema nervioso central son menores a los de otros opioides como la morfina [4]. La administración del fármaco se realiza por vía intravenosa al final del tratamiento de diálisis, 3 veces a la semana. La dosis recomendada es de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal seco. Su vida media de eliminación es de 2-3 horas, y es excretada sin metabolizar en un 81 % por la orina.

No obstante, en pacientes sometidos a diálisis la vida media aumenta hasta 23-31 horas y la eliminación es principalmente por vía fecal con un 59 %. Puesto que su eliminación no está mediada por ningún citocromo, no presenta interacciones con otros fármacos; no obstante, se recomienda no administrarlo con otros fármacos, en especial junto a otros opiáceos, hasta que existan estudios de compatibilidad.

La eficacia y seguridad de difelicefalina ha sido estudiada antes de su aprobación en dos ensayos principalmente: KALM-1 y KALM-2. En un estudio con el conjunto de datos de ambos ensayos [5], aleatorizados doble ciego, se consideró un tamaño muestral de 851 pacientes. Un grupo formado por 370 pacientes recibió 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de difelicefalina, mientras que otro grupo formado por 394 pacientes recibió placebo. Los pacientes registraron diariamente la peor intensidad del picor sufrido en una escala numérica (WI-NRS) durante 12 semanas. El 51,1 % de los pacientes tratados con el fármaco redujo en al menos 3 puntos el picor percibido al final del estudio, mientras que en el grupo placebo la reducción fue del 35,2 %. Además, la reducción del picor fue significativa desde la primera semana de tratamiento. La reducción en al menos 4 puntos del picor también fue significativa

en todas las semanas en los pacientes tratados con respecto al grupo control. Esta mejora también se encontró en la escala SKINDEX-10 y 5-D itch. Además, el efecto se mantuvo 64 semanas en el período de extensión del estudio. Por otro lado, los efectos secundarios encontrados fueron diarrea (9 %), mareo (6,8 %) y náuseas (6,1 %).

En cuanto a los estudios de la difelicefalina en el campo de la farmacoeconomía, Thokala et al.[6], estudiaron el coste-efectividad del fármaco en comparación con el tratamiento estándar en el UK National Health Service. En la simulación de la aplicación del tratamiento durante 64 semanas observaron un incremento en el coste al prescribir el fármaco en comparación con el tratamiento estándar. Sin embargo, el año de vida ajustado por calidad también aumentó. Además, el coste-utilidad mostró que el uso de difelicefalina en los pacientes que sufren prurito medio-grave asociado a enfermedad renal crónica o hemodiálisis representa una terapia coste-efectiva para abordar la enfermedad.

Por último, cabe destacar los nuevos ensayos clínicos que estudian la eficacia y seguridad del fármaco administrado de forma oral, solucionando así la necesidad de administrarlo de forma intravenosa, uno de sus principales inconvenientes. Yosipovitch et al. [7], realizaron un estudio en fase 2, doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo a diferentes dosis. El estudio tuvo una duración de 12 semanas, donde se analizó la puntuación WI-NRS semanal. La mejora fue significativa desde la segunda semana de tratamiento, y se mantuvo durante las 12 semanas estudiadas. Por otro lado, al igual que el fármaco administrado de forma intravenosa, los efectos secundarios principales fueron mareos y alteraciones digestivas de poca importancia.

Este fármaco ha logrado mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren prurito asociado a enfermedades renales crónicas y diálisis; además, sigue en estudio su posible administración oral con el fin de facilitar y aumentar la adherencia al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lipman ZM, Yosipovitch G: An evaluation of difelikefalina as a treatment option for moderate-to-severe pruritus in end stage renal disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2021 Apr;22(5):549-555.
2. Albert-Vartanian, A., Boyd, M. R., Hall, A. L., Morgado, S. J., Nguyen, E. Nguyen PharmD, V. P. H. Nguyen PharmD, S. P. Patel PharmD, L. J. Russo PharmD, A. J. Shao PharmD, y Raffa, R. B. (2016). Will peripherally restricted kappa-opioid receptor agonists (pKORA s) relieve pain with less opioid adverse effects and abuse potential? *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 41(4), 371-382.
3. Shirazian, S.; Spencer y R.; Kilfeather, S. Reduction of Pruritus by Difelikefalina Correlates With Reductions in Markers for Pruritus and Inflammation in Subjects Undergoing Hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2022, 79, S42.
4. Pilla, J.E.; Devulapally, P. Difelikefalina; StatPearls: Treasure Island, FL, USA, 2021.
5. 5-Topf, J., Wooldridge, T., McCafferty, K., Schömig, M., Csiky, B., Zwiech, R., Wen W., Bhaduri S., Munera C., Ling R., Jebara A., Cirulli J., Menzaghi F. (2022). Efficacy of difelikefalina for the treatment of moderate to severe pruritus in hemodialysis patients: pooled analysis of KALM-1 and KALM-2 phase 3 studies.
6. Thokala, P., Hnyyn Si, P. E., Hernandez Alava, M., Sasso, A., Schaufler, T., Soro, M., y Fotheringham, J. (2023). Cost Effectiveness of Difelikefalina Compared to Standard Care for Treating Chronic Kidney Disease Associated Pruritus (CKD-aP) in People with Kidney Failure Receiving Haemodialysis. *PharmacoEconomics*, 1-10.
7. Yosipovitch, G., Awad, A., Spencer, R., Munera, C. y Menzaghi, F. (2020, May). efficacy and safety of oral difelikefalina in stage 3-5 chronic kidney disease patients with moderate-to-severe pruritus: a response analysis from a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. in *american journal of kidney diseases* (vol. 75, no. 5, pp. 820-820). 1600 john f kennedy boulevard, ste 1800, philadelphia, pa 19103-2899 usa: wb saunders co-elsevier inc.

Aprobado en los Estados Unidos por la vía acelerada el uso de lecanemab para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Natalia Martínez-Gil

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante

El pasado 6 de enero, la agencia americana para la administración de medicamentos y alimentos (FDA, por sus siglas en inglés), aprobó mediante la vía acelerada el lecanemab para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Lecanemab, comercializado con el nombre de Leqembi® por la farmacéutica japonesa Eisai y la estadounidense Biogen, es un anticuerpo monoclonal cuya acción es disminuir la formación de las placas de beta-amiloide (por sus siglas en inglés, A β). Estas placas, que se forman por acumulación de la proteína A β en el cerebro de los pacientes, han sido descritas como una de las principales características patológicas en la enfermedad de Alzheimer. El lecanemab, tiene un mecanismo de acción basado en la unión selectiva y el bloqueo de las conformaciones de A β más tóxicas (las más grandes y solubles), con el fin de reducir tanto la formación de placas de A β como la neurotoxicidad, en las etapas más tempranas de la enfermedad de Alzheimer (1).

En 2010 comenzó el primer estudio clínico (NCT01230853) cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de lecanemab, a diferentes dosis, en pacientes con la enfermedad de Alzheimer en fase leve o moderada. Este fue un estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado que incluyó a 80 pacientes, tratados mediante infusión intravenosa durante 4 meses. De estos, 36 pacientes se dividieron atendiendo a la dosis recibida: 0'3, 1'0, 3'0, 10 y 15 mg/kg de lecanemab (6 pacientes para cada dosis) y fueron tratados con una única administración de lecanemab. Los resultados obtenidos fueron comparados con los 12 sujetos que recibieron el tratamiento placebo. Por otro

lado, 24 pacientes se dividieron en 4 grupos (0'3, 1'0, 3'0, 10 mg/kg) y recibieron múltiples administraciones de lecanemab (una por mes). Los resultados obtenidos fueron comparados con los 8 pacientes incluidos en el grupo placebo. El estudio mostró que el lecanemab fue bien tolerado en todas las dosis, pero con una eficacia modesta (1).

Posteriormente, en 2012 se llevó a cabo el segundo ensayo clínico (Study 201, fase I y fase II, NCT01767311) en el cual se evaluó la seguridad, tolerabilidad y eficacia del lecanemab en sujetos con enfermedad de Alzheimer en fase temprana. Este estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado se llevó a cabo durante 18 meses. Para ello, los 609 pacientes, que recibieron el tratamiento mediante infusión intravenosa, fueron divididos en 5 grupos diferentes (28 sujetos por grupo), atendiendo al número de dosis administradas y la concentración de fármaco: 2'5 mg/kg cada dos semanas, 5 mg/kg cada mes, 5 mg/kg cada dos semanas, 10 mg/kg cada mes, 10 mg/kg cada dos semanas. Por otro lado, 245 pacientes recibieron el tratamiento placebo. Los resultados mostraron que el lecanemab fue bien tolerado y con una eficacia significativa, al disminuir las placas de A β tras 72 semanas de tratamiento cuando fue administrado a 10 mg/kg cada dos semanas. Además, se redujeron los biomarcadores de la enfermedad (proteína Tau total y fosforilada [tau; p-tau, respectivamente] y cadena

ligera de neurofilamentos [NfL, por sus siglas en inglés]) encontrados en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con Alzheimer tratados con lecanemab, en comparación con el grupo placebo (2,3).

Basado en los hallazgos preclínicos y clínicos favorables, en 2019 comenzó el estudio clínico en fase III (Clarity AD, NCT03887455) cuyo objetivo fue confirmar la seguridad y eficacia de lecanemab en sujetos con enfermedad de Alzheimer en fase temprana. Este estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado se llevó a cabo durante 18 meses. En él han participado 1.795 personas con deterioro cognitivo leve por la enfermedad de Alzheimer o en una fase temprana de la enfermedad, todos ellos con acumulación de la proteína A β confirmada. Un total de 898 pacientes recibieron 10 mg/kg de lecanemab cada dos semanas administrado por infusión intravenosa y los 897 sujetos restantes recibieron el placebo. Los resultados mostraron una disminución significativa en la formación de placas de la proteína A β en los pacientes tratados, así como una moderada mejora de la función y capacidad cognitiva (4).

Sin embargo, pese a los resultados satisfactorios, se ha de destacar que, desde el primer estudio, el tratamiento también mostró eventos adversos. Dentro de estos se encuentran las anomalías en los estudios de imagen relacionadas con la proteína amiloide (ARIA, por sus siglas en inglés) y que son comunes con el uso de este tipo de anticuerpos. Estas anomalías son debidas en una inflamación temporal de algunas áreas del cerebro y generalmente no tienen sintomatología (3). Pero, en ocasiones, los pacientes manifestaron dolor de cabeza, confusión, mareos, pérdida de visión, náuseas y convulsiones. Pese a que generalmente, estos eventos suelen desaparecer con el tiempo, los estudios también informaron de hemorragias intracerebrales y eventos fatales en pacientes que tomaron Leqembi (5). Además, el tratamiento también mostró efectos adversos relacionadas con la vía de administración (infusión intravenosa). Estos fueron los más comunes y dieron lugar a síntomas gripales, náuseas, vómitos y cambios en la presión arterial que en algunos casos provocó la suspensión del tratamiento.

Por otro lado, la aprobación de esta terapia ha generado cierta polémica (6). En casi dos décadas, lecanemab es el segundo fármaco aprobado por la FDA para la enfermedad de Alzheimer, mediante la vía acelerada. El anterior, aducanumab, también un anticuerpo monoclonal que bloquea la proteína A β y que fue comercializado como Aduhelm® por las mismas empresas farmacéuticas (Biogen y Eisai), sólo duró un año en el mercado. Los costes económicos del medicamento sobrepasaban los

beneficios clínicos y por ello fue considerado un fracaso.

Con todo esto, la Agencia Europea del Medicamento actualmente está en proceso de revisión para la posible autorización del uso de lecanemab en Europa para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Finalmente se ha de señalar que el uso de este tratamiento no sería la cura definitiva de esta patología, sino que permitiría frenar los signos clínicos y el deterioro cognitivo en las primeras etapas de la enfermedad.

- (1) Logovinsky V, Satlin A, Lai R, Swanson C, Kaplow J, Osswald G, Basun H, Lannfelt L (2016). Safety and tolerability of BAN2401--a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A β antibody. *Alzheimers Res Ther.* 8(1):14. doi: 10.1186/s13195-016-0181-2.
- (2) Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Bradley H, Rabe M, Totsuka K, Lai R Y.K, Gordon R, Kramer L D. (2020). Persistence Of BAN2401-Mediated Amyloid Reductions Post-treatment: A Preliminary Comparison of Amyloid Status Between the Core Phase of BAN2401-G000-201 and Baseline of the Open-Label Extension Phase in Subjects with Early Alzheimer's Disease (1330). *Neurology.* 94 (15 Supplement) 1330.
- (3) Swanson C J, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai R Y K, Lannfelt L, Bradley H, Rabe M, Koyama A, Reyderman L, Berry D A, Berry S, Gordon R, Kramer L D, Cummings J L. (2021). A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther.* 13(1):80. doi: 10.1186/s13195-021-00813-8.
- (5) van Dyck C H, Swanson C J, Aisen P, Bateman R J, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson B, Dhadda S, Irizarry M, Kramer L D, Iwatsubo T. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 388(1):9-21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.
- (6) Reish N J, Jamshidi P, Stamm B, Flanagan M E, Sugg E, Tang M, Donohue K L, McCord M, Krumpelman C, Mesulam M-M, Castellani R, Chou S H-Y. (2023). Multiple Cerebral Hemorrhages in a Patient Receiving Lecanemab and Treated with t-PA for Stroke. *N Engl J Med.* 388(5):478-479. doi: 10.1056/NEJMc2215148.
- (4) Shi M, Chu F, Zhu F, Zhu J. (2022). Impact of Anti-amyloid- β Monoclonal Antibodies on the Pathology and Clinical Profile of Alzheimer's Disease: A Focus on Aducanumab and Lecanemab. *Front Aging Neurosci.* 14:870517. doi: 10.3389/fnagi.2022.870517.

Clohidrato de imeglimina, nuevo agente antidiabético para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Agustina Noailles

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

La imeglimina es un nuevo agente antidiabético que inhibe la gluconeogénesis actuando como un inhibidor competitivo de la cadena respiratoria mitocondrial, sin afectar al rango de consumo de oxígeno. Además, es capaz de revertir la disfunción de las células beta y estimular la producción de insulina. De momento se encuentra aprobado en Japón.

En junio del 2021 se aprobó en Japón la utilización del compuesto clorhidrato de imeglimina (TWYMEEG®) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (1). Esta formulación desarrollada por las farmacéuticas Poxel y Sumitomo Dainippon Pharma presenta un mecanismo de acción diferente al de otros agentes antidiabéticos, mejorando la bioenergética mitocondrial y actuando sobre varios de los procesos afectados por la patología de la DM2 (inadecuada secreción de insulina, reducida absorción de glucosa por parte de los músculos, gluconeogénesis hepática excesiva, etc.) La aprobación está basada en varios estudios clínicos y preclínicos, entre los que se incluyen ensayos clínicos en fase III correspondientes al programa TIMES en Japón. El ensayo en fase III TIMES 1 fue aleatorizado, doble ciego y multicéntrico; incluyendo pacientes adultos japoneses mayores de 20 años con DM2 y tratados con una dieta específica, ejercicio y con/sin administración de imeglimina. Los pacientes recibieron una dosis oral diaria de imeglimina distribuida en dos tomas de 1000mg o placebo durante 24 semanas, con controles semanales de hemoglobina glicosilada utilizando el test HbA1c. Los beneficios del tratamiento fueron

significativos en relación con los pacientes que recibían placebo, con una reducción relativa de HbA1c del 57,5% al 11,3% al final del ensayo. En el ensayo TIMES 2 se evaluó la seguridad del compuesto y en el ensayo TIMES 3 su eficacia, combinándolo con la utilización de terapia con insulina. En todos ellos la administración de imeglimina era capaz de reducir la hemoglobina glicosilada (2).

A nivel molecular, la imeglimina actúa paliando la disfunción mitocondrial, elemento clave en la patogénesis de la DM2. El compuesto es capaz de inhibir la gluconeogénesis actuando como un inhibidor competitivo de la cadena respiratoria mitocondrial, por lo que no afecta al rango de consumo de oxígeno evitando así el riesgo de provocar acidosis láctica. Este fármaco es capaz de revertir la disfunción de las células beta y estimular la producción de insulina por parte de los islotes mediante el incremento de la reserva de NAD⁺. Estudios recientes señalan que la imeglimina también inhibe la apertura de los poros de transición de permeabilidad mitocondrial, reduciendo de esta manera la muerte de las células beta.

Actualmente, existen varios ensayos clínicos activos en fase II en Europa, Estados Unidos y Japón, cuyo objetivo es continuar profundizando en la eficacia y seguridad del uso de imeglimina para el tratamiento de la DM2, bien por sí sola o bien como complemento de una terapia antidiabética compuesta. Las características de los participantes son similares entre los diferentes ensayos: edades comprendidas entre los 55 y 61 años, caucásicos o asiáticos, padecer DM2 en los últimos 5 años, valor base de hemoglobina 1c (HbA1c) alrededor de 7% a 8,5% y niveles de glucosa en sangre en ayunas (FPG) entre 150 y 190 mg/dL.

Los datos arrojados por estos ensayos sugieren que los efectos de la imeglimina sobre la respuesta a la glucosa y el control glicémico dependen de la dosis y de la frecuencia de administración. La ingesta de imeglimina dos veces por día en dosis elevadas obtiene beneficios comparables a los tratamientos tradicionales (como la metformina). La combinación entre tratamientos prolongados y dos dosis diarias de 1500 mg de imeglimina son los que mejores resultados obtienen en cuanto al control glicémico y presentan escasos efectos secundarios en comparación con la administración de dosis más bajas. Además, estos ensayos ponen de manifiesto la mejor tolerancia y preferencia de los pacientes a la imeglimina en comparación con otros fármacos como la metformina (2). El hecho de que la imeglimina pueda combinarse con otros fármacos antidiabéticos, como sitagliptina o metformina, le proporciona un papel más atractivo en la terapia frente a la DM2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lamb YN. Imeglimin Hydrochloride: First Approval. *Drugs*. 2021 Sep;81(14):1683-1690. doi: 10.1007/s40265-021-01589-9. PMID: 34472031.
2. Huston J, Schaffner H, Langley L, Skrable B, Ashchi A, Berner J, Gore A, Sheikh-Ali M, Sutton D, Goldfaden R. Imeglimin in type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc)*. 2022 Sep;58(9):437-449. doi: 10.1358/dot.2022.58.9.3419555. PMID: 36102904.

La docencia de la Farmacología puede empezar en las escuelas.

Elisabet Serés Escot PhD

Fundación Dr. Antoni Esteve eseres@esteve.org
ORCID: orcid.org/0000-0003-2344-0597

Palabras clave:

*docencia
escuela
farmacología
medicamentos
vocaciones STEM*

La elección de grados universitarios de ámbito científico se ha asociado a la vocación científica del alumnado. En un marco en el que la demanda de profesionales con conocimientos tecnológicos y científicos aumenta cada año, es imprescindible promocionar las vocaciones científicas desde temprana edad para evitar el temido “no entiendo la ciencia, y por ello no me gusta”, que provoca un abandono prematuro del interés por esta área. Sin embargo, a pesar de la necesidad futura de profesionales con conocimientos científicos, los resultados de los informes PISA (MEFP, 2019) desde 2012 muestran una disminución generalizada y continua de las competencias en ciencias y matemáticas de los y de las estudiantes españoles/as, manteniéndose por debajo de los resultados de la Unión Europea y de la OCDE. Por ello, es fundamental promover las vocaciones STEM desde la escuela y convertir estas disciplinas en materias accesibles y divertidas para estimular al alumnado.

Esta necesidad de estimular las STEM, y especialmente las carreras científicas frente a las tecnológicas, llevó a la Fundación Dr. Antoni Esteve a dirigir proyectos para jóvenes desde 2009. La primera iniciativa fue la traducción del libro original japonés “Los misterios del sistema inmunitario” al catalán en 2010 (Serés et al., 2013, SJI, 2009) y al castellano en 2014 (SJI, 2014), a la que siguieron los cafés científicos y colaboraciones con instituciones de divulgación científica para organizar talleres en institutos. En 2019 desde la Fundación Dr. Antoni Esteve se culminaron los proyectos

para jóvenes con la creación de los talleres para escolares “Els medicaments” (Los medicamentos) (Serés Escot, 2021), en los que el objetivo principal era informar a los escolares sobre el buen uso de los medicamentos a través de actividades divertidas que combinaban teoría y juego (Figura 1). Gracias a la colaboración de la Fundación con Funbrain (www.funbrain.cat), especialistas en desarrollar talleres para escolares, se diseñaron talleres para alumnos de educación primaria de entre 8 y 12 años a partir del libro homónimo “Els medicaments i jo” (Los medicamentos y yo) (Erill, 2014) que la Fundación publicó en 2014. Los talleres tienen una hora de duración y se imparten en horario escolar. Primero se ofrecieron a escuelas del área metropolitana de Barcelona y en 2022 se amplió la oferta a escuelas de toda Cataluña. Los talleres son gratuitos para todas las escuelas para no limitar el acceso a aquéllas con menos recursos.

Los talleres escolares “Els medicaments” se diseñaron teniendo en cuenta la edad del alumnado y del currículum escolar por lo que se diseñaron dos talleres: uno para ciclo medio y otro para ciclo superior de educación primaria obligatoria. Ambos talleres se dividen en dos bloques. En el primer bloque, común para los dos talleres, se explica por qué es importante tomar medicamentos específicos para una dolencia, cómo funciona la especificidad de los medicamentos a través de la analogía de un candado y su llave, cuáles son las distintas presentaciones de los medicamentos y dónde se encuentra la información de un medicamento en

*Dirección de
correspondencia:
Elisabet Serés Escot
PhD
Passeig de la Zona
Franca 109
08038 Barcelona
eseres@esteve.org*

su caja y prospecto. El segundo bloque de los talleres es diferente en función de la edad. El alumnado de ciclo medio (tercero y cuarto de primaria, con edades comprendidas entre 8 y 10 años) aprenden mediante el juego sobre qué son los antibióticos, la importancia de su buen uso, a respetar las pautas de administración y por qué aparecen resistencias por su mal uso o abuso. Por otro lado, el alumnado de ciclo superior (quinto y sexto de primaria, alumnado de 10 a 12 años) aprende sobre la importancia de la vacunación en general, del funcionamiento de las vacunas y de la protección grupal. Ambos grupos finalizan la hora de taller con una práctica manual que implica la fabricación de una pastilla efervescente (Figura 1) o de una preparación esferificada. Si bien los dos talleres tienen como base reforzar los conocimientos sobre el uso responsable de medicamentos, también se promueve el concepto de crítica informada en torno a los medicamentos. Y casi sin que se den

cuenta, los alumnos realizan una clase introductoria a la farmacología.

Entre 2019 y 2022 desde la Fundación Dr. Antoni Esteve se ofrecieron 49 talleres a un total de 18 escuelas de Cataluña, llegando a interactuar con 1.074 estudiantes de entre 8 y 12 años (Tabla 1). Educadores de Funbrain, que cuentan con formación de grado superior en ámbitos científicos, dinamizan los talleres. El hecho de ofrecer una formación sobre farmacología desde una institución en la que una de sus misiones es promover el avance en farmacoterapia, da a los talleres rigor científico, envuelto en formato de actividad divertida para los/las más pequeños/as. Las encuestas de satisfacción de los talleres completadas por el profesorado de cada clase evidenciaron su satisfacción con el taller recibido, tanto con el método docente empleado, como con sus contenidos, con una puntuación media de 3,8 sobre 4 (datos de 49 encuestas).



Figura 1. Imágenes de la realización del taller escolar y de las actividades manuales. Las dos imágenes inferiores corresponden a la preparación de una pastilla efervescente.

TABLA 1	TALLERES ESCOLARES ORGANIZADOS ENTRE 2019 Y 2022 POR AÑO					
		2019	2020	2021	2022	TOTAL
	TALLERES (n)	15	10	10	14	49
	ESCUELAS (n)	6	4	2	6	18
	ALUMNOS (n)	380	227	185	282	1.074

Si bien desde los propios centros escolares se realiza un esfuerzo para promover el interés del alumnado en las asignaturas científicas, los resultados PISA en el área de ciencias y matemáticas de los últimos años demuestran que la voluntad del profesorado no es suficiente. En un entorno en el que hay escasez de docentes y en el que muchos centros no tienen los recursos tecnológicos y materiales (MEFP, 2020) para estimular las vocaciones STEM desde un punto de vista interactivo y atractivo, es difícil mejorar el interés del alumnado por las asignaturas STEM sin los recursos necesarios. La enseñanza de ciencia en la escuela es fundamental, pero ésta debe ser fácil, accesible y divertida a la vez que rigurosa. Por ello es imprescindible crear iniciativas que cumplan estos criterios tanto dentro como fuera de las propias escuelas. Entre estas iniciativas pueden incluirse la creación de programas escolares para aprender ciencia de manera inmersiva a través de la resolución de problemas cotidianos, talleres escolares, creación de herramientas para su uso en el aula como kits de descubrimiento, edición de material literario o interactivo y programas extraescolares como campus científicos.

La promoción de la ciencia y de las vocaciones STEM ha sido uno de los pilares del programa Horizon2020 (EC, 2014) de la Unión Europea y del Consejo de Fundaciones de la Fundación Española de Ciencia y Tecnología debido a su importancia para el futuro de nuestros jóvenes en una sociedad en continua evolución tecnológica. Iniciativas como los talleres escolares “Els medicaments” de la Fundación Dr. Antoni Esteve son una aportación al enorme esfuerzo que muchas otras instituciones públicas y privadas están haciendo para promover la ciencia en España entre los más jóvenes.

REFERENCIAS

1. Erill, S. Els medicaments i jo. Barcelona: Fundació Dr. Antoni Esteve, 2014. Disponible en: <https://www.esteve.org/libros/medicaments-i-jo/>
2. European Commission (EC). Science with and for Society (SwafS). Horizon2020. 2014. Disponible en: <https://wayback.archive-it.org/12090/20220124160325/https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/h2020-section/science-and-society>
3. Funbrain.cat. <https://www.funbrain.cat/es/inicio/>
4. Ministerio de Educación y Formación Profesional (MEFP). PISA 2018 Programa para la Evaluación Internacional de los Estudiantes. Informe español. Madrid: Secretaría General Técnica, 2019. Disponible en: <https://sede.educacion.gob.es/publiventa/pisa-2018-programa-para-la-evaluacion-internacional-de-los-estudiantes-informe-espanol/evaluacionexámenes/23505>
5. Ministerio de Educación y Formación Profesional (MEFP). PISA 2018 La organización escolar. Resumen ejecutivo. Informe español. Madrid: Secretaría General Técnica, 2020. Disponible en: <https://www.educacionyfp.gob.es/inee/evaluaciones-internacionales/pisa/pisa-2018/pisa-2018-informes-es.html>
6. Serés E, Juan M, Muntasell A, Pascal M, Bosch F. Un exemple de col·laboració entre diferents institucions per afavorir la divulgació científica en català: el llibre “Els misteris del sistema immunitari”. Ann Med (Barc). 2013;96(4):192. Disponible en: https://annals.academia.cat/view_document.php?tpd=2&i=8231
7. Serés Escot, E. Els tallers educatius sobre medicaments apropen la ciència als escolars més joves. El Diari de la Sanitat. 29 enero 2021. Disponible en: <https://diarisanitat.cat/fundacio-dr-antoni-esteve/2021/01/29/els-tallers-educatius-sobre-medicaments-apropen-la-ciencia-als-escolars-mes-joves/>
8. Sociedad Japonesa de Inmunología (SJI). Els misteris del sistema immunitari. Barcelona: Fundació Dr. Antoni Esteve, 2009. Disponible en: <https://www.esteve.org/libros/misteris-del-sistema-immunitari/>
9. Sociedad Japonesa de Inmunología (SJI). Los misterios del sistema inmunitario. Barcelona: Fundació Dr. Antoni Esteve, 2014. Disponible en: <https://www.esteve.org/libros/misterios-sistema-inmunitario/>

Un ensayo clínico “randomizado”

Releyendo un artículo que publiqué en mi columna “Farmacoterapia” de la revista “Noticias Médicas”, me topé con la siguiente frase: «Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, randomizado, controlado con placebo...». El artículo, titulado “Cuatro episodios de fibrilación auricular” apareció en julio de 1990, hace 32 años.

He procurado siempre huir del anglicismo innecesario en nuestra universal lengua castellana y española y por ello, me sorprende aún más releer ese artículo con la palabreja “randomizado”, cuando disponemos de nuestra propia palabra aleatorizado, que expresa perfectamente lo que queremos decir: asignación aleatoria de los pacientes a cada uno de los tratamientos del ensayo clínico. En casa de herrero, cuchillo de palo.

Antonio G. García

“Deprivación” de la glucosa.

En un reciente Seminario Científico “Teófilo Hernando” oí la palabra **deprivación** de glucosa en el medio de incubación; inmediatamente pensé en la palabra inglesa **deprivation** y en la correcta palabra española **privación**. El diccionario panhispánico de dudas habla así acerca de la palabra **deprivación**: «Calco de la voz inglesa “deprivation”, que aparece en textos médicos por una mala traducción del inglés: «Al dejar de fumar aparece un síndrome de deprivación». «Otros procedimientos terapéuticos empleados para combatir la depresión [...] son la electroconvulsiónterapia y la deprivación de sueño». “Deprivación” debe sustituirse por los términos privación, abstinencia, falta o carencia, según los casos.

En el caso del ejemplo que nos ocupa vendrían bien los términos **privación** de glucosa o **carencia** de glucosa en el medio de incubación. Pues eso.

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: socesfar@socesfar.es

PROTECCIÓN DE DATOS: Le informamos que sus datos están incorporados en bases de datos titularidad de la Sociedad Española de Farmacología. Asimismo, puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión y oposición, así como limitación del tratamiento, portabilidad o a no ser objeto de decisiones automatizadas, dirigiéndose por correo postal a nuestra sede social de la Sociedad Española de Farmacología, en la Facultad de Medicina, UCM, Pza. Ramón y Cajal, s/n, 28040 de Madrid, junto con su fotocopia del DNI o enviando un correo a la siguiente dirección derechosdatos@socesfar.es.

Nueva normas para los autores (actualizados a junio de 2022).

Perfil y objetivos

La revista "Actualidad en Farmacología y Terapéutica" (AFT) se creó en 2002. Es el órgano portavoz de la Sociedad Española de Farmacología (SEF). Se edita conjuntamente por la SEF y por el Instituto Fundación Teófilo Hernando de la Universidad Autónoma de Madrid (IFTH). Se gestiona, edita y distribuye desde el IFTH, y sus costes de edición se cubren a partes iguales por la Fundación Española de Farmacología (FEF) y por la Fundación Teófilo Hernando.

AFT es una revista de formación continuada, dirigida a todos los profesionales sanitarios relacionados con el uso de medicamentos para prevenir y tratar las enfermedades humanas. Se trata, pues, de una revista de actualización farmacoterápica, cuyos rigurosos contenidos se elaboran a partir de fuentes bibliográficas internacionales de calidad contrastada. Se edita en lengua española y tiene como diana fundamental, pero no exclusiva, a los profesionales sanitarios de España y Latinoamérica. A partir de 2020, los artículos de farmacoterapia incorporan también un resumen en inglés.

Tipos de colaboraciones

La mayoría de los artículos que se publican en AFT se elaboran por los miembros de su Consejo de Redacción y sus colaboradores. Sin embargo, también se considerarán las colaboraciones que lleguen a la Redacción de forma espontánea. Las secciones de AFT y sus objetivos, son como sigue:

1. Editorial del presidente de la SEF (1.500 palabras). Incluye comentarios de la sociedad y sus actividades, u otros aspectos farmacoterápicos que considere oportuno destacar.
2. Editorial del director de AFT (1.500 palabras). Temas relacionados con el medicamento, la ciencia farmacológica, la educación continuada, y la cultura relacionada con los fármacos.
3. Editorial invitado (1.500 palabras). Comentario de personalidades relacionadas con el medicamento (Sanidad, Industria Farmacéutica, fundaciones, sociedades científicas).
4. Revisión de farmacoterapia (10.000 palabras, excluyendo tablas, figuras y bibliografía). Actualización de un tema frontera relacionado con la I+D+i del medicamento, con un medicamento recientemente comercializado o con el tratamiento de una determinada enfermedad.
5. Casos farmacoterápicos (1.500 palabras). Comentario de casos clínicos reales con orientación farmacológico-terapéutica.
6. Cultura y fármacos. En esta sección se recogen artículos sobre aspectos culturales o históricos relacionados con un determinado fármaco o con un científico de renombre. También se comenta el uso inapropiado de anglicismos y términos relacionados con los fármacos, si como comentarios sobre novedades editoriales relacionadas con la farmacología y la terapéutica (textos, monografías). La sección de "Poesía y medicina" también incluida aquí.
7. La SEF informa. Esta sección incluye Noticias de la SEF, congresos, simposios, premios y otras actividades.

Redacción de las colaboraciones

Los tipos de colaboraciones son muy variados. Por ello, se describen aquí unas normas generales válidas para todas y, posteriormente, se describirán unas normas más específicas para los artículos de más extensión. Las normas de estilo general son las siguientes:

- 1ª Redacción en forma clara y concisa. 2º Utilizar solo los nombres genéricos de los fármacos, aceptados internacionalmente, en minúscula ("La adrenalina" y no "La Adrenalina").
- 3º Recurrir al artículo que precede al fármaco ("La adrenalina eleva la frecuencia cardíaca". Es incorrecto escribir "Adrenalina eleva la frecuencia cardíaca"; en este caso se hace una defectuosa traducción del inglés: "Adrenaline augments the cardiac frequency", en inglés no hay artículo, en español sí).
- 4ª Poner el título de cada artículo en letras mayúsculas.
- 5º Autores y filiación. Escribir nombre de cada autor, seguido de su apellido o apellidos, y el centro de trabajo de cada uno, debajo del título de cada colaboración.

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

Los artículos monográficos sobre un fármaco tratarán todos los aspectos relacionados con el mismo: grupo farmacológico, estructura química, mecanismo de acción, farmacocinética, eficacia (sustentada en ensayos clínicos irreprochables), y efectos adversos e indicaciones.

- Los artículos con referencias al tratamiento de enfermedades concretas, harán énfasis en el tratamiento farmacológico, farmacocinético y pautas terapéuticas. Las referencias a la descripción de la enfermedad y a su diagnóstico deben ser mínimas (una página inicial, a lo sumo); el protagonista debe ser el medicamento y las alusiones a la enfermedad deben ser las mínimas para poder razonar las distintas opciones terapéuticas, y los ensayos clínicos que las sustentan.

- La extensión de los artículos será de 10.000 palabras y no más de 5 figuras o tablas.

- **Portada:** Contendrá el título del trabajo en letras mayúsculas, el nombre de cada autor seguido del o de los apellidos; departamento, servicio y centro en el que se ha realizado.

- **Presentación:** Consistirá en una corta frase de no más de ocho líneas mecanografiadas, distinta del resumen, que resaltará el interés del trabajo e inducirá a su lectura. Se escribirá en hoja aparte.

- **Resumen:** Se iniciará su redacción en hoja aparte y su extensión no será superior a las 200 palabras. Esta página debe ir al principio. El resumen se redactará en español e inglés.

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

- **Bibliografía:** Se citará en el texto mediante el primer apellido y año de publicación (en paréntesis); por ejemplo, (Alonso et al., 1961). En la relación bibliográfica, que se ubicará al final del texto principal, las referencias aparecerán, por orden alfabético. Las citas bibliográficas deben seleccionarse escrupulosamente sin que la necesaria limitación (por razones de espacio) merme la calidad y el rigor científico de los trabajos.

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

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

- **Las referencias de libros incluirán:** apellidos e inicial del

nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, editor/es la (si lo hay), editorial, lugar y año de publicación y páginas. Ejemplo:

Sabath, LD, Masten, JM. Análisis de los agentes antimicrobianos. En: Lennett, E. H, Spaulding, EH, Truant J. (ed.): Manual de Microbiología Clínica. Salvat, Barcelona, 1981, pp. 437-440.

- **Frases para entresacar:** En otra hoja aparte se reseñarán cinco frases entresacadas del texto, que resalten los aspectos más relevantes del mismo.

- **Iconografía:** Las tablas, figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas, fotografías, etc., deben numerarse con números ordinales, utilizando, tanto en el texto como en su título, la palabra completa "sin abreviaturas" (V.G.: tabla 1, figura 3). Las tablas, en formato Word, llevarán su título (a continuación del número correspondiente) en su parte superior. Las figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas y fotografías portarán su título, a continuación del número correspondiente en su parte inferior. Cada uno de estos materiales iconográficos se remitirá en formato digital (jpeg, tiff, eps), separados del artículo, en un archivo de imagen con una resolución de 300 ppp (puntos por pulgadas).

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

Remisión de las colaboraciones

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

Redacción

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

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

XL National Meeting of the Spanish Society of Pharmacology

**6- 8 September
Toledo - 2023**

