

actualidad en

farmacología

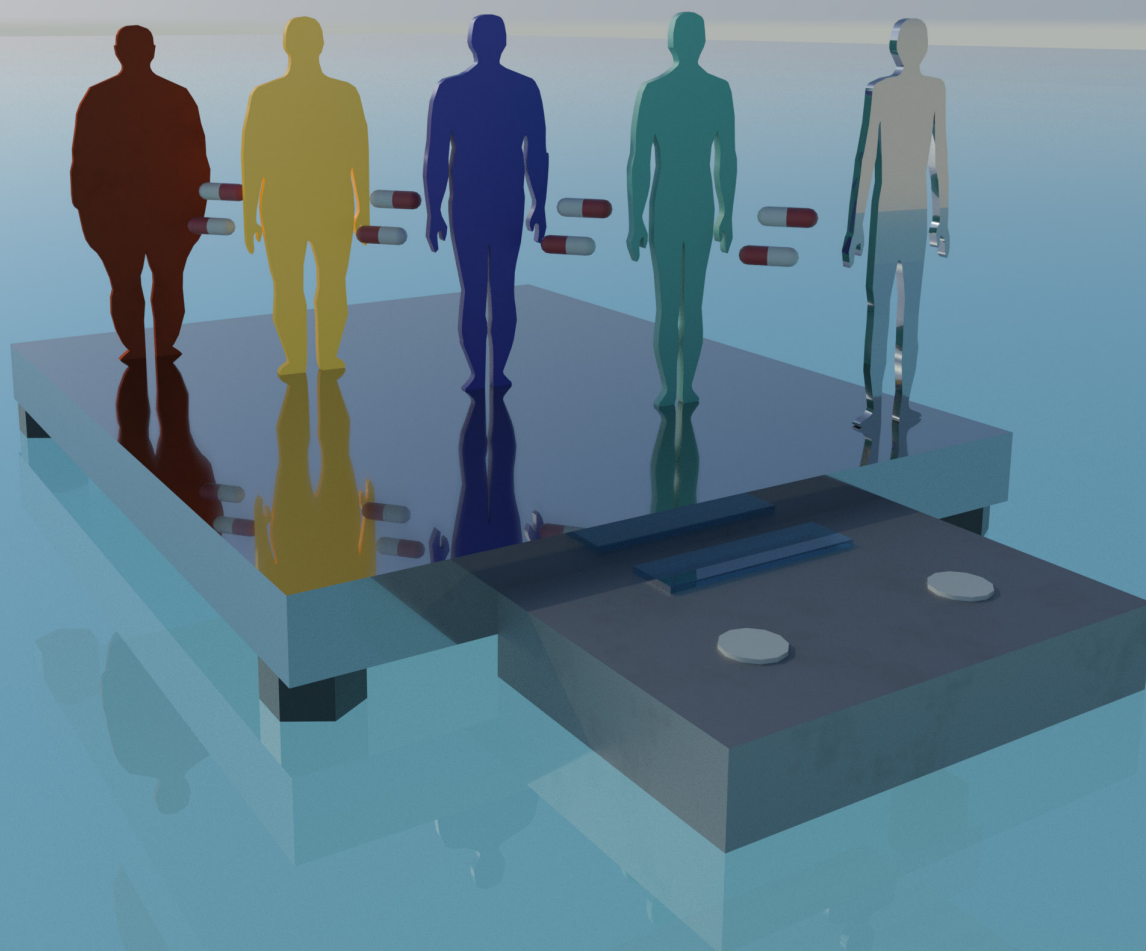
y terapéutica

aft

Vol.21 Nº3
SEPTIEMBRE 2023
REVISTA
TRIMESTRAL

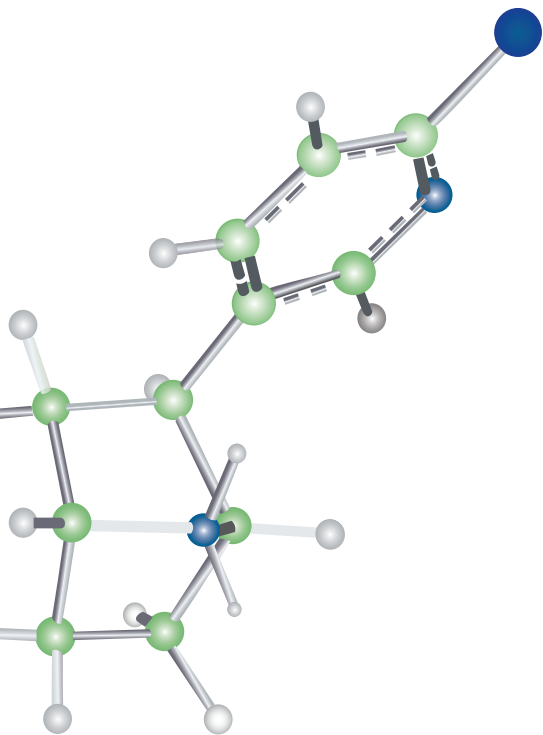
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Terapia farmacológica en el manejo de la obesidad



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**

- Gestión de ensayos clínicos en todas sus fases.
- Investigación propia en la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas.
- Formación de jóvenes profesionales en I+D+i del medicamento.
- Proyección social por fomentar el humanismo en la medicina.

www.ifth.es

Instituto Teófilo Hernando

Edificio Las Rozas 23, planta S, oficina 1,
Ctra. de La Coruña, km 23,200, 28290
Las Rozas de Madrid, Madrid.
Telf./fax: 911 923 700
ith@uam.es

I F TEÓFILO HERNANDO



actualidad en farmacología y terapéutica

DIRECTOR

Antonio García García
c.e. antonio.garcia@ifth.es

REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan
c.e. luis.gandia@uam.es

CONSEJO DE REDACCIÓN

Antonio Rodríguez Artalejo
c.e. antonio.artalejo@vet.ucm.es
Félix Bosch Llonch
c.e. fbosh@esteve.org
Jorge Fuentealba Arcos (Chile)
c.e. jorgefuentealba@udec.cl
José Manuel Brea Floriani
c.e. pepo.brea@usc.es
Julio Cortijo Gimeno
c.e. julio.cortijo@uv.es
Rosario Jiménez Monleón
c.e. rjmonleon@ugr.es
Valentín Ceña Callejo
c.e. valentin.cena@gmail.com
Victoria E. Maneu Flores
c.e. vmaneu@ua.es
Wilson da Costa Santos (Brasil)
c.e. wsantos@id.uff.br

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



Sociedad Española
de Farmacología



Española de Farmacología



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
Edificio Las Rozas 23, planta S, oficina 1,
Ctra. de la Coruña, km 23,200, 28290.
Las Rozas de Madrid, Madrid
Telf./Fax: 911 923 700
correo-e: ifth@uam.es
<http://www.ifth.es>

Junta Directiva de la SEF

Presidente:
Antonio Rodríguez Artalejo
Vicepresidente:
Ricardo Borges Jurado
Secretaria:
Lucía Núñez Fernández
Tesorero:
José Manuel Brea Floriani
Vocales:
Rosario Jiménez Moleón
Beatriz Artalejo Ortega

JUNTA
DIRECTIVA

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Consejo de Patronato
Presidente:
Antonio Rodríguez Artalejo
Vicepresidente:
Ricardo Borges Jurado
Secretaria:
Lucía Núñez Jiménez
Tesorero:
José Manuel Brea Floriani
Vocales:
Catalina Alarcón de la Lastra
Jorge Beleta Supervia
Eva Delpón Mosquera

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
Rafael León Martínez

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 la Fundación Teófilo Hernando.

La revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT) se edita trimestralmente en soporte electrónico; está disponible en la web de la Fundación Teófilo Hernando www.ifth.es y en la web de la Sociedad Española de Farmacología (SEF) www.socesfar.com.

Desde su creación la gestión de las colaboraciones para AFT, la evaluación de los manuscritos, la revisión de las pruebas de imprenta y su difusión, se realizan altruistamente desde la FTH, siempre en colaboración con la SEF. Además, se 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.

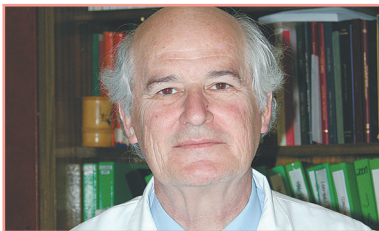
actualidad en farmacología y terapéutica

aft

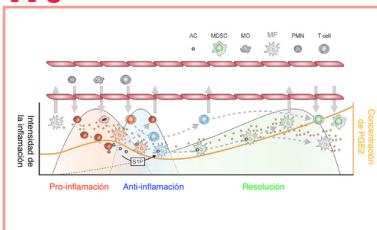
Vol.21 N°3
SEPTIEMBRE 2023
REVISTA
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

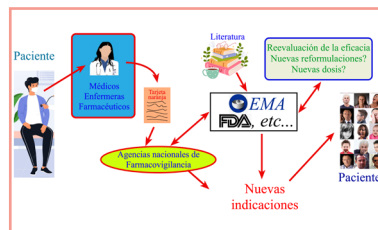
Terapia farmacológica en el manejo de la obesidad



179



213



182

HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA

Breve historia de la SEF

Francisco Zaragoza Garcia
Universidad de Alcalá, Madrid
Universidad de Alcalá, Madrid

Se presenta aquí un sucinto relato histórico sobre los orígenes de la Sociedad Española de Farmacología (SEF) su creación y sus perspectivas. La SEF tuvo su origen en Barcelona y se trasladó finalmente por los dos señores Escuelas de Farmacología de Francisco García Valtocoas en Barcelona y Benigno Lorenzo Villanueva en Madrid.

237

FARMACOTERAPIA

Apuntes históricos sobre el descubrimiento de los fármacos autorizados en el tratamiento del Trastorno Bipolar (TB).

Francisco López-Muñoz¹, Cecilio Alamo², Cristina Zaragoza-Arnés³.

¹Facultad de Salud, Universidad Carlos III de Madrid.
²Facultad de Investigación Farmacológica, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (IISG), Madrid.
³Departamento de Ciencias Biomédicas (Área de Farmacología), Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Madrid.

La historia del tratamiento del TB bascula hasta mediados del siglo XX en los sedantes, de un giro radical con la introducción del litio por su eficacia en las fases maníaco-depresiva y en la profilaxis. Tanto algunos agentes anticonvulsivos como los antipsicóticos atípicos son un apoyo importante para algunos pacientes que no responden al litio.

200

EL FÁRMACO Y LA PALABRA

Un médico sabio (anónimo).

Desiderio Bustos Jiménez

En el volumen II del "Tratado Práctico de los Estudios de Medicina de la UMAP", p.33, aparece la siguiente poesía y el comentario de la autoritar de medicina Desiderio Bustos Jiménez:

UN MÉDICO SABIO
Un médico sabio dice: "La mejor medicina es amor y cuidado."
¡Pregúenle la pregunta, y él no funciona!
El sorbido y la costada, "¡aumenta la dosis!"

242

191 Terapia farmacológica en el manejo de la obesidad.





VOLUMEN 21, Nº 3 SEPTIEMBRE 2023

177	EDITORIAL DEL PRESIDENTE DE LA SEF
	Fe de Farmacología.
179	EDITORIAL DEL DIRECTOR
	El Congreso SEF-40 de Toledo.
182	EDITORIAL INVITADO
	La "Tarjeta naranja" o cómo comunicar efectos beneficiosos inesperados de un fármaco.
185	EDITORIAL INVITADO
	La Doble Hélice de ADN... ¿Una verdad incómoda?
188	EDITORIAL INVITADO
	La nanotecnología y su aplicación en la medicina e investigación biomédica.
191	FARMACOTERAPIA
	Terapia farmacológica en el manejo de la obesidad.
200	FARMACOTERAPIA
	Apuntes históricos sobre el descubrimiento de los fármacos autorizados en el tratamiento del Trastorno Bipolar (TB).
213	FARMACOTERAPIA
	Replanteo del uso de AINE en el dolor agudo precoz.
218	FARMACOTERAPIA
	Immune-based pharmacotherapy for Alzheimer's disease: A β -targeting monoclonal antibodies.
223	NUEVOS FÁRMACOS
	Pegcetacoplan: el primer tratamiento para la DMAE seca aprobado por la FDA.
226	NUEVOS FÁRMACOS
	La FDA aprueba el uso de la sotagliflozina para prevenir la insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes.
228	NUEVOS FÁRMACOS
	Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir), el primer antiviral oral para el tratamiento de la COVID-19.
230	NUEVOS FÁRMACOS
	Anakinra para el tratamiento de la COVID-19.
232	NUEVOS FÁRMACOS
	Anticuerpos dirigidos contra el β -amiloide para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
235	NUEVOS FÁRMACOS
	Nuevos regímenes de dosificación de la citisina para la terapia de deshabituación tabáquica.
237	HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA
	Breve historia de la SEF.
242	EL FÁRMACO Y LA PALABRA
	Un médico sabio (anónimo).
243	EL FÁRMACO Y LA PALABRA
	Quiero ser libre insincero (Fernando Pessoa).
244	HAZTE SOCIO DE LA SEF
245	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





Antonio Rodríguez Artalejo

Sección Departamental de Farmacología y Toxicología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense.

Queridos socios, queridos amigos:

En este primer editorial como Presidente de la SEF deseo fundamentalmente transmitir mi agradecimiento y dar fe de algunos aspectos de nuestra Farmacología.

Gracias, en mi nombre y en el de los demás miembros de nuestra candidatura (Ricardo Borges, Lucía Núñez, Beatriz Artalejo) por la confianza depositada en nosotros con vuestros votos; muchas gracias también por vuestra asistencia y participación en el XL Congreso de la SEF; muchísimas gracias, a los miembros de Junta Directiva de la SEF y del Comité Organizador (Inmaculada Posadas, Vanesa Guijarro, Mar Morales, María Dolores Pérez-Carrión, Krzysztof Sztandera, Irene Rodríguez Clemente, Filipe Olim, Ángel Buendía, Jovita Quilez), ambos encabezados por el profesor Valentín Ceña, por su respaldo y por haber hecho posible un magnífico congreso.

Los miembros salientes de la Junta Directiva (Valentín Ceña, Julio Cortijo, Mercé Pallas, Marta Moreno) han pilotado la SEF durante los tiempos difíciles de la pandemia y logrado el reencuentro de los farmacólogos españoles hace escasos días. Un encuentro cuya celebración se vio amenazada por los estragos que la última DANA causó en la ciudad de Toledo y en sus accesos. Pero al final lució el sol en los jardines de la antigua Fábrica de Armas de Toledo y brilló la ciencia farmacológica, al tiempo que la SEF hizo de anfitriona de los principales actores del mundo del medicamento (administración sanitaria, industria farmacéutica, profesión farmacéutica, pacientes) y agentes financiadores de la investigación biomédica (Instituto de Salud Carlos III, Centro para

Fe de Farmacología

el Desarrollo Tecnológico y la Innovación, laboratorios Reig Jofré). De hecho, varias de las sesiones del congreso pueden servir de hoja de ruta para algunas de las actuaciones de la renovada Junta Directiva.

Así, es necesario incrementar nuestra visibilidad social participando y propiciando debates sobre el medicamento. El medicamento es un bien de interés social y aunque nuestra labor sea eminentemente científica debemos contribuir a un correcto enfoque de muchos problemas actuales que conciernen al medicamento, como los nuevos diseños de ensayos clínicos, la innovación incremental, la equidad en el acceso o el precio de las innovaciones farmacológicas, entre otros muchos.

Nuestra Sociedad no camina sola. Lo hace junto con otras sociedades europeas de Farmacología, federadas en la EPHAR, y de los 5 continentes, integradas en la IUPHAR. Las interacciones con ambas asociaciones son frecuentes. En el congreso de Toledo hubo una conferencia patrocinada por la EPHAR, a cargo del profesor Graeme Milligan, una referencia internacional en el estudio de los receptores acoplados a proteínas G. Por otra parte, la EPHAR otorga el certificado europeo de farmacólogo (EuCP), una credencial de la cualificación profesional como farmacólogo de la que ya disponemos algunos socios y que os animamos a obtener, pues en una disciplina cada vez más transversal resulta útil disponer de credenciales con reconocimiento internacional. Y, también, la EPHAR organiza periódicamente sus congresos. El próximo tendrá lugar en

Atenas, del 23-26 de junio de 2024. La visibilidad de la SEF y su peso relativo en el concierto de sociedades europeo depende en buena medida de nuestra presencia en los congresos de la EPHAR, por lo que haremos lo posible para facilitar la asistencia de los farmacólogos españoles mediante bolsas de viaje y, eventualmente, la organización de algún simposio. Además, la profesora M.^a Jesús Sanz asumirá la presidencia de la EPHAR el año próximo, lo que constituye un motivo adicional para asistir.

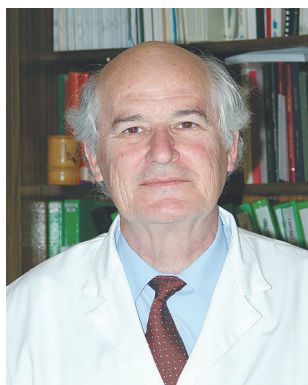
En el congreso de Toledo contamos también con la presencia el profesor Michael Speding, Secretario General de la IUPHAR, que impartió un conferencia plenaria y participó en la sesión dedicada a la enseñanza de la Farmacología. Esta sesión fue una de las más concurridas, probablemente porque muchos de los miembros de la SEF somos profesores universitarios. Y es también en el ámbito de la educación donde surgen interesantes posibilidades de colaboración con la IUPHAR, en relación con sus proyectos sobre conceptos básicos de farmacología (“Core Concepts of Pharmacology”) y el de educación en Farmacología (“Pharmacology Education Project”). La SEF debe fortalecer sus relaciones con la Sociedades iberoamericanas de Farmacología y éste es otro ámbito de colaboración con la IUPHAR, pues hemos sido invitados a participar en las reuniones que celebran con las sociedades americanas.

No es mi intención hacer un repaso exhaustivo de los proyectos de la nueva Junta. Simplemente, he pretendido dar fe de algunos que se han vistos catalizados en nuestro último congreso. Dejo para el final quizás el más importante: la organización del siguiente congreso. La asamblea de la sociedad aprobó que se celebre en Palma de Mallorca. Mis penúltimas gracias se dirigen a la profesora Julia García Fuster y a sus compañeros del Comité Organizador que hicieron una propuesta muy atractiva, que se irá concretando en los próximos meses.

Termino mencionado al profesor Manuel Fera, catedrático de Farmacología de la Universidad de La laguna, que amablemente me ha hecho llegar su tercer libro de aforismos, titulado “Fe de vida”. Es fácil colegir que ha inspirado el título de este editorial. En sus aforismos, utilizando palabras suyas, “reduce la realidad a su máxima expresión”. Plenos de sabiduría y muchas veces cargados de ironía, es una delicia leerlos. He elegido uno de ellos como colofón: “La esperanza no altera el futuro pero endulza el presente”.

Muchas gracias por vuestra atención.

Antonio R. Artalejo
artalejo@ucm.es



Antonio García García

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

El Congreso SEF-40 de Toledo.

Una antigua fábrica de armas nos acogió en Toledo a los 140 farmacólogos que quisimos reunirnos para celebrar la edición número 40 de los congresos anuales de la Sociedad Española de Farmacología (SEF). Armas transformadas en ideas farmacoterápicas, durante tres de los primeros días del caluroso septiembre 2023; si las fábricas de armas se dedicaran a estos menesteres universitarios y científicos, el mundo discurriría por derroteros más felices para la humanidad.

Solo 1 de cada 3-4 miembros de la SEF dimos compañía a ponentes y panelistas, en un programa científico de nivel, con 9 sesiones de ponencias, 2 mesas redondas, tres conferencias plenarias y un centenar de pósters. Los temas dominantes, como ya es tradición, fueron de farmacología cardiovascular (dos sesiones) y la neuropsicofarmacología (dos sesiones). El programa incluyó también una novedosa sesión dedicada a la nanofarmacología, otra a la fibrosis pulmonar y aún otra a la docencia en farmacología. Finalmente, el programa incluyó una sesión sobre breves presentaciones de una selección de pósters y otra sesión acerca de las ponencias de los jóvenes investigadores galardonados con los premios de la SEF en el periodo 2020-2023.

Como hubo sesiones paralelas solo puedo entresacar de mis apuntes algunas ideas vertidas por los ponentes de las sesiones a las que pude asistir. Escuché algunas ponencias en relación con los mecanismos implicados en el dolor neuropático: (1) un nuevo derivado de capsaicina, calmapsina, cuya aplicación tópica no produce “quemazón” (A. Fernández Carvajal);

(2) peripheral expression of sigma-1 receptors to modulate opiate-elicited analgesia through Gα and calmodulin (E. Cobos); (3) the crosstalk between stress, adrenal chromaffin cells remodelling and neuropathic pain (A.R. Artalejo); (4) a screening platform to search for new compounds to combat neuropathic pain (M.I. Loza).

Llevo años observando la evolución nanotecnológica en el contexto de la vehiculación certera e inteligente de un fármaco a una particular diana biológica. En SEF-40 tuve ocasión de mejorar mis conocimientos en el significado de términos como dendrimerosomas, nanotecnología en el contexto de la vehiculación de mRNA, dipéptidos dendríticos, liposomas (V. Percec). Conocí este tema con cierto detalle en el marco de un seminario “Teófilo Hernando” que impartió Valentín Ceña (UCLM) hace un tiempo en la UAM. Me llamó la atención particularmente el hecho de que los dendrímeros fosforados desplieguen actividad terapéutica propia, sin necesidad de incorporarles fármacos activos, en ciertos tipos de cáncer. Me pregunto si estos dendrímeros podrían facilitar la eficiente llegada de anticuerpos terapéuticos a sus dianas. La FDA ha aprobado recientemente algunos anticuerpos monoclonales anti-Aβ, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Es predecible que tras su administración iv, tan solo el 1% de uno de esos anticuerpos pueda alcanzar su diana, las placas seniles Aβ; aún así, con imagen PET se ha observado que, tras meses de tratamiento, los depósitos de Aβ disminuyen drásticamente. No sé hasta qué punto podrían los dendrímeros mejorar el paso de esos anticuerpos a través de la

BHE. En todo caso, salió a colación la disputa que ya dura varios años, en el sentido de que la reducción de la carga A β en corteza cerebral no se acompañe de una reducción concomitante de la pérdida de memoria. Ello choca frontalmente con el dogma amiloidegénico de la etiopatogenia del alzhéimer.

En mis crónicas acerca de los congresos de la SEF he comentado insistentemente el paupérrimo protagonismo de las sesiones de pósters. Una parte positiva es que en SEF-40 los pósters estuvieron desplegados durante los tres días el congreso. La parte negativa fue el hacer coincidir los pósters ubicados en un angosto pasillo a la entrada del aula “Envases de Cartón”, con las horas del café, que se tomaba al aire libre lejos de la zona de pósters. Aun así, observé que en algunos momentos el área de pósters estuvo razonablemente concurrida. Obviamente, siempre existe la posibilidad de quedar con el autor del póster y discutirlo con él en un hueco determinado. Pero creo no equivocarme si barajo la posibilidad de que muchos pósteres no recibieron visitante alguno, con la consiguiente desilusión de sus protagonistas. A estos alevines de farmacólogo, cuyo trabajo pasó de puntillas o ignorando en el contexto de SEF-40, les queda el consuelo de añadir a su incipiente currículum una comunicación más en un congreso, quizás relacionada con su trabajo de tesis doctoral.

En la sesión de docencia en farmacología se trataron los clásicos temas de técnicas educativas (clases, seminarios, evaluación) junto con otros de más enjundia. La confección de millonarios bancos de preguntas de tipo test para confeccionar exámenes de forma automática en pocos minutos, fue uno de los temas expuestos (F. Vizcaíno). Esta estrategia obedece a la necesidad de aumentar la variedad de las preguntas en años sucesivos y a la simplificación en la confección y evaluación de los exámenes. Esta aproximación conduce, sin embargo, a la enseñanza médica enfocada al adiestramiento del estudiante para la prueba MIR. ¿Dónde queda el desarrollo del pensamiento crítico, tan necesario para el futuro médico, que debe enfrentarse constantemente a problemas que requieren una solución?

La respuesta a esta pregunta reside en la ponencia que presentó Francisco Nieto (U. de Granada). Se basó en un experimento llevado a cabo con estudiantes de medicina, para demostrar el efecto placebo, aplicando una crema de lidocaína/prilocaina, y monitorizando la sensibilidad al dolor con distintas técnicas. En la discusión surgió la idea del pionero Minicongreso de Farmacología de los Estudiantes de Medicina, que naciera hace 40 años en la Universidad Autónoma de Madrid (UAM); más tarde, esta actividad de “enseñar

a pensar” se extendería a otras universidades. La elaboración de diversos trabajos científicos por los estudiantes y su presentación a sus compañeros y profesores en un formato similar al congreso SEF-40, ha sido una experiencia educativa notable, tanto para los alumnos como para sus profesores.

En la excelente película “El club de los poetas muertos”, un antiguo alumno regresa como profesor de literatura a su antiguo colegio, un centro educativo de élites, con estrictos objetivos docentes y normas rígidas durante décadas: “la letra con sangre entra”, repetir la lección al modo del maestro que retratará certeramente Antonio Machado en su “Recuerdo infantil”:

<<Con timbre sonoro y hueco
trueno el maestro, un anciano
mal vestido, enjuto y seco,
que lleva un libro en la mano.
Y todo un coro infantil
va cantando la lección:
“mil veces ciento, cien mil,
mil veces mil, un millón>>

El nuevo profesor John Keating, magistralmente interpretado por Robin Williams, quiere enseñar a pensar a sus alumnos, a tomar decisiones por sí mismos, a sentirse libres y a no aceptar como verdadero todo lo que nos dicen. Y lo hace ayudándose de la poesía, de los ejemplos, de las actitudes y de la enseñanza activa, implicando a los alumnos en el proceso de aprendizaje. Pero nadar contracorriente no le resultará fácil y la película terminará como empezó: la enseñanza rutinaria y los exámenes tipo test, como los de farmacología en la universidad española. No en vano estamos en el furgón de cola del tren sobre listados internacionales de calidad de las universidades.

Quiero pensar con un nutrido grupo de miembros de la SEF, que nuestra sociedad puede y debe caminar hacia un estatus de rigor y eficacia que la haga atractiva para jóvenes y mayores. Las comparaciones son odiosas, pero enseñan. Por ejemplo, el 1 de junio pasado celebramos en la Universidad de Alcalá de Henares, Facultad de Medicina, la 29 Jornada Anual de los Farmacólogos de la Comunidad de Madrid. Como la SEF-40, FARMADRID-29 reapareció tras un tiempo de silencio a causa de la COVID-19. Fue como una especie de efecto rebote, de hambre de congresos pues a la invitación de formulada por Francisco de Abajo Iglesias y sus colaboradores, acudimos a Farmadrid-29 unos 200 investigadores interesados en el medicamento. Y, según comentó Paco tuvo que rechazar una treintena de solicitudes más por razones de logística y programación.

Encajar en una jornada casi un centenar de comunicaciones, en tres sesiones paralelas, fue todo un hito, pero daba gusto estar en medio de aquel hervidero de ideas y de juventud. Muchas de las ediciones de Farmadrid, incluida la de Alcalá, han recibido apoyo de la SEF y de la Fundación Teófilo Hernando, que también gestiona toda la parafernalia en torno a inscripciones, libro de resúmenes, base de datos de miembros de Farmadrid; el organizador solo tiene que gestionar las infraestructuras, locales necesarios y el programa científico.

Es obvio que la organización de un congreso de la SEF, a nivel internacional y con invitados internacionales y tres días de duración, es mucho más complejo que la organización de Farmadrid, que se desarrolla en una sola jornada y los desplazamientos son fáciles. Pero sí que tienen cosas en común, la fundamental compartir la ciencia farmacológica. Pero también hay diferencias notables. En Farmadrid, si acaso, hay una conferencia de apertura impartida por un investigador veterano; en Farmadrid-29 la impartió Cecilio Álamo (UAH) sobre el atractivo tema acerca de las nuevas estrategias terapéuticas en la enfermedad bipolar. El 95% del programa científico restante lo protagonizaron las ponencias de los jóvenes investigadores, todo lo contrario de la SEF-40 (y de todas sus ediciones anteriores).

Los extremismos son odiosos (aunque enseñan) y quizás sea por en medio donde reine la virtud. Farmadrid debe seguir su exitosa trayectoria en su 30 edición, que nuestro nuevo presidente de la SEF, Antonio Rodríguez Artalejo organizará a primeros de junio de 2024 en la Facultad de Veterinaria de la UCM, en colaboración con Arturo García de Diego, director de la Fundación Teófilo Hernando. La SEF, que creo se celebrará en Mallorca, también en junio de 2024, podría intentar abaratar los costes de inscripción y estancia para los más jóvenes, dar cuantas más becas mejor para esos jóvenes, procurar que cada comunicación tenga la oportunidad de exponerse ante una audiencia, por ejemplo en sesiones con presentaciones de 3 minutos para cada póster, asignar horarios, fuera del café, específicos para ver los pósters, fomentar las ponencias sobre ciencia original, huyendo de las “revisiones”, mitigar los costes del congreso, organizándolo en locales universitarios (o de otra guisa) gratuitos, limitar el número de “sabios” ponentes internacionales. Y si se pudiera frenar la irrefrenable tentación de presentar 50 diapositivas con 8-10 paneles cada una, en ponencias de 20 minutos ¡qué alivio para las mentes de la audiencia! Nunca pensé que tantos ponentes universitarios de dentro y fuera de España, a los que se les concede el marchamo de su habilidad pedagógica, pudieran exhibir tal ambición por presentar todos los datos de sus trabajos, con números y letras invisibles y a veces a velocidades de vértigo.

El Campus de la UCLM en Toledo, hoy todavía en vías de reconstrucción, se convertirá en años venideros en un verdadero vergel repleto de árboles y bonitos jardines. Un Campus en donde pueda hacerse ciencia y poesía, como cantó Gustavo Adolfo Bécquer en sus años de estancia en Toledo:

<<Hoy, los cielos y la tierra me sonrían;
hoy llega al fondo de mi alma el sol.
Hoy la he visto; la he visto y me ha mirado.
¡Hoy creo en Dios!>>

Antonio G. GARCÍA
agg@uam.es

La “Tarjeta naranja” o cómo comunicar efectos beneficiosos inesperados de un fármaco.

Ricardo Borges

Unidad de Farmacología, Facultad de Medicina Universidad de La Laguna, E38320. La Laguna. Tenerife.

Existe una solución innovadora sin explotar para descubrir las posibilidades terapéuticas ocultas que ofrecen los medicamentos existentes, es el mal llamado “*reposicionamiento de fármacos*”. Consiste en recabar directamente la información a las decenas de miles de médicos que los prescriben.

La “*identificación de nuevas dianas terapéuticas para el desarrollo de nuevos fármacos*” es una frase recurrente y que está presente en cualquier proyecto de investigación. Sin embargo, los resultados tangibles a este deseo siguen siendo decepcionantes en la inmensa mayoría de los casos¹. Es más que evidente que necesitamos agregar nuevas estrategias para acelerar la llegada de tratamientos efectivos a los pacientes.

Hoy, muchos medicamentos se utilizan con fines terapéuticos que difieren de su uso inicialmente previsto². Los descubrimientos fortuitos han desempeñado un papel fundamental en el campo de la reutilización de fármacos, produciendo éxitos notables como el sildenafil para la impotencia sexual³ o el metotrexato para la artritis⁴. Recientemente ha saltado a la prensa generalista el uso de los agonistas de receptores de GLP-1 combinados con los inhibidores de SGLT-2 para el tratamiento de la obesidad, desatando una verdadera explosión del uso “*fuera de etiqueta*”⁵. Es un hecho que una buena parte de los fármacos utilizados para tratar enfermedades del SNC se desviaron a otros usos después de que se observaron mejoras clínicas no relacionadas con la enfermedad originalmente objetivo; tales son los casos de la prometazina⁶ o la imipramina⁷. Otros fármacos han renacido de sus cenizas como la tetrabenazina y sus derivados para la corea asociada a la enfermedad de Huntington⁸. También, varios son hoy los antidepresivos que se utilizan como analgésicos⁹, o los antiepilépticos como el topiramato

para la prevención de la migraña¹⁰. Un caso singular es la utilización de un efecto secundario como terapéutico, tal ocurre con los antihistamínicos como somníferos de venta libre. Sin embargo, estos sucesos como estos son a menudo aislados y se basan en observaciones fortuitas realizadas por médicos individuales que rara vez comunican sus hallazgos a la comunidad científica en general.

Otro caso especial de reutilización de fármacos ha sido la talidomida, retirada en los años sesenta tras sus catastróficos efectos congénitos. Sin embargo, la talidomida se reintrodujo en 1998 para el tratamiento de la lepra y actualmente tiene un uso relevante en la terapia del mieloma múltiple¹¹.

El reposicionamiento, yo prefiero denominarlo efectos terciarios¹², significa que la mayoría de estos medicamentos no han que repetir el viaje a través del largo, tortuoso y costoso camino que los llevó desde su descubrimiento inicial a su primer uso clínico. Es por ello por lo que tal alternativa, el *efecto terciario*, esté cobrando popularidad. La mayoría de los esfuerzos actuales los llevan a cabo empresas, grandes hospitales y fundaciones de salud y esta investigación suele centrarse en indicaciones novedosas específicas. Sin embargo, identificar nuevos usos para medicamentos antiguos -*efectos terciarios*- es a menudo un proceso fortuito, y la mayoría de estos “pequeños” descubrimientos potenciales son el fruto de observaciones realizadas por médicos aislados que rara vez lo comunican a la comunidad científica (ver, por ejemplo, la FDA página La base de datos de reutilización de enfermedades raras*). De hecho, las formas disponibles en la actualidad para comunicar tales hallazgos son extremadamente limitadas.

*<http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/ucm216147.htm>

Por el contrario, los sistemas de notificación de reacciones adversas a medicamentos, comúnmente conocidos como la “*Tarjeta amarilla*”, han sido fundamentales para detectar y comunicar de manera eficiente los efectos secundarios de los medicamentos ya comercializados. Estos sistemas de vigilancia han establecido una sólida red global que involucra a profesionales de la salud, pacientes y sus familias para recopilar datos sobre efectos potencialmente dañinos¹³. La aparición de sistemas de notificación de efectos secundarios también se ha utilizado, a pequeña escala, para identificar los efectos beneficiosos de los medicamentos¹⁴. Creo que es hora de que amplíemos este exitoso modelo para abarcar la notificación de efectos positivos inesperados, creando lo que propongo llamar la “*Tarjeta naranja*”¹⁵.

La “*Tarjeta naranja*” tendría como objetivo recopilar y consolidar información sobre los *efectos terciarios* de los medicamentos, abarcando tanto mejoras inesperadas en pacientes que reciben tratamiento por otras afecciones como usos potenciales y no formales de medicamentos. Este recurso invaluable sería particularmente beneficioso para las enfermedades raras, donde las cohortes de pacientes son pequeñas y la recopilación de datos integrales requiere un sistema de informes de amplio alcance. Es crucial tener en cuenta que la investigación sobre enfermedades raras a

menudo se ve obstaculizada por los recursos limitados disponibles para las compañías farmacéuticas, ya que los altos costos de investigación y desarrollo se ven agravados por lo pequeño de su mercado potencial.

El centralizar y concentrar las comunicaciones sobre los efectos terciarios de los medicamentos, la iniciativa de la “*Tarjeta Naranja*” nos permitiría obtener enormes beneficios terapéuticos y animaría a quienes tienen acceso a dicha información a compartirla con otros, fomentando la colaboración y acelerando el descubrimiento de nuevas aplicaciones terapéuticas. Si bien ciertas consideraciones legales, como los derechos de propiedad intelectual, deberían abordarse durante la implementación de dicho sistema, la iniciativa “*Tarjeta naranja*” ofrece una alternativa rentable al proceso tradicional de desarrollo de medicamentos desde cero.

En la Figura 1, he bosquejado una representación simple de cómo la comunicación de efectos positivos inesperados y es una réplica de la estructura del sistema de notificación de *Tarjeta Amarilla* existente. Al adaptar y expandir este modelo probado, podemos aprovechar el poder del conocimiento colectivo para identificar compuestos principales que se pueden refinar aún más en futuros programas de desarrollo de fármacos¹⁶.

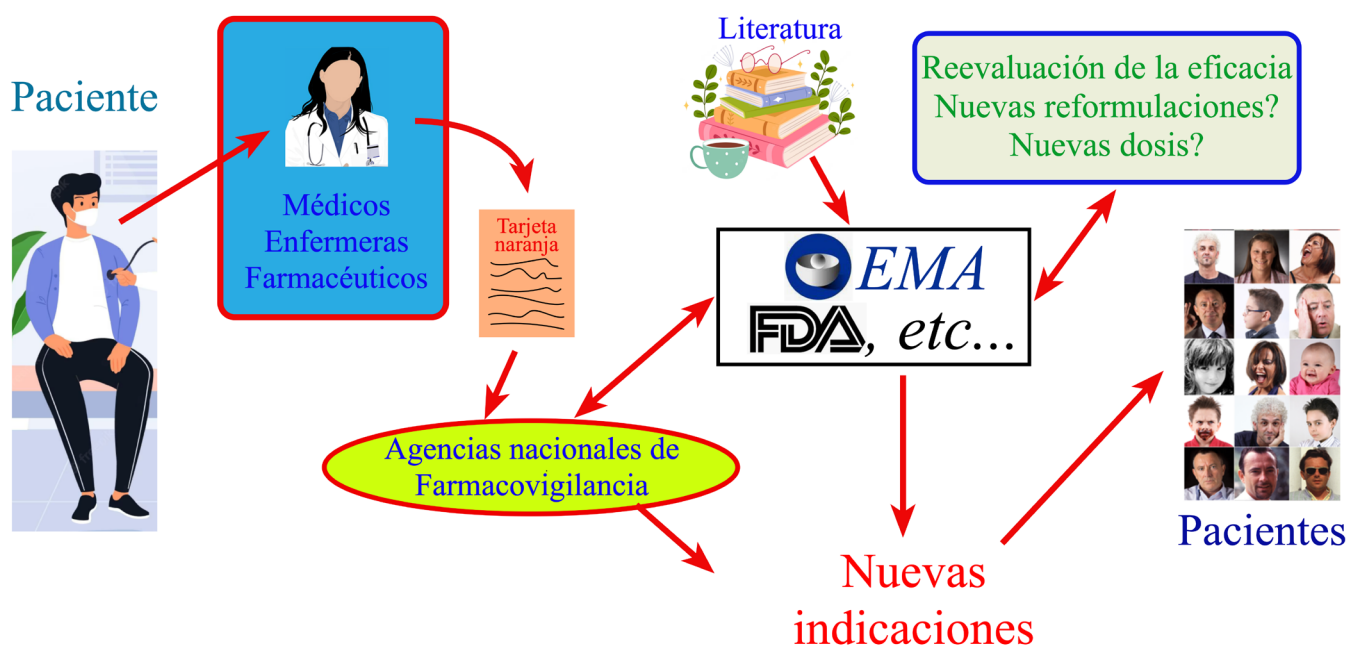


Figura 1. La *Tarjeta naranja* tiene como objetivo facilitar la comunicación de efectos beneficiosos inesperados. El proceso comienza con una observación hecha por un médico o reportada por un paciente. Estos informes también pueden provenir de otros profesionales de la salud. Una vez que la *Tarjeta Naranja* se rellena con los datos relevantes se envía a una agencia local o nacional para una evaluación inicial. Posteriormente, los informes son compartidos con entidades supranacionales. Cuando una acumulación suficiente de datos apunte hacia *efectos terciarios* positivos, las agencias pueden proponer nuevas indicaciones para un medicamento determinado. Tomado de ref# 15.

La Unión Europea está desarrollando el grupo de expertos STAMP (Safe and Timely Access to Medicines for Patients)¹⁷, un programa sin fines de lucro centrado en la reutilización de medicamentos. Sin embargo, este enfoque adoptado por el STAMP no se basa en las observaciones individuales de los profesionales de la salud como se propone en el sistema “*Tarjeta naranja*”.

En esencia, la “*Tarjeta naranja*” para la detección de efectos terciarios de fármacos, sería similar al sistema *Tarjeta amarilla* para utilizada para notificar efectos adversos y consolidaría datos cruciales para identificar los efectos beneficiosos de los medicamentos existentes. Al evitar la dispersión de observaciones significativas y evitar su disipación en el *ruido de fondo*, el sistema proporcionaría el necesario impulso a los programas de desarrollo de la industria farmacéutica. Además, se mejoraría la atención al paciente al expandir rápidamente el arsenal de medicamentos con nuevas opciones terapéuticas.

En conclusión, la “*Tarjeta Naranja*” representa una iniciativa con enfoque innovador para la reutilización de medicamentos con potencial de revolucionar el campo de la medicina, especialmente en lo referente a enfermedades raras. Al copiar el exitoso sistema de notificación de reacciones adversas a medicamentos, podemos establecer una red sólida para descubrir las posibilidades terapéuticas ocultas de los medicamentos establecidos. Serían las propias agencias locales, nacionales y europeas que actualmente llevan a cabo las comunicaciones tipo *Tarjeta amarilla* las encargadas de llevarlo a cabo.

La comunidad científica, los profesionales de la salud y los legisladores deberían apoyar esta iniciativa, que goza de potencial para generar avances significativos y rentables en la atención al paciente.

Ricardo Borges
rborges@ull.edu.es

REFERENCES

1. Scannell, J. W., Blanckley, A., Boldon, H. & Warrington, B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat Rev Drug Discov* 11, 191–200 (2012).
2. Ashburn, T. & Thor, K. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov* 3, 673–683 (2004).
3. Muench, P. J. Happy birthday Viagra. *Del Med J* 84, 157–159 (2012).
4. Baum, J. & Vaughan, J. Immunosuppressive drugs in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 71, 202–204 (1969).
5. Ma, H. *et al.* Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in overweight/obese patients with or without diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 13, e061807 (2022).
6. Delay, J. & Deniker, P. Neuroleptic effects of chlorpromazine in therapeutics of neuropsychiatry. *Int Rec Med Gen Pract Clin* 168, 318–326 (1955).
7. Kuhn, R. The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry* 115, 459–464 (1958).
8. Frank, S. Tetrabenazine: the first approved drug for the treatment of chorea in US patients with Huntington disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 6, 657–665 (2010).
9. Evans, W., Gensler, F., Blackwell, B. & Galbrecht, C. The effects of antidepressant drugs on pain relief and mood in the chronically ill. A double-blind study. *Psychosomatics* 14, 214–219 (1973).
10. Storey, J. R., Calder, C. S., Hart, D. E. & Potter, D. L. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 41, 968–975 (2001).
11. Grogan, D. & Winston, N. Thalidomide. (StatPearls Publishing LLC., 2023).
12. Borges, R. Efectos terciarios. *Act. Farmacol Ter.* 8, 240-243 (2010).
13. Hazell, L., Cornelius, V., Hannaford, P., Shakir, S. & Avery, A. J. How do patients contribute to signal detection?: A retrospective analysis of spontaneous reporting of adverse drug reactions in the UK's Yellow Card Scheme. *Drug Saf* 36, 199–206 (2013).
14. Van Hunsel, F. & Ekhart, C. Unexpected beneficial effects of drugs: an analysis of cases in the Dutch spontaneous reporting system. *Eur J Clin Pharmacol* 77, 1543–1551 (2021).
15. Borges, R. (2023) The ‘Orange Card’ Initiative: The search for ‘tertiary effects’ of drugs. *Med. Res. Archiv.* 11, (7)
16. Borges, R. We need a global system to help identify new uses for existing drugs. *Br Med J* 348, g1806 (2014).
17. Asker-Hagelberg, C. *et al.* Repurposing of Medicines in the EU: Launch of a Pilot Framework. *Front Med* 8, 817663 (2022).

La Doble Hélice de ADN...

¿Una verdad incómoda?

Juan Carlos Argüelles*

Catedrático de Microbiología, Universidad de Murcia, E-30100. Murcia, España.

En la ya larga historia de la investigación científica, sólo algunos hallazgos excepcionales han quedado vinculados perpetuamente al nombre de su descubridor. Así los Manuales explican las leyes de Mendel, el ciclo de Krebs o la penicilina de Fleming. Sin embargo, en la inmensa mayoría de avances revolucionarios, el lector curioso necesita bucear en la bibliografía especializada para conocer su autoría. Por mencionar algunos ejemplos, no hablamos coloquialmente de la aspirina de Hoffmann, la PCR de Mullis, o quizá del CRISPR de Mójica. Esta tendencia a diluir la paternidad científica se ve acrecentada porque las investigaciones de vanguardia se realizan actualmente por equipos multidisciplinares, siendo difícil atribuir un descubrimiento relevante a un investigador exclusivo.

No obstante, ¿... podría darse el caso de una asignación errónea en la autoría de un descubrimiento científico? Indudablemente, resulta improbable, pero nunca imposible. Así, siempre que se menciona la estructura tridimensional del ADN, de inmediato nos viene a la memoria la expresión: “La Doble Hélice de Watson y Crick”. Vale la pena analizar con detalle este caso, a la luz del 70º aniversario de una proposición tan trascendental, formulada en 1953.

LA CARRERA HACIA LA DOBLE HÉLICE: UNA HISTORIA DE GANADORES Y PERDEDORES

Empezando por el principio, debemos resaltar que los triunfadores en esta historia, Watson y Crick, nunca habían trabajado juntos ni poseían experiencia previa sobre el ADN, cuando coincidieron fortuitamente en Cambridge en 1951. James Watson, un joven doctorado en el mítico “grupo del fago” fundador de la Biología Molecular, había ido a Copenhague para completar su deficiente formación en Bioquímica. Decepcionado con

este proyecto y tras asistir en Nápoles a una reunión sobre ADN, obtuvo licencia para trasladarse al laboratorio Cavendish (Cambridge). Allí coincidió con el físico Francis Crick, quien a los 35 años finalizaba su Tesis sobre cristalografía de proteínas, retrasada a causa de la 2ª Guerra Mundial. Más en el pub que en el laboratorio, ambos congeniaron rápidamente, entendieron que los genes iban a ser decisivos en la investigación inmediata; siendo clave elucidar enseguida la estructura tridimensional de la molécula portadora de las instrucciones hereditarias, el ADN. En consecuencia, decidieron embarcarse en la aventura.

Ajenos a los tejemanejes de Watson y Crick, dos investigadores del King’s College de Londres: M. Wilkins y R.E. Franklin llevaban tiempo concentrados en una metódica y rigurosa investigación sobre el ADN. Aplicando técnicas de difracción por rayos X disponían de imágenes precisas de la molécula y estaban estudiando las distancias interatómicas y los ángulos de reflexión entre sus componentes (el azúcar desoxirribosa, el fosfato y las famosas 4 bases: Adenina, Timina, Guanina y Citosina). Hay dos aspectos a subrayar en su trabajo, al margen de la propia investigación. Primero, entonces no existía la actual competencia feroz entre grupos y los resultados experimentales se compartían sin reserva en seminarios con otros colegas, con los que existía cierta colaboración. Por otro lado, Wilkins y Franklin mantenían una pésima relación personal, ya que Wilkins no reconocía a Franklin como investigadora de igual nivel, sino como una simple ayudante. Esta grave enemistad perjudicaría su trabajo y provocaría su derrota en esta dura pero incruenta batalla científica.

Mientras tanto, Watson y Crick compensaron su falta de conocimientos y escasa preparación con altas dosis de ambición y osadía. Sin realizar apenas experimentos,

*Autor del libro: “La Doble Hélice de ADN: Mito y realidad” (1ª ed. Univ. de Murcia 2003; 2ª ed. Amazon, 2020).

se decantaron por construir maquetas moleculares a escala, ensamblando en un modelo coherente los constituyentes del ADN, basándose en las memorias fiables elaboradas por el King's. A partir de sus puzzles, propusieron un modelo inicial de tres cadenas que situaba las bases en el exterior y los azúcares ocupando el centro de la estructura. Tras algunas discusiones, consiguieron que Wilkins y Franklin se avinieran a revisar su propuesta.

Bastó una inspección superficial de Franklin para verificar que el modelo era claramente erróneo. Su crítica demoledora evidenció fallos elementales en el contenido de agua o las interacciones atómicas. Este fiasco bochornoso y la metodología chapucera empleada, motivó que L. Bragg y M. Perutz, directores del Cavendish prohibieran terminantemente a Watson y Crick continuar sus investigaciones. Sin embargo, aunque Crick retomó su doctorado sobre la hemoglobina y Watson se dedicó al virus del mosaico del tabaco (VMT), ninguno de los dos renunció a su obsesión por el ADN. Aprovechaban los almuerzos, los paseos vespertinos o las reuniones del pub para analizar las razones de su fracaso y discutir apasionadamente las posibles opciones de encontrar la solución correcta. Durante este destierro científico hubo dos progresos relevantes: Watson encontró que el ARN del VMT posee una estructura helicoidal, y se topó accidentalmente con los estudios realizados por E. Chargaff que demostraban una asombrosa regularidad en la composición del ADN: en múltiples organismos parecía existir una elevada correlación entre el contenido de los pares de bases A-T y C-G, que no se daba con otras combinaciones posibles (ejemplo, los pares A-G, A-C, T-G o T-C), sin aportar ninguna explicación biológica

EL ATAQUE FINAL

Watson y Crick estaban realmente angustiados por el riesgo de quedar definitivamente excluidos y fieles a su filosofía arriesgada de obtener la respuesta a cualquier precio, querían volver a la carrera cómo fuera. Mientras esperaban, los acontecimientos se precipitaron. A finales de 1952, y cometiendo una grave falta de ética científica, Wilkins mostró a Watson la famosa fotografía 51 tomada por Franklin del ADN en solución (la forma B), sin el permiso de su autora. La imagen excepcional revelaba la conformación helicoidal del ADN y fijaba en dos el número probable de cadenas. A su vez, otro hecho casual y definitivo se debió al químico J. Donahue, quien informalmente sugirió que los isómeros "enol" de las bases, empleados en las maquetas eran incorrectos, debían reemplazarlos por

los "ceto", existentes en la naturaleza. Watson presentó estos datos concluyentes a Bragg y Perutz, solicitando permiso para retomar sus investigaciones. Pero no serían los argumentos científicos, sino otro de índole pseudopatriótica el que les abriría las puertas de la gloria. En USA, L. Pauling también estaba involucrado en el asunto y había publicado un artículo postulando un modelo para el ADN, también fallido. En Cambridge todavía escocía que el genio americano les ganara por la mano en resolver la hélice alfa de las proteínas. Resignados, los supervisores dieron su aquiescencia y permitieron que Watson y Crick, bendecidos por la casualidad, la serendipia o la Providencia, y tras fagocitar informaciones esenciales ajenas, dieran finalmente con la tecla. Llor y alabanzas a los vencedores.

REFLEXIONES SOBRE LA DOBLE HÉLICE Y LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Aquellos que alguna vez se han considerado científicos, tienden a pensar intuitivamente que los grandes descubrimientos son el resultado de un largo, metódico y paciente trabajo, salpicado de esfuerzos y continuos ensayos fracasados, hasta poder desvelar el enigma. Aplicando el aforismo atribuido a Pasteur: "en el campo de la investigación, el azar favorece siempre a las mentes más preparadas", concluyen que una solución brillante no puede darse en un cerebro ignorante del problema abordado. Sin embargo, como cualquier otra actividad humana, la investigación está sometida a los mismos componentes de fortuna, ambición, egoísmo y/o vanidad, intrínsecos a nuestra condición biológica, aunque quizá en menor dosis por estar sujeta la Ciencia a los principios de rigor, objetividad y evidencia. De hecho, esta presunción sobre ideas luminosas que brotan espontáneamente en espíritus legos, está hondamente arraigada en la idiosincrasia de naciones que creen más en los milagros que en el esfuerzo y el trabajo. Sin duda, es el caso de España, lo que explica nuestro secular atraso científico.

Por lo que respecta a los honores derivados de la "Doble Hélice", Watson y Crick fueron galardonados con el Nóbel de Medicina en 1962. Wilkins todavía logró un discreto reconocimiento, compartiendo con ellos el premio, aunque su nombre se ha visto postergado en la posterior historiografía oficial. Infinitamente más cruel fue el caso de Franklin, quien después de haber suministrado datos esenciales para la resolución de la estructura, tuvo la enorme desgracia de padecer un tumor ovárico que provocó su fallecimiento en 1958, cuando sólo contaba 37 años. La rígida normativa de los Nóbel impidió que pudiera ser homenajeada como

merecía; la justicia de aquella elección ha quedado como una verdad demasiado incómoda. Sorprendentemente, o no, aquel 1962 el “Cavendish” hizo pleno, ya que Perutz y Kendrew también fueron laureados con el Nóbel de Química.

Han transcurrido 70 años desde la formulación de la “Doble Hélice”. A lo largo de este periodo, han sido innumerables los estudios y análisis realizados sobre este tema, que en su mayoría cuestionan los méritos de los dos protagonistas para hacerse acreedores en exclusiva a tan alto reconocimiento. Por otra parte, hay una profunda reivindicación de Franklin como excepcional figura científica, más allá de ser esgrimida como símbolo del machismo entonces imperante. Al margen de cualquier controversia, el vertiginoso desarrollo experimentado por la Biología Molecular, con el desciframiento del código genético y la puesta a punto de herramientas extraordinarias que han permitido avances inimaginables en los campos de la clonación y secuenciación de genomas, tienen sus raíces en el desciframiento de la mítica conformación tridimensional del ADN, que revela de inmediato un elegante mecanismo de replicación.

Quizá lo resumió acertadamente Watson:

“la Doble Hélice es una estructura demasiado hermosa,
como para no ser verdadera”.

Juan Carlos Argüelles
arguelle@um.es

**<http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/ucm216147.htm>*

La nanotecnología y su aplicación en la medicina e investigación biomédica.

Valle Palomo

Instituto Madrileño de Estudios Avanzados, IMDEA Nanociencia, Calle Faraday 9, 28049 Madrid, España.

En la ciencia moderna, la nanotecnología ha surgido como una revolución imparable con grandes implicaciones en varios campos del conocimiento. La principal razón radica en las propiedades tan novedosas, interesantes y aprovechables que presentan los materiales cuando están a la nanoescala. Estas nuevas características surgen debido a que cuando un material presenta dimensiones de nanómetros, cambian las leyes físicas que gobiernan su comportamiento. Además, la superficie de estos materiales, que incrementa exponencialmente, juega un papel fundamental. Todo ello, resulta en nuevas características adquiridas, una gran versatilidad de conjugación y, en muchos casos, propiedades sorprendentes y únicas. Estas propiedades se han ido estudiando y caracterizando para conocerlas a fondo e incluso modularlas “a demanda”, permitiendo realizar tareas antes irrealizables o multiplicar la eficiencia de procesos determinados. En la investigación biomédica, la nanotecnología está cambiando la manera de tratar y diagnosticar enfermedades, a través de nuevos dispositivos, técnicas de imagen, fármacos inteligentes y medicina regenerativa y personalizada. Actualmente se estima que nos encontramos al comienzo de los resultados de la nanotecnología en salud y que en los próximos años el impacto de la nanotecnología irá aumentando en varios ámbitos clínicos.

Aunque la utilización de nanopartículas se remite a la antigüedad, no fue hasta la famosa conferencia de Richard Feynman “There is plenty of room at the bottom” en 1959, cuando se empezó a vislumbrar el potencial de todo lo que podríamos aprender del estudio y manipulación de materiales nanométricos. En la clínica, la aprobación de nanomedicinas ha experimentado un incremento exponencial en los últimos años, y el gran número de las mismas en estudios clínicos y preclínicos anticipan un incremento significativo de este tipo de agentes terapéuticos en un futuro próximo (Lammers & Ferrari, 2020), (D’Mello *et al.*, 2017).

Las nanopartículas suelen clasificarse en orgánicas o inorgánicas en función del tipo de material principal que las componga. Como ejemplo de nanopartículas orgánicas encontramos partículas lipídicas, poliméricas, polisacáridas y proteicas, entre las más comunes. Las inorgánicas más estudiadas son las de oro, plata, magnéticas y las de sílice. Si bien varios tipos de ellas podrían ser utilizadas con un mismo objetivo, como sería la distribución dirigida de fármacos, sus diferentes propiedades determinan su elección en función de la necesidad biomédica.

Indudablemente, la composición biocompatible de las nanopartículas orgánicas les ha otorgado un mayor recorrido en su uso en humanos. De hecho, el 80% de las más de 100 nanomedicinas que se encuentran aprobadas por la FDA y más de 500 que se encuentran en fases clínicas, son de materiales orgánicos. Entre ellas, las nanopartículas lipídicas constituyen alrededor del 30% (Shan *et al.*, 2022). Este tipo de nanopartículas, también llamadas liposomas, presentan excelentes características como transportadores de fármacos. En general, la mayoría de las que están en uso clínico no presentan una distribución dirigida, pero sus propiedades farmacocinéticas han motivado su aprobación para tratamientos desde oncológicos hasta en el campo de generación de vacunas. La primera formulación liposomal fue aprobada para su uso en pacientes en 1995, y corresponde a Doxil, un nanofármaco que encapsula el agente antitumoral doxorrobicina, en un liposoma de menos de 100 nm de tamaño recubierto por polietilenglicol (Barenholz, 2012). Este diseño permite una circulación prolongada de la nanopartícula que gracias a la estabilidad y alta capacidad de encapsulación, libera de forma eficiente el fármaco en el tumor. Así, se reduce de manera significativa la toxicidad del fármaco libre manteniendo

su efectividad, lo que ha motivado que estrategias similares se hayan utilizado en diversas formulaciones con agentes antitumorales.

Otra ventaja de la encapsulación es la posibilidad de combinar diferentes fármacos. Por ejemplo, Vyxeos es una formulación de nanopartículas lipídicas que están cargadas con dos agentes antitumorales, daunorubicina y citarabina. Los fármacos se encuentran encapsulados a diferentes dosis, permitiendo un tratamiento simultáneo. Ésto era difícil de conseguir con los fármacos libres por separado debido a sus farmacocinéticas incompatibles (Anselmo & Mitragotri, 2019).

Por último, la nanoencapsulación ofrece la posibilidad de una liberación del fármaco controlada y duradera en el tiempo. Esto puede ser esencial para ciertas enfermedades y clave para atajar el importante problema de la adherencia al tratamiento, que se estima que ocurre en la mitad de los pacientes con enfermedades crónicas (Baryakova *et al.*, 2023).

Si hasta el momento se han descrito varias ventajas de las nanopartículas para la administración farmacológica, aún más interesantes si cabe, son las estrategias dirigidas, aquellas que liberan el fármaco únicamente en el sitio de acción, evitando la afectación de tejidos y órganos sanos (Rodríguez *et al.*, 2022). Para ello, es posible “guiar” a las nanopartículas de forma selectiva, o bien liberar el fármaco sólo en determinadas condiciones. En el primer caso, se funcionaliza la nanopartícula con elementos que permitan un reconocimiento molecular específico, como anticuerpos, ligandos, péptidos o aptámeros, que se seleccionan atendiendo a características concretas de las células diana. Una vez que la nanopartícula se acumula de forma dirigida en el sitio de acción, irá liberando el fármaco para que pueda ejercer su acción. La otra opción de terapia dirigida se basa en una disposición “a demanda” del fármaco, el cual se libera únicamente en presencia de ciertos estímulos. Los estímulos pueden ser internos, como variaciones en el pH, fuerza iónica o condiciones redox; o externos, como temperatura, campos magnéticos, ultrasonidos o radiación. La administración dirigida está en una fase más temprana en su desarrollo clínico y si bien algunas estrategias no han alcanzado sus objetivos en fase clínica, otras se encuentran en desarrollo en humanos. Como ejemplo de efecto terapéutico “a demanda” las nanopartículas de óxido de hierro se calientan en presencia de campos magnéticos alternos afectando de forma selectiva a células cancerosas. Esto ha permitido

su desarrollo en el tratamiento localizado del cáncer y su aprobación para glioblastoma y cáncer de próstata. (Rodríguez *et al.*, 2022).

Si bien a día de hoy las nanopartículas orgánicas dominan por mayoría el uso clínico, las propiedades más sorprendentes las encontramos en las nanopartículas inorgánicas. Como ejemplo, el oro nanométrico adquiere colores rojizos y azulados, las partículas de óxido de hierro pueden producir hipertermia en el interior de células cancerosas y los nanocristales “quantum dot” de cadmio y selenio presentan propiedades luminiscentes únicas en brillo, estabilidad y pureza del color. Estas propiedades han promovido que este tipo de nanopartículas estén en primera línea de los dispositivos con nanomateriales para el diagnóstico de enfermedades, y que hayan surgido estrategias no convencionales de tratamiento farmacológico.

De hecho, una de las aplicaciones más accesibles y tempranas de la nanotecnología para el diagnóstico se utiliza en los test de flujo lateral (Sepúlveda *et al.*, 2009). Estos test se han venido usando para determinar el embarazo y se han popularizado en los últimos años para la detección rápida y asequible de antígenos del virus del covid. La utilización de las nanopartículas de oro en estos tests se debe a que su intensidad de color es mayor que la de otros colorantes; que su tamaño nanométrico les permite difundir por capilaridad por la membrana del dispositivo y que su gran superficie permite el anclaje de anticuerpos de detección de manera efectiva (Leuvering *et al.*, 1980). Este tipo de dispositivos que permiten analizar muestras sin necesidad de equipamiento especializado permite una amplia utilización de los mismos, incluyendo en países con menos recursos. Otras nanopartículas inorgánicas como las de óxido de hierro son excelentes agentes de contraste y han sido aprobadas para diversas aplicaciones debido a sus propiedades optimizadas en cuanto a tiempo de circulación, baja toxicidad, y propiedades ópticas (Jeon *et al.*, 2021).

Por último, es importante resaltar que si bien la nanotecnología ofrece posibilidades ilimitadas, para una segura y eficiente traslación a la clínica es imprescindible un estudio riguroso de sus propiedades y entender sus transformaciones en el cuerpo humano (Metselaar & Lammers, 2020). La traslación clínica es más pausada en comparación con las moléculas pequeñas debido a diferentes dificultades en el desarrollo preclínico como la producción a gran escala en estándares GMP, el coste y las complejidades regulatorias de los nanomateriales. Además, uno de los retos más importantes continua

siendo la administración, ya que la mayoría de las nanopartículas se administran por vía intravenosa. Por ello, aún estamos al inicio de observar todo lo que las nanopartículas pueden ofrecer en la clínica. A nivel de investigación biomédica, se han descrito nanopartículas en las que se han introducido nanomotores que otorgan a las nanopartículas un transporte activo o partículas que pueden servir a la vez de diagnóstico y tratamiento. Además, si bien las nanopartículas esféricas son las más comunes y las que nos imaginamos cuando pensamos en objetos nano, la realidad es que actualmente disponemos de una tremenda capacidad sintética, pudiendo obtener nanopartículas en multitud de morfologías incluyendo nanotriángulos, nanoesrellas, nanoflores o nanodiscos. Finalmente y para ampliar aún más si cabe las posibilidades nano, también es posible mezclar diferentes materiales en una sola nanopartícula o recubrirlas con diferentes capas cada una con una función específica. Por todo ello, las posibilidades de la nanomedicina son infinitas, y con el paso de los años podremos ir observando su impacto en la salud humana.

REFERENCIAS

1. Anselmo, A. C., & Mitragotri, S. (2019). Nanoparticles in the clinic: An update. *Bioeng Transl Med*, 4(3), e10143. <https://doi.org/10.1002/btm2.10143>
2. Barenholz, Y. (2012). Doxil®--the first FDA-approved nano-drug: lessons learned. *J Control Release*, 160(2), 117-134. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.03.020>
3. Baryakova, T. H., Pogostin, B. H., Langer, R., & McHugh, K. J. (2023). Overcoming barriers to patient adherence: the case for developing innovative drug delivery systems. *Nat Rev Drug Discov*, 22(5), 387-409. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00670-0>
4. D'Mello, S. R., Cruz, C. N., Chen, M. L., Kapoor, M., Lee, S. L., & Tyner, K. M. (2017). The evolving landscape of drug products containing nanomaterials in the United States. *Nat Nanotechnol*, 12(6), 523-529. <https://doi.org/10.1038/nnano.2017.67>
5. Jeon, M., Halbert, M. V., Stephen, Z. R., & Zhang, M. (2021). Iron Oxide Nanoparticles as T. *Adv Mater*, 33(23), e1906539. <https://doi.org/10.1002/adma.201906539>
6. Lammers, T., & Ferrari, M. (2020). The success of nanomedicine. *Nano Today*, 31. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.100853>
7. Leuvers, J. H. W., Thal, P. J. H. M., Van der Waart, M., & Schuurs, A. H. W. M. (1980) Sol Particle Agglutination Immunoassay for Human Chorionic Gonadotrophin. *Fresenius Z. Anal. Chem.* 301, 132.
8. Metselaar, J. M., & Lammers, T. (2020). Challenges in nanomedicine clinical translation. *Drug Deliv Transl Res*, 10(3), 721-725. <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00740-5>
9. Rodríguez, F., Caruana, P., De la Fuente, N., Español, P., Gámez, M., Balart, J., . . . Céspedes, M. V. (2022). Nano-Based Approved Pharmaceuticals for Cancer Treatment: Present and Future Challenges. *Biomolecules*, 12(6). <https://doi.org/10.3390/biom12060784>
10. Sepúlveda, B., Angelomé, P. C., Lechuga, L. M., & Liz-Marzán, L. M. (2009) LSPR-based nanobiosensors. *Nano Today*, 4, 244-251. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2009.04.001>
11. Shan, X., Gong, X., Li, J., Wen, J., Li, Y., & Zhang, Z. (2022). Current approaches of nanomedicines in the market and various stage of clinical translation. *Acta Pharm Sin B*, 12(7), 3028-3048. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.02.025>

Terapia farmacológica en el manejo de la obesidad.

Samantha Gabriela Pachar Jiménez¹, Andrea Nataly Pachar Jiménez²

¹Bioquímica Farmacéutica. Universidad de Cuenca. Ecuador.

²Médico. Hospital Regional Vicente Corral Moscoso. Ecuador

RESUMEN

La obesidad constituye un importante desafío en términos de salud pública; debido a su creciente prevalencia y a su impacto perjudicial en la salud y calidad de vida de las personas. El manejo de los pacientes con obesidad requiere un enfoque integral (dieta, ejercicio, apoyo psicológico etc.) y en algunos casos la administración de fármacos y/o intervención quirúrgica. En este artículo, exploraremos en detalle los diferentes fármacos disponibles en el tratamiento de la obesidad, considerando sus mecanismos de acción, seguridad y eficacia, de esta manera se proporcionará información esencial a los profesionales de la salud y pacientes en la toma de decisiones en el tratamiento de esta enfermedad. De acuerdo a la información obtenida, en términos de eficacia la setmelanotida es el fármaco que logra la mayor reducción de peso, sin embargo, este fármaco está destinado principalmente a pacientes con anomalías genéticas. El orlistat es el medicamento que genera una menor reducción de peso en comparación con otros tratamientos disponibles y se emplea generalmente como tratamiento inicial, es el fármaco más estudiado y mejor tolerado por los pacientes.

ABSTRACT

Obesity is a major public health challenge; due to its increasing prevalence and detrimental impact on health and quality of life. The management of patients with obesity requires a comprehensive approach (diet, exercise, psychological support etc.) and in some cases the administration of drugs and/or surgical intervention. In this article, we will explore in detail the different drugs available in the treatment of obesity, considering their mechanisms of action, safety and efficacy, thus providing essential information to health professionals and patients in making decisions in the treatment of this disease. According to the information obtained, in terms of efficacy, setmelanotide is the drug that achieves the greatest weight reduction, however, this drug is mainly intended for patients with genetic abnormalities. mainly for patients with genetic abnormalities. Orlistat is the drug drug that results in the least weight reduction compared to other available treatments and is generally used as an initial treatment, it is the most studied drug and best tolerated by patients.

INTRODUCCIÓN

La obesidad (CIE-10 E66) es una enfermedad crónica caracterizada por una acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo, como consecuencia de un desequilibrio energético entre las calorías ingeridas y gastadas, alcanzando niveles capaces de comprometer la salud del paciente (Kaufer & Pérez, 2022), (Hernández S. , 2004). Representa un importante factor de riesgo en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, hipertensión, enfermedad gastrointestinal, diabetes mellitus tipo 2, alteraciones osteoarticulares, insuficiencia respiratoria, cirrosis, trastornos psicológicos y múltiples tipos de cánceres (Colon, recto y mama, etc.) (Álvarez, Gargallo, Biel, & Llaveró, 2020), (Arrizabalaga *et al.*, 20003), (Ceglia, Decara, Gaetani, & Rodríguez de Fonseca, 2021). Su etiología es compleja, resulta de la interacción de múltiples factores (Genéticos, ambientales, conductuales, psicosociales, metabólicos y endócrinos) (Rodríguez, 2003), (Stegenga, Haines, Jones, & Wilding, 2014).

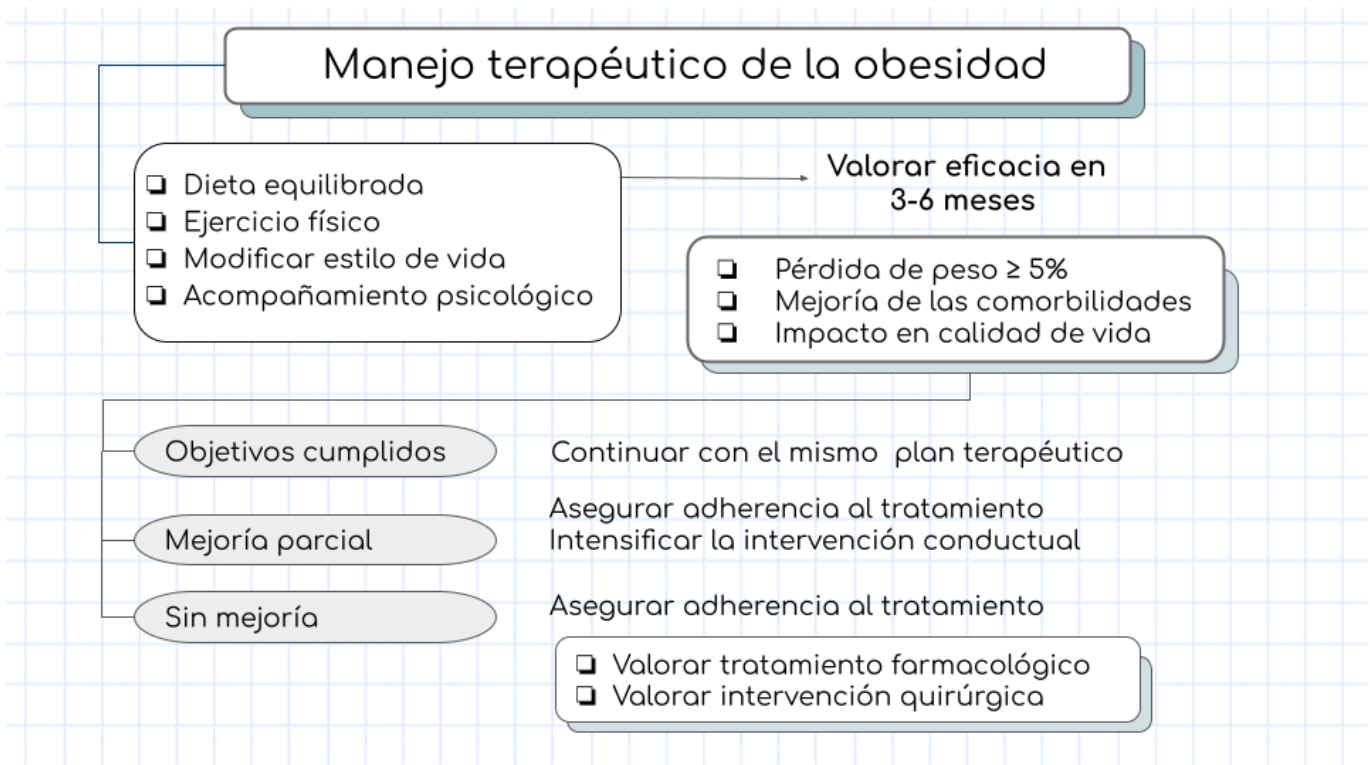


Ilustración 1. Manejo terapéutico de la Obesidad. Adaptado de Actualización clínica de la obesidad y el sobrepeso (p. 778), por Álvarez, et al, 2020) Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.

El diagnóstico de la obesidad se realiza a través de una evaluación completa que incluye varios aspectos: Anamnesis (Historial de evolución del peso, hábitos de vida, comorbilidades, grado de actividad física y sedentarismo); Examen físico (Determinación de medidas antropométricas); Exámenes de laboratorio (Perfil lipídico, glucemia en ayunas, función hepática y renal) y Estado psicológico (Percepción del paciente y expectativas, salud mental y emocional) (Durrer *et al.*, 2019), (Arrizabalaga *et al.*, 20003), (Escobar *et al.*, 2020). La determinación del porcentaje de grasa corporal es el indicador de referencia para el diagnóstico; se definen como obesos aquellos sujetos con un porcentaje por encima del 25 % en varones y del 33 % en mujeres (Escobar *et al.*, 2020), (Mikler *et al.*, 2017), (Stegenga, Haines, Jones, & Wilding, 2014).

Sin embargo, un parámetro eficaz, reproducible, con una correlación aceptable y ampliamente empleado en los estudios epidemiológicos, para evaluar el grado y el tipo de obesidad es el IMC (Índice de masa corporal: kg/m²). Cuando una persona adulta está en el rango entre 25 y 29.9 kg/m² se considera con sobrepeso, si este valor es superior a 30 kg/m², el paciente tiene obesidad, está a su vez se subclasifica en: Grado 1 IMC: 30-34 kg/m², grado 2 IMC: 35-39,9 kg/m², grado 3 u obesidad mórbida IMC: 40-49,9 kg/m², grado 4 u obesidad extrema IMC>50 kg/m²). No obstante este parámetro, no es 100% confiable ya que puede estar sobreestimada en pacientes con importante masa muscular (p. ej., deportistas), e infraestimada en aquellos con pérdida de masa muscular (p. ej., ancianos), por lo que se recomienda su empleo junto con otras medidas

antropométricas para la valoración de la distribución de la grasa corporal como: Índice cintura-talla y cintura-cadera, para evaluar la obesidad abdominal y androide respectivamente (Álvarez, Gargallo, Biel, & Llaveró, 2020), (Escobar *et al.*, 2020), (Arrizabalaga *et al.*, 20003), (Caixàs *et al.*, 2020).

En estos pacientes es indispensable un manejo multidisciplinario que contemple un cambio en su estilo de vida con la integración de una dieta equilibrada, actividad física, modificación de conducta, adherencia terapéutica y acompañamiento psicológico, lo que permitirá al paciente lograr los objetivos terapéuticos establecidos, mejorando así su calidad de vida e incrementando su autonomía (Álvarez, Gargallo, Biel, & Llaveró, 2020), (Mikler *et al.*, 2017). Se recomienda un manejo farmacológico en pacientes con un IMC superior a 30 kg/m², IMC igual o superior a 27 kg/m² con comorbilidades y pacientes con dificultad para bajar de peso o para mantenerla (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Escobar *et al.*, 2020), (Singh & Singh, 2020). Por lo que resulta importante conocer la eficacia, mecanismo de acción, posología, reacciones adversas, interacciones y seguridad de las diferentes opciones farmacéuticas disponibles en el mercado en el manejo de la obesidad. Si en un periodo de 3-6 meses no se observa respuesta al tratamiento farmacológico, es decir no hay una pérdida considerable del peso inicial y/o se observan reacciones adversas graves o intolerancia, debe suspenderse la medicación y evaluar el uso de otro fármaco (Ciangura, 2009). En casos de obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m²) o pacientes cuyo IMC es > 35 kg/m² con comorbilidades, el tratamiento más eficaz es la Cirugía Bariátrica (Zerrweck & Espinosa, 2020), que consta de procedimientos restrictivos, malabsortivos o mixtos, dependiendo de sus alcances; logrando una pérdida de peso sustancial del 10 - 20% a los 3-6 meses postquirúrgico. Sin embargo, es un procedimiento invasivo y puede no ser aplicable para la mayoría de los pacientes, además requiere seguimiento y manejo médico adicional de por vida tras la intervención (Ryan & Kahan, 2018), (Rodrigo, Soriano del Castillo, & Merino, 2017), (Cazorla, Shinin, & Solis, 2022).

METODOLOGÍA

Este artículo corresponde a un estudio de revisión bibliográfica con un enfoque cualitativo, de carácter descriptivo, (Hernández, Fernández, & Baptista, 2020) respecto a la Terapia Farmacológica en el manejo de la Obesidad en adultos. Para lo cual se realizaron búsquedas sistemáticas en las bases de datos digitales: Scopus, Scielo, Lilacs, Cochrane, PubMed

y ScienceDirect, considerando a aquellos artículos científicos con una antigüedad máxima de 5 años, tipo de estudio: revisiones sistemáticas-metaanálisis y en idioma inglés o español. Se aplicaron los siguientes descriptores y ecuaciones de búsqueda: Obesidad, tratamiento farmacológico, fármacos antiobesidad, farmacovigilancia, eficacia, reacciones adversas y seguridad: empleando uno o más operadores booleanos (AND, OR) para delimitar la información. Posteriormente se realizó un análisis de la información de los artículos recuperados.

FÁRMACOS ANTI OBESIDAD

Durante la última década, seis medicamentos han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), como AAO (Agentes Anti-Obesidad): Orlistat, fentermina/topiramato, bupropión/naltrexona, semaglutide, liraglutida y recientemente la setmelanotida (Álvarez, Gargallo, Biel, & Llaveró, 2020), (García, 2022). Sin embargo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) solo respalda el uso de 4 de estos: Orlistat, bupropión/naltrexona, liraglutida y semaglutida, debido a menor riesgo/beneficio (Kakouri *et al.*, 2021), (Kosmalski, Deska, Bąk, Różycka, & Pietras, 2023). Desde la adopción de regulaciones más estrictas en los ensayos clínicos, dos fármacos antiobesidad ampliamente empleados a inicios de siglo fueron retirados del mercado por motivos de seguridad: Lorcaserina demostró una mayor incidencia de tumores malignos y la sibutramina generaba un riesgo elevado de accidente cerebrovascular (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Kosmalski, Deska, Bąk, Różycka, & Pietras, 2023).

Para que un fármaco Antiobesidad sea considerado efectivo, debe cumplir los siguientes requisitos: a) Alcanzar una pérdida del 5-15% del peso corporal al finalizar el año de tratamiento y que esta pérdida sea \geq al 5% comparada con el placebo. b) Mejorar las comorbilidades médicas asociadas a la obesidad, c) Mejorar la calidad de vida y el estado de salud global del paciente (Álvarez, Gargallo, Biel, & Llaveró, 2020), (Navarro & Jáuregui, 2020). Si en un periodo de 3-6 meses no se observa respuesta al tratamiento farmacológico, es decir no hay una pérdida considerable del peso inicial y/o se observan reacciones adversas graves o intolerancia, debe suspenderse la medicación y evaluar el uso de otro fármaco (Haywood & Sumithran, 2019).

• ORLISTAT:

Es un Inhibidor selectivo de las lipasas pancreáticas y gástricas, de manera que las grasas ingeridas al no ser se hidrolizadas en ácidos grasos libres absorbibles, se excretan como triglicéridos en las heces, reduciendo así su absorción en una proporción del 25-30% de la ingesta total (Utta & Pessoa, 2021), (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Kosmalski, Deska, Bąk, Różycka, & Pietras, 2023). Orlistat está aprobado desde 1999, para el tratamiento de la obesidad en adultos y adolescentes (12 a 16 años) con un IMC \geq 30 kg/m² o \geq 27 kg/m² con comorbilidades (Milano, Biasio, Munzio, Foggia, & Capasso, 2020), (Álvarez, Gargallo, Biel, & Llaveró, 2020), (Nicolucci & Maffei, 2022) Su efecto es dosis-dependiente, se ha demostrado que con la administración de 120 mg TID (tres veces al día) se obtiene una mayor pérdida de peso que con la dosis usual de 60 mg TID, se recomienda la toma antes, durante o hasta 1 h después de las comidas, con una dieta balanceada. (Caixàs, *et al.*, 2020), (Son & Kim, 2020), (Williams, Nawaz, & Evans, 2020).

Eficacia

La eficacia de orlistat (120 mg TID), al finalizar el año de tratamiento, se ha demostrado en múltiples ensayos clínicos y meta análisis (N= 10,435; \bar{x} Pérdida de peso = -3.07 Kg, IC= 95% (-3.76 - -2.37); P= < 0.0001, Z= 8,63) (Singh & Singh, 2020) El uso de este fármaco también genera en beneficios metabólicos adicionales como la disminución de la resistencia a la insulina, nivel de glucosa basal, lipoproteína de baja densidad LDL, nivel de colesterol y presión arterial sistólica y diastólica (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (May, Schindler, & Engeli, 2020), (Müller, Blüher, Tschöp, & Marchi, 2022).

Seguridad y efectos secundarios

Orlistat es uno de los primeros fármacos anti obesidad comercializados a nivel mundial y, por lo tanto, tiene una mayor cantidad de datos de seguridad cardiovascular que avalan su administración (Utta & Pessoa, 2021) Se han descrito interacciones farmacológicas con: Ciclosporina, amiodarona, levotiroxina sódica y anticonvulsivos (reduciendo su acción), y la potenciación de los efectos de la Warfarina (Caixàs *et al.*, 2020), (May, Schindler, & Engeli, 2020). Su uso está contraindicado en el embarazo, lactancia materna. colestasis, síndromes de malabsorción intestinal como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn (Navarro & Jáuregui, 2020), (Son & Kim, 2020). Las Reacciones adversas más

comunes se observan principalmente al inicio del tratamiento en el 15-30% de los pacientes, y consisten en alteraciones gastrointestinales (esteatorrea, heces acuosas, urgencia fecal, flatulencia, meteorismo y dolor abdominal). Durante el tratamiento con orlistat, se recomienda tomar suplementos multivitamínicos, debido que este fármaco interfiere en la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), principalmente la vitamina D (Álvarez, Gargallo, Biel, & Llaveró, 2020), (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Kosmalski, Deska, Bąk, Różycka, & Pietras, 2023).

• BUPROPIÓN/NALTREXONA:

Es una Combinación de fármacos anti obesidad de acción central; El bupropión, un inhibidor débil de la recaptación de Catecolaminas empleado usualmente en trastornos depresivos y pacientes fumadores, y la naltrexona, un antagonista opioide utilizado generalmente en el tratamiento de la dependencia de opioides y alcohol. El efecto anti obesidad de estos fármacos radica en su acción sinérgica sobre la supresión del apetito; el Bupropión estimula las neuronas hipotalámicas (POMC) para la liberación de: α -melanocortina y β -endorfina, la unión de la α -melanocortina a su receptor disminuye el apetito y aumenta el gasto de energía. Mientras que la β -endorfina un agonista endógeno de los receptores opioides μ inactiva el efecto anoréxico mediante un sistema de retroalimentación auto inhibitoria, la Naltrexona bloquea el efecto de la β -endorfina lo que permite una pérdida de peso sostenida (Cercato & Fonseca, 2019), (Son & Kim, 2020), (Williams, Nawaz, & Evans, 2020), (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021). Está aprobado en EE. UU. y Europa para el control de peso a largo plazo en pacientes con obesidad y/o comorbilidades relacionadas (Álvarez, Gargallo, Biel, & Llaveró, 2020), (Cercato & Fonseca, 2019). Sin embargo, debido a sus efectos secundarios no se considera un tratamiento de primera línea, salvo en caso de pacientes obesos que desean dejar de fumar, pacientes con atracones, adicciones (alcoholismo/tabaquismo) y trastornos emocionales o psicológicos (Navarro & Jáuregui, 2020), (Ganduglia, Acosta, Minotti, Maseras, & Salamón, 2022) La dosis diaria total es de 32 mg de naltrexona/360 mg bupropión, se recomienda iniciarse con un comprimido de 8/90 mg al día, incrementado durante 3 semanas hasta la dosis de mantenimiento de 2 comprimidos dos veces al día por la mañana y por la noche (Ganduglia, Acosta, Minotti, Maseras, & Salamón, 2022), (Kakouri *et al.*, 2021), (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021).

Eficacia

Bupropión/naltrexona ha sido evaluada en múltiples estudios, el metaanálisis demostró su eficacia en el control del peso (N = 3239; \bar{x} Pérdida de peso = -4.39 Kg; IC 95% (5.05 to -3.72); $P = < 0.0001$, $Z = 12,87$) (Singh & Singh, 2020). Con mejoras significativas de parámetros cardiometabólicos, circunferencia de la cintura, grasa visceral, control glucémico y perfil lipídico (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Müller, Blüher, Tschöp, & Marchi, 2022), (García, 2022).

Seguridad y efectos secundarios

El uso de bupropión/naltrexona está contraindicado en el embarazo, periodo de lactancia, pacientes con hipertensión no controlada, neoplasias SNC, convulsiones, uso de inhibidores de la monoaminooxidasa (durante o dentro de los 14 días posteriores a la administración), antecedentes de bulimia o anorexia nerviosa, personas que toman narcóticos para controlar el dolor, síndrome de abstinencia, pacientes con disfunción hepática grave o insuficiencia renal terminal (Ganduglia, Acosta, Minotti, Maseras, & Salamón, 2022), (Kakouri *et al.*, 2021). Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas, dolor de cabeza, vómito, boca seca, insomnio y estreñimiento. Otros eventos informados son: disminución del recuento de linfocitos, alteración de la atención, letargo, sofocos; dolor dental, dolor en la zona superior del abdomen, hiperhidrosis, exacerbación del glaucoma de ángulo cerrado y disfunción hepática por lo que se recomienda una estrecha vigilancia (Cercato & Fonseca, 2019), (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Singh & Singh, 2020).

• LIRAGLUTIDA:

Es un análogo del Glucagón tipo 1 (GLP-1), una hormona producida principalmente por las células L entero endocrinas del íleon y el colon en respuesta a la ingesta de alimentos, que estimula la liberación pancreática de insulina, suprime la liberación de glucagón, mejora la sensibilidad celular a la insulina y disminuyen la tasa de vaciado gástrico. Además, el GLP-1 es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica y, a nivel del hipotálamo, estimula a las neuronas POMC, lo que afecta la regulación del apetito, al influir en la sensación de saciedad (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Ganduglia, Acosta, Minotti, Maseras, & Salamón, 2022), (Kakouri *et al.*, 2021). Liraglutida está indicada en pacientes adultos y adolescentes (12 a 18 años) obesos $IMC \geq 30$ kg/m² o con $IMC \geq 27$ kg/m²

con Diabetes tipo 2 por su efecto beneficioso sobre la glucemia y/o otras comorbilidades, junto con una dieta y un programa de ejercicio (Navarro & Jáuregui, 2020), (Williams, Nawaz, & Evans, 2020), (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021). Se administra vía subcutánea, con una dosis superior a la empleada usualmente en el tratamiento de la Diabetes. La dosis inicial es de 0,6 mg al día durante la primera semana, con incrementos posteriores de 0,6 mg cada semana hasta la dosis máxima de mantenimiento de 3,0 mg; de esta forma se consigue una mejor tolerancia gastrointestinal (Caixàs *et al.*, 2020), (Ganduglia, Acosta, Minotti, Maseras, & Salamón, 2022). Las mejores zonas para la inyección son: abdomen, parte frontal del muslo o la parte superior del brazo, a cualquier hora del día (Gasmi *et al.*, 2023).

Eficacia

En el metaanálisis, donde se evaluó la eficacia de liraglutida en el control metabólico y peso corporal, se obtuvieron los siguientes resultados (N = 4978; \bar{x} Pérdida de peso = -5.25 Kg; IC 95%, (-6.17 a -4.32); $P = < 0.0001$, $Z = 11,1$) (Singh & Singh, 2020). Por su efecto hipoglucemiante se observaron niveles de hemoglobina glucosilada y glucosa plasmática significativamente más bajos, que con otros tratamientos. Además, la liraglutida también ha demostrado ser eficaz en disminuir el número de apneas del sueño, reducción de presión arterial sistólica y diastólica, mejor perfil lipídico y un efecto positivo en pacientes que han recuperado peso después de una cirugía bariátrica. Sin embargo, su costo y el requerimiento de inyecciones diarias son algunos factores limitantes en su uso (Gasmi *et al.*, 2023), (Utta & Pessoa, 2021), (Müller, Blüher, Tschöp, & Marchi, 2022).

Seguridad y efectos secundarios

No debe administrarse en pacientes con antecedentes de pancreatitis aguda o crónica, colecistitis, antecedentes personales o familiares de cáncer medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple tipo 2 y embarazo. La vía metabólica de la liraglutida la hace poco probable que pueda interferir con fármacos que se metabolizan a través del sistema citocromo P450 (Ganduglia, Acosta, Minotti, Maseras, & Salamón, 2022), (Kakouri *et al.*, 2021), (Zambrano, 2022). En pacientes con colelitiasis, debe usarse con precaución con una menor velocidad de pérdida de peso y la adición de ácido ursodesoxicólico (Durrer *et al.*, 2019). En general es un fármaco bien tolerado, algunos pacientes pueden experimentar náuseas y vómitos a corto plazo. Otros efectos adversos comunes incluyen: Hipoglucemia, diarrea,

estreñimiento, dolor de cabeza, fatiga, mareos, dolor abdominal y aumento de los niveles de lipasa (Tchang, Saunders, & Igel, Factores de Riesgo, Consecuencias Clínicas, Prevención y Tratamiento de la Obesidad Infantil., 2021), (Utta & Pessoa, 2021), (Ganduglia, Acosta, Minotti, Maseras, & Salamón, 2022).

• FENTERMINA/TOPIRAMATO:

El agente simpaticomimético fentermina estimula la liberación norepinefrina en el hipotálamo, lo que aumenta la concentración de Leptina en sangre y la supresión del apetito. Mientras que el topiramato, un inhibidor de la anhidrasa carbónica utilizado en el tratamiento de epilepsias, afecta el metabolismo energético a través de la modulación del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA). Con la asociación de ambos fármacos se obtiene un mayor efecto anoréxico en dosis más bajas que cuando se utiliza de forma independiente (Müller, Blüher, Tschöp, & Marchi, 2022), (Son & Kim, 2020). Debido a la gran cantidad de efectos adversos se recomienda su administración a corto plazo, sin embargo, su uso a largo plazo debe realizarse a una dosis menor del medicamento o en períodos intermitentes, dependiendo de la respuesta del paciente y de la evaluación médica (Kaufer & Pérez, 2022), (Müller, Blüher, Tschöp, & Marchi, 2022). Fentermina/topiramato se administra una vez al día en la mañana o con la ingesta de alimentos, evitar su administración en la noche ya que puede generar insomnio. La dosis inicial es de 3,75/23 mg, luego de 2 semanas se puede incrementar la dosis a 7,5/46 mg, si al finalizar las 12 semanas de tratamiento no hay una pérdida de al menos 3% de peso corporal se recomienda incrementar dosis hasta 15/92 mg o discontinuar su uso y evaluar otras opciones farmacéuticas, la suspensión debe ser gradual dado que su retiro abrupto podría causar convulsiones (Cercato & Fonseca, 2019), (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021).

Eficacia

En el estudio metaanálisis, donde se evaluó su eficacia de esta combinación a dosis máxima (15/92 mg) se obtuvieron los siguientes resultados (N = 2985; \bar{x} Pérdida de peso = -9.77 Kg; IC 95% (-11.73 a -7.81); $P = < 0.0001$, $Z = 9,77$) (Singh & Singh, 2020). Además, el uso de este fármaco se ha asociado con mejoras en otros factores de riesgo relacionados con la obesidad: presión arterial sistólica y diastólica, niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol (LDL), insulina y glucosa basal (Gasmi *et al.*, 2023), (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021).

Seguridad y efectos secundarios

La combinación de fentermina y topiramato fue aprobada por la FDA en 2012. Sin embargo, la EMA ha rechazado su comercialización en Europa, argumentando que la fentermina aumenta el riesgo cardiovascular, y el topiramato puede generar déficit de atención, ideas suicidas, alteraciones de la memoria y tiene un elevado riesgo teratogénico (fisuras orales) (Álvarez, Gargallo, Biel, & Llaveró, 2020), (Cercato & Fonseca, 2019), (Hachuła, Kosowski, Zielańska, Basiak, & Okopień, 2023) Por lo que la administración de estos fármacos requieren una estrategia de evaluación y mitigación de riesgos. Su uso está contraindicado en: embarazo, hipertiroidismo, hipopotasemia, glaucoma, durante o dentro de 14 días de la administración de Inhibidores de la monoamino oxidasa; no se recomienda para pacientes con antecedentes cardíacos significativos, como enfermedad coronaria e hipertensión no controlada, el topiramato puede aumentar el riesgo de acidosis y cálculos renales, por lo que debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de cálculos (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Mikler *et al.*, 2017), (Cercato & Fonseca, 2019). Los efectos secundarios más frecuentes son: Boca seca, disgeusia, mareos, estreñimiento, insomnio y parestesias (Müller, Blüher, Tschöp, & Marchi, 2022).

• SEMAGLUTIDA:

Es un análogo de GLP-1 de acción prolongada, sus efectos sobre la glucosa y el apetito está mediada por la activación de los receptores GLP localizados en el páncreas y cerebro respectivamente. La reducción de sensación de hambre y la desaceleración del vaciado gástrico tras su administración tiene un efecto beneficioso sobre el peso y la grasa corporal (Kosmalski, Deska, Bąk, Różycka, & Pietras, 2023), (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Smith, Hardy, Mitchell, & Batson, 2022). Diseñado para el Control de peso en adultos con un IMC de 27 kg/m² o más con alguna comorbilidad principalmente diabetes tipo 2, o en adultos con un IMC de al menos 30 kg/m². Semaglutida se administra vía subcutánea con una jeringa prellenada, la dosis inicial es de 0,25 mg una vez a la semana durante 4 semanas, posterior a este periodo la dosis de mantenimiento es de 2,4 mg una vez a la semana, junto con cambios en el estilo de vida (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Zambrano, 2022). La presentación oral de semaglutida (25-50 mg) es una estrategia innovadora para pacientes con obesidad y/o diabetes tipo 2, que no

están dispuestos a recibir una terapia inyectable, siendo esta una ventaja importante frente a la liraglutida (Alorfi & Algarni, 2022), (Klen & Dolžan, 2022).

Eficacia

Los estudios STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity) han demostrado que al finalizar el año de tratamiento (\bar{x} Pérdida de peso = -11,51 kg, IC 95 % (-12,83 a -10,21); $P < 0.0001$; $Z = 0.97$) (Ma *et al.*, 2023). En estas investigaciones también se evaluaron parámetros como: circunferencia de cintura, presión arterial, perfil lipídico, Proteína C reactiva, la HbA1c y puntuaciones de funcionamiento físico, todos los cuales mostraron una mejoría significativamente mayor que el placebo (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Klen & Dolžan, 2022), (Kosmalski, Deska, Bąk, Różycka, & Pietras, 2023). Los estudios que comparan el efecto de la semaglutida frente a la liraglutida, demuestran que este fármaco es casi dos veces más eficaz en el control de peso y en la reducción de los niveles de HbA1c que la liraglutida (Alsugair *et al.*, 2020), (Rubino *et al.*, 2022), (Kennedy, Hayes, Salama, Hennessy, & Fogacci, 2023).

Seguridad y efectos secundarios

Al igual que la liraglutida, no se debe utilizar en pacientes con antecedentes de carcinoma medular de tiroides o síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2, ya que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer (Kakouri *et al.*, 2021), (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021). La administración de semaglutida se ha asociado con una mayor incidencia de colelitiasis y colecistitis. En general, el fármaco se tolera bien, los efectos adversos típicos son: náuseas, diarrea, dolor de cabeza, dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2, flatulencia, gastroenteritis y enfermedad por reflujo gastroesofágico. Provoca un retraso en el vaciamiento gástrico y tiene el potencial de afectar la absorción de medicamentos orales administrados concomitantemente (Müller, Blüher, Tschöp, & Marchi, 2022), (Ganduglia, Acosta, Minotti, Maseras, & Salamón, 2022), (Kakouri *et al.*, 2021).

• SETMELANOTIDA:

Es un agonista sintético del receptor de melanocortina-4 (MC4R) localizado en el núcleo paraventricular del hipotálamo, la activación de este receptor desempeña un papel crucial en la regulación del equilibrio energético y el control del apetito. La setmelanotida está aprobada por la FDA en adultos y niños mayores a 6 años, en formas genéticas de obesidad asociada a una pobre

activación de los receptores, debido a mutaciones confirmadas de los genes LEPR y POMC, que afecta la vía leptina-melanocortina, como se observa en el síndrome de Bardet-Biedl, Prader-Willi, Alström y otras obesidades por deficiencia y trastornos epigenéticos. Este tipo de obesidad se manifiestan clínicamente con: Hiperfagia, alteración del desarrollo puberal, obesidad, resistencia a la insulina, distrofia retiniana, disfunción renal, hipogonadismo y dificultades de aprendizaje (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Hinney, Körner, & Fischer, 2022).

Setmelanotida se administra como una inyección subcutánea en el abdomen, una vez al día con independencia del horario de las comidas, comenzando con 2 mg diarios en pacientes de 12 años o más y 1 mg en pacientes de 6 - 12 años. La dosis puede ajustarse hasta un máximo de 3 mg diarios según la tolerancia y la eficacia (Son & Kim, 2020), (Kosmalski, Deska, Bąk, Różycka, & Pietras, 2023).

Eficacia

Al estar dirigido a pacientes obesos con trastornos genéticos, los estudios clínicos y ensayos son escasos, con un número reducido de sujetos. La administración de setmelanotida se asocia con una pérdida mayor al 10 % del peso corporal inicial al finalizar el 1 año de tratamiento, en pacientes con deficiencia del gen POMC la pérdida de peso media es de 25,6 % y del 12,5 % entre las personas con deficiencia de LEPR, además se observan efectos positivos sobre el perfil metabólico (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Kosmalski, Deska, Bąk, Różycka, & Pietras, 2023), (Hinney, Körner, & Fischer, 2022).

Seguridad y efectos secundarios

En estudios *in vitro* se ha mostrado que la setmelanotida tiene un bajo potencial de interacciones farmacocinéticas, su uso está contraindicado en pacientes que muestran hipersensibilidad al fármaco o a alguno de los excipientes incluidos. Los eventos adversos más comunes son en el lugar de la inyección, hiperpigmentación y náuseas (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Son & Kim, 2020).

CONCLUSIÓN

De las diferentes opciones farmacológicas en el manejo de la obesidad aprobadas por la FDA y/o EMA, la setmelanotida genera una mayor pérdida de peso (> 10 % del peso corporal inicial) este fármaco está destinado principalmente a pacientes obesos por trastornos genéticos, mientras que la menor pérdida se logra con orlistat (120 mg, \bar{x} Pérdida de peso = -3.07 Kg), sin embargo, es el fármaco más estudiado y mejor tolerado por los pacientes. La liraglutida y semaglutida, son fármacos de elección en pacientes obesos con obesidad, pues han demostrado un importante descenso de los niveles de glucemia y HbAc. Además, las combinaciones medicamentosas fentermina/topiramato y bupropión/naltrexona, han demostrado ser más eficaces que la administración de estos fármacos por separado. Es importante mencionar que la selección del fármaco/s ser administrado/s a un paciente en específico depende de sus características, objetivos establecidos, comorbilidad, respuesta inicial al tratamiento, efectos adversos etc.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses que interfieran con la publicación del presente artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Alorfi, N., & Algarni, A. (2022). Impacto clínico de la semaglutida, un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón, en el manejo de la obesidad: una revisión. *Farmacología Clínica: Avances y Aplicaciones*, 61-67. doi:10.2147/CPAA.S374741
- Alsugair, H., Alsugair, I., Alharbi, T., Bin, A., Tourkmani, A., & Al-Madani, W. (2020). Perfil de eficacia semanal de semaglutida frente a liraglutida: un metanálisis en red. *En Salud*, 9(9), 1125. doi:10.3390/healthcare9091125
- Álvarez, M., Gargallo, J., Biel, A., & Llaveró, M. (2020). Actualización clínica de la obesidad y el sobrepeso. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada*, 13(14), 777-786.
- Arrizabalaga, J., Calañas, A., Vidal, J., Masmiquel, L., Díaz, M., García, P., & Cordido, F. (2003). Guía de práctica clínica para el manejo del sobrepeso y la obesidad en personas adultas. *Endocrinología y Nutrición*, 50(4), 1-38.
- Caixàs, A., Villaró, M., Arraiza, C., Montalvá, J., Lecube, A., Fernández, J., & Tinahones, F. (2020). Documento de consenso de la Sociedad Española de Obesidad (SEEDO) y de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) sobre la continuidad asistencial en obesidad entre Atención Primaria y Unidades Especializadas Hospitalaria. *Medicina Clínica*, 155(6), 267-278.
- Cazorla, G., Shinin, E., & Solis, U. (2022). Efectividad de la cirugía bariátrica en el tratamiento de la obesidad. *Revista Eugenio Espejo*, 16(2), 25-34. doi:10.37135/ee.04.14.04
- Ceglia, M., Decara, J., Gaetani, S., & Rodríguez de Fonseca, F. (2021). La obesidad como condición determinada por la adicción a la comida: ¿las alteraciones del sistema endocannabinoide cerebral deberían ser la causa y su modulación la solución?. *Productos farmacéuticos*, 14(10). doi:10.3390/ph14101002.
- Cercato, C., & Fonseca, F. (2019). Riesgo cardiovascular y obesidad. *Diabetología y síndrome metabólico*, 11(1), 1-15. doi:10.1186/s13098-019-0468-0
- Ciangura, C. (2009). Fracasos del tratamiento de la obesidad. *EMC-Tratado de Medicina*, 13(3), 1-5. doi:10.1016/S1636-5410(09)70539-2
- Durrer, D., Busetto, L., Dicker, D., Farpour, N., Pryke, R., Toplak, H., & Schutz, Y. (2019). Directrices europeas prácticas y centradas en el paciente para el tratamiento de la obesidad en adultos en atención primaria. *Datos sobre la obesidad*, 12(1), 40-66. doi:10.1159/000496183
- Escobar, I., Sanchez, G., Aldana, F., Arevalo, I., Fernando, L., Alba, M., & Godoy, N. (2020). Guía Colombiana de Práctica Clínica sobre Prevención, Diagnóstico y Manejo del Sobrepeso y la Obesidad en Adultos. *Universitas Médica*, 58(2).
- Flores, R., Colamarco, D., Rivadeneira, Y., & Fernández, M. (2021). Aspectos generales sobre la diabetes: fisiopatología y tratamiento. *Revista Cubana de Endocrinología*, 32(1), 1-17.
- Ganduglia, M., Acosta, S., Minotti, L., Maseras, M., & Salomón, D. (2022). Farmacoterapia de la obesidad: revisión de revisiones sistemáticas. *Diaeta*, 40(177), 143-159.

14. García, A. (2022). El tratamiento farmacológico de la obesidad: Una perspectiva histórica. *Gaceta Médica de Caracas*, 131(2). Obtenido de http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_gmc/article/view/24172
15. Gasmí, A., Mujawdiya, P., Nehaoua, A., Shanaida, M., Semenova, Y., Piscopo, S., & Bjørklund, G. (2023). Tratamientos Farmacológicos y Biocompuestos Naturales en el Control de Peso. *Productos farmacéuticos*, 16(2), 212-232. doi:10.3390/ph16020212
16. Hachuła, M., Kosowski, M., Zielańska, K., Basiak, M., & Okopień, B. (2023). El impacto de varios métodos de tratamiento de la obesidad en la calidad de vida y la salud mental: una revisión narrativa. *Revista Internacional de Investigación Ambiental y Salud Pública*, 20(3). doi:10.3390/ijerph20032122
17. Haywood, C., & Sumithran, P. (2019). Tratamiento de la obesidad en personas mayores: una revisión sistemática. *Revisión de obesidad*, 20(4), 588-598. doi:10.1111/obr.12815
18. Hernanández, S. (2004). Fisiopatología de la obesidad. *Gaceta médica de México*, 140(S2), 27-32.
19. Hernández, R., Fernández, C., & Baptista, P. (2020). El proceso de la investigación cualitativa. En *Metodología de la investigación* (Vol. 6, págs. 355-528). McGraw-Hill Interamericana.
20. Hinney, A., Körner, A., & Fischer, P. (2022). La promesa de nuevas terapias contra la obesidad derivadas del conocimiento de los rasgos genéticos de la obesidad. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(10), 623-637. doi:10.1038/s41574-022-00716-0
21. Horn, D., Almandoz, J., & Look, M. (2022). ¿Qué es la pérdida de peso clínicamente relevante para sus pacientes y cómo se puede lograr? Una revisión narrativa. *Medicina de posgrado*, 134(4), 359-375. doi:10.1080/00325481.2022.2051366
22. Kakouri, A., Kanti, G., Kapantais, E., Kokkinos, A., Lanaras, L., Farajian, P., & Valsamakis, G. (2021). Nuevos tratamientos de combinación de incretina bajo investigación en obesidad y metabolismo: una revisión sistemática. *Productos farmacéuticos*, 14(9), 869. doi:10.3390/ph14090869
23. Kaufer, M., & Pérez, J. (2022). La obesidad: Aspectos fisiopatológicos y clínicos. *Inter-disciplina*, 10(26), 147-175. doi:https://doi.org/10.22201/ceiich.24485705e.2022.26.80973
24. Kennedy, C., Hayes, P., Salama, S., Hennessy, M., & Fogacci, F. (2023). El efecto de la semaglutida sobre la presión arterial en pacientes sin diabetes: una revisión sistemática y un metanálisis. *Diario de Medicina Clínica*, 12(3), 772. doi:10.3390/jcm12030772
25. Klen, J., & Dolžan, V. (2022). Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad: el impacto de las propiedades farmacológicas y los factores genéticos. *Revista internacional de ciencias moleculares*, 23(7), 3451. doi:10.3390/ijms23073451
26. Kosmalski, M., Deska, K., Bał, B., Różycka, M., & Pietras, T. (2023). Apoyo farmacológico para el tratamiento de la obesidad: presente y futuro. *En salud*, 11(3), 433. doi:10.3390/salud11030433
27. Ma, H., Lin, Y., Dai, L., Lin, C., Huang, Y., & Liu, S. (2023). Eficacia y seguridad de los agonistas del receptor de GLP-1 frente a los inhibidores de SGLT-2 en pacientes con sobrepeso/obesidad con o sin diabetes mellitus: una revisión sistemática y un metanálisis en red. *Revista médica británica*, 13(3), e061807. doi:10.3390/ijms23073451
28. May, M., Schindler, C., & Engeli, S. (2020). Tratamiento farmacológico moderno de pacientes obesos. *Avances terapéuticos en endocrinología y metabolismo*, 11, 1-19. doi:10.1177/2042018819897527
29. Mikler, R., Garzón, J., Vera, J., Orozco, A., Guzmán, H., Lizarazo, B., & Cepeda, M. (2017). Guía de práctica clínica (GPC) para la prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos. *Universitas Médica*, 58(2). doi:10.11144/Javeriana.umed58-2.obes
30. Milano, W., Biasio, V., Munzio, W., Foggia, G., & Capasso, A. (2020). Obesidad: el nuevo tratamiento farmacológico epidémico mundial, oportunidades y límites para la terapia personalizada. *Trastornos endocrinos, metabólicos e inmunitarios - Objetivos farmacológicos*, 20(8), 1232-1243. doi:10.2174/1871530320666200515112853
31. Müller, T., Blüher, M., Tschöp, M., & Marchi, R. (2022). Descubrimiento de fármacos contra la obesidad: avances y desafíos. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21(3), 201-223. doi:10.1038/s41573-021-00337-8
32. Navarro, M., & Jáuregui, I. (2020). Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Journal of Negative y no Positive results*, 5(11), 1464-1469. doi:10.19230/jonnpr.3636
33. Nicolucci, A., & Maffei, C. (2022). El adolescente con obesidad: ¿qué perspectivas de tratamiento? *Diario italiano de pediatría*, 48(1), 1-9. doi:10.1186/s13052-022-01205-w
34. Rodrigo, S., Soriano del Castillo, J., & Merino, J. (2017). Causas y tratamiento de la obesidad. *Nutrición clínica y dietética hospitalaria*, 37(4), 87-92. doi:10.12873/374rodrigo
35. Rodríguez, L. (2003). Obesidad: fisiología, etiopatogenia y fisiopatología. *Revista Cubana de Endocrinología*, 14(2).
36. Rubino, D., Greenway, F., Khalid, U., O'Neil, P., Rosenstock, J., & Sorig, R. (2022). Efecto de semaglutida subcutánea semanal frente a liraglutida diaria sobre el peso corporal en adultos con sobrepeso u obesidad sin diabetes: el ensayo clínico aleatorizado STEP 8. *Revista de la Asociación Médica Estadounidense*, 327(2), 138-150. doi:10.1001/jama.2021.23619
37. Ryan, D., & Kahan, S. (2018). Recomendaciones de la guía para el manejo de la obesidad. *Clínicas médicas de América del Norte*, 102(1), 49-63. doi:10.1016/j.mcna.2017.08.006
38. Sánchez, D. (2022). El estigma de la obesidad y su impacto en la salud: una revisión narrativa. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 10, 56-63. doi:10.1016/j.endinu.2021.12.002
39. Singh, A., & Singh, R. (2020). Farmacoterapia en la obesidad: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios de medicamentos contra la obesidad. *Revisión de expertos de farmacología clínica*, 13(1), 53-64. doi:10.1080/17512433.2020.1698291
40. Smith, I., Hardy, E., Mitchell, S., & Batson, S. (2022). Semaglutida 2,4 mg para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad: revisión sistemática de la literatura y metanálisis. *Diabetes, Síndrome Metabólico y Obesidad: Objetivos y Terapia*, 3961-3987. doi:10.2147/DMSO.S392952
41. Son, J., & Kim, S. (2020). Revisión exhaustiva de los medicamentos contra la obesidad actuales y futuros. *Diario de diabetes y metabolismo*, 44(6), 802-818. doi:10.4093/dmj.2020.0258
42. Stegenga, H., Haines, A., Jones, K., & Wilding, J. (2014). Identificación, evaluación y manejo del sobrepeso y la obesidad: resumen de la guía NICE actualizada. *NICE GUIA*, 349. Obtenido de <https://www.nice.org.uk/guidance/cg189>
43. Tchang, B., Aras, M., Kumar, R., & Aronne, L. (2021). Tratamiento farmacológico del sobrepeso y la obesidad en adultos. *Endocrine Emergencias*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905267/>
44. Tchang, B., Saunders, K., & Igel, L. (2021). Factores de Riesgo, Consecuencias Clínicas, Prevención y Tratamiento de la Obesidad Infantil. *Clínicas médicas de América del Norte*, 105(1), 149-174. doi:10.1016/j.mcna.2020.08.018 medical.theclinics.com
45. Uta, K., & Pessoa, D. (2021). Farmacoterapia de la obesidad: fármacos disponibles en Brasil y perfiles de eficacia y seguridad. *Investigación, Sociedad y Desarrollo*, 10(12). doi:10.33448/rsd-v10i12.18829
46. Williams, D., Nawaz, A., & Evans, M. (2020). Terapia farmacológica en la obesidad: una revisión de los tratamientos actuales y emergentes. *Terapia de Diabetes*, 11(6), 1199-1216. doi:10.1007/s13300-020-00816-y
47. Zambrano, H. (2022). Efectos de los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 como tratamiento en pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 21(3), 4408. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2022000300003
48. Zárata, A., & Saucedo, R. (s.f.). Fármacos utilizados para la obesidad. *Acta Médica Grupo Ángeles*, 5(3), 166-167.
49. Zerrweck, C., & Espinosa, O. (2020). Nuevas tecnologías y avances en la terapia de pérdida de peso. *Revista de Gastroenterología de México*, 85(4). doi:10.1016/j.rgmx.2020.05.007

Apuntes históricos sobre el descubrimiento de los fármacos autorizados en el tratamiento del Trastorno Bipolar (TB).

Francisco López-Muñoz^{1,2}, Cecilio Álamo³, Cristina Zaragozá-Arnaez⁴.

¹ Facultad de Salud, Universidad Camilo José Cela, Madrid.

² Unidad de Neuropsicofarmacología, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Madrid.

³ Departamento de Ciencias Biomédicas (Área de Farmacología), Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Madrid.

⁴ Departamento de Ciencias Biomédicas (Área de Farmacología), Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá, Madrid.

La historia del tratamiento del TB basada hasta mediados del siglo XX en los sedantes, da un giro radical con la introducción del litio por su eficacia en las fases maniaca depresiva y en la profilaxis. Tanto algunos agentes anticonvulsivantes como los antipsicóticos atípicos son un apoyo importante para algunos pacientes que no toleran o no responden al litio.

RESUMEN

Este artículo revisa la historia del tratamiento farmacológico del TB, desde los primeros agentes sedantes inespecíficos introducidos en el siglo XIX y principios del siglo XX, como los alcaloides de las solanáceas, los bromuros y los barbitúricos, hasta los experimentos de Cade con el litio y el inicio de la llamada “revolución de la psicofarmacología” en la década de 1950. También se describen los procesos de desarrollo e investigación clínica que posibilitaron la introducción terapéutica de los agentes farmacológicos disponibles en la actualidad para el abordaje del TB, en sus diferentes fases y manifestaciones: sales de litio, el ácido valproico, la carbamazepina, los nuevos fármacos antiepilépticos, básicamente la lamotrigina, y los agentes antipsicóticos atípicos.

ABSTRACT

In this paper, the authors review the history of the pharmacological treatment of bipolar disorder, from the first nonspecific sedative agents introduced in the 19th and early 20th century, such as solanaceae alkaloids, bromides and barbiturates, to John Cade's experiments with lithium and the beginning of the so-called “Psychopharmacological Revolution” in the 1950s. We also describe the clinical studies and development processes, enabling the therapeutic introduction of pharmacological agents currently available for the treatment of bipolar disorder in its different phases and manifestations: lithium salts, valproic acid, carbamazepine, new antiepileptic drugs, basically lamotrigine, and atypical antipsychotic agents.

INTRODUCCIÓN

El TB es una patología mental conocida desde la Antigüedad que tiene su origen en el concepto de “manía”, del griego que significa “locura” o “frenesí”. Hipócrates, ya calificaba a la manía como una variedad de enfermedad mental y el término aparece en *La Ilíada* para hacer referencia a la ira no contenida de Aquiles contra Agamenón.

Durante el siglo XIX la manía estuvo muy vinculada a las psicosis y Philippe Pinel (1818), más conocido por liberar a los pacientes mentales de sus cadenas, representado brillantemente en el cuadro de Ch. Muller, en el caso de los alienados de Bicêtre, y en el de T. Robert-Fleury, en el de las locas de Salpêtrière, distinguió una manía con estados delirantes y otra no delirante. A mediados del XIX, Jacques-Joseph Moreau de Tours postuló que la “locura” era una alteración estructural del cerebro. Emil Kraepelin, a finales de este siglo, acuña el concepto de psicosis maniaco-depresiva y desvincula este trastorno de la denominada *dementia praecox* (esquizofrenia). En la década de 1950, Karl Leonhard introdujo el concepto de polaridad, que cuajó en los criterios diagnósticos DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) de la *American Psychiatric Association* (APA, 1994), diferenciando pacientes unipolares, solo con depresión, y pacientes bipolares, que presentaban obligatoriamente al menos un episodio maníaco o hipomaníaco.

Históricamente, el TB ha sufrido cierto “abandono científico” respecto a otros trastornos mentales, debido al escaso conocimiento de su etiopatogenia y a la limitación terapéutica a las sales de litio hasta mediados de 1990. Sin embargo, el TB es una patología grave con una alta morbi/mortalidad, y una sintomatología compleja con episodios depresivos que se alternan con eutimia y con la aparición de al menos un episodio de manía (TB tipo I) o hipomanía (TB tipo II),

“el TB, supone una carga importante para el paciente, la familia y la sociedad, que está catalogado por la OMS entre las 10 primeras causas de discapacidad”

Además, el TB, supone una carga importante para el paciente, la familia y la sociedad, que está catalogado por la OMS entre las 10 primeras causas de discapacidad. El tratamiento del TB es fundamental para evitar complicaciones, entre las que se encuentra el suicidio (25-50% con intentos de suicidio), una alta mortalidad por causas médicas, abuso de sustancias y alcohol, una frecuente comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos y la cronificación que conlleva una enorme carga económica (1; 2).

ANTECEDENTES TERAPÉUTICOS ANTES DE LA ERA PSICOFARMACOLÓGICA

Antes de la introducción clínica de las sales de litio, los sedantes constituyeron el eje principal del tratamiento farmacológico de los cuadros maníacos. Durante la segunda mitad del siglo XIX, los alcaloides fueron los agentes más empleados como sedantes, empleándose alcaloides del opio y hachís, cuyos efectos fueron estudiados en profundidad por Moreau de Tours en 1845. Sin embargo, el mayor éxito en el ámbito de la psiquiatría lo tuvieron los alcaloides de la *solanaceae*, como el hiosciamus, cuyas propiedades sedativas e hipnóticas fueron descritas por el farmacólogo vienés Karl Schroff, en 1868. Por su parte, los químicos de E. Merck (Darmstadt, Alemania) aislaron en 1839 la hiosciamina. Este alcaloide estaba presente en numerosos cócteles administrados a finales del XIX en las instituciones psiquiátricas. En 1880, Albert Ladenburg aisló la hioscina (denominada escopolamina en Norteamérica), ingrediente muy utilizado en los cócteles psiquiátricos, como el famoso Hyoscine CoA, con morfina y atropina, que se administraba a pacientes maníacos muy excitados (3).

La química sintética, otro hito del siglo XIX, permitió sintetizar sustancias no existentes en la naturaleza dotadas de actividad biológica. El primer psicofármaco sintetizado fue el hidrato de cloral, por Justus von Liebig en 1832, que fue evaluado como hipnótico en 1869 por el farmacólogo Mathias Otto Liebreich. Muy pronto, el

hidrato de cloral sustituyó a la morfina y a los alcaloides de las solanáceas, debido a que no necesitaba ser inyectado, por lo que fue el primer fármaco que facilitó el tratamiento domiciliario, sin necesidad de ingreso del paciente.

El bromo fue aislado en 1826 por Antoine Balard, un farmacéutico francés, empleándose como sustituto del yodo como aditivo alimentario. Pronto se observó que las sales de bromo producían sedación (“*invresse bromurique*”) por lo que se usaron como antiepilépticos. En la segunda mitad del siglo XIX, Sir Charles Locock, internista londinense y obstetra de la reina Victoria, popularizó a los bromuros como sedantes utilizándose para controlar los estados de agitación de los pacientes psicóticos, maníacos, melancólicos y fóbicos, lo que favoreció su amplia introducción en los asilos y manicomios europeos hasta los primeros años del siglo XX.

“los agentes más empleados en la primera mitad del siglo XX en los pacientes maníacos fueron los barbitúricos”

A principios del siglo XX se incorporaron al arsenal terapéutico nuevas sustancias sedativas, como la codeína, la papaverina, el cloroformo, el cloral en jarabe, el paraldehído, el ácido carbámico o el ácido hidrociánico. Antes de la década de los 50 del siglo XX, se introdujeron algunos preparados químicos, como el dinitrito succínico, el nitrito malónico o el ácido láctico, aunque con resultados insatisfactorios, con la excepción del difenilhidantoinato sódico (Dilantin®), tuvo cierto éxito en cuadros de excitación maniaca (4).

Pero sin lugar a dudas, los agentes más empleados en la primera mitad del siglo XX en los pacientes maníacos fueron los barbitúricos. El ácido barbitúrico fue sintetizado en 1863 por el químico Adolf von Baeyer (Fig. 1), premio Nobel de química en 1905. En 1882 Max Konrad y Max Guth Zeit sintetizaron el barbital (ácido dietil-barbitúrico) que en 1903 fue el primer barbitúrico introducido como hipnótico en Alemania por la compañía Bayer & Comp. (Elberfeld), con el nombre de Veronal®. El Premio Nobel Emil Fischer, discípulo de von Baeyer, y el médico Joseph von Mering

participaron en el hallazgo (Fig. 2). Según una anécdota el nombre se debe a que von Mering tomó una dosis del medicamento en un tren y despertó al llegar a la ciudad de Verona (Italia). Este barbitúrico calmaba a los pacientes maníacos y era un gran inductor del sueño en sujetos con insomnio. De los más de 2500 barbitúricos sintetizados, 50 de ellos se introdujeron en el mercado. El fenobarbital, comercializado en 1912 por la compañía Bayer con el nombre de Luminal®, tenía una acción farmacológica más prologada, por lo que se usó como antimaníaco, ansiolítico y anticonvulsivante. Otros barbitúricos, de acción corta e intermedia (secobarbital, amobarbital, pentobarbital), fueron empleados ampliamente como hipnóticos hasta la llegada de las benzodiazepinas (5).

Las propiedades hipnóticas de algunos barbitúricos fueron aplicadas al tratamiento de pacientes psicóticos y maníacos, gracias a la inducción de un estado de sueño profundo y prolongado. El pionero de estas técnicas fue el psiquiatra italiano Giuseppe Epifanio, en 1915 en Turín, pero su publicación no trascendió al publicarse en una revista italiana durante la Gran Guerra. La gloria por las “curas de sueño” se la llevó Jakob Klaesi, psiquiatra de la Clínica Universitaria de Zurich, (Fig. 3), que las propuso en 1920 y tuvieron un gran predicamento en la época. Las curas de sueño se basaban en una premedicación a base de morfina y escopolamina y la administración posterior, por vía intravenosa o subcutánea, del denominado Somnifen® (Fig. 3), una mezcla de barbitúricos preparados por la firma suiza Hoffmann-LaRoche (Basilea). En 1934 Cloetta y Maier propusieron otra mezcla, que era aplicada por vía rectal, denominada Cloetta o Cloettal, que contenía barbitúricos, hidrato de amilo, alcohol, hidrato de cloral, digitalina, paraldehído y efedrina, fue también muy empleada. Las indicaciones principales de las “curas de sueño” fueron las excitaciones maníacas y las depresiones agitadas, aunque también fueron ensayadas en la esquizofrenia, pero con resultados menos satisfactorios (1).

EL LITIO COMO AGENTE ANTIMANÍACO

El litio (del griego “*lithos*”, piedra) es el fármaco más sencillo, desde el punto de vista químico, de los utilizados en terapéutica psiquiátrica, ya que se trata del metal más ligero existente en la naturaleza. La distribución de este metal, en pequeñas cantidades, es muy amplia, habiéndose detectado en el agua marina, en el agua de ríos y manantiales, en órganos de distintos animales, en los restos de muchas plantas e, incluso, en meteoritos. Además, es el primer fármaco reconocido con actividad intraneuronal y su papel fisiológico es a día de hoy un misterio (6).

Aunque los grandes autores clásicos griegos, romanos y árabes no mencionaron específicamente al litio en sus obras médicas, el uso de aguas alcalinas para el tratamiento de la enfermedad mental conocida con el nombre de “manía” data de la época de Caelius Aurelianus, en el siglo V que escribió: “*utendum quoque naturalibus aquis, ut sunt nitrosae*” (“deben utilizarse aguas naturales, tales como las de manantiales alcalinos”). Los suecos Johann August Arfwedson y Jöns Jakob Berzelius aislaron en 1817 este metal alcalino a partir del mineral “petalita”, al que denominaron litión tras su incorporación a la terapéutica, para el tratamiento de distintas patologías, tanto de tipo orgánico (la gota y el cáncer, por ejemplo), como de tipo neurológico (epilepsia)(7).

Por otra parte, en EE. UU. se popularizó, con contundentes reclamos publicitarios, la “toma de aguas litiadas, como “la Buffalo Lithia Water” (“el mejor remedio natural para el exceso de ácido úrico en la sangre”), la Tedyffrin Water (“cura la dispepsia, el reumatismo, la enfermedad de Bright y disuelve las piedras de la vejiga”) o la Manadnock Lithia Spring Water (“la más maravillosa agua litiada de manantial conocida en el mundo”). En Wisconsin se comercializó una cerveza elaborada con agua litiada (Lithia Beer). La publicidad de estas aguas se basaba en que eran remedios inocuos y eficaces para el tratamiento de los trastornos nerviosos, en todas sus formas.

“El litio es el primer fármaco reconocido con actividad intraneuronal y su papel fisiológico es a día de hoy un misterio”

Sin embargo, a finales de la primera década del siglo XX, se produce el declive de su consumo debido al conocimiento público de que estos productos sólo contenían trazas espectroscópicas de litio y, sobre todo, a los primeros casos de intoxicación de pacientes cardíacos, descritos en *The Practitioner* en 1907, como consecuencia de su uso crónico. Pese a ello, en 1929, Charles Leiper Grigg (Howdy Corporación, St. Louis, Missouri) inventó el “7UP Lithiated Lemon Soda”, con el reclamo publicitario de “an abundance of energy, enthusiasm, a clear complexion and shining eyes”. Este refresco mantuvo el litio en su composición hasta la década de 1940, aunque desde 1936 solo se denominaba 7UP (2).

En el proceso de incorporación del litio a la terapéutica farmacológica jugó un importante papel el auge de la teoría denominada “diátesis del ácido úrico” (8), propuesta por Sir Alfred B. Garrod. En 1859, Alexander Ure, cirujano del Western Ophthalmic Institution (London), lograba disolver una serie de cálculos vesicales en una solución de carbonato de litio (7). Casi al mismo tiempo, Garrod pudo comprobar, en cadáveres de pacientes afectados de gota, que tras la introducción de las falanges que poseían depósitos de ácido úrico en soluciones de carbonato de litio este precipitaba, por lo que se pensó que podrían ser eficaces en el tratamiento de los cálculos renales, del reumatismo y la gota, siendo utilizado ampliamente en estas patologías. De hecho, el litio se ha estado utilizando extraoficialmente hasta la década de 1970 en el tratamiento de la gota en el Reino Unido (9).

Curiosamente, se hipotetizó que los trastornos mentales podrían estar relacionados con niveles elevados de uratos, “gota que afecta a la cabeza” y “manía gotosa”, por lo que se recomendaba el tratamiento con litio (7), hecho que, al menos de forma puntual, se extendió a otros trastornos psiquiátricos. Así, William Hammond (Bellevue Hospital in New York) empleó bromuro de litio en el tratamiento de la manía aguda, aunque no supo discernir si los efectos observados se debían al

bromuro o al litio. El médico internista danés Carl G. Lange (University of Copenhagen) afirmaba, en 1886, que el uso de una mezcla que contenía litio era capaz de prevenir la denominada “depresión periódica”. Por otro lado, en las Islas Británicas, mucho antes, Sir John Floyer, en su libro *History of Cold Bathing* (1722), describe el éxito obtenido en un caso de manía con un tratamiento a base aguas litiadas. Sin embargo, todos estos hechos pasaron completamente desapercibidos durante muchos años, hasta que en 1927 David M.R. Culbreth postuló la utilidad del bromuro de litio en el tratamiento de la epilepsia, dando más trascendencia al bromuro, más sedativo e hipnótico, que al litio (2;7). No obstante, sería a finales de la década de 1940 cuando las sales de litio abrieron definitivamente la puerta de la terapéutica psicofarmacológica de las enfermedades mentales.

La perspicacia de John F. Cade abre las puertas de la psicofarmacología al litio

En 1949 el azar y la perspicacia observadora del psiquiatra australiano John F. Cade, a la sazón Superintendente en el Repatriation Mental Hospital de Bundoora (Victoria, Australia), fueron fundamentales en la introducción del litio en el arsenal psicofarmacológico (10) (Fig. 4). Cade había constatado que los pacientes con hipertiroidismo exhibían una sintomatología maniaca, mientras que los hipotiroideos tenían manifestaciones clínicas similares a los de fase depresiva (11). Ante esta similitud, Cade diseñó una serie de interesantes estudios de experimentación animal, inyectando orina concentrada de pacientes maniacos a cobayas por vía intraperitoneal, provocando en algunos animales movimientos convulsivos, prolongada inconsciencia e incluso la muerte. Estos experimentos hicieron pensar a Cade que la orina de estos pacientes contenía alguna sustancia tóxica. En un principio, creyó de esta sustancia podría ser la urea. Sin embargo, observó que la orina de pacientes maniacos era notablemente más tóxica, aun cuando la

cantidad de urea era similar, lo que le hizo pensar que debería existir otra sustancia tóxica, como el ácido úrico.

Debido a la mala solubilidad del ácido úrico, Cade administró a los animales urato de litio, una sal mucho más soluble que el ácido comprobando, con sorpresa, que la inyección de urato de litio al 0,5% protegía a los animales de los fenómenos convulsivos observados con la solución de urea al 8%, permitiendo una supervivencia completa. Estas observaciones animaron a Cade a investigar los efectos de la administración exclusiva del carbonato de litio en los cobayas observando que, a las dos horas de su administración, los animales entraban en letargia, que se revertía dos horas más tarde (7).

Los resultados de estos estudios hicieron pensar a Cade en el posible beneficio que ciertos pacientes maniacos podrían experimentar con la administración de estas sales de litio. Sin embargo, bajo el principio hipocrático de *primum non nocere*, se autoadministró citrato de litio con objeto de valorar su seguridad. Los resultados fueron satisfactorios por lo que, el 29 de marzo de 1948, administró a un varón de 54 años, el Sr. W.B., afecto de un estado de excitación maniaca con 5 años de evolución, 1200 mg de citrato de litio, tres veces al día. Al cabo de 5 días fue evidente la mejoría del paciente, que abandonó el Hospital 4 meses después, con un tratamiento ambulatorio diario de 300 mg de carbonato de litio, dos veces al día, sal que originaba menos náuseas que el citrato. La recuperación fue tan intensa que el paciente volvió a desempeñar el mismo trabajo que realizaba antes de su ingreso hospitalario. Cade observó los mismos resultados en otros 9 pacientes, obteniendo las mejores respuestas en individuos muy excitados. También fueron estudiados los efectos del litio en 6 pacientes con esquizofrenia, con algún componente de agitación, y en 3 pacientes con depresión melancólica crónica. Los resultados de estos estudios fueron publicados en 1949, en un artículo de la revista *The Medical Journal of Australia*, titulado “*Lithium Salts in the Treatment of*

Psychotic Excitement” (Fig. 4) (12). Esta publicación es considerada por muchos autores como el punto de arranque de la denominada “revolución de la farmacología psiquiátrica” (13).

Sin embargo, a pesar de las interesantes perspectivas que apuntaba el trabajo de Cade, las sales de litio no llegaron a ser ampliamente utilizadas en psiquiatría hasta mediados de la década de 1960. Este retraso se debió, entre otros motivos, al gran auge de los fármacos neurolépticos, así como al gran número de intoxicaciones mortales ocurridas en US, a finales de la década de 1940, cuando se comercializaron estas sales como sustituto de la sal sódica en pacientes afectados de cardiopatías (14). A ello hay que sumar la desconfianza de los psiquiatras ante una sustancia tan simple propuesta para tratar una enfermedad tan compleja como el TB, que además era eficaz tanto frente a la manía como frente a la depresión. Por otra parte, la falta de interés comercial por parte de la Industria Farmacéutica al ser una sustancia natural, no patentable, barata y fácil de obtener. Asimismo, los resultados negativos de algunos ensayos clínicos, mal diseñados metodológicamente, junto a la necesidad de monitorizar la litemia por motivos de seguridad, minimizaron el interés por esta sustancia. En cualquier caso, el desinterés por el litio fue tal que en la prestigiosa obra *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, en su edición de 1960, se afirmaba: “El litio no tiene aplicaciones terapéuticas... El único interés farmacológico del litio reside en el hecho de que es un ion tóxico” (2).

El desánimo por el litio afectó también a Cade que, en 1970, manifestó descorazonado que “no era probable que llamara la atención el descubrimiento realizado por un psiquiatra desconocido, sin formación en investigación, en un pequeño hospital de crónicos con técnicas primitivas y un equipo insignificante” apuntando además que “en marzo de 1949, el litio fue efectivamente excomulgado como herramienta terapéutica, al menos en Estados Unidos”. Cade abandonó sus

estudios con el litio y se dedicó a estudiar los efectos psicotrópicos de otros metales alcalinos, como el rubidio y el cesio (15).

La rehabilitación farmacológica y reconocimiento oficial de la eficacia antimaniaca del litio

Sin embargo, no todas las opiniones y experiencias fueron negativas y la comunicación de Cade atrajo la atención de otros investigadores australianos (16) que profundizaron en las aportaciones de este autor. Especial contribución al renacimiento del litio fue la aportación del psiquiatra danés Mogens Schou (Fig.5), que tenía familiares afectados de TB que, con su equipo de la ciudad de Aarhus, fundamentalmente su colega Poul Christian Baastrup (Fig. 5), pusieron en marcha con este fármaco los primeros ensayos clínicos aleatorizados de la historia de la psiquiatría. Este fenómeno fue definido por Cade como “rehabilitación farmacológica del litio”. El primero de ellos fue un estudio cruzado, controlado con placebo, que confirmó las observaciones de Cade ya que, de los 30 pacientes con manía típica incluidos, 12 (40%) mostraron respuesta clínica significativa con litio y un deterioro con placebo. Otros 15 pacientes mostraron una mejoría, aunque podría deberse a una remisión natural (17).

Samuel Gershon (University of Melbourne, Australia) que trabajó con John Cade antes de emigrar a US., convenció a numerosos psiquiatras norteamericanos de la eficacia terapéutica del litio y publicó el primer artículo sobre litio y manía en EE. UU. (18). Este autor con Gordon F.S. Johnson (University of Sydney, Australia) en 1968, publicaron el primer ensayo clínico prospectivo, doble-ciego y controlado, que comparó el litio con la clorpromazina en una muestra total de 41 pacientes en los que obtuvieron una remisión completa o casi completa en el 78% de los pacientes maníacos tratados con 1,5 – 2 g / día de litio al cabo de 8 días, frente a sólo el 36% de los que recibieron clorpromazina. Posteriormente, Gershon junto con Baron Shopsin, publicaría la que, con el tiempo, se convertiría en la “biblia” del tratamiento

“La publicación *“Lithium Salts in the Treatment of Psychotic Excitement”* es considerada por muchos autores como el punto de arranque de la denominada “revolución de la farmacología psiquiátrica”

farmacológico con sales de litio (*Lithium: its role in psychiatric research and treatment*, 1973), lo que contribuyó en gran medida a la rehabilitación del litio (2).

A finales de la década de 1960, la *Veterans Administration* y los *National Institutes of Mental Health* pusieron en marcha varios ensayos clínicos que cambiaron espectacularmente la actitud de los médicos norteamericanos frente al litio. Simultáneamente, el conflicto surgido entre las autoridades sanitarias y algunos psiquiatras, abanderados por Paul H. Blachly, Profesor de Psiquiatría de la Universidad de Oregon, por la utilización terapéutica de las sales de litio, se decantó a favor de los psiquiatras gracias a un agresivo artículo publicado en la revista *Psychiatric Opinion*, titulado “*FDA vs. Physician: Does the Physician Have a Moral Obligation to Civil Disobedience?*”, en el que concluía que los médicos deberían tener la obligación moral de rebelarse contra las autoridades sanitarias, cuando éstas, como ocurría en el caso del litio, restringían enormemente sus derechos de prescripción (19). La presión popular, junto a la base de evidencia de los ensayos clínicos realizados, condicionó que, finalmente, la FDA aprobara este fármaco en 1970, 21 años después del clásico artículo de Cade (2).

Las sales de litio y la prevención de recurrencias de episodios maníacos

Constatada la eficacia antimaniaca del litio, durante la segunda mitad de la década de 1960 se comenzó a estudiar también los efectos profilácticos del litio en la prevención de recurrencias de episodios maníacos (20). Diversos autores comprobaron que las sales de litio eran capaces de disminuir el número de episodios maníacos y la duración de los mismos a la vez que disminuía la gravedad de los episodios, así como el tiempo de hospitalización (2).

Sin embargo, el efecto profiláctico del litio en el trastorno maniaco-depresivo, como sucedió con el efecto antimaniaco, también fue muy objetado durante la segunda

mitad de la década de 1960. En 1968, la prestigiosa revista “*The Lancet*” publicó el artículo “*Prophylactic lithium, another therapeutic myth?. An examination of the evidence to date*” que dio lugar a la denominada “polémica anglo-danesa” que se decantó a favor de los daneses gracias al estudio controlado con placebo y de diseño aleatorizado, con un seguimiento de 5 meses, no observándose ninguna recaída en los pacientes del grupo tratado con litio y un 54% en el grupo placebo (20). El valor de estos estudios no sólo radica en que demostraron la eficacia del litio como profiláctico, sino que, como apuntan Noguera y Sáiz (1996), supusieron una auténtica innovación en el diseño metodológico de los ensayos clínicos en psiquiatría (14).

VALPROATO COMO ESTABILIZADOR DEL HUMOR

El ácido valproico es una molécula alifática altamente lipofílica, sintetizada por Beverly S. Burton en EE. UU., después de la Segunda Guerra Mundial que, se usaba comúnmente como diluyente para solubilizar otros fármacos. En 1963, en el Laboratoire Berthier en Grenoble, Carraz estudió la actividad anticonvulsivante de una serie de Kelinas, derivadas de la Visnaga, empleando ácido valproico como diluyente. El autor observó que las kelinas carecían de una actividad anticonvulsiva dosis dependiente, pero por pura serendipia (2) observaron que esta se debía al ácido valproico usado como diluyente (21).

Los psiquiatras franceses Lambert y sus colaboradores observaron que la valpromida (Depamide®), un derivado del ácido valproico anticonvulsivante, presentaba además propiedades sedativas y psicotrópicas, con menor rigidez mental, desaparición de las tendencias depresivas y efectos estabilizadores del estado de ánimo en pacientes bipolares (21; 22). Posteriormente se descubrió en Alemania que la valpromida presentaba también propiedades antimaniacas (21).

“estudio controlado con placebo y de diseño aleatorizado, con un seguimiento de 5 meses, no observándose ninguna recaída en los pacientes del grupo tratado con litio y un 54% en el grupo placebo”

Gran acogida por la psiquiatría americana del valproato tras la aprobación por la FDA como antimaníaco.

Aunque el valproato, en diferentes preparaciones, estuvo presente en EE. UU. desde 1983, su aprobación por la FDA como antimaníaco no se produjo hasta el año 1995, tras un importante y estricto ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos en 179 pacientes con Manía aguda. Este estudio, que fue apoyado por Abbot Pharmaceutical Company, Illinois, EE. UU., propietarios de la patente del divalproex sódico, puso de manifiesto que tanto el divalproex como el litio fueron significativamente más eficaces que el placebo en la reducción de los síntomas de la manía aguda, no existiendo diferencias entre ambos principios activos (23). Esta aprobación junto a una amplia promoción comercial disparó, entre 1994 y 1997, el número de prescripciones de divalproex sódico en EE. UU., a expensas de una disminución de las de litio. A finales de los años 1990, la aparición de efectos adversos problemáticos del valproato, junto al auge de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento antimaníaco, así como presentar menor eficacia antisuicida y en la prevención de las recaídas que el litio, frenó las prescripciones de divalproex en Norteamérica (2; 24).

CARBAMAZEPINA COMO ANTIMANÍACO

La carbamazepina fue sintetizada en los laboratorios de J.R. Geigy, en Basilea, Suiza, por Walter Schindler y se desarrolló en clínica como antiepiléptico y en el tratamiento de cuadros de dolor paroxístico, en la década de 1960 (2).

A principios de la década de 1970, en contra de lo que sucedía en otras partes del mundo, la psiquiatría japonesa estaba en proceso de institucionalización hospitalaria y la mayoría de pacientes ingresados en estas instituciones, entre ellos muchos pacientes epilépticos, eran tratados por los psiquiatras, en lugar de los neurólogos. Puesto que el litio no estaba disponible

en Japón los pacientes con trastornos maniacodepresivos eran tratados con otros agentes. El hecho de que la carbamazepina tuviera propiedades sedantes estimuló su uso en pacientes maníacos en sustitución de los barbitúricos. H. Takezaki y M. Hanaoka (1971) (25) en Tottori, Japón, informaron sobre su primera serie clínica de ensayos farmacológicos con carbamazepina en pacientes maniacodepresivos, lo que abrió las puertas para su uso por otros investigadores, especialmente el grupo de Teruo Okuma (26).

Esta información llega a Occidente, pero no es valorada por considerar que la eficacia de carbamazepina era similar a la de 250 mg de clorpromazina y a esta dosis, en épocas en las que los neurolepticos se usaban en "megadosis", el antipsicótico se comportaba como un placebo (26). Hasta el año 1978, en el que los psiquiatras estadounidenses, James Ballenger y Robert Post del NIMH publicaron su trabajo (27), la carbamazepina no fue rehabilitada, además de en la manía, en una amplia gama de enfermedades mentales (21).

NUEVOS ANTIEPILÉPTICOS EN EL TB

Los avances terapéuticos del TB con litio, valproato y carbamazepina son incuestionables. Sin embargo, estos agentes presentan una serie de limitaciones como la refractariedad de algunos pacientes y frecuentes problemas de tolerabilidad. Además, tanto el litio como la carbamazepina o el valproato son más eficaces corrigiendo la fase maníaca que la depresiva y los cuadros de ciclación rápida y de manía mixta (disfórica) responden mal al tratamiento. Por estos motivos, se pensó que otros agentes antiepilépticos, además del valproato y la carbamazepina, con un mejor perfil de efectos secundarios, interacciones, toxicidad y teratogenicidad (28), pudieran ser de utilidad en el tratamiento de los TB. El interés comercial jugó también un importante papel en el desarrollo de nuevos antiepilépticos como fármacos de utilidad en el tratamiento de los TB, un mercado claramente emergente en las últimas décadas.

Lamotrigina en la prevención de episodios depresivos del TB

La lamotrigina fue el primer “antiepiléptico de nueva generación” en ser estudiado en el TB. La lamotrigina fue sintetizada a principios de la década de 1980 en Wellcome Research Laboratories (Beckenham, Kent, England) en el marco de un programa de desarrollo de nuevos agentes antiepilépticos a través de supuestos mecanismos “antifolatos”. Entre estos compuestos, la lamotrigina estaba dotada de gran actividad anticonvulsivante, sin efecto antifólico, y fue aprobada en 1990 como antiepiléptico, detectándose que este agente ocasionaba una mejoría del humor y de la capacidad de comunicación en los pacientes tratados.

El primer autor que aportó datos sobre la eficacia de lamotrigina en el TB fue Richard H. Weisler (University of North Carolina Chapel Hill School of Medicine at Chapel Hill, NC, US) en el año 1994. En los dos años siguientes se publicaron varios artículos con casos clínicos en pacientes bipolares refractarios, con episodios depresivos manifiestos, y/o cicladores rápidos (2), realizándose un estudio abierto en pacientes con TB, con buenos resultados sobre la sintomatología depresiva y con buena tolerabilidad. Con estos resultados la compañía GSK puso en marcha un ambicioso programa de ensayos en fase III controlados y bajo metodología dobleciego, en el que se enrolaron 2400 pacientes de 4 continentes. Con este programa se comprobó que los mejores resultados con lamotrigina se obtuvieron en estudios de profilaxis de recaídas en pacientes con TB, especialmente en pacientes con predominio de fases depresivas, siendo incluso superior al litio en la prevención de estas fases (29). Estos resultados confirmaron el perfil característicamente antidepresivo de la lamotrigina como eutimizante, a diferencia de los fármacos disponibles hasta ese momento con mayor eficacia antimaniáca (2).

Otros agentes antiepilépticos modernos

La gabapentina fue uno de los primeros antiepilépticos de tercera generación en ser estudiados en el TB. Su eficacia en la manía, basada en estudios abiertos no se vio confirmada en los ensayos clínicos controlados que fueron negativos. Sin embargo, la gabapentina podría ser un fármaco interesante como potenciador de otros eutimizantes en casos con un componente de ansiedad importante (2).

El topiramato fue sintetizado por McNeil Pharmaceuticals (Fort Washington, Pennsylvania, US) y enfocado como un hipoglucemiante, al ser un derivado de la fructosa. Su pobre potencial antidiabético, hizo que fuera evaluado en diversos modelos animales de distintas enfermedades, comprobándose su eficacia anticonvulsiva en ratas. Algunos estudios abiertos sugerían que podía ser un fármaco eficaz en el tratamiento del TB, hecho que no se vio corroborado en los ensayos clínicos controlados en pacientes maníacos (2).

Con respecto a la tiagabina, existen pocos datos relevantes respecto a su acción en el TB, aunque un estudio realizado en el contexto de la Stanley Foundation Bipolar Network, indicaba que su potencia eutimizante era escasa o nula, con cierto riesgo de inducción de convulsiones (2).

La oxcarbazepina, desarrollada en los años 1970, es un derivado de la carbamazepina con menor potencial de discrasias sanguíneas y de interacciones farmacológicas. En la actualidad es una opción razonable en el tratamiento de pacientes bipolares que no responden a los tratamientos establecidos, pero son precisos más ensayos clínicos para confirmar sus posibilidades en el tratamiento de mantenimiento como eutimizante (2).

Con respecto al levetiracetam, pregabalina, retigabina o zonisamida, los datos publicados en pacientes con TB son muy limitados, aunque se están evaluando sus propiedades como eutimizantes (2).

AGENTES ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS EN EL TB

Desde el año 1973 existe la aprobación por la FDA de la clorpromazina para el tratamiento de los episodios maníacos del TB. Su eficacia en la manía aguda ha sido comprobada, tanto en monoterapia como en combinación con sales de litio, mediante ensayos clínicos controlados. Sin embargo, su uso se vio limitado por su mala tolerabilidad y sobre todo por el desarrollo de los nuevos antipsicóticos atípicos.

La risperidona, de amplio uso en la esquizofrenia, aportó datos contrastados de su superior seguridad sobre los neurolepticos convencionales, especialmente en lo relativo a efectos extrapiramidales, lo que abrió las puertas a su introducción, al igual que la de otros antipsicóticos atípicos, en el tratamiento del TB (30). Sin embargo, aunque el exacto mecanismo de la eficacia de los antipsicóticos atípicos en el TB no se conoce, parece claro que este tipo de fármacos poseen un efecto antimaniaco específico independientemente de la presencia de psicosis comórbida o del grado de sedación inducida por el agente (2).

La olanzapina fue el primer atípico aprobado en la manía aguda (FDA, 2000) gracias a un programa de 6 estudios doble ciego, publicados entre 1999 y 2003, que evaluaron la su eficacia frente a placebo, divalproex y haloperidol. En estos y posteriores estudios la eficacia de olanzapina en la manía aguda fue superior al placebo, valproato y al litio (31).

Además, la olanzapina, asociada a la fluoxetina (2003), la quetiapina (2008) y la lurasidona (2013) han sido autorizadas en el tratamiento de los episodios depresivos del TB. Probablemente, esta puede ser la razón por la que los artículos científicos sobre el empleo de antipsicóticos atípicos en el tratamiento del TB trastorno bipolar han aumentado repentinamente y exponencialmente (2).

El tratamiento de la depresión bipolar parece ser el talón de Aquiles del tratamiento de los TB. Muchas son las alternativas para tratar la fase maniaca, pero tratar la depresión bipolar es más complejo y requiere aproximaciones terapéuticas diferentes a la depresión unipolar (2). Las propiedades antidepressivas de algunos antipsicóticos atípicos podrían deberse a su capacidad de modular los 3 sistemas monoaminérgicos (noradrenérgico, serotoninérgico y dopaminérgico), implicados en el tratamiento fisiopatológico de la depresión. En el caso de la quetiapina, su metabolito activo norquetiapina facilita la transmisión serotoninérgica, al comportarse como agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A}, además de comportarse como un inhibidor potente del transportador de noradrenalina, lo que aumenta el funcionalismo noradrenérgico (2; 32).

La olanzapina está autorizada por la FDA en el tratamiento de la depresión bipolar en terapia de combinación con fluoxetina. El primer antipsicótico atípico que obtuvo la autorización de la FDA para el tratamiento de la depresión bipolar en monoterapia fue la quetiapina, en base a un programa de ensayos clínicos desarrollados por AstraZeneca (London, UK), que demostró ser significativamente superior al placebo en la reducción total de la sintomatología depresiva, desde la primera semana de tratamiento (2).

Lurasidona fue el primer antipsicótico atípico cuya eficacia en el TB se estudió en exclusividad en el tratamiento de la fase depresiva. Lurasidona presenta afinidad receptoral como agonista del receptor 5-HT_{1A} y antagonista del receptor 5-HT₇, siendo eficaz en modelos animales de depresión aguda y crónica y disminuyendo la sintomatología afectiva en los estudios de eficacia como antiesquizofrénica. Con esta motivación, Sunovion Pharmaceuticals, Inc. (Marlborough, Massachusetts, US) puso en marcha en 2009 el programa de ensayos clínicos "PREVAIL" (*Program to Evaluate the Antidepressant Impact of Lurasidone*) obteniendo resultados positivos, tanto en monoterapia como en tratamiento

“El tratamiento de la depresión bipolar parece ser el talón de Aquiles del tratamiento de los TB. Muchas son las alternativas para tratar la fase maniaca, pero tratar la depresión bipolar es más complejo”

de combinación con litio o valproato en pacientes adultos diagnosticados de depresión bipolar (DSM-IV-TR), lo que permitió su aprobación por la FDA (2013), para el tratamiento de los episodios depresivos de pacientes bipolares tipo I (33).

CONCLUSIONES

Las consecuencias de la introducción de los primeros psicofármacos, neurolépticos, antidepresivos, ansiolíticos, en la década de 1950, han sido múltiples, y las sales de litio jugaron un papel fundamental (2). En el plano meramente científico, contribuyeron a postular las primeras hipótesis biológicas sobre la génesis de las enfermedades mentales, dando lugar al nacimiento de la denominada “psiquiatría biológica”. En el plano nosológico, la introducción de estos fármacos contribuyó al diseño de unos nuevos criterios diagnósticos mucho más estrechos, caracterizados, en gran medida, por una previsible y homogénea respuesta al tratamiento. También la metodología en investigación clínica se benefició de la aparición de estos fármacos, destacando en este punto las sales de litio, con la aparición de los ensayos clínicos multicéntricos, doble-ciego, cruzados, aleatorizados, así como el desarrollo de un gran número de escalas genéricas y específicas para la evaluación de cambios psicopatológicos. El litio contribuyó de forma decisiva en todo este proceso.

Además, otra de las aportaciones trascendentes, desde la perspectiva histórica, de la introducción clínica del litio y los primeros neurolépticos se sitúa en el plano asistencial, con el progresivo fenómeno de “desinstitucionalización” de la psiquiatría, hechos ambos que han mitigado el componente de estigmatización que acompañaba a la asistencia psiquiátrica. En este sentido, los primeros psicofármacos no solo permitieron la salida de los pacientes del hospital psiquiátrico, sino su reintegración social, en algunas cosas de forma total. Algunos datos dan fe del impacto asistencial de la introducción de estos agentes. Durante la primera mitad del

siglo XX, el número de pacientes ingresados en hospitales psiquiátricos en Estados Unidos se incrementó alarmantemente, desde 150.000 hasta 500.000 enfermos. Sin embargo, desde 1955, fecha en la que ciertos psicofármacos (neurolépticos y sales de litio, sobre todo) comenzaron a utilizarse de forma importante, la tasa de hospitalizaciones se invirtió, y en 1975 el número de ingresados descendió hasta 200.000. Otro ejemplo se obtiene de los beneficios económicos que el litio aportó a la comunidad debidos básicamente a ahorros en los costes de hospitalización.

Aún hoy, casi setenta años después del trabajo de Cade, las sales de litio, con las precauciones propias de un fármaco de moderado carácter tóxico (control de la litemia, básicamente), constituyen el tratamiento de primera elección de las fases maníacas de los trastornos afectivos bipolares, así como herramientas profilácticas indispensables en la prevención de episodios cíclicos de la enfermedad maníacodepresiva. Incluso la “historia negra de la toxicidad del litio” debería ser revisada (9), pues mientras el índice de muertes achacables directamente al litio se sitúa en 14 por millón de prescripciones, este ratio es mucho mayor en el caso de algunos antidepresivos tricíclicos (50 en el caso de dotiepinina, 46,5 en el caso de amitriptilina o 11,1 con clomipramina). En cualquier caso, la importancia y la trascendencia del litio en la terapéutica psiquiátrica queda reflejada en la enorme cantidad de publicaciones científicas sobre este agente, que alcanzaron las 9500 en los 33 años posteriores al clásico trabajo de Cade (2).

En la actualidad, los psiquiatras disponen de un arsenal terapéutico de 13 fármacos distintos autorizados por las agencias reguladoras para el abordaje de los diferentes episodios agudos del TB y la prevención de recaídas, y aunque el proceso que inició John Cade con el descubrimiento del efecto antimaniaco de las sales de litio hace 70 años aún no ha concluido, y existen amplios aspectos de mejora, el tratamiento farmacológico del

“la “historia negra de la toxicidad del litio” debería ser revisada (9), pues mientras el índice de muertes achacables directamente al litio se sitúa en 14 por millón de prescripciones, este ratio es mucho mayor en el caso de algunos antidepresivos tricíclicos”

TB se ha consolidado como una parte sustancial de la historia de la psicofarmacología. Pero esta historia continúa escribiéndose con nuevos actores como son los agentes antiepilépticos y los antipsicóticos, fundamentalmente los atípicos.

Tabla I. Fechas clave en la historia del tratamiento farmacológico del TB.

1817	Aislamiento del litio (Arwedson y Berzelius)	1970	Demostración de las propiedades profilácticas del litio en la psicosis maniaco-depresiva (Schou) Aprobación del uso clínico del litio por la FDA (Estados Unidos)
1832	Síntesis del hidrato de cloral (von Liebig)	1971	Utilización de la carbamazepina como regulador del humor (Takezaki y Hanaoka)
1857	Introducción de los bromuros como hipnótico-sedantes (Locock)	1973	Aprobación de la clorpromazina en el tratamiento de episodios maniacos (FDA) Publicación del libro <i>Lithium: its role in psychiatric research and treatment</i> (Gershon y Yuwiler)
1863	Síntesis de los barbitúricos (von Baeyer)	1978	Aprobación de las sales de litio para la prevención de episodios maniacos / depresivos (FDA) Primer estudio de los efectos antimaniacos de la carbamazepina en Occidente (Ballenger y Post)
1868	Descripción de las propiedades sedativas-hipnóticas de los alcaloides de las solanáceas (Schroff)	1994	Primer ensayo controlado con divalproex en manía (Bowden) Primera publicación sobre la eficacia de lamotrigina en el TB (Weisler)
1869	Uso del hidrato de cloral como hipnótico (Liebreich)	1995	Aprobación del ácido valproico como fármaco antimaniaco (FDA)
1870	Uso del hidrato de cloral en pacientes maniacos (Elstun)	1999	Primer ensayo controlado de olanzapina en episodios maniacos (Tohen)
1880	Aislamiento de la hioscina o escopolamina (Ladenburg)	2000	Aprobación de olanzapina en el TB (FDA)
1881	Síntesis del ácido valproico (Burton)	2003	Aprobación de risperidona en el TB (FDA) Aprobación de la combinación olanzapina-fluoxetina en episodios depresivos del TB (FDA) Primeros ensayos controlados de lamotrigina en profilaxis de recaídas en TB (Bowden y Calabrese) Aprobación de lamotrigina para la prevención de episodios depresivos del TB (FDA)
1903	Introducción del barbitol en medicina (Fisher y von Mehring)	2004	Aprobación de la slow-release carbamazepine para el tratamiento de la manía (FDA) Aprobación de quetiapina, ziprasidona y aripiprazol en el TB (FDA) Aprobación de olanzapina para la prevención de nuevos episodios del TB (FDA)
1912	Comercialización del fenobarbital	2005	Aprobación de aripiprazol para la prevención de nuevos episodios del TB (FDA)
1915	Introducción de las curas de sueño barbitúricas (Epifanio)	2007	Aprobación de quetiapina para la prevención de nuevos episodios del TB (FDA)
1920	Aplicación de las "curas de sueño" con morfina y escopolamina (Klaesi)	2008	Aprobación de quetiapina en episodios depresivos del TB (FDA)
1943	Introducción de la prometazina en psiquiatría, para el tratamiento de cuadros maniacos (Daumézou)	2009	Aprobación de asenapina en el TB (FDA) Aprobación de risperidona y ziprasidona para la prevención de nuevos episodios del TB (FDA)
1949	Introducción del litio en el manejo de cuadros maniacos y esquizofrénicos (Cade)	2013	Aprobación de lurasidona en episodios depresivos del TB (FDA)
1954	Primer ensayo clínico controlado con litio en pacientes maniacos (Schou)	2015	Aprobación de cariprazina en el TB (FDA)
1957	II Congreso Mundial de Psiquiatría (Zurich): primera clasificación de los psicofármacos (Delay) Symposium Internacional sobre Drogas Psicótropas (Milán): primera reunión científica específica sobre psicofármacos		
1958	Fundación del Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum		
1960	Confirmación del efecto profiláctico de las sales de litio en los episodios maniacos (Schou)		
1961	Síntesis de la carbamazepina (Schindler) Fundación del American College of Neuropsychopharmacology		
1963	Descubrimiento del efecto anticonvulsivante del ácido valproico (Carraz)		
1966	Primeros datos sobre el efecto antimaniaco del ácido valproico (Lambert) Primer estudio sistemático sobre la eficacia del litio en US (Wharton y Fieve)		

Hasta el descubrimiento del efecto antimaniaco del litio, las herramientas farmacológicas empleadas en clínica tenían una eficacia muy limitada. Sin embargo, durante la primera mitad del siglo XX comenzaron a introducirse los primeros fármacos empleados sistemáticamente en el tratamiento de los pacientes maniacos, destacando entre ellos los barbitúricos. Durante la década de 1950 se confirmó la eficacia antimaniaca de las sales de litio y a finales de la década de 1960 se demostró por fin, en Europa, que el litio era eficaz en la profilaxis de los episodios maniacodepresivos del TB (Baastrup and Schou, 1967). Sin embargo, la Food and Drugs Administration (FDA) de US no llegó a autorizar este fármaco para su indicación antimaniaca hasta 1970 (Shen, 2004) y para su indicación como tratamiento de mantenimiento/profiláctico de los episodios maniacodepresivos hasta 1978. Veinte años más tarde, el ácido valproico, un agente anticonvulsivante, fue aprobado por la FDA para su indicación antimaniaca, en 1995. De forma paralela al ácido valproico, se desarrolló la carbamazepina, otro antiepiléptico, para su uso en el tratamiento de los pacientes con TB, que ha sido autorizada por numerosas agencias reguladoras de múltiples países y goza de una buena aceptación por parte de los psiquiatras en todo el mundo. Por último, a partir del año 2000 se han autorizado por la FDA diferentes fármacos antipsicóticos atípicos (AADs) para la indicación antimaniaca (olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, etc.) o antidepresiva (quetiapina, lurasidona), y la lamotrigina, un agente antiepiléptico moderno, para la prevención de los episodios depresivos del TB. La Tabla I muestra los hitos históricos más importantes en relación con el tratamiento farmacológico del TB. En cualquier caso, hay que mencionar que el tratamiento farmacológico del TB es complejo y existen pautas de tratamiento para sus distintas fases: episodios maniacos, episodios depresivos y de mantenimiento. En este sentido, la polifarmacia con medicamentos de grupos terapéuticos diferentes y distintos mecanismos de acción es más la norma que la excepción.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Muñoz, F.; Alamo, C.; Ucha-Udabe, R.; Cuenca, E.: El papel histórico de los barbitúricos en las "curas de sueño" de los trastornos psicóticos y maníacos. *Psiquiatr. Biol.* 2004, 11, 242–251.
2. López-Muñoz, F.; Shen, W.W.; D'Ocon, P.; Romero, A.; Alamo C.: A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 2143
3. López-Muñoz, F.; Alamo, C.; Cuenca, E. Historia de la Psicofarmacología. In *Tratado de Psiquiatría*, 2nd ed.; Vallejo, J., Leal, C., Eds.; Ars Medica: Barcelona, Spain, 2010; Volume 2, pp. 2031–2061.
4. Kalinowsky, L.B.; Hoch, P.H. *Tratamientos Por Choque, Psicocirugía Y otros Tratamientos Somáticos en Psiquiatría*; Científico-Médica: Barcelona, Spain, 1953
5. Ucha-Udabe, R.; López-Muñoz, F.; Alamo, C. Sedatives and Hypnotics (II): The Relevant Historical and Pharmacological Role of the Barbiturates. In *History of Psychopharmacology (Volume 2). The Revolution of Psychopharmacology: The Discovery and Development of Psychoactive Drugs*; López-Muñoz, F., Alamo, C., Domino, E.F., Eds.; NPP Books: Arlington, TX, USA, 2014; pp. 235–260.
6. Cuenca, E.; Alamo, C.; López-Muñoz, F. Mecanismo de acción de las sales de litio. In *Clínica de Litio. Teoría y Práctica*; Alvarez, E., Pérez, J., Pérez, V., Eds.; Publicaciones Permanyer: Barcelona, Spain, 2000; pp. 11–30.
7. Johnson, G.F.S. Mood Stabilizers (I). Discovering of Antimanic Properties of Lithium Salts. In *History of Psychopharmacology (Volume 2). The Revolution of Psychopharmacology: The Discovery and Development of Psychoactive Drugs*; López-Muñoz, F., Alamo, C., Domino, E.F., Eds.; NPP Books: Arlington, TX, USA, 2014; pp. 161–168.
8. El-Mallakh, R.S.; Jefferson, J.W. Prethymoleptic use of lithium. *Am. J. Psychiatry* 1999, 156, 129.
9. Moncrieff, J. Lithium: Evidence reconsidered. *Br. J. Psychiatry* 1997, 171, 113–119.
10. Baumeister, A.A.; Hawkins, M.F.; López-Muñoz, F. Toward standardized usage of the word serendipity in the historiography of psychopharmacology. *J. Hist. Neurosci.* 2010, 19, 254–271.
11. Cade, J.F.J. The anticonvulsant properties of creatinine. *Med. J. Aust.* 1947, 2, 621–623.
12. Cade, J.F.J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med. J. Aust.* 1949, 2, 349–352.
13. Goodwin, F.K.; Ghaemi, S.N. The impact of the discovery of lithium on psychiatric thought and practice in the USA and Europe. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 1999, 33, S54–S64.
14. Noguera, R.; Saiz, J. Litio: Introducción histórica y aspectos prácticos. In *Avances en Trastornos Afectivos*; Gutiérrez, M., Ezcurra, J., Pichot, P., Eds.; Ediciones en Neurociencias S.L.: Barcelona, Spain, 1996; pp. 525–541.
15. Cade, J.F.J. The story of lithium. In *Discoveries in Biological Psychiatry*; Ayd, F.J., Blackwell, B., Eds.; Ayd Medical Communications: Baltimore, MD, USA, 1984; pp. 218–229.
16. Noack, C.H.; Trautner, E.M. The lithium treatment of maniacal psychosis. *Med. J. Aust.* 1951, 2, 219–222.
17. Schou, M.; Juel-Nielsen, N.; Stromgren, E.; Voldby, H. The treatment of manic psychosis by the administration of lithium salts. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1954, 17, 250–260.
18. Gershon, S.; Yuwiler, A. Lithium ion: A specific psychopharmacological approach to the treatment of mania. *J. Neuropsychiatry* 1960, 1, 229–241.
19. Maletzky, B.; Blachly, P.H. *The Use of Lithium in Psychiatry*; CRC Press, Chemical Rubber Co.: Ohio, OH, USA, 1971.
20. Baastrup, P.C.; Schou, M. Lithium as a prophylactic agent: Its effect against recurring depression and manic depressive psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 1967, 16, 162–172.
21. Harris, M.; Chandran, S.; Chakraborty, N.; Healy, D. Mood stabilizers: The archeology of the concept. *Bipolar Disord.* 2003, 5, 446–452.
22. Lambert, P.A.; Carraz, G.; Borselli, S.; Carbel, S. Action neuropsychotrope d'un nouvel anti-épileptique: Le Déprimide. *Ann. Méd.-Psychol.* 1966, 1, 707–710.
23. Bowden, C.L.; Brugger, A.M.; Swann, A.C.; Calabrese, J.R.; Janicak, P.G.; Petty, F.; Dilsaver, S.C.; Davis, J.M.; Rush, A.J.; Small, J.G. The Depakote Mania Study Group. Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994, 271, 918–924.
24. Geddes, J.R.; Goodwin, G.M.; Rendell, J.; Azorin, J.M.; Cipriani, A.; Ostacher, M.J.; Morriss, R.; Alder, N.; Juszczak, E. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): A randomised open-label trial. *Lancet* 2010, 375, 385–395.
25. Takezaki, H.; Hanaoka, M. The use of carbamazepine (Tegretol) in the control of manic-depressive psychosis and other manic, depressive states. *Seishin Igaku* 1971, 13, 173–182.
26. Okuma, T. The psychotropic effects of carbamazepine. In *The Psychopharmacologists*; Healy, D., Ed.; Arnold: London, UK, 2000; Volume 3, pp. 259–280.
27. Ballenger, J.C.; Post, R.M. The therapeutic effects of carbamazepine in affective illness: A preliminary report. *Commun. Psychopharmacol.* 1978, 2, 159–178.
28. Álamo, C.; López-Muñoz, F.; Guerra, J.A. Bases neurobiológicas del empleo de antiepilépticos en el trastorno bipolar. *Actas Esp. Psiquiatr.* 2008, 36 (Suppl. 3), 3–21.
29. Bowden, C.L.; Calabrese, J.R.; Sach, G.; Yatham, L.N.; Behnke, K.; Mehtonen, O.P.; Montgomery, P.; Ascher, J.; Paska, W.; Earl, N.; *et al.* Lamictal 605 Study Group. A placebo-controlled 18-months trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003, 60, 392–400.
30. Vieta, E. Atypical antipsychotics in the treatment of mood disorders. *Curr. Opin. Psychiatry* 2003, 16, 23–27.
31. Narasimhan, M.; Bruce, T.O.; Masand, P. Review of olanzapine in the management of bipolar disorders. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2007, 3, 579–587.
32. López-Muñoz, F.; Álamo, C. Active metabolites as antidepressant drugs: The role of norquetiapine in the mechanism of action of quetiapine in the treatment of mood disorders. *Front. Psychiatry* 2013, 4, 102.
33. Álamo, C.; López-Muñoz, F.; García-García, P. The effectiveness of lurasidone as an adjunct to lithium or divalproex in the treatment of bipolar disorder. *Expert Rev. Neurother.* 2014, 14, 593–605.

Replanteamiento del uso de AINE en el dolor agudo precoz.

Raúl Parra Garcés.

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España.

Sisignano M, Geisslinger G. Rethinking the use of NSAIDs in early acute pain. Trends Pharmacol Sci. 2023 Apr;44(4):193-195. doi: 10.1016/j.tips.2023.01.001. Epub 2023 Jan 26. PMID: 36707386.

El artículo analiza el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el dolor agudo precoz y propone alternativas a su uso. Destaca estudios recientes que sugieren que los AINE pueden prolongar el dolor y la inflamación, así como retrasar su resolución. El artículo explora el papel de los prostanoideos, en concreto de la prostaglandina E_2 (PGE_2), en los procesos tanto proinflamatorios como antiinflamatorios en el daño tisular agudo. Se destaca la importancia de la PGE_2 en la resolución de la inflamación mediada por neutrófilos y sus efectos sobre diversos receptores.

El artículo sugiere que los AINE, al suprimir la síntesis de PGE_2 , pueden interferir en la resolución de la inflamación, lo que puede conducir a un dolor prolongado y crónico. Para abordar esta cuestión, el artículo propone sustituir el tratamiento con AINE en el dolor agudo temprano por analgésicos alternativos que no influyan en los procesos inflamatorios. Se recomienda utilizar paracetamol, dipirona, opiáceos y bloqueantes de los canales de sodio en función de la gravedad del dolor. Además, se destaca la necesidad de más investigación y de enfoques personalizados en el tratamiento del dolor para optimizar los resultados terapéuticos.

INTRODUCCIÓN

El dolor es uno de los signos cardinales de la inflamación. Protege a las partes del cuerpo afectadas durante la inflamación aumentando la sensibilidad sensorial y evitando la exposición prolongada al estímulo nocivo. Pero, al igual que la inflamación, el dolor puede perder su potencial protector y pasar a ser crónico. De hecho, se cree que aproximadamente el 20% de la población global sufre de dolor crónico (2).

Los AINE son los fármacos más utilizados para el tratamiento del dolor leve a moderado, ya sea por automedicación como medicamentos de venta libre, o por prescripción facultativa. La eficacia analgésica de los AINE es alta en comparación con otros fármacos. Sin embargo, a pesar de su eficacia en el tratamiento del dolor inflamatorio, los AINE pueden causar diversos efectos secundarios, que afectan principalmente a los sistemas gastrointestinal, cardiovascular y renal.

Sin embargo, varios estudios recientes demuestran que los AINE también pueden aumentar el dolor y la inflamación a largo plazo. El inicio muy precoz de estos fármacos parece que tiene el potencial de perturbar los mecanismos que tienen lugar al inicio de la inflamación, prolongando en el tiempo el ambiente proinflamatorio y el dolor, así como retrasar su resolución adecuada.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Los AINE ejercen sus efectos analgésicos mediante la inhibición de las ciclooxigenasas COX-1 y COX-2 (PTGS en la figura 1), limitando así la síntesis de prostanoideos. Los productos de la COX, la prostaglandina E₂ (PGE₂) y prostaglandina I₂ (PGI₂) sensibilizan los nociceptores activando sus receptores EP e IP, lo que conduce a la fosforilación dependiente de la PKA de los canales neuronales, como el canal del receptor transitorio potencial vanilloide 1 (TRPV1). Asimismo, los prostanoideos pueden aumentar la actividad de los canales de sodio Na (3), lo que puede incrementar la actividad neuronal y provocar hipersensibilidad mecánica y térmica durante el dolor inflamatorio. La inhibición de la síntesis de PGE₂ y PGI₂ con AINE impide la activación de sus receptores, lo que reduce la hipersensibilidad mecánica y térmica durante el dolor inflamatorio (4).

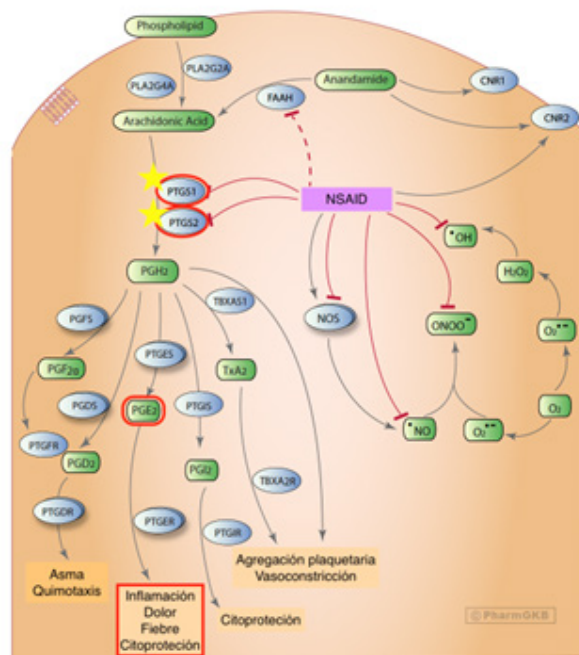


Figura 1. El ibuprofeno es un inhibidor no selectivo tanto de la ciclooxigenasa-1 (COX-1/ PTGS1) como de la COX-2 (PTGS2), que catalizan la síntesis de prostaglandinas. La inhibición de la COX-2 y la COX-1 puede explicar los efectos analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos y antiagregantes plaquetarios leves del fármaco. NSAID, antiinflamatorio no esteroideo; PGH2, prostaglandina H2; PTGES, prostaglandina E sintasa; PGFS, prostaglandina F sintasa; TBXAS1, tromboxano A sintasa 1; PGDS, prostaglandina D sintasa; PTGIS, prostaciclina sintasa; PGE₂, prostaglandina E₂; PGI₂, prostaciclina; PGD₂, prostaglandina D2; PGF2 α , prostaglandina F_{2 α} ; TxA₂, tromboxano A₂; PTGER, receptores de prostaglandina E; PTGFR, receptores de prostaglandina F; PTGDR, receptores de prostaglandina D; PTGIR, receptor de prostaciclina; TBXA2R, receptor de TxA2; FAAH, ácido graso amida hidrolasa; CNR1 y CNR2, receptores cannabinoides 1 y 2; NOS, óxido nítrico sintasa; . NO, óxido nítrico; O₂⁻, anión superóxido; ONOO⁻, anión peroxinitrito; H₂O₂, peróxido de hidrógeno. Extraído y adaptado de (5).

En la inflamación temprana, los prostanoideos son sintetizados y liberados por los neutrófilos y macrófagos invasores. Durante esta fase, los prostanoideos ejercen sus funciones proalgésicas. Sin embargo, estos prostanoideos también parecen mediar en la resolución de la inflamación (6). Estas observaciones cuestionan el concepto de que la PGE₂ en particular sea un mediador lipídico estrictamente proinflamatorio y proalgésico, destacando su papel en los procesos inflamatorios tempranos que desencadenan la resolución de la inflamación.

Esto se ha confirmado en modelos preclínicos de dolor que demuestran que el tratamiento con el AINE diclofenaco, pero no con otros analgésicos concomitantes como la gabapentina, la lidocaína o la morfina, prolonga en gran medida la duración de la hipersensibilidad mecánica en modelos musculares de dolor inflamatorio y neuropático. Este proceso parece depender de la actividad de los neutrófilos (11).

Las células inmunitarias tisulares (MF) reconocen una agresión inflamatoria (Figura 2). Tras la estimulación inflamatoria, inducen COX-2, lo que provoca un

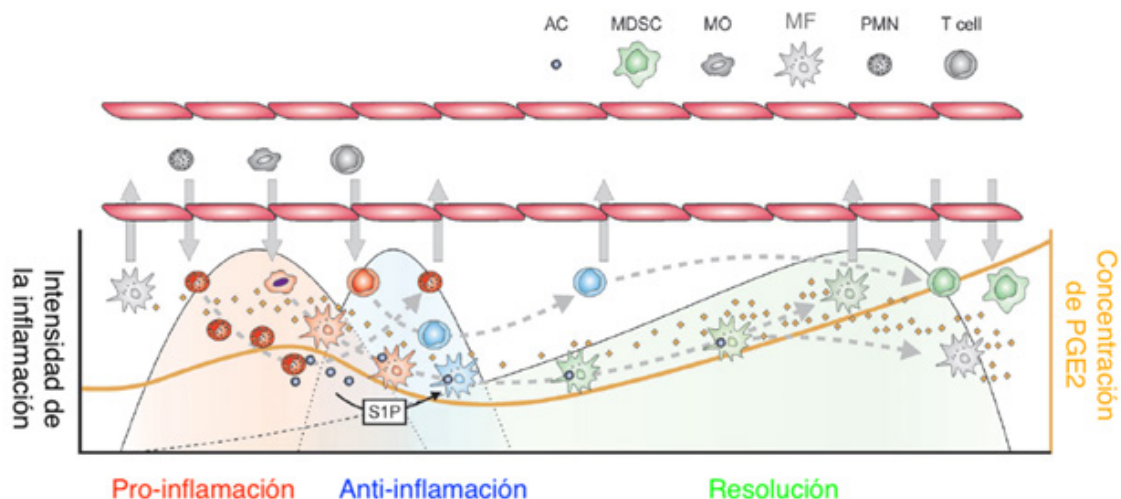


Figura 2. Durante la inflamación, los niveles de PGE_2 aumentan de forma transitoria en la fase inflamatoria aguda. Tras un descenso durante la fase antiinflamatoria y la fase de resolución temprana, la PGE_2 tiende a aumentar de nuevo durante el progreso de la resolución, alcanzando los niveles más altos en la fase de posresolución. AC: células apoptóticas; MF: macrófagos; MDSC: células supresoras derivadas de mieloides; MO: monocitos; PMN: neutrófilos; células T; \rightarrow : infiltración/migración. Extraído y adaptado de (6)

aumento de la síntesis de PGE_2 . A continuación, la PGE_2 contribuye al reclutamiento de neutrófilos (PMN), que actúan como primera línea de defensa para eliminar el estímulo patógeno. Ya en esta fase temprana del proceso inflamatorio, la PGE_2 inicia la producción de mediadores pro-resolución especializados como lipoxinas, resolvinas, maresinas y protectinas. A los neutrófilos les siguen rápidamente los monocitos (MO), facilitados de nuevo por la PGE_2 , que al infiltrarse en el tejido afectado se diferencian en MF proinflamatoriamente activados y liberan citocinas y quimiocinas, así como más PGE_2 . Además, se inducen mediadores antiinflamatorios (IL-10) que limitan la intensidad de las reacciones inflamatorias. Dentro del nicho inflamatorio, los neutrófilos activados sufren rápidamente la muerte celular apoptótica, lo que provoca un cambio en los MF hacia un fenotipo de resolución. Las células apoptóticas liberan además esfingosina-1-fosfato (S1P), que aumenta de nuevo la producción de PGE_2 (6).

En el contexto de la neuroinflamación y el dolor persistente, la activación de los receptores EP2 y EP4 en la microglía espinal mediante PGE_2 redujo la secreción de citocinas proinflamatorias en un modelo preclínico de neuroinflamación. Los niveles de expresión de estos receptores aumentan durante la neuroinflamación, por lo que su activación por la PGE_2 desencadena un bucle de retroalimentación negativa para reducir la inflamación y promover la resolución (7). El bloqueo de la síntesis

de PGE_2 , por ejemplo, con AINE, suprimiría esta vía, prolongaría la neuroinflamación y aumentaría el riesgo de dolor crónico.

CONCLUSIÓN

En el contexto del dolor, las observaciones mencionadas implican que la interferencia de los AINE en la síntesis de prostanoïdes en el dolor agudo temprano, cuando la inflamación acaba de empezar, puede prolongar el dolor y aumentar el riesgo de desarrollar dolor crónico. Como consecuencia clínica, podría ser útil tratar el dolor temprano con fármacos que no influyan en la migración de neutrófilos.

Esto puede conseguirse sustituyendo los AINE y otros antiinflamatorios por analgésicos puros que no afecten a los procesos inflamatorios. Por lo tanto, para el tratamiento del dolor agudo precoz, los autores sugieren considerar la posibilidad de sustituir los AINE por paracetamol para dolor leve, por metamizol para el dolor moderado y por un opiáceo para el dolor intenso, así como por bloqueantes de los canales de sodio para la anestesia local (Figura 3).

En fases posteriores de la inflamación aguda, los AINE pueden utilizarse para reducir la hiperalgesia inflamatoria, pero deben reducirse lentamente para permitir la resolución adecuada de la inflamación y el dolor inflamatorio.

COMENTARIO

Parece complicado, en diversos contextos clínicos, determinar con precisión el inicio de la inflamación antes de cambiar los analgésicos según el programa de tratamiento sugerido por los autores. Ellos mismo reconocen esta dificultad al plantear que se necesitarían concentraciones umbral precisas de prostanoïdes y proporciones de neutrófilos y macrófagos para poder tomar decisiones terapéuticas. Es de esperar que para la mayoría de los pacientes ambulatorios es difícil obtener muestras de tejido inflamado o fluido que contenga poblaciones representativas de células inmunitarias y mediadores, necesarios para un análisis preciso.

Cabe mencionar que las opciones de tratamiento alternativas sugeridas anteriormente también tienen sus propios riesgos y efectos secundarios. Por ejemplo, las dosis altas de paracetamol se pueden asociar a toxicidad hepática (8), el metamizol puede causar granulocitosis (9). Además, el uso de opiáceos puede provocar, paradójicamente, hiperalgesia inducida por opiáceos (10), depresión respiratoria, o dependencia. Estos efectos exigen una evaluación racional del uso de analgésicos en el contexto clínico individual, particularmente en el caso de los pacientes ambulatorios.

Los autores de este artículo reconocen las limitaciones y los retos asociados a la determinación del momento óptimo para las intervenciones terapéuticas y subrayan la importancia de investigación adicional para mejorar las estrategias de tratamiento del dolor. Las sugerencias para futuros estudios, como los ensayos sobre el tratamiento del dolor postoperatorio y el análisis multiómico, buscan abordar la complejidad del dolor y su resolución, así como su aplicación en la práctica clínica.

En general, el artículo ofrece ideas valiosas para reconsiderar el uso generalizado de los AINE, proponiendo la adopción de un enfoque más personalizado del tratamiento del dolor.

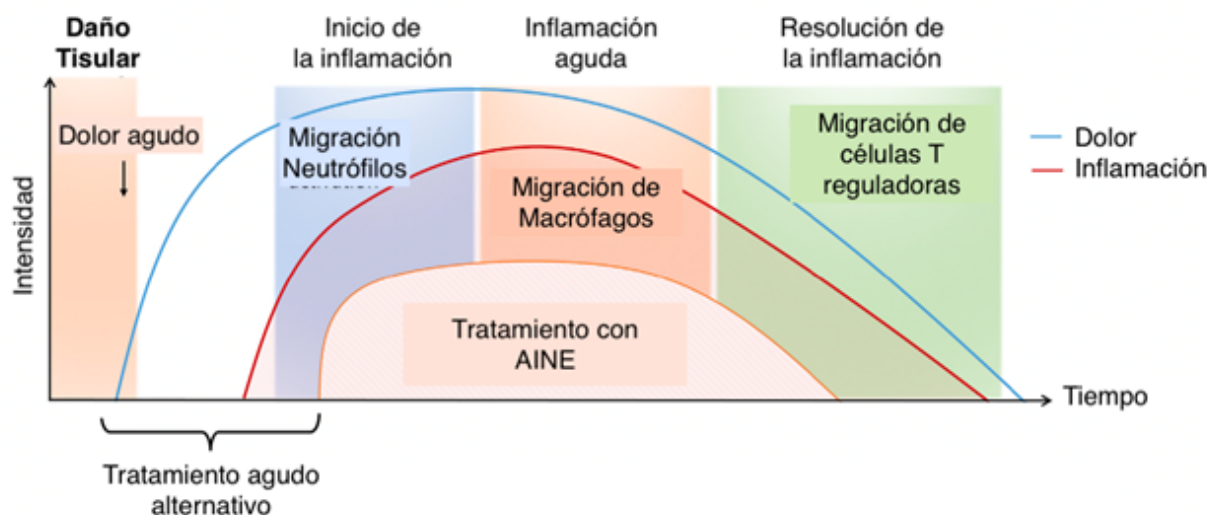


Figura 3. Esquema terapéutico sugerido para la sustitución de AINE en el dolor agudo precoz. Los AINE podrían sustituirse por paracetamol para el dolor leve, por dipirona (metamizol) para el dolor moderado y por un opiáceo para el dolor intenso, así como por bloqueantes de los canales de sodio para la anestesia local que permita la migración y activación de los neutrófilos. El uso de AINE debe limitarse a la fase inflamatoria aguda y disminuirse lentamente en la fase de resolución. Abreviaturas: AINE, antiinflamatorio no esteroideo. Extraído y adaptado de (1).

REFERENCIAS

1. Sisignano M, Geisslinger G. Rethinking the use of NSAIDs in early acute pain. *Trends Pharmacol Sci.* 2023 Apr;44(4):193-195. doi: 10.1016/j.tips.2023.01.001. Epub 2023 Jan 26. PMID: 36707386.
2. Cohen, S.P. *et al.* (2021) Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet* 397, 2082–2097
3. Rush, A.M. and Waxman, S.G. (2004) PGE2 increases the tetrodotoxin-resistant Nav1.9 sodium current in mouse DRG neurons via G-proteins. *Brain Res.* 1023, 264–271
4. Loynes, C.A. *et al.* (2018) PGE(2) production at sites of tissue injury promotes an anti-inflammatory neutrophil phenotype and determines the outcome of inflammation resolution in vivo. *Sci. Adv.* 4, eaar8320
5. PharmGKB summary: ibuprofen pathways. Pharmacogenetics and genomics. 2015. Mazaleuskaya Liudmila L, Theken Katherine N, Gong Li, Thorn Caroline F, FitzGerald Garret A, Altman Russ B and Klein Teri E. PMID: PMID: DOI:10.1097/FPC.000000000000113
6. Schmid, T. and Brune, B. (2021) Prostanoids and resolution of inflammation - beyond the lipid-mediator class switch. *Front. Immunol.* 12, 714042
7. Brenneis, C. *et al.* (2011) Anti-inflammatory role of microsomal prostaglandin E synthase-1 in a model of neuroinflammation. *J. Biol. Chem.* 286, 2331–2342
8. Yan, M. *et al.* (2018) Mechanisms of acetaminophen induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox Biol.* 17, 274–283
9. Hoffmann, F. *et al.* (2020) Agranulocytosis attributed to metamizole: an analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 126, 116–125
10. Colvin, L.A. *et al.* (2019) Perioperative opioid analgesia when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet* 393, 1558–1568
11. Parisien, M. *et al.* (2022) Acute inflammatory response via neutrophil activation protects against the development of chronic pain. *Sci. Transl. Med.* 14, eabj9954

Immune-based pharmacotherapy for Alzheimer's disease: A β -targeting monoclonal antibodies.

Wilson C. Santos.^{1,2}

¹ Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos Para a Saúde, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil.

² Instituto Teófilo Hernando, Universidad Autónoma de Madrid, España.

En la actualidad no se dispone de ningún fármaco protector o regenerador neuronal para la enfermedad de Alzheimer (EA), reconocida como un grave peligro para la salud que afecta sobre todo a personas mayores de 60 años. La investigación reciente sobre la EA se ha centrado en explorar algunos rasgos distintivos de la enfermedad, como la neuroinflamación y la hiperexcitabilidad central.

RESUMEN

En el presente artículo se analizan los efectos terapéuticos y los resultados de los ensayos clínicos de los anticuerpos monoclonales aducanumab, lecanemab y donanemab en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), así como el impacto en la patología y los perfiles clínicos de la EA.

Palabras clave: microglía, anticuerpos monoclonales, enfermedad de Alzheimer

ABSTRACT

The therapeutic effects and clinical trial results of monoclonal antibodies aducanumab, lecanemab and donanemab in patients with Alzheimer disease (AD) and the impact on AD pathology and clinical profiles are discussed on the present article.

Key words: microglia, monoclonal antibodies, Alzheimer disease

1. INTRODUCTION

The idea of the involvement of the brain's immune system in neurodegenerative disease, namely Alzheimer's disease (AD), is now already well established. The studies from Heneka *et al.* (2013) have cast light on the role of microglial cell proteins and how they recruit other cells to help clean up the brain from some inflammatory insults. Authors have described that microglial proteins are able to connect to the inflammasome, a complex sensor of danger signals. In AD, amyloid- β peptide (A β) activation of the NLRP3 inflammasome protein in microglia is fundamental for interleukin-1 β maturation and subsequent inflammatory events. In their experiments Heneka *et al.* used *Nlrp3(-/-)* or *Casp1(-/-)* knock out mice because a prior association to some symptoms and signals for AD carried by them was reported and it has been demonstrated that they are protected from loss of spatial memory and other consequences associated with AD. The results showed reduced brain caspase-1 and interleukin-1 β activation in addition to enhanced A β clearance which allowed the authors to conclude that the NLRP3/caspase-1 axis has a

Contacto:

Wilson C. Santos

e-mail:

wsantos@id.uff.br

Orcid:

[HTTPS://ORCID.](https://orcid.org/0000-0001-9971-094X)

[ORG/0000-0001-](https://orcid.org/0000-0001-9971-094X)

[9971-094X](https://orcid.org/0000-0001-9971-094X)

pivotal role in the pathogenesis of AD, and to suggest that NLRP3 inflammasome inhibition in microglia might be a pharmacological target for the treatment of AD. Furthermore, the research led by Johnsson *et al.* (2013) in Icelandic people has identified a mutation in the gene encoding triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (*TREM2*), which has previously been associated with an autosomal recessive form of early-onset dementia. Their experimental protocols were based on a genome analysis with variants that were likely to affect protein function. From their results they found a significant correlation between the uncovered mutations and the risk of developing AD in Icelanders. Still, the investigation by Guerreiro *et al.* (2013) employed genome sequence techniques to analyse the genetic variability in *TREM2* in patients with AD and in controls. They found significantly more variants in exon 2 of *TREM2* in patients with AD than in controls. Therefore, there no longer seem to be doubts that dysfunctions in microglia are closely involved in the pathogenesis of AD. Actually, according to Venegas *et al.* (2017), in mice, activated microglia are able to throw away inflammasome vestiges that in their turn can start new A β clusters, spreading the disease over the brain, as they have pointed out: "Toxic amyloid- β promotes inflammation, which promotes more toxic amyloid- β ".

However, although a close correlation between inflammasome activation by microglia and brain disease is established (Salters and Stevens 2017) and perhaps new strategies for therapeutic approaches in pathologies like AD have emerged from that, some scientists have seen some practical problems in the run for an efficient drug to treat AD. In basic research, inadequate animal models might spoil a project; in clinical trials, recruiting early patients is also difficult (Abbott, 2018). Besides that, a lack of racial diversity in AD trials is also another critical issue that may give rise to plenty of doubts and possible failures in trial results (Reardon, 2023).

Nevertheless, even though the lack of a viable animal experimental model is still a barrier, the findings in the last few years can not impair a kind of optimism for the putative employment of immune-based pharmacotherapy for AD. In fact, some A β -targeting monoclonal antibodies have already been approved by the Food and Drug Administration (FDA), which bind different stages in the A β aggregation cascade. Thus, considering that A β aggregation triggers a cascade of pathophysiologic events, such as synaptic and network dysfunction, neuroinflammation, and the aggregation and spread of P-tau tangles, which culminate in cognitive decline and dementia, monoclonal antibodies by binding to A β aggregates may remove them from the brain. Therefore, the drugs can reduce the progress of the disease, namely the devastating cognitive impairment.

2. ADUCANUMAB

Aducanumab is a recombinant human monoclonal antibody that selectively targets A β peptide aggregates, being the first FDA-approved drug (2021) to directly

modify a core molecular feature of AD pathophysiology. Clinical trials have demonstrated that treatment with aducanumab reduces brain A β plaques, an action accompanied by a dose-dependent slowing of clinical decline. The company Biogen has funded two randomized, double-blind, placebo-controlled, global, phase 3 studies of aducanumab (EMERGE and ENGAGE) to assess its efficacy and safety in patients with early AD (mild cognitive impairment [MCI] due to AD and mild AD dementia) (Haeblerlein *et al.*, 2022). Participants included 1638 (EMERGE) and 1647 (ENGAGE) patients (aged 50–85 years, confirmed amyloid pathology) who met clinical criteria for MCI due to AD or mild AD dementia, of which 1812 (55.2%) completed the study. Participants were randomly assigned 1:1:1 to receive low-dose aducanumab (3 or 6 mg/kg target dose), high-dose aducanumab (10 mg/kg target dose), or placebo via IV infusion once every 4 weeks over 76 weeks. The primary outcome measure was a change from baseline to week 78 in the Clinical Dementia Rating Sum of Boxes (CDR-SB). The authors have reported the following results:

"EMERGE and ENGAGE were halted based on futility analysis of data pooled from the first approximately 50% of enrolled patients; subsequent efficacy analyses included data from a larger data set collected up to futility declaration and followed prespecified statistical analyses. The primary endpoint was met in EMERGE (difference of -0.39 for high-dose aducanumab vs placebo [95% CI, -0.69 to -0.09; P=.012; 22% decrease]) but not in ENGAGE (difference of 0.03, [95% CI, -0.26 to 0.33; P=.833; 2% increase]). Results of biomarker substudies confirmed target engagement and dose-dependent reduction in markers of Alzheimer's disease pathophysiology. The most common adverse event was amyloid-related imaging abnormalities-edema."

The authors concluded that the EMERGE high-dose aducanumab group met all primary and secondary endpoints. EMERGE was regarded as the first phase 3 trial to demonstrate an association between the reduction of biomarkers of AD pathology and a statistically significant slowing of clinical decline.

In fact, the EMERGE and ENGAGE aducanumab trials have found some controversial results that were reported by many researchers who complained about the analysis of the results and conclusion as well the accelerated approval by the FDA (Rabinovici, 2021). Even the authors have pointed out some limitations of the studies such as, for instance, a lack of diversity, including racial/ethnic diversity in the populations studied, as well as patients with co-morbid conditions, and those on some concomitant medications. For example, the main dose-limiting adverse effect associated with aducanumab is amyloid-related imaging abnormalities (ARIA), including imaging abnormalities due to vasogenic edema (ARIA-E) and intracranial haemorrhage (ARIA-H). In clinical trials, ARIA occurred in 41% of patients receiving the target dose of 10 mg/kg compared to 10% of those receiving

placebo (Haeberlein *et al.*, 2020; Kandelshein and Bloemer, 2022). This complication raises worries about real-world safety.

3. LECANEMAB

The second A β -targeting monoclonal antibody approved by the FDA was lecanemab, a humanized immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody, that preferentially targets soluble aggregated A β (Swanson *et al.*, 2021). An 18-month, multicentre, double-blind, phase 3 trial (Clarity AD; supported by Eisai (regulatory sponsor), with partial funding by Biogen) involving persons 50 to 90 years of age with early AD (MCI or mild dementia due to AD) with evidence of amyloid on positron emission tomography (PET) or by cerebrospinal fluid testing based on A β PET lowering in a phase 2 study, was conducted to determine the safety and efficacy of lecanemab in participants (van Dyck *et al.* 2023).

The study's experimental design included random assignment of participants in a 1:1 ratio to receive intravenous lecanemab (10 mg per kilogram of body weight every 2 weeks) or placebo. The primary end point was the change from baseline to 18 months in the score on the CDR-SB (range, 0 to 18, with higher scores indicating greater impairment). Key secondary end points were the change in amyloid burden on PET, the score on the 14-item cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog14; range, 0 to 90; higher scores indicate greater impairment), the Alzheimer's Disease Composite Score (ADCOMS; range, 0 to 1.97; higher scores indicate greater impairment), and the score on the Alzheimer's Disease Cooperative Study–Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment (ADCS-MCI-ADL; range, 0 to 53; lower scores indicate greater impairment). Biomarker assessments included CSF biomarkers (A β 1–40, A β 1–42, total tau, phosphorylated tau 181 [p-tau181], neurogranin, and neurofilament light chain [NfL]) and plasma biomarkers (A β 42/40 ratio, p-tau181, glial fibrillary acidic protein [GFAP], and NfL). The authors have reported the following results:

“A total of 1795 participants were enrolled, with 898 assigned to receive lecanemab and 897 to receive placebo. The mean CDR-SB score at baseline was approximately 3.2 in both groups. The adjusted least-squares mean change from baseline at 18 months was 1.21 with lecanemab and 1.66 with placebo (difference, –0.45; 95% confidence interval [CI], –0.67 to –0.23; P<0.001). In a substudy involving 698 participants, there were greater reductions in brain amyloid burden with lecanemab than with placebo (difference, –59.1 centiloids; 95% CI, –62.6 to –55.6). Other mean differences between the two groups in the change from baseline favoring lecanemab were as follows: for the ADAS-cog14 score, –1.44 (95% CI, –2.27 to –0.61; P<0.001); for the ADCOMS, –0.050 (95% CI, –0.074 to –0.027; P<0.001); and for the ADCS-MCI-ADL score, 2.0 (95% CI, 1.2 to 2.8; P<0.001). Lecanemab resulted

in infusion-related reactions in 26.4% of the participants and amyloid-related imaging abnormalities with edema or effusions in 12.6%. “

Although the authors considered that in almost all studied parameters lecanemab was able to cause a reduction or inhibition of AD markers, concerns about ARIA cannot be neglected. The authors reported that in the lecanemab group, the incidence of ARIA-E was 12.6%, and the incidence of ARIA-H was 17.3%. These values are numerically lower than those in similar clinical trials although differences in trial design do not allow direct comparisons. The authors understood that the occurrence of ARIA may have caused participants and investigators to be aware of the trial-group assignments; therefore, they tried to minimize this putative bias by making clinical raters unaware of the safety assessments and the trial-group assignments. They performed sensitivity analyses to examine the effect of ARIA on clinical outcomes and reported that ARIA had no effect on the results. Other limitations of the study included having results for only 18 months of treatment; the trial was conducted during the COVID-19 pandemic and encountered obstacles including missed doses, delayed assessments, and intercurrent illnesses. The authors performed a sensitivity analysis that showed that the missed doses were consistent with the primary end-point analysis. In conclusion, the results allowed them to infer that in persons with early AD, lecanemab reduced brain amyloid levels that was associated with moderately less decline in clinical measures of cognition and function than placebo at 18 months but was associated with adverse events. However, they also pointed out that longer trials are necessary to determine the efficacy and safety of lecanemab in early AD. For example, it is unclear what impact the trial results will have on the lives of people with AD or even how long the effects will persist. Furthermore, three people who had been enrolled in the lecanemab phase III study died during the extended phase of the trial. Some researchers have regarded the deaths as being due to complications such as brain bleeding and seizures from lecanemab use (Piller, 2022), although the sponsors have not confirmed it. Scientists believe that the antibody weakened blood vessels in the brain as it attacked the amyloid plaques; also, considering that all patients were taking anticoagulant drugs at the time, they think it might have worsened the bleeding.

4. DONANEMAB

Sims *et al.* (2023) have reported the results of TRAILBLAZER-ALZ 2, a randomized, double-masked, placebo-controlled phase 3 trial of the A β -targeting monoclonal antibody donanemab in patients with early AD, funded by Eli Lilly and Company. Donanemab is an Ig G1 monoclonal antibody directed against the insoluble, modified, N-terminal truncated form of amyloid- β (A β) present only in brain amyloid plaques. Donanemab binds to the N-terminal truncated form of β -amyloid and aids plaque removal through microglial-mediated phagocytosis. The results from the trial have

been submitted by the sponsor for full approval of donanemab to treat patients with early AD to the FDA; the sponsor expects a decision by December.

The study design was a multicentre (277 medical research centres/hospitals in 8 countries), randomized, double-blind, placebo-controlled, 18-month phase 3 trial that enrolled 1736 participants with early symptomatic AD (MCI/mild dementia (MD)) with amyloid and low/medium or high tau pathology based on PET imaging from June 2020 to November 2021 (last patient visit for primary outcome in April 2023). Participants were randomized in a 1:1 ratio to receive donanemab (n = 860) or placebo (n = 876) intravenously every 4 weeks for 72 weeks. Participants in the donanemab group were switched to receive placebo in a blinded manner if dose completion criteria were met. The primary outcome was a change in integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS) score from baseline to 76 weeks (range, 0–144; lower scores indicate greater impairment). There were 24 gated outcomes (primary, secondary, and exploratory), including the secondary outcome of change in the CDR-SB score (range, 0–18; higher scores indicate greater impairment). The authors have reported the following results:

“Among 1736 randomized participants (mean age, 73.0 years; 996 [57.4%] women; 1182 [68.1%] with low/medium tau pathology and 552 [31.8%] with high tau pathology), 1320 (76%) completed the trial. Of the 24 gated outcomes, 23 were statistically significant. The least-squares mean (LSM) change in iADRS score at 76 weeks was –6.02 (95%CI, –7.01 to –5.03) in the donanemab group and –9.27 (95%CI, –10.23 to –8.31) in the placebo group (difference, 3.25 [95%CI, 1.88-4.62]; $P < .001$) in the low/medium tau population and –10.2 (95%CI, –11.22 to –9.16) with donanemab and –13.1 (95%CI, –14.10 to –12.13) with placebo (difference, 2.92 [95%CI, 1.51-4.33]; $P < .001$) in the combined population. LSM change in CDR-SB score at 76 weeks was 1.20 (95%CI, 1.00-1.41) with donanemab and 1.88 (95%CI, 1.68-2.08) with placebo (difference, –0.67 [95%CI, –0.95 to –0.40]; $P < .001$) in the low/medium tau population and 1.72 (95%CI, 1.53-1.91) with donanemab and 2.42 (95%CI, 2.24-2.60) with placebo (difference, –0.7 [95%CI, –0.95 to –0.45]; $P < .001$) in the combined population. Amyloid-related imaging abnormalities of edema or effusion occurred in 205 participants (24.0%; 52 symptomatic) in the donanemab group and 18 (2.1%; 0 symptomatic during study) in the placebo group and infusion-related reactions occurred in 74 participants (8.7%) with donanemab and 4 (0.5%) with placebo. Three deaths in the donanemab group and 1 in the placebo group were considered treatment related.”

Based on the above results, the authors concluded that donanemab significantly slowed clinical progression at 76 weeks in those participants with early symptomatic AD and amyloid and tau pathology with low/medium tau and in the combined low/medium and high tau pathology population. Donanemab treatment was associated with a lower risk of progressing from MCI (fully independent

in daily activities) to MD (requiring assistance with some daily activities), or from mild to moderate dementia (requiring some assistance with basic self-care). In the low/medium tau group, donanemab slowed decline, demonstrated via scores on the iADRS and CDR-SB by 4.36 and 7.53 months, respectively, over approximately 18 months in the trial. Notably, the incidence of death was 1.9% in the donanemab group and 1.1% in the placebo group, while the incidence of serious adverse events was 17.4% in the donanemab group and 15.8% in the placebo group. In the donanemab group, three participants with serious ARIA subsequently died. Treatment-emergent adverse events were reported by 759 of 853 participants (89.0%) receiving donanemab and 718 of 874 participants (82.2%) receiving placebo. Treatment discontinuation due to adverse events was reported in 112 participants receiving donanemab and 38 participants receiving placebo. The most common adverse events that led to treatment discontinuation were infusion-related reactions, either ARIA with oedema/effusion or microhaemorrhages and hemosiderin deposits, and hypersensitivity. As a major limitation of the trial, Rabinovic and La Joie (2023) pointed out the lack of racial and ethnic diversity, since only 2 American Indian/Alaska Native individuals, 11 Asian participants, 24 Black or African American individuals, and 71 Hispanic participants were included of 1251 US participants. Therefore, ethical concerns and the generalizability of results to populations at high risk for AD and dementia still continue to be issues that might spoil AD clinical trials.

5. CONCLUSION

In view of the above considerations, it seems that the use of monoclonal antibodies for AD treatment may be a new era for the pharmacological approach in the disease. Or at least it might indicate a new open door in the search to better understand the pathophysiology mechanisms involved in the illness. However, one should consider that the three drugs cited in this article are only approved, or at least submitted for approval, by the FDA; other health offices such as the European Medicines Agency (EMA) have not approved any of them yet (Morgan, 2023).

Outstandingly, a recent article by Molchan and Fugh-Berman (2023) has added some other arguments to the discussion on the new AD drug discovery projects. Although they recognize that one cannot compare different trials for different studied drugs for the same disease, they have discussed on the basis of the new monoclonal antibodies for AD and acetylcholinesterase inhibitors, namely donepezil, the first class of drugs approved for treating AD. The similarities in outcome measures between donepezil and β -amyloid protein antibodies for AD have been previously noted and a statistically significant change on a test or scale does not mean that the change is clinically significant. For instance, the authors have pointed out that on the CDR-SB scale, a minimal clinically meaningful difference is generally thought to be between 1.0 and 2.5 points annually. In a federally funded study in which participants

were tested annually, the mean change in CDR-SB score considered to be clinically meaningful for those with early AD was 1.63 points per year (Andrews *et al.*, 2019). This difference is greater than the change found in any of the lecanemab or donepezil studies to date. Thus, the authors affirm that neither the lecanemab trial nor the donepezil trials found clinically significant beneficial effects of AD drugs. Besides, they also considered that concerns about the adverse effects in the trial should not be taken for granted since they might be as serious as a risk of death. Finally, they also pointed out concerns on the cost of treating AD with monoclonal antibodies. When administered at the recommended dose of 10mg/kg once every 2 weeks, the annual cost of lecanemab is about US\$26,500 a year. Therefore, the question that arose from the ideas from Molchan and Fugh-Berman (2023) was whether newer AD drugs are significantly better than the older ones. Well, may time be a strong ally to help answering such a putative question.

REFERENCES

1. Heneka, M.T. *et al.* NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature* 31, 493(7434): 674–678, 2013. doi:10.1038/nature11729
2. Salters and Stevens. Microglia emerge as central players in brain disease. *Nature Medicine* 23 (9): 1018-1027, 2017. DOI: 10.1038/nm.4397
3. Abbott, A. The Brain Inflamed. *Nature* 556: 426-428, 2018.
4. Reardon, S. Alzheimer's drug trials plagued by lack of racial diversity. *Nature* 620: 256-257, 2023.
5. Jonsson, T. *et al.* Variant of TREM2 Associated with the Risk of Alzheimer's Disease. *N. Engl. J. Med.* 368, 107–116 (2013). DOI: 10.1056/NEJMoa1211103
6. Venegas *et al.* Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid- β in Alzheimer's disease. *Nature* 552 (7685):355-361 (2017). DOI: 10.1038/nature25158
7. Haeberlein *et al.* Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's
8. Disease. *J. Prev. Alz. Dis.* 2(9):197-210 (2022). <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2022.30>
9. Rabinovici, G.D. Controversy and Progress in Alzheimer's Disease — FDA Approval of Aducanumab. *N Engl J Med* 385:771-774 (2021). DOI: 10.1056/NEJMp2111320
10. Kandelshein and Bloemer, 2022. Side effects of drugs used in the treatment of Alzheimer's disease. In: *Side Effects of Drugs Annual* 44: 69-75 (2022). <https://doi.org/10.1016/bs.seda.2022.07.003>
11. Haeberlein SB, von Hehn C, Tian Y, *et al.* EMERGE and ENGAGE topline results: two phase 3 studies to evaluate aducanumab in patients with early Alzheimer's disease. Presented at *Advances in Alzheimer's and Parkinson's Therapies: an AAT-AD/PD focus meeting*, Vienna, April 2–5 2020 (<https://investors.biogen.com/static-files/f91e95d9-2fce-46ce-9115-0628cfe96e83>. opens in new tab).
12. Swanson *et al.* A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimer's Research & Therapy* 13:80. (2021). <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00813-8>
13. van Dyck *et al.* Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 388: 9-21(2023). DOI: 10.1056/NEJMoa2212948
14. Piller, C. Scientists tie third clinical trial death to experimental Alzheimer's drug. In: <https://www.science.org/content/article/scientists-tie-third-clinical-trial-death-experimental-alzheimer-s-drug>, accessed in 09/01/2023. doi: 10.1126/science.adg4121
15. Sims JR, *et al.* Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*. Published online July 17, 2023. doi:10.1001/jama.2023.13239
16. 2023.13239
17. Rabinovici and La Joie. Amyloid-Targeting Monoclonal Antibodies for Alzheimer Disease. *JAMA*: 330 (6), 507-509 (2023).
18. Morgan G. Treating Alzheimer's: regulatory hurdles in an anti-amyloid revolution. In: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/185404/treating-alzheimers-regulatory-hurdles-in-an-anti-amyloid-revolution/> accessed in 09/03/2023
19. Molchan, S. and Fugh-Berman, A. Are New Alzheimer Drugs Better Than Older Drugs? *JAMA Internal Medicine* Published online July 31, 2023. doi:10.1001/jamainternmed.2023.3061
20. Andrews JS, Desai U, Kirson NY, Zichlin ML, Ball DE, Matthews BR. Disease severity and minimal clinically important differences in clinical outcome assessments for Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimers Dement (NY)* 5:354-363, 2019. doi:10.1016/j.trci.2019.06.005

Pegcetacoplan: el primer tratamiento para la DMAE seca aprobado por la FDA.

Lorena Vidal Gil

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

Pegcetacoplan, el primer tratamiento para la atrofia geográfica (GA), secundaria a la forma avanzada de degeneración macular (DMAE) seca relacionada con la edad, fue aprobado el pasado 17 de febrero por la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (Food and Drug Administration, FDA) en forma de inyecciones intravítreas de 150 mg/mL bajo el nombre de SYFOVRE® (1-3). Actualmente el fármaco pegcetacoplan está siendo evaluado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (4,5).ia muchos de los síntomas.

La DMAE es una enfermedad ocular, que recibe su nombre debido a que inicialmente afecta a la macula, la parte central de la retina (6). Esta enfermedad cursa con degeneración del coriocapilaris, el epitelio pigmentario de la retina y los fotorreceptores, llevando finalmente a la ceguera en las fases más avanzadas (7,8). En la DMAE podemos diferenciar dos formas de la enfermedad, DMAE seca (también conocida como atrófica o no exudativa) y húmeda (también llamada neovascular avanzada o exudativa) (6,9). La DMAE seca se caracteriza por una pérdida de agudeza visual central, el campo visual y los fotorreceptores, con formación de drusas o depósitos pigmentarios y, en los estadios más avanzados, GA. La DMAE húmeda se diagnostica cuando existe neovascularización coroidea, es decir, cuando los vasos sanguíneos han invadido la retina (6). Además, la DMAE seca puede progresar y convertirse en DMAE húmeda (9). Hasta el momento, no existía tratamiento para la DMAE seca (6), mientras que la DMAE húmeda, es tratada con agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial*

growth factor, VEGF) (7,10), sin embargo, los pacientes suelen presentar GA tras 5 años de tratamiento (7). Actualmente entre un 7-8% de los casos de ceguera en países desarrollados se deben a esta enfermedad, afectando sobre todo a personas de más de 60 años y, se prevé que esta cifra siga aumentando alcanzando 300 millones de pacientes en 2050 (6).

Esta patología ocular presenta una etiología compleja ya que se encuentran implicados diferentes procesos celulares, metabólicos y moleculares, que se encuentran a su vez influenciados por multitud de variables como, por ejemplo, factores ambientales y genéticos. El sistema del complemento presenta un papel clave en la inmunidad adaptativa ya que una desregulación en este sistema parece ser uno de los mayores contribuyentes al desarrollo de la enfermedad, ya que influye en la vigilancia inmune, inflamación y homeostasis celular (6).

El fármaco pegcetacoplan, es un inhibidor del complemento C3 6, 4, cuya hiperactivación se encuentra involucrada

en la muerte celular retiniana durante la DMAE (4). Este fármaco consiste en una molécula simétrica formada por dos pentadecapéptidos idénticos unidos a los extremos de un polietilenglicol lineal de 40 kDa (PEG) de manera covalente. Este PEG mejora la solubilidad y el tiempo de residencia del fármaco en el organismo (1). Esta molécula, a dosis más elevadas y con diferente vía de administración, ya se encontraba aprobada para el tratamiento hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) (1,3). En los estudios realizados en monos, las inyecciones intravítreas del fármaco fueron bien toleradas resultado en una baja exposición sistémica y no se observaron efectos oculares adversos (1).

El ensayo clínico en fase II NCT02503332 (POT-CP121614), prospectivo, multicéntrico y doble ciego (11), fue realizado para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de las inyecciones intravítreas de pegcetacoplan. Este estudio comprendía 4 grupos de pacientes, distribuidos de manera aleatorizada 2:2:1:1, tratados con inyecciones intravítreas de 100 μ l con las siguientes dosis y tiempos de inyección: 15 mg cada mes (n=86), 15 mg cada dos meses (n=79), vehículo cada mes (n=11) y cada dos meses (n=40) (7,11). Los pacientes fueron evaluados a los 7 días de la primera inyección, así como durante 12 meses de tratamiento. Por último, se realizó una evaluación tras 3 y 6 meses después de la última inyección (3,11). Los criterios de inclusión en este estudio fueron hombres y mujeres no gestantes de 50 años o más con agudeza visual corregida de 20/230, diagnóstico de GA con un tamaño de entre 2,5-17,7 mm², presencia de autofluorescencia y, al menos, una lesión focal de 1,25 mm² (7,11). En el ojo contralateral se permitió la presencia de GA y/o DMAE húmeda. Aquellos pacientes que presentaban GA no relacionada con DMAE, DMAE exudativa y enfermedad de retina diferente a la DMAE en el ojo a tratar fueron excluidos del estudio. Estos criterios fueron confirmados por un centro independiente. En los pacientes que recibieron el fármaco mensualmente o cada dos meses se observó una reducción de la atrofia geográfica, siendo esta reducción del 45% y del 33% respectivamente tras 6 meses de tratamiento (7).

Durante este ensayo se produjeron 4 efectos adversos graves relacionados con una inyección mensual del fármaco: desprendimiento de retina, endoftalmítis y aumento de la presión ocular. La administración bimensual produjo 2 reacciones adversas graves: endoftalmítis y aumento de presión ocular. No se observaron efectos adversos graves en los pacientes tratados con vehículo (11). Entre los efectos adversos más comunes de carácter leve o moderado se

encontraron dolor ocular, hemorragia conjuntiva y retiniana, desprendimiento de vitreo, ojo seco, disminución de la agudeza visual y aumento leve la presión intraocular. Sin embargo, también se produjo el desarrollo de DMAE húmeda (7,11). El estudio concluyó que la seguridad de la administración del fármaco de manera intravítrea es similar a la que presentan otros fármacos inyectables, a excepción del desarrollo de endoftalmítis (7) y, dado que mejora la GA, el estudio concluyó que existe un riesgo/beneficio favorable (11).

Los estudios de fase II OAKS (NCT03525613) y DERBY (NCT03525600), multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y que incluían controles inyectados con vehículos (1,13,14) tuvieron una duración de 24 meses. OAKS incluyó 621 pacientes mientras que DERBY incluyó 637 participantes, ambos de manera aleatorizada 2:2:1:1. Los criterios de inclusión fueron los mismos que en el ensayo clínico fase II (13,14). El estudio OAKS demostró que, en pacientes que presentaban una GA de una área de aproximadamente 8 mm², en aquellos tratados con syfovre® durante un mes la GA se reducía en un 22%, mientras que en los individuos tratados cada dos meses esta reducción era del 18% comparando con el correspondiente grupo control. En pacientes tratados el área atrofiada había crecido entre 3.3 y 3.3 mm² tras 24 meses de tratamiento mientras que en aquellos tratados con vehículo el crecimiento fue de 4 mm². Resultados similares se observaron en el estudio DERBY, que reportó un crecimiento de entre 3.2 y 3.3 mm² en pacientes tratados frente a un crecimiento de GA de 4 mm² en el grupo control. Durante estos estudios un 12% de los pacientes administrados mensualmente con el fármaco, así como el 7% de los pacientes tratados durante meses alternativos desarrollaron DMAE exudativa. Sin embargo, esto también sucedió en el grupo control, donde el 3% de los pacientes desarrollaron la enfermedad. Los efectos secundarios adversos más comunes fueron los mismos indicados durante el ensayo clínico fase II.

Así, la solución oftálmica pegtocoplan ha sido comercializada bajo el nombre de SYFOVRE® por la empresa Apellis Pharmaceuticals como el primer fármaco para la GA mediante inyecciones intravítreas de 150 mg/mL cada 25-6 días (1,2). El fármaco se presenta en forma de monodosis de una única aplicación 1 en un vial de 0,1 ml. Actualmente, se encuentra abierto un ensayo clínico GALE (NCT04770545) que tiene como objetivo evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento a largo plazo en pacientes que participaron en los estudios OAKS y DERBY (n=1200) y se espera que esté completo en septiembre de 2025 (4).

BIBLIOGRAFÍA

1. FDA. Center for drug evaluation and research application number: 217171Orig1s000. Summary review.
2. Apellis Pharmaceuticals. <https://investors.apellis.com/news-releases/news-release-details/apellis-provides-update-review-rare-safety-events-syfovrevr>. Recuperado en septiembre 2023.
3. European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=pegcetacoplan+intravitreal. Recuperado en septiembre 2023.
4. Drugbank. Syfovre (pegcetacoplan) FDA Approval History. <https://www.drugs.com/history/syfovre.html>. Recuperado en septiembre 2023.
5. Mácula-Retina Asociación de Enfermos y Familiares <https://www.macula-retina.es/la-fda-aprueba-syfovre-pegcetacoplan-primero-tratamiento-para-la-atrofia-geografica-dmae-seca/> Recuperado en septiembre 2023
6. Vyawahare H, Shinde P. Age-Related Macular Degeneration: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Cureus*. 2022 Sep 26;14(9):e29583.
7. Liao DS, Grossi FV, El Mehdi D, Gerber MR, Brown DM, Heier JS, Wykoff CC, Singerman LJ, Abraham P, Grassmann F, Nuernberg P, Weber BHF, Deschatelets P, Kim RY, Chung CY, Ribeiro RM, Hamdani M, Rosenfeld PJ, Boyer DS, Slakter JS, Francois CG. Complement C3 Inhibitor Pegcetacoplan for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Phase 2 Trial. *Ophthalmology*. 2020 Feb;127(2):186-195.
8. Riedl S, Vogl WD, Mai J, Reiter GS, Lachinov D, Grechenig C, McKeown A, Scheibler L, Bogunović H, Schmidt-Erfurth U. The Effect of Pegcetacoplan Treatment on Photoreceptor Maintenance in Geographic Atrophy Monitored by Artificial Intelligence-Based OCT Analysis. *Ophthalmol Retina*. 2022; 6(11):1009-1018.
9. National Eye Institute <https://www.nei.nih.gov/espanol/aprenda-sobre-la-salud-ocular/enfermedades-y-afecciones-de-los-ojos/degeneracion-macular-relacionada-con-la-edad>. Recuperado en septiembre 2023.
10. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Feb;2(2):e106-16.
11. National Library of Medicine (U.S.) Study of Pegcetacoplan (APL-2) Therapy in Patients With Geographic Atrophy (FILLY) <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02503332?term=NCT02503332>
12. Goldberg R, Heier JS, Wykoff CC, Staurengi G, Singh RP, Steinle N, Boyer DS, Mones J, Holz FG, Bliss C, Grossi F, Metlapally R, Ribeiro R; Efficacy of intravitreal pegcetacoplan in patients with geographic atrophy (GA): 12-month results from the phase 3 OAKS and DERBY studies.. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2022; 63(7):1500. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2779604>
13. National Library of Medicine (U.S.). Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravitreal APL-2 Therapy With Sham Injections in Patients With Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525600>
14. National Library of Medicine (U.S.) A Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravitreal APL-2 Therapy With Sham Injections in Patients With Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525613>
15. National Library of Medicine (U.S.). An Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan (APL-2) in Subjects With Geographic Atrophy Secondary to AMD (GALE). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04770545>

PÍLDORA DE INFORMACIÓN

ENSAYO CLÍNICO FACTORIAL

El ensayo clínico factorial estudia simultáneamente los efectos de dos o más tratamientos, combinándolos de varias maneras. Por ejemplo, en el diseño factorial 2x2 los participantes se asignan aleatoriamente a una de cuatro combinaciones de dos intervenciones, a saber, por ejemplo, A y B: solo A, solo B, A y B, ni A ni B (control). Ello permite la comparación de las intervenciones experimentales con el control así como las interacciones posibles entre ellas. Una de las ventajas de este diseño es el hecho de que se puedan estudiar dos intervenciones sin aumentar el número de participantes.

La FDA aprueba el uso de la sotagliflozina para prevenir la insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes.

Miguel Valverde Urrea

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

La sotagliflozina ha demostrado reducir la hospitalización y la mortalidad por fallo coronario en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2, con insuficiencia cardíaca o con enfermedad renal crónica. Por el momento, el fármaco no se ha aprobado para su comercialización en Europa, ya que fue retirado a petición del titular de la comercialización.

La sotagliflozina es un potente inhibidor selectivo de los cotransportadores 1 y 2 sodio-glucosa (SGLT1 y SGLT2), inhibiendo más eficazmente el SGLT1 que otros fármacos similares presentes en el mercado (1). Ambos cotransportadores se encuentran sobreexpresados en pacientes con diabetes y diferentes patologías cardíacas (2,3). En humanos, el SGLT2 se expresa principalmente en el riñón, mientras que el SGLT1 se encuentra en el riñón, intestino delgado, hígado, corazón y pulmón (4). La inhibición del SGLT2 reduce la absorción de la glucosa en el riñón, evita niveles plasmáticos elevados de glucosa e induce una protección indirecta de la función cardíaca (5). Además, algunos estudios afirman que los inhibidores del SGLT2 también pueden inhibir el intercambiador sodio-hidrógeno (NHE1) (6) y el canal de sodio dependiente de voltaje 1.5 (NaV 1.5) (7), lo que reduce la producción de especies reactivas de oxígeno (8). Por otro lado, la inhibición del SGLT1 en los miocitos evita la acumulación de glucosa en el interior celular e inhibe la expresión de genes proinflamatorios (9), reduciendo también el estrés oxidativo (10). Por tanto, el mecanismo de acción es complejo, actuando tanto directamente inhibiendo

el SGLT1 presente en los miocitos, como indirectamente inhibiendo el SGLT2 en el riñón, así como el NH21 y NaV 1.5.

El ensayo clínico SCORED (11), realizado en 10584 pacientes, analizó el efecto de la sotagliflozina en los eventos cardiovasculares y renales en participantes con diabetes tipo II e insuficiencia renal moderada. Para ello, se dividieron los pacientes en dos grupos: uno al cual se le administró 200 mg al día del fármaco y otro grupo al que se le administró placebo. Durante 16 meses se registraron las muertes, hospitalizaciones y visitas a urgencias debido a eventos cardiovasculares. Los investigadores observaron una reducción significativa del número de eventos en el grupo tratado con sotagliflozina con respecto al grupo control (5,6 vs 7,5 eventos por 100 pacientes al año). Por otro lado, los ingresos hospitalarios debido a eventos cardiovasculares fueron significativamente menores en los pacientes tratados con el fármaco (3,5 vs 5,1 eventos por 100 pacientes al año). También se observó un menor número de muertes relacionadas con eventos cardiovasculares en el grupo tratado con sotagliflozina; sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente

significativas. En cuanto a los efectos secundarios, no se encontraron diferencias en la tasa de abandono entre los dos grupos; no obstante, un mayor número de pacientes tratados con el fármaco desarrollaron efectos secundarios respecto al grupo control, entre los que destacan diarrea (8,5%), disminución del volumen sanguíneo (5,3%), infecciones micóticas genitales, especialmente en el sexo femenino (2,4%) y cetoacidosis diabética (0,6%).

En cuanto a las propiedades farmacocinéticas, se trata de un fármaco con una biodisponibilidad de aproximadamente el 25%, que alcanza una concentración máxima en sangre 1,25-3 horas después de la administración del fármaco. La absorción y la biodisponibilidad se ven notablemente afectadas cuando se administra con alimentos muy calóricos, por lo que su administración se recomienda como máximo una hora antes de la primera comida del día (12). El fármaco es principalmente metabolizado por el citocromo CYP3A4, por lo que se deben tomar precauciones con fármacos que también sean metabolizados por esta enzima. Se ha de tener especial precaución en pacientes que también son tratados con digoxina, inductores de la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa o litio, ya que pueden aumentar o disminuir la concentración plasmática de la sotagliflozina. Por otro lado, se ha de monitorizar a los pacientes que presenten insuficiencia hepática moderada o grave (12).

La aprobación de este inhibidor dual de SGLT1 y SGLT2 abre el camino al uso de nuevos fármacos inhibidores de estos dos cotransportadores para el tratamiento de enfermedades cardíacas, relacionadas con la diabetes o en ausencia de esta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lapuerta P, Zambrowicz B, Strumph P, Sands A. Development of sotagliflozin, a dual sodium-dependent glucose transporter 1/2 inhibitor. *Diabetes Vasc Dis Res*, 2015; 12(2):101–110.
2. Umino H, Hasegawa K, Minakuchi H, Muraoka H, Kawaguchi T, Kanda T, Tokuyama H, Wakino S, Itoh H. High Basolateral Glucose Increases Sodium-Glucose Cotransporter 2 and Reduces Sirtuin-1 in Renal Tubules through Glucose Transporter-2 Detection. *Sci. Rep*, 2018; 8, 6791.
3. Li Z, Agrawal V, Ramratnam M, Sharma RK, D'Auria S, Sincoular A, Jakubiak M, Music ML, Kutschke WJ, Huang XN, Gifford L, Ahmad F. Cardiac sodium-dependent glucose cotransporter 1 is a novel mediator of ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, 2019; 115: 1646–1658.
4. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 2011; 91(2):733–794.
5. Sayour AA, Ruppert M, Oláh A, Benke K, Barta BA, Zsáry E, Merkely B, Radovits, T. Effects of SGLT2 Inhibitors beyond Glycemic Control-Focus on Myocardial SGLT1. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(18), 9852.
6. Jiang K, Xu Y, Wang, D, Chen F, Tu, Z, Qian J, Xu S, Xu Y, Hwa J, Li J, Shang H, Xiang Y. Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis. *Protein & cell*, 2022; 13(5): 336-359.
7. Philippaert K, Kalyaanamoorthy S, Fatehi M, Long W, Soni S, Byrne NJ, Barr A, Singh J, Wong J, Palechuk T, Schneieder C, Darwesh AM, Maayah ZH, Seubert JM, Barakat K, Dyck JRB, Light PE. Cardiac Late Sodium Channel Current Is a Molecular Target for the Sodium/Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin. *Circulation*, 2021; 143: 2188–2204.
8. Alvarez BV, Villa-Abrill MC. Mitochondrial NHE1: a newly identified target to prevent heart disease. *Frontiers in Physiology*. 2013; 4, 152.
9. Ramratnam M, Sharma RK, D'Auria S, Lee SJ, Wang D, Huang XY, Ahmad F. Transgenic knockdown of cardiac sodium/glucose cotransporter 1 (SGLT1) attenuates PRKAG2 cardiomyopathy, whereas transgenic overexpression of cardiac SGLT1 causes pathologic hypertrophy and dysfunction in mice. *J Am Heart Assoc*, 2014; 3, e000899.
10. Kondo H, Akoumianakis I, Badi I, Akawi N, Kotanidis CP, Polkinghorne M, Stadiotti I, Sommariva E, Antonopoulos AS, Carena MC, Oikonomo EK, Reus M, Sayeed, R, Krasopoulo G, Srivastava V, Farid, S, Chuaiphichau SE, Shirodaria C, Channo K, Casadei B, Antoniadis C. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signalling: Clinical implications. *Eur Heart J*, 2021; 42(48):4947-4960.
11. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Cherney DZI, Dwyer JP, Scirica BM, Bailey CJ, Diaz R, Ray, KK, Udell JA, Lopes RD, Lapuerta P, Steg PG Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2021; 384(2), 129-139.
12. FDA. [accessdata.fda.gov](https://www.accessdata.fda.gov), consultada en septiembre de 2023.

Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir), el primer antiviral oral para el tratamiento de la COVID-19.

Eva Tudurí

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

Recientemente ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (FDA, por sus siglas en inglés) el primer tratamiento antiviral oral para tratar la COVID-19, que consta de dos principios activos que reducen el número de hospitalizaciones y fallecimientos en pacientes infectados con SARS-CoV-2 con sintomatología leve o moderada que presentan riesgo de tener una evolución desfavorable.

El pasado 25 de mayo de 2023, la FDA aprobó el primer tratamiento antiviral oral para frenar el progreso de la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 (infección por COVID-19) (1), para el cual ya en diciembre de 2021 había emitido una autorización de uso de emergencia (2). Este tratamiento farmacológico consta de dos principios activos, el nirmatrelvir y el ritonavir, y está dirigido especialmente para pacientes infectados por SARS-CoV-2 que presentan síntomas de leves a moderados y que se encuentran en riesgo de desarrollar síntomas graves que conduzcan a posible hospitalización o incluso muerte (3). Este medicamento antiviral fue desarrollado por Pfizer y se comercializa bajo el nombre de Paxlovid®.

El SARS-CoV-2 es un coronavirus cuyo genoma está formado por una única cadena de ARN de polaridad positiva. Presenta dos proteasas de cisteína virales específicas, la proteasa similar a quimotripsina (3CLpro o proteasa principal) y la proteasa similar a papaína (PLpro). Las acciones proteolíticas de estas enzimas permiten la obtención de diversas proteínas intermediarias y no estructurales que son necesarias para la correcta replicación del virus, por lo que se han considerado como posibles objetivos

farmacológicos (4,5). En este sentido, el nirmatrelvir fue diseñado para inhibir la proteasa principal del SARS-CoV-2. Dado que el nirmatrelvir es rápidamente degradado por la isoenzima CYP3A4, se administra en este caso junto con ritonavir, un potente inhibidor de CYP3A4 que permite enlentecer el metabolismo de nirmatrelvir, aumentar su concentración en plasma y prolongar la vida media del metabolito activo (5,6). La dosis recomendada de Paxlovid® es de 300 mg de nirmatrelvir (dos comprimidos de 150 mg cada uno) y 100 mg de ritonavir (un único comprimido), administrados conjuntamente por vía oral, dos veces al día, durante 5 días consecutivos (3).

La eficacia y seguridad de Paxlovid® se comprobó principalmente en los ensayos clínicos EPIC High Risk (EPIC-HR; NCT04960202) y EPIC Standard Risk (EPIC-SR; NCT05011513): ambos aleatorizados en fase 2/3, controlados con placebo, llevados a cabo en sujetos de 18 años de edad o más, sintomáticos, no hospitalizados, y con un diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por laboratorio (3,7-9). En julio de 2021 comenzó el ensayo EPIC-HR en el que un total de 1039 sujetos recibieron 300 mg

de nirmatrelvir y 100 mg de ritonavir, dos veces al día por vía oral, durante 5 días, frente a 1046 pacientes que recibieron placebo; los pacientes de este ensayo presentaban un alto riesgo de que la enfermedad progresara a un estado de mayor gravedad y ninguno de ellos había sido previamente vacunado frente al SARS-CoV-2. La administración de la combinación nirmatrelvir/ritonavir a la dosis indicada en los 3 días posteriores a la aparición de los síntomas produjo una reducción del 88,9% del riesgo relativo de hospitalización por COVID-19 o fallecimiento en los primeros 28 días del estudio. Además, la administración de nirmatrelvir junto con ritonavir redujo notablemente la carga viral de SARS-CoV-2 al cabo de 5 días de tratamiento. La incidencia de efectos adversos observados durante el período de tratamiento no mostró diferencias entre ambos grupos, si bien se reportaron más casos de disgeusia (5,6% frente a 0,3%) y diarrea (3,1% frente a 1,6%) en pacientes que recibieron nirmatrelvir/ritonavir en comparación con el grupo placebo (7). En agosto de 2021 comenzó EPIC-SR, para el cual se reclutaron tanto pacientes con alto riesgo de hospitalización o fallecimiento que sí habían sido previamente vacunados frente a SARS-CoV-2, como pacientes no vacunados que presentaban un riesgo bajo de que la enfermedad progresara a un estado de gravedad severa. Para este estudio 654 pacientes recibieron el tratamiento oral a la misma dosis que en EPIC-HR y 634 pacientes recibieron placebo (9); se detectó una reducción del riesgo de hospitalización o muerte del 70%, aunque no resultó ser estadísticamente significativa (10). Los efectos adversos fueron principalmente de carácter leve y se registraron, de forma similar, en ambos grupos. Respecto a un ensayo diferente, EPIP-PEP, en el que se evaluó Paxlovid® para uso profiláctico posterior a la exposición al virus, Pfizer reveló reducciones estadísticamente no significativas del 32% y 37% en la prevención de infecciones en pacientes tratados con el medicamento durante cinco y diez días, respectivamente, concluyéndose que no es indicado como terapia preventiva (11). Si bien se ha descrito en algunos casos un efecto rebote al finalizar el tratamiento con Paxlovid®, el cual generalmente cursa con sintomatología leve sin requerimiento de terapia adicional, la eficacia de este tratamiento antiviral ha sido respaldada en múltiples estudios, reportándose una disminución considerable de la carga viral, así como un menor número de hospitalizaciones y fallecimientos en pacientes infectados (bien con la variante delta o con la ómicron) con al menos un factor de riesgo de desarrollar un COVID-19 grave (12). A pesar de los beneficios observados con Paxlovid®, la presencia de ritonavir en este medicamento resalta la importancia de valorar posibles interacciones con otros fármacos prescritos a los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-antiviral-treatment-covid-19-adults>. FDA Approves First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19 in Adults.
2. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19>. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19.
3. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217188s000lbl.pdf. Paxlovid.
4. Zhu W, Shyr Z, Lo DC, Zheng W. Viral proteases as targets for coronavirus disease 2019 drug development. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2021; 378(2):166-172.
5. Iglesias JRC. Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) a potent SARS-CoV-2 3CLpro protease inhibitor combination. *Revista Española de Quimioterapia*, 2022;35(3):236-240.
6. Loos NHC, Beijnen JH, Schinkel AH. The Mechanism-Based Inactivation of CYP3A4 by Ritonavir: What Mechanism? Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
7. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, *et al.* Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 2022;386(15):1397-1408.
8. Clinical Trials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04960202?term=NCT04960202&rank=1>. EPIC-HR: Study of Oral PF-07321332/Ritonavir Compared With Placebo in Nonhospitalized High Risk Adults With COVID-19.
9. Clinical Trials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05011513>. Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients (EPIC-SR).
10. Pfizer Inc. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-reports-additional-data-paxlovidtm-supporting>. Pfizer Reports Additional Data on PAXLOVID™ Supporting Upcoming New Drug Application Submission to U.S. FDA.
11. Pfizer Inc. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-shares-top-line-results-phase-23-epic-pep-study>. Pfizer Shares Top-Line Results from Phase 2/3 EPIC-PEP Study of PAXLOVID™ for Post-Exposure Prophylactic Use.
12. Akinosoglou K, Schinas G, Gogos C. Oral Antiviral Treatment for COVID-19: A Comprehensive Review on Nirmatrelvir/Ritonavir. Vol. 14, *Viruses*. NLM (Medline); 2022.

Anakinra para el tratamiento de la COVID-19

Oksana Kutsyr

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

En noviembre de 2022, la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) emitió una autorización de emergencia para el fármaco anakinra, un inhibidor de la interleucina-1 (IL-1), para su uso en el tratamiento de pacientes con la enfermedad por coronavirus (COVID-19) que requieren oxígeno suplementario (1).

La infección por COVID-19 puede tener un curso clínico impredecible y el estado de salud de los pacientes puede deteriorarse repentinamente hasta llegar a una insuficiencia respiratoria grave (2). Sin embargo, las opciones terapéuticas efectivas actuales son escasas. El virus SARS-CoV-2 desencadena una respuesta inmunitaria en los pacientes y puede provocar hiperinflamación y síndrome de liberación de citoquinas, donde la IL-1 parece tener un papel clave (3-5).

La anakinra es un antagonista del receptor de IL-1 recombinante humano compuesto de 153 residuos de aminoácidos, que se une al receptor de IL-1 e inhibe su actividad (3,6). Este fármaco es utilizado en terapéutica para el tratamiento de la artritis reumatoide cuando otros fármacos no son eficaces. Dado el papel que juega la IL-1 en la respuesta inflamatoria e inmunitaria, la anakinra también puede tener un uso para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (7). En esta línea, fue aprobado a finales del 2021 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y a finales del 2022 por la FDA para su uso en el tratamiento de pacientes con COVID-19 con elevado receptor activador del plasminógeno de uroquinasa soluble (suPAR) y que tienen riesgo de sufrir una insuficiencia respiratoria (1,8).

En la actualidad, se han registrado más de 30 ensayos clínicos para evaluar la eficacia y la seguridad de la anakinra en diferentes países. La anakinra ha mostrado un alto perfil de seguridad, con una vida media de 4 a 6 h, lo cual permite una dosificación flexible y reduce la inmunosupresión excesiva (3,9). Además, puede ser administrada tanto por vía subcutánea o por vía intravenosa, con reacciones adversas leves (3,10). En conjunto, según los distintos estudios la anakinra podría tener beneficios para los pacientes con riesgo de progresión a insuficiencia respiratoria. Para lograr los efectos terapéuticos de la anakinra en pacientes con COVID-19 la duración del tratamiento debe ser superior a 10 días, con una dosis mayor de 100 mg por día, administrado por vía intravenosa y con un inicio temprano del tratamiento. Sin embargo, en pacientes que ya padecen insuficiencia respiratoria, su eficacia aún no ha sido demostrada (1-3).

BIBLIOGRAFÍA

1. Dahms K, Mikolajewska A, Ansems K, Metzendorf MI, Benstoem C, Stegemann M. Anakinra for the treatment of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*, 2023; 28(1):100.
2. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, Fragkou A, Rapti A, Damoulari C, Fantoni M, Kalomenidis I, Chrysos G, Angheben A, Kainis I, Alexiou Z, Castelli F, Serino FS, Tsilika M, Bakakos P, Nicastrì E, Tzavara V, Kostis E, Dagna L, Koufargyris P, Dimakou K, Savvanis S, Tzatzagou G, Chini M, Cavalli G, Bassetti M, Katrini K, Kotsis V, Tsoukalas G, Selmi C, Bliziotis I, Samarkos M, Doumas M, Ktena S, Masgala A, Papanikolaou I, Kosmidou M, Myrodiá DM, Argyraki A, Cardellino CS, Koliakou K, Katsigianni EI, Rapti V, Giannitsioti E, Cingolani A, Micha S, Akinosoglou K, Liatsis-Douvitsas O, Symbaridi S, Gatselis N, Mouktaroudi M, Ippolito G, Florou E, Kotsaki A, Netea MG, Eugen-Olsen J, Kyprianou M, Panagopoulos P, Dalekos GN, Giamarellos-Bourboulis EJ. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*, 2021; 27(10):1752-1760. Erratum in: *Nat Med*. 2021 Oct 8.
3. Khani E, Shahrabi M, Rezaei H, Pourkarim F, Afsharirad H, Solduzian M. Current evidence on the use of anakinra in COVID-19. *Int Immunopharmacol*, 2022; 111:109075.
4. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*, 2020; 53(1): 19-25.
5. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, Carroll TP, Murphy MP, Dunlea DM, Ní Choileáin O, Clarke J, O'Connor E, Hogan G, Ryan D, Sulaiman I, Gunaratnam C, Branagan P, O'Brien ME, Morgan RK, Costello RW, Hurley K, Walsh S, de Barra E, McNally C, McConkey S, Boland F, Galvin S, Kiernan F, O'Rourke J, Dwyer R, Power M, Geoghegan P, Larkin C, O'Leary RA, Freeman J, Gaffney A, Marsh B, Curley GF, McElvaney NG. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020; 202(6):812-821.
6. Vannier E, Kaser A, Atkins MB, Fantuzzi G, Dinarello CA, Mier JW, Tilg H. Elevated circulating levels of soluble interleukin-1 receptor type II during interleukin-2 immunotherapy. *Eur Cytokine Netw*, 1999; 10(1):37-42.
7. Chen X, Ji ZL, Chen YZ. TTD: Therapeutic Target Database. *Nucleic Acids Res*, 2002; 30(1):412-415.
8. McCarthy MW. Anakinra as a potential treatment for COVID-19. *Drugs Today (Barc)*, 2023; 59(3):107-112.
9. Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, Manson JJ, Tattersall RS. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *Lancet Rheumatol*, 2020; 2(6):e358-e367.
10. Cavalli G, Dinarello CA. Anakinra Therapy for Non-cancer Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol*, 2019; 10:148. Erratum in: *Front Pharmacol*. 2019 Mar 08;10:148.

PÍLDORA DE INFORMACIÓN

CINÉTICA DE ELIMINACIÓN DE PRIMER ORDEN

Se refiere a la proporción constante del medicamento que queda en el cuerpo y que es eliminada en una unidad de tiempo, es decir, se observa cuando el nivel de eliminación en determinado momento es proporcional a la cantidad de medicamento existente en el organismo.

Cuando se representa con respecto al tiempo, la eliminación de primer orden produce una disminución exponencial en la concentración del medicamento en sangre. El nivel de eliminación puede expresarse como vida media.

Anticuerpos dirigidos contra el β -amiloide para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Victoria Maneu

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

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico en fase 3 con donanemab, un anticuerpo monoclonal dirigido al péptido β -amiloide en pacientes en fases tempranas de la enfermedad de Alzheimer. Los resultados han mostrado una reducción significativa la progresión clínica en algunos grupos de pacientes y se han determinado condiciones en las que el tratamiento puede resultar más eficaz. A pesar de ello, los ensayos clínicos con anticuerpos frente al β -amiloide siguen presentado limitaciones y todavía debe recorrerse mucho camino para poder administrar estos fármacos de forma eficaz y segura.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo que cursa con una pérdida cognitiva y de memoria progresivas, reduciendo dramáticamente la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores. Es la demencia más prevalente entre los ancianos, se estima que afecta actualmente a entre 33 y 38 millones de personas en el mundo según datos de la Organización Mundial de la Salud (1). Durante el transcurso de la enfermedad hay una pérdida de neuronas colinérgicas en la corteza cerebral, una formación de placas de β -amiloide ($A\beta$) en el cerebro y un desarrollo de nudos neurofibrilares asociados a la hiperfosforilación de la proteína tau. Hasta hace relativamente poco tiempo, el tratamiento se limitaba al uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa, como la galantamina o la rivastigmina, en las primeras fases de la enfermedad, lo que puede resultar eficaz para tratar algunos síntomas cognitivos y conductuales durante un tiempo, pero que termina por perder la eficacia conforme avanza la enfermedad (2). En los últimos años, los intentos de encontrar una terapia eficaz se han dirigido principalmente a evitar o reducir la formación de placas de β -amiloide, puesto que se consideran responsables del deterioro cognitivo y la progresión de la enfermedad.

En 2021 la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (Food and Drug Administration, FDA) aprobó por un procedimiento acelerado la comercialización del aducanumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el péptido β -amiloide, para el tratamiento del deterioro cognitivo leve producido por la enfermedad de Alzheimer. Los ensayos clínicos realizados mostraban una reducción en las placas de β -amiloide analizadas mediante tomografía de emisión de positrones (PET) y cierta reducción del deterioro clínico y de varios marcadores patofisiológicos (3,4). Pero la aprobación estuvo rodeada de polémica, dada cierta falta de evidencia de eficacia clínica, junto con el riesgo de aparición de efectos adversos graves y el alto coste económico que implicaba (5,6). Ese mismo

año, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) apreció falta de evidencia científica sobre su eficacia y consideró el balance beneficio/riesgo desfavorable, por lo que no autorizó su comercialización (7). Actualmente prácticamente no se utiliza en clínica. Este año la FDA ha aprobado el uso del lecanemab, un segundo anticuerpo dirigido contra el péptido β -amiloide, que mostró en ensayos clínicos una reducción el 27% en el deterioro cognitivo tras 18 meses de tratamiento en los pacientes que se encontraban en fases tempranas de la enfermedad. Los efectos adversos más frecuentes fueron la aparición de edema y otras alteraciones relacionadas con amiloide observadas mediante estudios de imagen (ARIA, del inglés *Amyloid Related Imaging Abnormalities*) (8). A pesar de los resultados positivos, hay que tener en cuenta que el lecanemab no redujo el deterioro cognitivo en mujeres, ni en los sujetos homocigotos de la apolipoproteína E4 (ApoE4), ni en pacientes menores de 65 años, lo que reduce de manera considerable las expectativas de éxito asociadas a su uso (9, 10).

En agosto de este año se acaban de publicar los resultados de un ensayo clínico en fase 3 realizado con un tercer anticuerpo, donanemab, dirigido contra un epítipo en el extremo N-terminal de un tipo específico de β -amiloide ($A\beta$ piroglutamato), una diana distinta a las de los anticuerpos anteriores (11). El ensayo clínico TRAILBLAZER-ALZ 2, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, se realizó con 1736 pacientes en fases tempranas de la enfermedad. El tratamiento redujo de forma significativa la progresión clínica a las 76 semanas, acompañado de una reducción en algunos de los marcadores de la enfermedad, como la concentración plasmática de la proteína P-tau217, aunque no se observó mejoría en otros parámetros, por ejemplo no se observaron cambios en el córtex frontal mediante la prueba diagnóstica PET-Tau. Como aspecto positivo, este ensayo incluye dos aspectos innovadores: (i) por una parte contempla la posibilidad de una duración limitada del tratamiento a las 24 o 52 semanas de su inicio, según la reducción en las placas de $A\beta$ que se observen por PET, lo que reduciría el coste del tratamiento y lo haría más abordable por los sistemas de salud y las compañías de seguros; (ii) por otra parte, en el estudio los pacientes se clasificaron en grupos según los parámetros observados mediante la prueba de PET-Tau, y esto permitió encontrar el grupo de pacientes en los que el tratamiento con este anticuerpo resulta más eficaz, que es el grupo con menores valores de proteína tau (12).

Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha todavía tienen varias limitaciones, como un sesgo racial y étnico, puesto que la gran mayoría de los pacientes incluidos en los estudios son de raza blanca, con baja o casi nula representación de pacientes hispanos, negros, asiáticos, indios americanos, etc. Teniendo en cuenta que algunos de estos grupos raciales y étnicos presentan una incidencia mayor de la enfermedad esto supone una limitación relevante de los estudios (6,13,14). Por otra parte, También se excluyó del estudio TRAILBLAZER-ALZ 2 a los pacientes de más de 85 años, a pesar de que se trata de una enfermedad asociada a la edad, lo que también limita las conclusiones del estudio.

Los anticuerpos dirigidos contra $A\beta$ pueden suponer un cambio relevante en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, pero todavía queda mucho camino por recorrer para poder administrarlos de forma eficaz y segura. Hay que realizar ensayos clínicos que incluyan pacientes representativos de la diversidad poblacional real. Pero además se necesitan más herramientas, como biomarcadores fáciles de medir y económicamente asequibles para diagnosticar de forma certera los diferentes tipos de demencia, realizar diagnósticos tempranos y ayudar a decidir sobre la administración o no del tratamiento a un paciente, teniendo en cuenta los beneficios y los riesgos asociados de forma individualizada. El diagnóstico temprano resulta fundamental y es más difícil para determinados grupos de población con menor acceso a los servicios sanitarios (6,12,14). Hay que tener en cuenta también que los pacientes tendrán que ser monitorizados durante el tratamiento, midiendo marcadores o realizando otras pruebas diagnósticas, para evaluar la necesidad de cambio o cese del tratamiento y evitar efectos adversos graves, lo que supondrá un mayor esfuerzo en recursos personales y económicos (6,12). Hay que conocer mejor los aspectos etiopatológicos y bioquímicos de la enfermedad, mejorar las herramientas y, quizá, recurrir a una terapia multidiana como se plantea en otras patologías también complejas en las que intervienen multitud de mediadores como la enfermedad de Parkinson, la depresión o el cáncer. Los retos todavía son muchos, aunque se sigue en el camino de su resolución. Como dice la expresión "lo mejor está por llegar" ... hace mucho tiempo que lo esperamos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Extraído de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Septiembre 2023.
2. Torres AR, Rodríguez, C y García L. Inhibidores de la actividad colinesterasa como terapia sintomática para la enfermedad de Alzheimer. *Rev CENIC Cienc Biol*, 2023; 53:044-068.
3. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, Dunstan R, Salloway S, Chen T, Ling Y, O’Gorman J, Li M, Chiollate S, Brennan MS, Quintero-Monzon O, Scannevin RH, Arnold HM, Engber T, Rhodes K, Ferrero J, Hang Y, Mikulskis A, Grimm J, Hock C, Nitsch, Sandrock A. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer’s disease. *Nature*, 2016; 537, 50-56.
4. Haeberlein BS, Aisen P, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Dent G, Hansson O, Harrison K, von Hehn C, Iwatsubo T, Mallinckrodt C, Mummery CJ, Muralidharan KK, Nestorov I, Skordos L, Tian Y, van Dyck CH, Vellas B, Wu S, Zhu Y, Sandrock A. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer’s Disease. *J Prev Alzheimers Dis*, 2022; 9, 197-210.
5. Alexander GC, Knopman DS, Emerson SS, Ovbiagele B, Kryscio RJ, Perlmutter JS, Kessenheilm. Revisiting FDA approval of aducanumab. *N Engl J Med*, 2021; 385(9):769-771.
6. Widera. Ushering in a New Era of Alzheimer Disease Therapy. *JAMA*, 2023; 330 (6): 503-504.
7. European Medicines Agency, 2022. Extraído de <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/aduhelm>
8. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P Bateman AR, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry I, Kramer L, Iwatsubo T. Lecanemab in early Alzheimer’s disease. *N Engl J Med*, 2023; 388(1):9-21.
9. Kurkinen M. Lecanemab (Leqembi) is not the right drug for patients with Alzheimer’s disease. *Adv Clin Exp Med*. 2023 Sep 7. Online ahead of print.
10. Pérez-Martínez DA. Lecanemab en la enfermedad de Alzheimer: ¿realmente estamos ante un cambio en el pronóstico de la enfermedad? *Rev Neurol*, 2023; 76:185-188.
11. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks JD, Wessels AM, Shcherbinin S, Wang H, Nery ESM, Collins EC, Solomon P, Salloway S, Aposotolva LG, Hansson O, Ritchie C, Brooks DA, Mintun M, Skovronsky DM. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*, 2023; 330(6):512-527.
12. Rabinovici GD, La Joie R. Amyloid-Targeting Monoclonal Antibodies for Alzheimer Disease. *JAMA*, 2023; Volume 330 (6) 507-509.
13. Brangman SA. Achieving diversity in study populations: the importance of community engagement. *J Am Geriatr Soc*, 2022; 70(11):3080- 3086.
14. Manly JJ, Deters KD. Donanemab for Alzheimer Disease—Who Benefits and Who Is Harmed? *JAMA*, 2023; 330(6):510-511.

PÍLDORA DE INFORMACIÓN

CINÉTICA DE ELIMINACIÓN DE ORDEN CERO

Se observa cuando el nivel de eliminación es constante (e independiente de la cantidad de medicamento que queda en el cuerpo). No hay un valor único de vida media para describir esta cinética, pero el nivel de eliminación puede expresarse como una constante de peso del medicamento eliminado/kg de peso corporal/hora. La eliminación de orden cero ocurre cuando se administra un medicamento en tal cantidad, que excede la capacidad máxima de los sistemas implicados en su eliminación.

Nuevos regímenes de dosificación de la citisina para la terapia de deshabituación tabáquica.

Victoria Maneu

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

Existen pocos fármacos aprobados para ayudar a los pacientes fumadores que quieren dejar de fumar. Entre las herramientas de las que se dispone se encuentra la terapia de reemplazo con nicotina, el inhibidor de la receptación de catecolaminas bupropión y los agonistas parciales de los receptores nicotínicos, vareclidina y citisina. Se acaba de publicar el resultado de un ensayo clínico que plantea buscar nuevos regímenes de dosificación de la citisina, para mejorar la adherencia al tratamiento y las posibilidades de éxito de los pacientes que recurren a una terapia coadyuvante farmacológica para dejar de fumar.

Dejar de fumar es un objetivo difícil de alcanzar para un gran número de fumadores que lo intentan. En 1984 la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (Food and Drug Administration, FDA) aprobó la administración de nicotina en forma de chicles como terapia de reemplazo que sirviera de ayuda a la deshabituación tabáquica, lo que sin duda ha ayudado a muchos sujetos a dejar el hábito de fumar, si bien algunos fumadores combinaron la terapia de reemplazo con el tabaco (1). El bupropión, en 1997 fue el primer fármaco no nicotínico aprobado por la FDA (2). Se trata de un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina y dopamina que se utiliza en el tratamiento de la depresión mayor. Su utilidad en la terapia de deshabituación radicaría en el aumento de los niveles de dopamina, que estarían implicados en las vías de recompensa asociadas con la nicotina, además de mediante un antagonismo de los receptores nicotínicos (3). Un metaanálisis publicado en la base de datos Cochrane mostró que las tasas de abstinencia al tabaco al utilizar bupropión se doblaron respecto al placebo, de forma similar a la terapia de reemplazo con nicotina (4). En 2006 se aprobó el uso de vareniclina, un agonista parcial selectivo de los receptores nicotínicos de subtipo $\alpha 4\beta 2$, como ayuda para dejar de fumar (5, 6). Un mecanismo de acción similar tiene la citisina (también llamada citisiniclina), comercializada en Europa, pero no en Estados

Unidos. La citisina es un alcaloide natural que actúa como agonista parcial de los receptores nicotínicos de subtipo $\alpha 4\beta 2$, compitiendo con la nicotina por la unión a estos receptores. Se cree que estos son fundamentales en las vías de recompensa y que facilitan la adicción. La vida media de este fármaco es de 4,8 horas (7). Los agonistas parciales de los receptores nicotínicos pueden ejercer su efecto mediante la combinación de sus efectos agonistas y antagonistas. Por una parte, mantendrían niveles moderados de dopamina que contrarrestarían los síntomas de la abstinencia (efecto agonista) y por otra parte reducirían la satisfacción asociada al consumo del tabaco (efecto antagonista) (8). La eficacia de estas terapias es limitada, debido en parte a un problema habitual común a todas ellas, que es la falta de adherencia al tratamiento (alrededor del 60% de los pacientes) (9).

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico (ORCA-2, NCT04576949) sobre el uso de citisina en fumadores que tenían intención de dejar de fumar (10). Es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en 810 pacientes que fumaban diariamente. El objetivo del estudio fue encontrar un régimen de dosificación y duración del tratamiento mejores que el tradicional, que implica la administración frecuente (hasta seis comprimidos diarios administrados cada dos horas al inicio del tratamiento) (6), para ayudar a aumentar la adherencia al tratamiento de los pacientes. En el estudio se administró a un grupo de pacientes citisina 3 mg, tres veces al día durante 12 semanas, otro grupo recibió citisina 3 mg, tres veces al día durante 6 semanas, seguido de placebo tres veces al día durante otras 6 semanas y por último un tercer grupo de pacientes recibió placebo tres veces al día durante 12 semanas (10). Tanto los grupos que recibieron citisina 6 semanas como los que la recibieron 12 semanas consiguieron resultados positivos, con un mayor efecto en el grupo que la recibió durante 12 semanas. Lamentablemente el ensayo no incluyó un grupo tratado con vareclidina, lo que habría permitido comparar la eficacia de ambos tratamientos. Un total de 16 pacientes abandonaron el estudio debido a reacciones adversas pero, en general, los efectos adversos que se comunicaron fueron leves, e incluyeron sueños anormales e insomnio en menos del 10% de los pacientes en cada grupo. Así pues, encontrar nuevos regímenes de dosificación podría suponer una mejor opción terapéutica para la dependencia tabáquica y ayudar a los pacientes que quieren dejar de fumar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Apollonio D, Glantz SA. Tobacco Industry Research on Nicotine Replacement Therapy: "If Anyone Is Going to Take Away Our Business It Should Be Us". *Am J Public Health*. 2017;107(10):1636-1642.
2. Wilkes S. Bupropion. *Drugs Today (Barc)*. 2006 Oct;42(10):671-81.
3. Drugbank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01156>. Recuperado en 2023.
4. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD009329.
5. Drugbank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01273>. Recuperado en 2023.
6. Foulds J, Allen SI, Yingst J. Cytisinicline to Speed Smoking Cessation in the United States. *JAMA*, 2023; 330 (2): 129-130.
7. Drugbank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB09028>. Recuperado en 2023.
8. Livingstone-Banks J, Fanshawe TR, Thomas KH, Theodoulou A, Hajizadeh A, Hartman L, Lindson N. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;5(5):CD006103.
9. Karadoğan D, Önal Ö, Şahin DS, Kanbay Y, Alp S, Şahin Ü. Treatment adherence and short-term outcomes of smoking cessation outpatient clinic patients. *Tob Induc Dis*, 2018;16:38.
10. Rigotti NA, Benowitz NL, Prochaska J, Leischow S, Nides M, Blumenstein B, Clarke A, Cain D, Jacobs C. Cytisinicline for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2023;330(2):152-160.

Breve historia de la SEF

Francisco Zaragoza García

Universidad de Alcalá, Madrid

Universidad de Alcalá, Madrid.

Se presenta aquí un sucinto relato histórico sobre los orígenes de la Sociedad Española de Farmacología (SEF), su evolución y sus perspectivas. La SEF tuvo su origen en Barcelona y se catalizó inicialmente por las dos potentes Escuelas de Farmacología de Francisco García Valdecasas en Barcelona y Benigno Lorenzo Velázquez en Madrid.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, las diferentes profesiones han sentido la necesidad o la inclinación de reunirse en agrupaciones más o menos homogéneas, que han recibido distintas denominaciones en función del cometido que desempeñaban, de sus conocimientos o de los fines perseguidos.

Así surgieron los gremios, como asociación de personas con el mismo oficio, y, acercándonos más a las épocas actuales, se crearon los colegios profesionales que, dando un paso más, fueron concebidos como corporaciones de derecho público reconocidas por el Estado. Estas instituciones ejercen la representación de las profesiones y defienden sus intereses a la vez que ordenan su ejercicio.

Sin perjuicio de lo anterior, dada la proyección científica de determinadas profesiones, especialmente las sanitarias, han ido creándose a lo largo de la historia reciente, las llamadas sociedades científicas, como asociación de profesionales, investigadores o especialistas en determinadas ramas de las ciencias, con el fin de intercambiar conocimientos o debatirlos en algunos foros y, en definitiva, para difundir la ciencia y el saber.

De este modo surgió la Sociedad Española de Farmacología (SEF), teniendo como objetivo, reunir a todos los titulados superiores que se dedicasen a trabajos o estudios de Farmacología o afines, incluyendo también a personas que estuvieran especialmente interesadas en dicha materia.

En sus comienzos, se denominó “Asociación Española de Farmacología”, si bien, poco después de su creación, pasó a llamarse como hoy la conocemos.

El núcleo inicial que la generó, surgió en Barcelona. En la época de las primeras inquietudes, había en España dos “escuelas” de Farmacología lideradas, respectivamente, por los profesores D. Francisco García Valdecasas y D. Benigno Lorenzo Velázquez. El primero fue el muñidor en 1972 de la creación de lo que hoy conocemos como Sociedad Española de Farmacología, que en sus comienzos se llamó “Asociación Científica de Farmacólogos”.

LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA. CONSIDERACIONES PREVIAS

El pequeño capítulo que ofrecemos no pretende ser un compendio exhaustivo de cifras, nombres y fechas, sino una breve descripción de la génesis, evolución, cambios de criterios, multidisciplinariedad, objetivos, cometidos, así como los medios para lograrlo. El pilar básico de la Sociedad es la difusión de la ciencia y el saber en materia farmacológica, por lo que el intercambio de conocimientos debe ser algo forzoso pero, en lo posible, se debe realizar de forma presencial y directa en aras de su máxima eficacia. Las reuniones, los congresos, los cursos, así como la formación continuada, son la base de una interacción científica entre los farmacólogos veteranos, que sirva de guía y ejemplo a los jóvenes que, lógicamente, deben irse formando.

Pero, más allá de estos cometidos, la Sociedad debe ser un referente en materia de medicamentos, donde el binomio fármaco-paciente forme la diana principal para el farmacólogo. Desde la Sociedad, se debe estimular a sus miembros para que tengan una representatividad en las instituciones sanitarias como líderes insustituibles de opinión. Para cumplir adecuadamente este objetivo, es preciso asistir a foros y reuniones con participación activa, contactando no solo con decisores oficiales, sino con empresas innovadoras de medicamentos. Se logrará, en buena medida, una simbiosis de la que saldrán beneficiados los laboratorios fabricantes, quienes podrán contribuir a financiar las investigaciones de los farmacólogos, así como el coste de otros menesteres de la Sociedad.

En efecto, para organizar actividades científicas, hace falta disponer de una economía aceptable que no solo se logra hoy con el mecenazgo, sino siendo “proveedor de ciencia”, suministrando asesoramiento, emitiendo informes, opiniones o, yendo más lejos, realizando la investigación básica o clínica que requieran las empresas.

LOS COMIENZOS DE LA SOCIEDAD

Las primeras inquietudes surgieron a raíz de la llegada a Barcelona en 1940 del Prof. Francisco García Valdecasas, quien formó un grupo científico en el entorno de la Farmacología Experimental. Comenzó a hablarse de la Escuela de Farmacología de Barcelona, que, en un principio, procedía del campo de la Farmacia, siendo D. Pedro Puig Muset quien la lideraba y quien sugirió al Prof. García Valdecasas la idea de constituir una Sociedad Farmacológica en el seno de la Academia Laboratorio de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares, como así fue. Pero D. Francisco no quiso aceptar la presidencia porque, según su testimonio, no le atraían los puestos representativos. De este modo, el farmacéutico Puig Muset asumió la presidencia de la nueva Sociedad.

Entre tanto, la docencia de la Terapéutica en las Facultades de Medicina, iba evolucionando hacia enseñanzas más racionales y científicas, siguiendo a Schmiedeberg quien, en Estrasburgo, trataba de estudiar las causas de la acción medicamentosa. Precisamente, un discípulo suyo muy destacado, D. Teófilo Hernando, cambió el nombre y el contenido de la Terapéutica por el de Farmacología, siguiendo las enseñanzas de su maestro, naciendo así esta disciplina en los principales países europeos.

La necesidad que también sentía la profesión farmacéutica de profundizar en los conocimientos de la valoración biológica de los fármacos, hizo que a instancias del Prof. Valdecasas se crease en Barcelona la Escuela Profesional de Farmacólogos, en el seno de su Cátedra, abierta a todas las titulaciones vinculadas con el medicamento. Todo ello iba constituyendo el germen de lo que vino después.

No olvidemos que la mayoría de las industrias farmacéuticas provenían de las farmacias que, inicialmente, fabricaban los medicamentos en sus reboticas. En Barcelona, estas oficinas de farmacia estaban más desarrolladas que en el resto de España, razón por la que el florecimiento y expansión de la industria farmacéutica, tal como la conocemos, tiene más presencia en Cataluña.

Pues bien, los postgraduados de la Escuela de Farmacología antes citada, que procedían de distintas partes de España, sintieron la necesidad de crear una Asociación que fuera el cauce lógico de conexión de tantos que se habían formado en aquella Escuela, que estaban unidos por intereses científicos y profesionales.

Y fue entonces, corriendo el año 1972, cuando el Prof. Valdecasas encargó a un antiguo alumno de la Escuela, el Dr. Manuel Fraile de Blas, que realizase todo el trabajo de base para constituir una sociedad cultural.

El primer problema fue la elección del nombre, debido a que no se deseaba que fuera una Asociación Nacional, para que siguiera vinculada al germen de donde nació, y al deseo de que quedara domiciliada en Barcelona, aunque sin excluir a nadie que solicitase darse de alta. Después de muchas cavilaciones, se consideró que el nombre más apropiado debía ser "Asociación Científica de Farmacólogos". Una vez autorizada, se celebró en 1974 el primer Congreso Nacional de la Asociación recién creada, en el salón de actos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas de Barcelona. Fue un rotundo éxito en todos los sentidos. Había comenzado con fuerza la principal actividad de la Asociación.

LA SEDE DE LA SOCIEDAD

Es evidente que, para el adecuado funcionamiento de una sociedad (científica, en este caso), es muy recomendable que disponga de un lugar de reunión, y mejor aún, de una sede estable con una secretaría donde estén registrados los socios o se puedan dirigir para organizar sus objetivos o, cuando menos, para que pueda reunirse la Junta Directiva. Pues bien, en los comienzos, la Asociación Científica de Farmacólogos consiguió la autorización del CSIC para que una de las salas de la Sección de Farmacología que dirigía el Prof. Valdecasas, figurara como domicilio social.

Con esta sede, se fue funcionando de manera muy meritoria, pero el crecimiento de la Sociedad y el desarrollo de los aspectos más técnicos, aconsejaba introducir en la secretaría, personas más profesionales. Precisamente, en 1986, se incorporó el Dr. Jesús Llenas como Secretario de la Sociedad y tuvo la feliz idea de solicitar al Colegio de Biólogos Catalanes, poder compartir ubicación y secretaría. La propuesta fue aceptada por ambas partes y, a partir de ese momento, la Sociedad pudo disponer de personal técnico a jornada completa.

El tiempo fue transcurriendo y la composición de las sucesivas Juntas de Gobierno, fue cambiando, de manera que en algunos momentos, había más miembros de Madrid que de Barcelona, por lo que era necesario calcular el coste de los traslados. De este modo, la sede continuó en Barcelona, mientras que para las reuniones, se buscó un lugar en Madrid. Pero eso ocurrió ya hacia 2003, época en la que se buscó

más ayuda proveniente de la industria farmacéutica, no solamente a través de un fuerte incremento de la cuota de socios protectores, sino mediante ayudas directas, hecho que hizo aconsejable la creación de la Fundación Española de Farmacología, para poder cumplir con las disposiciones vigentes sin problemas fiscales.

Coincidía también una circunstancia lógica. El Colegio Catalán de Biólogos tuvo que cambiar de sede y se redujo la disponibilidad de espacio para la Sociedad, por lo que la Junta Directiva, presidida por el Prof. Sánchez de la Cuesta, por mediación de su vicepresidente, el Prof. Zaragoza, hicieron las gestiones oportunas para que una empresa de servicios llamada Acción Médica, cediera gratuitamente sus amplios y cómodos locales de Madrid, ubicados en la calle Fernández de la Hoz, 61, para las reuniones. Dándose la circunstancia adicional que dicha empresa también tenía local en Barcelona, se pudieron celebrar dos reuniones allí. Asimismo, se celebraron reuniones en los locales del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos en Madrid y en el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Barcelona.

Para la secretaría de la Sociedad fue necesario alquilar un pequeño local en Barcelona, aunque ya se vislumbraba claramente su traslado a Madrid, a la sede actual, como finalmente ocurrió en 2009.

LOS PRESIDENTES DE LA SOCIEDAD (SEF)

El nombramiento de los Presidentes ha ido siguiendo, como es lógico, lo establecido por los Estatutos vigentes en cada momento, y han sido elegidos en los Congresos que la Sociedad estuviera celebrando. Recíprocamente cada Presidente, ha condicionado el lugar donde se fuera a celebrar al año siguiente.

Esta es la razón por la que va por delante en este texto para una mejor comprensión, la relación de los Presidentes de la Sociedad hasta la fecha de hoy.

Hay que hacer una salvedad en relación con el primer Presidente. Hemos comentado con anterioridad, las razones por las que el Prof. Francisco García-Valdecasas declinó la posibilidad de ser nombrado Presidente y la sugerencia que hizo a favor del Dr. D. Manuel Fraile de Blas, quien fue elegido en el primer Congreso, dados los méritos que reunía: impulsor de la Sociedad, subdirector de Sandoz S.A.E (hoy Novartis) y principal muñidor de la documentación administrativa para su reconocimiento. También es preciso hacer constar que en esta primera reunión en Barcelona, se le otorgó al Prof. Valdecasas la Presidencia de Honor.

Otra cuestión previa a la relación de Presidentes, trata de la designación del Prof. Eduardo Cuenca para que organizase la II Reunión. El Prof. Cuenca fue discípulo distinguido del Prof. Valdecasas y, siendo Prof. Agregado de Farmacología en Barcelona, accedió a la Cátedra en Cádiz, ciudad donde finalmente se celebró dicha II Reunión, que tuvo un éxito clamoroso según afirman las hemerotecas, lo que condujo a su elección en 1978 como presidente de la Sociedad. Aunque bajo su dirección comenzó a hablarse de la figura de “Presidente Electo” como ocurre en otras asociaciones, en aquel momento no cuajó dicha figura que debió esperar unos años más.

Precisamente, en 1980, después de la magnífica reunión preparada por el Prof. Boada en el hotel Botánico de Puerto de la Cruz en Tenerife, debían celebrarse las votaciones para la renovación de la Junta de Gobierno, y se presentaron dos candidaturas, una encabezada por el Prof. Cuenca y la otra, por el Prof. García de Jalón. La primera ganó holgadamente la votación, si bien el vicepresidente, Prof. Salvá, tuvo que asumir la presidencia en funciones durante un tiempo, por enfermedad transitoria del Prof. Cuenca.

En 1982 asumió la presidencia el Prof. Sergio Erill y en 1986, el Prof. Jesús Flórez. Fue durante el mandato de este último cuando se aprobó la introducción de la figura de Presidente Electo, de modo que permanecería dos años junto al Presidente y, al cabo de ese tiempo, asumiría la presidencia por otros dos años.

Anteriormente hemos comentado que es una figura contemplada en los Estatutos de algunas Sociedades y su finalidad consiste en que ese periodo “electo” le suponga una adaptación y un aprendizaje con el fin de que no ingrese en la presidencia de un modo abrupto. Con posterioridad y, bajo la dirección del Presidente recién elegido, Prof. Sánchez de la Cuesta, en el Congreso celebrado en Lyon en 2001, se cambiaron los Estatutos, de modo que el mandato del Presidente fueran 4 años improrrogables. Quien le sucediera, debía ser elegido por sufragio universal entre los socios, procedimiento que continúa en la actualidad, La primera elección como tal, la obtuvo el Prof. Zaragoza en el Congreso celebrado en Gerona en 2005. Cada uno tiene sus ventajas e inconvenientes.

Finalmente, cabe señalar que la Prof. Tejerina estuvo 5 años como Presidenta porque, al acabar su cuarto año y convocar elecciones, no se presentó ningún candidato.

La relación de Presidentes a lo largo de la historia de la Sociedad Española de Farmacología es la siguiente.

AÑOS	NOMBRE Y APELLIDOS	LUGAR DE EJERCICIO
1972 - 1977	Manuel Fraile de Blas	Lab. Sandoz Barcelona
1978 - 1981	Eduardo Cuenca Fernández	Universidad de Alcalá
1982 - 1985	Sergio Erill Sáez	Pres. Fundac. Esteve Barcelona
1986 - 1989	Jesús Flórez Beledo	Universidad de Cantabria
1990 - 30/11/1993	José Serrano Molina	Universidad de Sevilla
30/11/93 - 18/1/1996	Jesús-Andrés García Sevilla	Universidad Islas Baleares
18/1/96 - 14/11/1997	Juan Tamargo Menéndez	Universidad Complutense de Madrid
14/11/97 - 17/12/1999	Esteban Morcillo Sánchez	Universidad de Valencia
17/12/99 - 7/7/2001	Pedro Sánchez García	Universidad Autónoma de Madrid
7/7//2001 - 30/9/2005	Felipe Sánchez de la Cuesta y Alarcón	Universidad de Málaga
30/9/2005 - 18/9/2009	Francisco Zaragoza García	Universidad de Alcalá
18/9/2009 - 26/9/2014	Teresa Tejerina Sánchez	Universidad Complutense de Madrid
26/9/2014 - 5/7/2019	Mª Jesús Sanz Ferrando	Universidad de Valencia
5/7/2019 – 7/09/2023	Valentín Ceña Callejo	Universidad de Castilla- La Mancha
8/9/2023- actual	Antonio Rodríguez Artalejo	Universidad Complutense de Madrid

LA REVISTA

Al comienzo de este artículo, nos hemos referido a los diferentes nombres con los que se denominaba al órgano de difusión de la Sociedad, desde “Revista de la Asociación Española de Farmacólogos”, pasando por “Revista de Farmacología Clínica y experimental” y finalmente, “Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT)”, como la conocemos en la actualidad como órgano portavoz de la SEF, y editada conjuntamente con la Fundación Teófilo Hernando.

AFT se edita trimestralmente en soporte electrónico desde 2004 y los costes de maquetación y edición electrónica se cubren a partes iguales por la Fundación Española de Farmacología y la FTH. Es básicamente una revista de formación continuada que tiene, entre otras cualidades, el mantenimiento de un excelente nivel científico.

PREMIOS Y DISTINCIONES

A lo largo de la historia de la SEF, se han otorgado Premios, gracias a la labor de mecenazgo de empresas farmacéuticas que son socios protectores.

Tiene bastante relevancia el Premio “Investigadores Jóvenes de la SEF” y, aún a costa de omitir a los más recientes, relacionaré seguidamente a los primeros que obtuvieron el galardón:

1985.- Javier Garzón Niño

1986.- Mercedes Salaíces Sánchez

1987.- M^a Teresa Tejerina Sánchez

1988.- José Martínez Lanao

1989.- Julio Cortijo Gimeno

1991.- Juan-Vicente Esplugues Mota

1992.- Carlos Sánchez Ferrer

1993.- José Manuel Baeyens Cabrera

1994.- Carmen Valenzuela Miranda

1995.- Rafael Maldonado López

1996.- M^a Eva Delpón Mosquera

1997.- Luis Gandía Juan

Es conveniente reseñar que todos ellos, en la actualidad son catedráticos de Universidad o Profesores de Investigación del CSIC.

Asimismo, bajo el mandato de la Prof^a M^a Jesús Sanz, la SEF instituyó el nombramiento de “Farmacólogos distinguidos”.

Hasta ahora les ha sido concedida esta alta distinción a los Profesores:

- Jesús Flórez Beledo

- Antonio García García

- Jesús García Sevilla

- M.^a Isabel Cadavid

- Juan Tamargo Menéndez

- Francisco Zaragoza García

- Esteban Morcillo Sánchez

- José Manuel Baeyens Cabrera

REFLEXIONES FINALES

En la elaboración de artículos como el presente, se comenten omisiones involuntarias, unas veces por falta de datos y otras, por la obligada compactación del tema.

La adaptación al espacio disponible acarrea estos inconvenientes.

Para finalizar deseo afirmar que la SEF goza de buena salud, como habremos ya podido comprobar en el XL Congreso de Toledo, pero hago un llamamiento a la asistencia, la participación, la colaboración y las ayudas en la gestión, sobre todo a los farmacólogos veteranos que tanta ciencia y ejemplo tienen que aportar (aunque sea tan solo con su presencia).

Un médico sabio

(anónimo).

En el volumen II del "Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM", p.33, aparece la siguiente poesía y el comentario de la estudiante de medicina Desirée Bustos Jiménez.

UN MÉDICO SABIO

Un médico sabio dijo, "La mejor medicina es amor y cuidados."

Alguien le preguntó, ¿y si no funciona?

El sonrió y le contestó, "aumenta la dosis."

(ANÓNIMO)

Es una cita que puede significar muchas cosas; en el ámbito de la medicina no tratar a los pacientes como objetos ni actuar nosotros como máquinas, porque somos personas y tratamos con personas. Dar dosis excesivas de un tratamiento al paciente puede incluso matarlo, hay enfermedades, hay problemas que no se curan ni se solucionan solo así.

En general, creo que todas las cosas hay que hacerlas con una dosis alta de ganas, de cariño, porque si no se disfrutan, no funcionarán nunca. Al igual que elegir una carrera, salir a un concierto, visitar a tu familia, todas las cosas que te hagan feliz, hay que aumentar la dosis, y, muchas veces, no dejar que pensemos que las cosas no van a funcionar, porque a veces el único problema es que no ponemos la dosis suficiente de amor y ganas en lo que hacemos.

Desirée Bustos Jiménez

3º Curso

Facultad de Medicina

UCLM, Ciudad Real

Quiero ser libre insincero

(Fernando Pessoa).

Marta Lorente Ros

En el volumen II del "Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM", p.128, aparece el siguiente poema y comentario de una alumna de cuarto curso de medicina.

QUIERO SER LIBRE INSINCERO

Quiero ser libre insincero
sin fe ni deber ni paga.
Prisiones, ni de amor quiero.
No me amen, que no me halaga.
Si canto lo que no miento
y lloro lo que pasó,
es que olvidé lo que siento
y creo que no soy yo.
De mí mismo viandante,
en la brisa escucho un trino,
que yo se que mi alma errante
es un cantar de camino.

(FERNANDO PESSOA)

El poeta es un fingidor. Resulta bonito cómo una persona vuelca su completa identidad en una poesía. Pero más increíble aún es ver cómo alguien puede dedicar su vida entera a escribir y que, a día de hoy, nadie comprenda su razón de ser. Así de grande es Pessoa.

Escondido en la muerte temprana de su madre, oculto en su intención de recibir atención, y bañado en una necesidad de crear, Pessoa nos abruma con personalidades totalmente distintas a lo largo de su obra literaria. A cada momento más enigmático, desde su nacimiento hasta su muerte, quiere todos los días suyos. Hace de su nombre, un título; de su boca, un galardón; su apellido es su himno, y su voz, su único Dios.

Marta Lorente Ros

(4º Curso)

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

Instituto Fundación Teófilo Hernando
Edificio Las Rozas 23, planta S, oficina 1,
Ctra. de la Coruña, km 23,200, 28290.
Las Rozas de Madrid, 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**

