

actualidad en
farmacología
y terapéutica

aft

Vol.21 Nº4
DICIEMBRE 2023
REVISTA
TRIMESTRAL

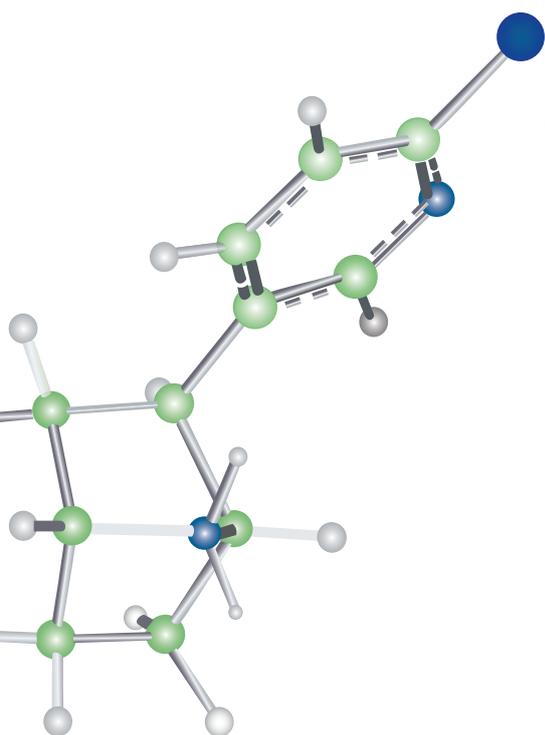
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

**Enfoque integral para el manejo
del dolor de rodilla**



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. artalejo@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 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>

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>

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:
Valentín Ceña Callejo
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 Nº4
DICIEMBRE 2023
REVISTA
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

El enfoque integral para el manejo del dolor de rodilla

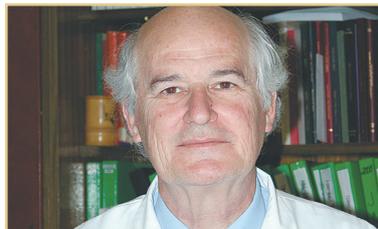


254

Clasificación de países según SciMatgo para producción científica relacionada con investigación biomédica.

País	All subject categories	Docuimetas	Citas	Auto Citaciones	Indice H
01 United States	519225	487916	17568855	7781022	33,83
02 China	97976	97913	2452324	1912139	15,45
03 United Kingdom	52736	52505	4882407	4482559	32,51
04 Germany	190219	187643	3325190	4481051	27,84
05 Japan	105238	103209	2550063	1558487	20,33
06 Italy	84538	76761	2542759	452387	27,71
07 France	80938	79129	2300267	240249	24,48
08 Canada	75556	67678	2300267	240249	24,48
09 Australia	40862	42962	1891000	222229	31,04
10 Spain	40860	53728	147861	548746	31,31

272



256

DOCENCIA EN FARMACOLOGÍA

Experiencia docente de farmacología en un grupo de estudiantes adultos

Juan Antonio Fariñas Belaya y Victoria Marco.
Departamento de Farmacología y Toxicología, Universidad de Alicante

La Universidad Permanente (UP) dirigida a estudiantes de más de 50 años sin necesidad de formación previa, es una herramienta que permite a la Universidad difundir el conocimiento a la sociedad. Resaltamos en este trabajo nuestra experiencia con estudiantes de la UP de la Universidad de Alicante. Exponemos las técnicas docentes que hemos utilizado y los resultados conseguidos con ellas.

292

INSIDE AN MRNA COVID VACCINE

COVID-19 vaccines made from messenger RNA use lipid nanoparticles — bubbles of fats — to carry the molecules into cells. The mRNA contains the code for cells to produce the 'spike' protein that the coronavirus SARS-CoV-2 uses to enter cells. Here are key innovations in the design of these vaccines.

The vaccines made by Moderna and Pfizer-BioNTech use mRNA that has been chemically modified to replace the uridine (U) nucleotide with pseudouridine (Ψ). This change is thought to stop the immune system reacting to the introduced mRNA.

To help the body mount an effective immune response to later SARS-CoV-2 infections, the mRNA sequence is adapted to stabilize the spike protein in the shape it uses when fusing with human cells.

263

NOTICIAS EN TERAPÉUTICA

El valor de la innovación farmacoterapéutica

Antonio Rodríguez Arias.
Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

La innovación farmacoterapéutica es uno de los motores de la mejora de la salud y, consecuentemente, con este nuevo medicamento en la mejora de la salud infantil y en la reducción de los costes económicos asociados a esta infección. Por otra parte, la marcha de la innovación farmacoterapéutica en este campo continúa, lo que ha llevado al desarrollo y autorización de medicamentos innovadores de acción de larga duración que permiten la administración de dosis de la vacuna hasta el 31 de agosto 2023 en el Hospital General de Galdakao. Durante este periodo de 12 meses se comercializaron en España cuatro vacunas de medicamentos: con nuevos, grupos, acciones. Ciertamente, que la innovación farmacoterapéutica no es fácil dedicar la importancia de la inmunización pasiva con este nuevo medicamento en la mejora de la salud infantil y en la reducción de los costes económicos asociados a esta infección. Por otra parte, la marcha de la innovación farmacoterapéutica en este campo continúa, lo que ha llevado al desarrollo y autorización de medicamentos innovadores de acción de larga duración que permiten la administración de dosis de la vacuna hasta el 31 de agosto 2023 en el Hospital General de Galdakao. Durante este periodo de 12 meses se comercializaron en España cuatro vacunas de medicamentos: con nuevos, grupos, acciones. Ciertamente, que la innovación farmacoterapéutica no

297

259 El enfoque integral para el manejo del dolor de rodilla



VOLUMEN 21, Nº 4

DICIEMBRE 2023

254	EDITORIAL DEL PRESIDENTE DE LA SEF
	Seguimos
256	EDITORIAL DEL DIRECTOR
	Crónica del GENN-43 de Alcalá
259	EDITORIAL INVITADO
	Enfoque integral para el manejo del dolor de rodilla
263	EDITORIAL INVITADO
	Development of mRNA vaccines: a road to a Nobel Prize
267	EDITORIAL INVITADO
	La Quinta Revolución Industrial: una oportunidad para los Medicamentos Personalizados
270	EDITORIAL INVITADO
	Hacia una nueva terapia de integración del eje sistema digestivo-SNC: los probióticos como herramienta para el tratamiento de enfermedades psicosomáticas
272	ARTÍCULO DE OPINIÓN
	La innovación abierta: un desafío y una gran oportunidad para el descubrimiento de fármacos en España
287	CASOS CLINICOS FARMACOTERAPICOS
	Ajuste de la dosis de IMATINIB
288	CASOS CLINICOS FARMACOTERAPICOS
	Derrame Pleural y niveles plasmáticos de DASATINIB
289	CASOS CLINICOS FARMACOTERAPICOS
	Prostatismo e IBUPROFENO
290	CASOS CLINICOS FARMACOTERAPICOS
	Duplicidad prescriptora: FENTANILO y TRAMADOL
291	CASOS CLINICOS FARMACOTERAPICOS
	Mareo por hipotensión
292	DOCENCIA EN FARMACOLOGIA
	Experiencia docente de farmacología en un grupo de estudiantes adultos
297	NOTICIAS EN TERAPÉUTICA
	El valor de la innovación farmacoterapéutica
302	NOTICIAS EN TERAPÉUTICA
	Tezepelumab en jeringa precargada para la autoadministración para el tratamiento del asma
304	NOTICIAS EN TERAPÉUTICA
	Tofersen, el oligonucleotido antisentido contra la esclerosis lateral amiotrófica
306	NOTICIAS EN TERAPÉUTICA
	La FDA aprueba el uso del anticuerpo dual faricimab para tratar la oclusión venosa retiniana
308	NOTICIAS EN TERAPÉUTICA
	La FDA aprueba el primer tratamiento oral para la depresión posparto
310	NOTICIAS EN TERAPÉUTICA
	Solicitada la aprobación de un nuevo tratamiento contra la esquizofrenia
312	EL FARMACO Y LA PALABRA
	Deletear y down-regular / Un probe con un link
313	EL FARMACO Y LA PALABRA
	Recruiter / Hacer el merge trae la privación de oxígeno y glucosa
314	EL FARMACO Y LA PALABRA
	Vencidos (León Felipe)
315	HAZTE SOCIO DE LA SEF
316	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**

Departamento de
Farmacología y Toxicología,
Facultad de Veterinaria,
Universidad Complutense
de Madrid.

Seguimos

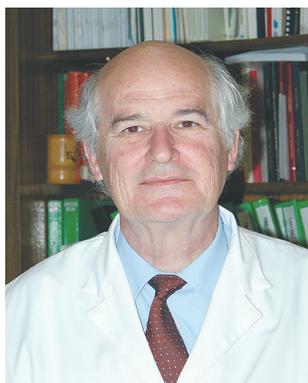
Queridos socios, queridos amigos,

“Seguimos” es la palabra con la que frecuentemente finalizan las comunicaciones entre personas que mantienen una conversación que esperan retomar pronto. La carta del presidente en AFT forma parte de una de las conversaciones que surgen en la SEF. Las otras, las mantenemos también a través de los artículos de la revista, la página web y el correo electrónico. Casi no hay día en que desde la secretaría de la Sociedad no se envíe una comunicación a los socios o a la sociedad en su conjunto (a través de nuestras redes sociales) informando de algún evento de interés. Y es de justicia mencionar a las tres personas que día a día se encargan de ello: Lucía Núñez, la Secretaria de la Sociedad, Mar Morales, nuestra secretaria administrativa que es la persona que está detrás de socesfar@socesfar.es, y Lucía, nuestra web manager. La mayoría de estas conversaciones se originan en la Junta Directiva y se dirigen a los socios. Otras, como los anuncios de contratos, se originan en los socios y se distribuyen a través de la Sociedad. Nos gustaría potenciar esta segunda vía de comunicación. En nuestra comunidad de farmacólogos hay muchas actividades dignas de ser conocidas (o mejor conocidas) dentro y fuera de la misma. Es el caso de reuniones o jornadas de investigación como la 6ª Reunión Científica del Departamento de Farmacología y Toxicología de la Universidad Complutense de Madrid, celebrada el 24 de noviembre de 2023, o la XLIII Reunión del Grupo Español de Neurotransmisión y Neuroprotección (GENN) que ha tenido lugar en Alcalá de Henares del 13 al 16 de diciembre de 2023; y también de los proyectos de investigación y de innovación docente, cuya difusión social resulta cada vez más importante y que la revista AFT, nuestra página web, la lista de correo y las redes sociales pueden facilitar. Son ejemplos de actividades de indudable interés para los farmacólogos y los no farmacólogos. Se trata de que pensemos que conviene que se conozcan fuera del ámbito concreto en que se realizan y que la SEF puede ser el medio adecuado para ello.

Quisiera aprovechar esta carta para introducir algunos temas relevantes en nuestra conversación. El primero de ellos, la celebración del XLI Congreso de la SEF. Ya tenemos fechas, los días 3, 4 y 5 de octubre de 2024, y lugar, el CaixaForum de Palma de Mallorca. La profesora Julia García Fuster ha asumido el reto de organizarlo y con ella los demás miembros del Comité Organizador harán lo posible para conformar un programa atractivo tanto desde el punto de vista científico como social. Por otra parte, se han renovado las Comisiones de Jóvenes Farmacólogos y de Docencia. Con la primera pretendemos establecer una conversación con los más jóvenes y, sobre todo, que se establezca entre ellos. A ellos les toca intercambiar experiencias y compartir inquietudes, sentir que la SEF les ayuda a ponerse en contacto y a organizarse y a comprobar que a través de los congresos y también fuera de ellos puede ser un cauce para materializar alguna de sus iniciativas. Con la segunda Comisión pretendemos aprovechar el acervo de conocimientos y experiencia en innovación docente de los socios de la SEF, extenderlas al conjunto de los docentes de la Sociedad y, a ser posible, embarcarnos en alguna tarea común.

Los trabajos de ambas comisiones comienzan en el mes de enero, posiblemente cuando estéis leyendo estas líneas y retomando nuestra conversación. Hasta entonces os deseamos que hayáis disfrutado de una muy felices Fiestas de Navidad y que el año 2024 os sea pródigo.

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.

Crónica del GENN-43 de Alcalá

Cuando escucho con atención el discurso experimental de un joven investigador; cuando finaliza su alocución con un apunte humanístico que recuerda la inseparable unión entre ciencia y cultura; cuando ese discurso se sigue de un amplio debate entre el ponente y su audiencia...siento un placentero entusiasmo y pienso si nuestra sociedad será capaz de detectar el valor de esa joven y bien amueblada cabeza cuidando el desarrollo de todo su potencial científico, aquí en España, sin que tenga que seguir los pasos de los miles de jóvenes investigadores que, formados entre nosotros, han tenido que emigrar a otros países para el desarrollo de todo su potencial.

Me viene a la cabeza este pensamiento mientras escucho, entusiasmado, las sucesivas comunicaciones presentadas en el marco de la reunión anual número 43 de la Red de Investigadores bautizada con el acrónimo GENN o Grupo Español de Neurotransmisión y Neuroprotección. Hay experiencias en la vida que nos salvan de la incertidumbre y el pesimismo; en mi caso, una de ellas ha sido y es mi asistencia ininterrumpida, durante las últimas cuatro

décadas, a las reuniones del GENN que hemos celebrado en lugares maravillosos de toda la geografía española.

Y si el nivel científico del GENN-43 fue equiparable al de cualquier reunión o congreso a nivel nacional o internacional, no fue menos destacado el lugar de celebración, una acogedora aula del claustro de la Universidad de Alcalá de Henares, que fundara el cardenal Cisneros hace la friolera de 500 años. Un claustro renacentista, bellissimo en armonía y estructura arquitectónica que además, por ser Navidad, fechas en las que celebramos el GENN cada año, estaba profusamente iluminado. Plantarse en el centro del claustro al anochecer, mirar sus hermosos arcos y columnas y admirar tanta belleza recuerda que en el Renacimiento la Ciencia y la Cultura, con letras mayúsculas, caminaban de la mano. En cierto modo, el GENN ha sido y es un recuerdo del Renacimiento, ya que la excelente neurociencia que practican sus miembros siempre ha estado acompañada de la cultura como el canto gregoriano, sobrecogedor, de los monjes de Silos o del Monasterio de Montserrat; los montes de laurisilva de la isla canaria de La Gomera o las Cañadas del Teide

tinereñas; el palacio y jardines de Aranjuez; el Corral de Comedias de Almagro, la Mezquita de Córdoba o la Alhambra de Granada; La Lonja del Monasterio de El Escorial; las bellísimas y desconocidas catedrales de Orense, Murcia, Cuenca, Palencia; y la ciudad romana de Complutum en Alcalá, entre otros muchos lugares con encanto que ha visitado el GENN por toda la geografía española.

Y la amistad, que cantara tan bien el poeta cubano José Martí:

*<<Cultivo una rosa blanca
en junio como enero
para el amigo sincero
que me da su mano franca.*

*Y para el cruel que me arranca
el corazón con que vivo,
cardo ni ortiga cultivo;
cultivo la rosa blanca.>>*

Esa amistad entre jóvenes y veteranos científicos que, durante 4 décadas, ha generado numerosas colaboraciones científicas entre los miembros del GENN que, con saberes y técnicas diversas pero complementarias han sabido desarrollar conjuntamente proyectos que han cristalizado en decenas de publicaciones en revistas internacionales punteras; una amistad cultivada y acrecentada en los cafés, comidas, excursiones culturales, cenas especiales de clausura o visitas guiadas a monumentos de nuestra rica historia.

¿Y la ciencia? Les cuento. El GENN de Alcalá se estrenó con una didáctica conferencia que impartió el profesor Javier de la Mata, actual vicerrector de investigación de la Universidad de Alcalá; versó sobre nanosistemas dendríticos, sus propiedades y sus aplicaciones para vehicular fármacos a tejidos específicos, una estrategia con potencial terapéutico en el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas. A esta conferencia siguieron otras dos breves ponencias sobre la Fundación Teófilo Hernando (FTH) y el proyecto CIMED, impartida por su director don Arturo García de Diego y otra sobre mecenazgo fiscal impartida por don Mario Moya de Adastra Capital, una interesante herramienta para financiar la ciencia, que algunos miembros del GENN ya están utilizando. Yo mismo expuse un breve historial del GENN desde sus orígenes en 1984 en la Universidad de Alicante hasta el 2023 en la Universidad de Alcalá de Henares.

El turno de los jóvenes neurocientíficos se inició con una presentación (15 minutos más 5 de coloquio) de la excelente química médica profesora Ana Martínez (CIB, CSIC) sobre el papel de la proteína TDP-43 en la propagación de la esclerosis lateral amiotrófica, y se siguió por otras varias ponencias (hasta 36) sobre la búsqueda de fármacos neuroprotectores mediante técnicas computacionales (Myriam Torres, Grupo de Antonio García, FTH); nuevos análogos de contilisant para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Mireia Toledano, grupo de José Luis Marco e Isabel Iriepa, CSIC y Universidad de Alcalá); daño oxidativo en la reperusión tras ictus (Susana Delgado Martín, del grupo de Antonio Martínez, Hospital Santa Cristina-Princesa y Cristóbal de los Ríos, Universidad Rey Juan Carlos); receptores TRP y muerte neuronal en la retina (Victoria Maneu, Universidad de Alicante, Grupo de Nicolás Cuenca, Universidad de Alicante); biomarcadores en el traumatismo craneoencefálico (Céline Decouty-Pérez, Grupo de Javier Egea, Hospital Santa Cristina-Princesa); bloqueo de la neurotransmisión por plomo (Victoria Jiménez, Grupo de Jesús Hernández Guijo, UAM); monitorización del calcio en endo-lisosomas (Belén Calvo, Grupo de Maite Alonso y Javier García Sancho, Universidad de Valladolid); factor de transcripción Nrf2 y mantenimiento de la sinapsis en la enfermedad de Alzheimer (Daniel Carnicero Senabro, Grupo de Ana I. Rojo, IIB, CSIC-UAM); barrera hematoencefálica y factor Nrf2 (Eduardo Cazalla Ibáñez, Grupo de Antonio Cuadrado, IIB, CSIC-UAM); mutación LIS1 y desarrollo de interneuronas en la corteza cingular (María Pilar Madrigal, Grupo de Salvador Martínez y Emilio Geijo, Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernández); derivados multifuncionales de curcumina para el diagnóstico y tratamiento del alzhéimer (A. Sarabia, Grupo de José Carlos Menéndez Ramos, Universidad Complutense); rotura de la barrera endotelial por inflamación y EPAC-1 (Nuria Seoane, Grupo de Dolores Viña y Manuel Campos Toimil, Universidad de Santiago de Compostela); estrés asociado al dolor neuropático y secreción catecolaminérgica adrenomedular (Adán Quintero Pérez, Grupo de Antonio Rodríguez Artalejo y Luis A. Olivos-Oré, Universidad Complutense); autofagia e isquemia cerebral (Sara Izquierdo, Grupo de María Jesús Oset Gasque y José Luis Marco Contelles, UCM y CSIC); AINE, inflamación y dolor (Miguel A. Huerta, Grupo de Enrique Cobos, Universidad de Granada). Estas citas son solo una muestra del total de las excelentes presentaciones de los jóvenes investigadores.

Resulta curiosa la evolución temática del GENN. Se inició con temas en torno a la neurosecreción y las señales de calcio en la célula cromafín; años después se incorporaron temáticas relacionadas con la neurotoxicidad y la neuroprotección farmacológica; desde principios del siglo XXI se han ido incorporando al GENN algunos grupos de químicos médicos, farmacólogos y biólogos moleculares interesados en la búsqueda de nuevas entidades químicas con potencial neuroprotector en las enfermedades neurodegenerativas, el ictus, los traumatismos craneoencefálicos y el dolor. En el GENN de Alcalá de Henares hubo solo dos comunicaciones relacionadas con la célula cromafín. Dominaron los temas antes mencionados, con la química médica y la neurofarmacología, como áreas con más presencia. Sin embargo, también hubo temas relacionados con la neurotransmisión, modelos de enfermedades del sistema nervioso y biomarcadores. El GENN actual ha evolucionado hacia temas más traslacionales aunque, afortunadamente, no se hayan perdido los temas básicos; sin estos es imposible que progresen aquellos

El GENN de Alcalá de Henares fue un éxito rotundo. Y ello se debió al buen hacer de la presidente del Comité Organizador, la profesora Isabel Iriepa Canalda, de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alcalá. Colaboró con ella el profesor José Luis Marco, profesor de investigación del CSIC. Como decía al principio, este GENN ha incluido fielmente los principios que lo mueven a saber, buena neurociencia, amistad, colaboración y cultura. Muchos de sus miembros iniciales han ido dejándolo por diversas razones, la principal por jubilación. Pero muchos otros se han incorporado de tal manera que se mantiene el tamaño ideal de sus reuniones, alrededor de los 60 participantes y 40 comunicaciones. Ello facilita la viveza de las comunicaciones, las intensas y fructíferas discusiones científicas y el amistoso ambiente. Todo ello aderezado con la cultura; un cóctel ideal. Gracias Isabel. Un trabajo bien hecho. Si un neurocientífico tiene curiosidad por nuevas herramientas farmacológicas para la Neuroprotección en las enfermedades neurodegenerativas, el ictus y el dolor el GENN es su casa. En diciembre de 2024 celebraremos el GENN-44 en un lugar con encanto de Navarra. Allí nos vemos.

Antonio G. GARCÍA
agg@uam.es

Enfoque integral para el manejo del dolor de rodilla

Josep Vergés Milano, Nina Martínez Fernández, Sheng Jie Lin y José Luis Baquero.

Osteoarthritis Foundation International (OAFI), Barcelona, España.

RESUMEN

El dolor de rodilla, motivo común de consultas, afecta al 5% de adultos en atención primaria. La osteoartritis (OA) de rodilla afecta al 14% de la población española, y a pesar de una inversión de 500 millones de euros en España, el 70% de los pacientes no está satisfecho con el tratamiento recibido. El enfoque terapéutico para tratar el dolor de rodilla ocasionado por la OA incluye medidas no farmacológicas destacando la educación del paciente, ejercicio moderado, dieta equilibrada, pérdida de peso y medidas ortopédicas. También existen terapias farmacológicas, donde se destaca el papel del sulfato de condroitina y glucosamina como alternativa a los analgésicos convencionales, con efectos beneficiosos y cardioprotectores. Las infiltraciones intraarticulares y la cirugía se consideran en casos específicos.

El dolor de rodilla, vinculado al 5% de todas las consultas de atención primaria en adultos, generalmente se atribuye a tres causas principales: dolor patelofemoral, rotura del menisco y/o artrosis (u osteoartritis, OA). La OA afecta al 23% de la población española, siendo la articulación más afectada la rodilla, con una prevalencia de 13.9% en nuestro país (EPISER2016; 2018). Los pacientes que experimentan dolor crónico de rodilla también experimentan dolor asociado a la actividad física, limitación de la movilidad, rigidez matutina e hinchazón (Zhang *et al.* 2009) además de otras comorbilidades como problemas cardiovasculares o depresión. A pesar de que se destinan 500 millones de euros en España a su tratamiento, el 70% de los pacientes dice no estar satisfechos y el 50% de ellos afirma no tener un control adecuado del dolor (Seoane *et al.* 2016). Por este motivo, resulta fundamental implementar un enfoque efectivo para el manejo del paciente.

Como primera línea de tratamiento, se destacan las terapias no farmacológicas, las cuales cuentan con un alto grado de evidencia y recomendación por parte

de diversas guías para el tratamiento de la OA (ACR 2019, OARSI 2019, ESCEO 2019, AAOS 2022 y NICE 2022). La educación del paciente en hábitos saludables, el ejercicio moderado y una dieta equilibrada son las más destacadas. La simple educación del paciente sobre la salud articular ha demostrado mejorar un 75% tanto el dolor como la movilidad (Goff *et al.* 2021). El ejercicio también ayuda paliar el dolor, siendo aquellos individualizados más efectivos que los practicados en grupo (Verghagen *et al.* 2019). Otra medida que contribuye a la mejora del dolor articular y la movilidad es la pérdida de peso, siendo recomendable una modificación del estilo de vida que incluya una dieta equilibrada y saludable, así como la realización de actividad física (Chu *et al.* 2018) para fortalecer los músculos de la pierna que contribuyen a sostener la rodilla, pudiéndose complementar con fisioterapia y la aplicación de frío-calor (Lasheras *et al.*, 2022). También pueden resultar paliativas medidas como el uso de ortesis plantares correctoras o el empleo de ortesis articuladas en la misma rodilla, con el propósito de proporcionar una descarga adicional (Kouki *et al.*, 2022).

En lo referente a la alimentación, la dieta mediterránea tiene un efecto antiinflamatorio y ayuda a disminuir el dolor gracias a su contenido en antioxidantes, colágeno, ácido hialuronato, fibra, proteínas y omega 3, sustancias que contribuyen a cuidar las articulaciones. Concretamente, el omega 3 favorece la producción de los mediadores de proresolvinas que promueven la resolución de la inflamación y tienen efectos protectores en los tejidos, además de que recientemente se ha demostrado que reduce el dolor en pacientes con OA de rodilla (Möller *et al* 2023). En España, a pesar del fácil acceso a la dieta mediterránea, la adherencia a ella es baja. Además, se observa un alto porcentaje de la población con un estilo de vida sedentario (Baladia *et al.*, 2022). La falta de hábitos alimenticios saludables y la ausencia de actividad física regular pueden acentuar el dolor articular y afectar negativamente la calidad de vida de los pacientes con esta afección.

Por otro lado, los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) son prescritos habitualmente como primera línea de tratamiento farmacológico, siendo los de aplicación tópica los más recomendados por las guías debido a su mayor seguridad en comparación con los orales. A pesar de que los AINEs orales son más efectivos contra el dolor y la pérdida de movilidad, presentan más efectos adversos que los tópicos, por lo que se sugiere usar la menor dosis y durante el menor tiempo posible, sobre todo teniendo en cuenta que la OA es una enfermedad crónica, con comorbilidades asociadas y polimedicación. Es bien sabido que el uso prolongado de AINEs está frecuentemente asociado a problemas cardiovasculares, renales y gastrointestinales, siendo desaconsejado en pacientes con este riesgo cuando existen alternativas disponibles. Esta precaución es especialmente relevante en la población mayor (Orkaby, 2022), donde coexisten comúnmente enfermedades crónicas como las cardiovasculares y la artrosis (Swain *et al.*, 2020).

Dentro de los analgésicos, el paracetamol sigue siendo uno de los más comunes para tratar el dolor y la artrosis. Sin embargo, su eficacia es objeto de controversia, ya que numerosos estudios no han demostrado una superioridad estadísticamente significativa respecto al placebo (Pickering *et al.*, 2022). En situaciones de dolor intenso, se podría recurrir a opioides de manera ocasional; sin embargo, la mayoría de las guías desaconsejan su uso debido a los posibles efectos adversos y al riesgo de adicción. Aunque el tramadol es uno de los opioides más utilizados por su menor riesgo de adicción, estudios recientes han señalado un aumento en la mortalidad, especialmente en pacientes

con problemas cardiovasculares o renales, con incrementos del 105% y 190%, respectivamente (Jeong *et al.*, 2019).

Como alternativa a los tratamientos farmacológicos mencionados, se destaca el sulfato de condroitina (CS) y el de glucosamina (GS), dos conocidos SYSADOAS (Symptomatic Slow Action Drugs for Osteoarthritis). Aunque su efecto es gradual, estos medicamentos pueden ser utilizados de manera prolongada, manteniendo su acción de forma duradera y mejorando el dolor y la calidad de vida de los pacientes (Singh JA *et al.*, 2015) sin presentar efectos adversos significativos en comparación con otros tratamientos farmacológicos. Además de reducir el dolor, estas sustancias ralentizan de manera leve la progresión de la enfermedad y el estrechamiento del espacio articular, retardando así el deterioro. No solo contribuyen a mejorar el dolor y el deterioro articular, sino que también parecen tener un efecto cardioprotector. Estudios recientes elaborados empleando la Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP), se observó que el uso de CS y GS se relacionó con una reducción significativa (31%) del riesgo de infarto agudo de miocardio y con una disminución (34%) del riesgo de ictus, manteniendo esta protección incluso cuando se utilizan simultáneamente con estos últimos (Mazzucchelli *et al.*, 2021; Mazzucchelli *et al.*, 2022).

Por otro lado, las infiltraciones intraarticulares, ya sea con corticosteroide o ácido hialurónico, se recomiendan condicionalmente. El corticosteroide intraarticular es el más recomendado, ya que suele tener un efecto rápido, aunque sigue siendo un tratamiento a corto plazo, ya que su efecto desaparece a los 6 meses y no contribuye a frenar la pérdida de cartílago (Jüni *et al.*, 2015). El ácido hialurónico puede ser eficaz en regímenes únicos o combinados, generalmente sin efectos adversos graves; sin embargo, existe bibliografía contradictoria, con defectos metodológicos como el reducido tamaño de muestra, corto seguimiento, falta de grupos control, etc (Oo WM *et al*, 2023).

Finalmente, como última línea de tratamiento, se considera la cirugía. Es importante remarcar que las recomendaciones para la cirugía dependen de la causa subyacente del dolor. Para el dolor patelofemoral está contraindicada, mientras que, para la rotura del menisco, se indica la reparación o meniscectomía parcial mediante artroscopia. Para la OA se recomienda un reemplazo de rodilla cuando el paciente se encuentra en estadios finales con dolor persistente y pérdida severa de la movilidad (Duong *et al* 2023). Aun así, estudios

recientes reflejan que entre el 10-20% de los pacientes siguen teniendo dolor tras el reemplazo total de rodilla. Por otro lado, la osteotomía en OA de rodilla, permite corregir la alineación de la extremidad, acompañándose de buenos resultados funcionales, control del dolor y alta satisfacción de los pacientes activos con una aceptable tasa de respuesta a medio-largo plazo, a pesar de haber ido perdiendo popularidad (Rivero *et al*, 2023). También cabe mencionar, la reciente investigación en torno a terapias celulares y/o regenerativas, donde aún se requiere evidencia científica adicional para obtener conclusiones definitivas. En este sentido, la Osteoarthritis Foundation International (OAFI) ha creado un clúster para promover la prevención y el tratamiento de las enfermedades osteoarticulares que permita innovar, descubrir, desarrollar y ofrecer nuevas terapias y productos para mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes.

En resumen, el uso de AINEs y opiáceos, a pesar de sus efectos adversos, ha demostrado eficacia en el alivio del dolor a corto plazo. Por ende, se sugiere limitar su utilización a dosis mínimas y por el menor tiempo posible. Por otra parte, la combinación de fármacos como el condroitín sulfato con un estilo de vida saludable y activo contribuye a mejorar el dolor de rodilla a largo plazo. Además, se destaca la importancia de la educación del paciente sobre la salud articular y la osteoartritis (OA), ya que tiene efectos positivos significativos.

En este contexto, organizaciones de pacientes como OAFI desempeñan un papel crucial. Comprometidas con la educación, proporcionan información necesaria y desarrollan proyectos de apoyo a los pacientes, como el proyecto ARTRO 360. Respaldado por 20 organizaciones científicas, gestores y de pacientes, ARTRO 360 busca establecer un nuevo modelo multidisciplinario de gestión de la OA. El objetivo es optimizar los recursos disponibles, dando un papel activo y preponderante a las organizaciones de pacientes. Estas organizaciones pueden facilitar el acompañamiento e información al paciente a lo largo de su experiencia con la enfermedad. Actualmente, el proyecto se encuentra en fase piloto, realizando pruebas en centros de atención primaria (Vergés *et al.*, 2023).

BIBLIOGRAFÍA

1. Baladia E, Moñino M, Martínez-Rodríguez R, Miserachs M, Russolillo G. Adherencia a un patrón de dieta mediterránea, hábitos de consumo y práctica de actividad física recreativa en población española: estudio transversal RECREA-DIET. *Rev Esp Nutr Hum Diet*. 2022 Mar; 26 (1): 30-40.
2. Chu IJ, Lim AY, Ng CL. Effects of meaningful weight loss beyond symptomatic relief in adults with knee osteoarthritis and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2018;19(11):1597–607. Doi:10.1111/obr.12726
3. Duong V, Oo WM, Ding C, Culvenor AG, Hunter DJ. Evaluation and Treatment of Knee Pain: A Review. *JAMA*. 2023;330(16):1568–1580. Doi:10.1001/jama.2023.19675
4. Grupo de Trabajo del Proyecto EPISER2016. Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España. Estudio EPISER2016. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2018. ISBN: 978-84-09-07043-5
5. Goff AJ, De Oliveira Silva D, Merolli M, Bell EC, Crossley KM, Barton CJ. Patient education improves pain and function in people with knee osteoarthritis with better effects when combined with exercise therapy: A systematic review. *Journal of Physiotherapy*. 2021; doi:10.1016/j.jphys.2021.06.01
6. Jeong S, Tchoe HJ, Li J, Shin J-Y. All-cause mortality associated with Tramadol use: A case-crossover study. *Drug Safety*. 2019;42(6):785–96. Doi:10.1007/s40264-018-00786-y
7. Jüni P, Hari R, Rutjes AW, Fischer R, Silleta MG, Reichenbach S, *et al*. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2015(11). Doi:10.1002/14651858.cd005328.pub3
8. Kouki I, Courties A, Sellam J. Artrosis de la rodilla. *EMC-Tratado de Medicina*. 2022.
9. Lasheras BLM, Audina AJB, Sanjuan MIL, Monesma AL, León DM, Velilla JR. Artrosis de rodilla. Artículo monográfico. *Revista Sanitaria de Investigación*. 2022; 3(9): 344.
10. Mazzucchelli R, Rodríguez-Martín S, Crespí-Villarías N, García-Vadillo A, Gil M, Izquierdo-Esteban L, *et al*. Risk of ischaemic stroke among new users of glucosamine and chondroitin sulphate: A nested case–Control Study. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2022;14. Doi:10.1177/1759720x221113937
11. Mazzucchelli R, Rodríguez-Martín S, García-Vadillo A, Gil M, Rodríguez-Miguel A, Barreira-Hernández D, *et al*. Risk of acute myocardial infarction among new users of chondroitin sulfate: A nested case-control study. *PLOS ONE*. 2021;16(7). Doi:10.1371/journal.pone.0253932
12. Möller I, Rodas G, Villalón J, Rodas J, Angulo F, Martínez N, *et al*. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of treatment with an SPMS-enriched oil on chronic pain and inflammation, functionality, and quality of life in patients with symptomatic knee osteoarthritis: Gaudi study. *Journal of Translational Medicine*. 2023;21(1). Doi:10.1186/s12967-023-04283-4
13. Oo WM, Hunter J. Intra-articular therapies for knee osteoarthritis: Current update. *Current Treatment Options in Rheumatology*. 2023;9(3):99–119. Doi:10.1007/s40674-023-00207-x
14. Orkaby AR, Ward R, Chen J, Shanbhag A, Sesso HD, Gaziano JM, Djousse L, Driver JA. Influence of Long-term Nonaspirin NSAID Use on Risk of Frailty in Men ≥60 Years: The Physicians' Health Study, *The Journals of Gerontology*. 2022; Series A, 77(5): 1048–1054
15. Pickering G, Mezouar L, Kechemir H, Ebel-Bitoun C. Paracetamol Use in Patients With Osteoarthritis and Lower Back Pain: Infodemiology Study and Observational Analysis of Electronic Medical Record Data. *JMIR Public Health and Surveillance*. 2022; 8(10), e37790.
16. Rivero RF, Pujol O, Rivero JF, Far GO. Osteotomía de Sustracción Lateral Tibial: ¿Una Técnica Pasada de Moda? Análisis de Supervivencia, Resultados Clínicos y Radiológicos de una Serie de Casos. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*. 2023. doi.org/10.1016/j.recot.2023.10.003
17. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28;1.
18. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, Doherty M, Zhang W. Comorbidities in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis care & research*. 2020; 72(7): 991-1000.
19. Verhagen AP, Ferreira M, Reijnen-van de Vendel EAE, Teirlinck CH, Runhaar J, van Middelkoop M, *et al*. Do we need another trial on exercise in patients with knee osteoarthritis? *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019;27(9):1266–9. doi:10.1016/j.joca.2019.04.020
20. Vergés J, Martínez N. Arthro 360: New Management Model To Progress In The Treatment of Osteoarthritis By Optimizing The Available Resources. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2023; 31, S247.
21. Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B, *et al*. Eular evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;69(3):483–9. doi:10.1136/ard.2009.113100

Development of mRNA vaccines: a road to a Nobel Prize

Vitor Francisco Ferreira¹ & Wilson C. Santos.^{2,3}

¹Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, Departamento de Tecnologia Farmacêutica, R. Dr. Mario Vianna, 523 - Santa Rosa, Niterói, RJ, Brasil.

²Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos Para a Saúde, Niterói, RJ, Brasil.

³Instituto Teófilo Hernando, Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, España.

Los científicos pioneros de las vacunas de ARNm han ganado el Premio Nobel de Medicina y Fisiología. Un ajuste molecular sentó las bases de las vacunas que han salvado millones de vidas.

Contacto:

¹ Vitor Francisco

Ferreira

E-mail:

vitorferreira@

id.uff.br

Orcid:

[HTTPS://ORCID.](https://orcid.org/0000-0002-2166-766X)

[ORG/0000-0002-](https://orcid.org/0000-0002-2166-766X)

[2166-766X](https://orcid.org/0000-0002-2166-766X)

RESUMEN

La bioquímica Katalin Karikó y el inmunólogo Drew Weissman han sido los ganadores del Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2023 por los descubrimientos que han permitido el desarrollo de vacunas de ARNm contra el COVID-19. Estos científicos han encontrado una vía para el desarrollo de vacunas al hallar un modo de introducir ARN mensajero en las células sin desencadenar una respuesta inmunitaria no deseada.

Palabras clave: ARNm, COVID-19, vacunas.

^{2,3} 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)

ABSTRACT

The biochemist Katalin Karikó and immunologist the Drew Weissman were the winners of 2023 medicine or physiology Nobel Prize for the discoveries that have enabled the development of mRNA vaccines against COVID-19. The scientists have found a pathway for the development of vaccines by finding a way to bring messenger RNA into cells without triggering an unwanted immune response.

Key words: mRNA, COVID-19, vaccines.

1. INTRODUCTION

The pioneer work from Malone *et al.* (1989) has founded the basis for the use of messenger RNA (mRNA) as a source for future drug and vaccine discovery projects. They have reported a method for mRNA transfection and expression in tissue culture cells using a synthetic cationic lipid, N-[1-(2,3-dioleoyloxy)propyl]-N,N,N-trimethylammonium chloride (DOTMA) incorporated into a liposome containing a cationic lipid (lipofectin), which was previously used to transfect DNA into cells. The published results have allowed them to claim that it is reasonable to study the parameters of translation machinery by direct RNA transfection, rather than by introducing DNA constructs. A remarkable feature from that technique was that the RNA/lipofectin procedure is able to be transfect to a wide variety of cell types, such as, for instance, human, mouse, rat, *Xenopus*, and *Drosophila* cells. The final conclusion for the published research was remarkable:

"The RNA/lipofectin method can be used to directly introduce RNA into whole tissues and embryos (R.W.M., C. Holt, and I.M.V., unpublished results), raising the possibility that liposome-mediated mRNA transfection might offer yet another option in the growing technology of eukaryotic gene delivery, one based on the concept of using RNA as a drug."

In fact, such affirmative seemed to pave the way for the incoming technologies that have employed the RNA as a source material for developing new drugs or therapies. However, the studies from Malone *et al.* (1989) didn't come out by a serendipitous alone. Yet in 1978, scientists had used fatty membrane structures called liposomes to transport mRNA into mouse (Dimitriadis, 1978) and human (Ostro *et al.*, 1978) cells to induce protein expression. Both publications have shown that liposomes were able to package and to protect the mRNA and then fuse with cell membranes to deliver the genetic material into cells, thus providing a new and direct approach for studying the molecular mechanisms involved in protein synthesis. These experiments for sure provided insights for experiments such those published by Malone *et al.* and therefore also collaborated for the road of works with liposomes and with mRNA in innovative drug discovery projects.

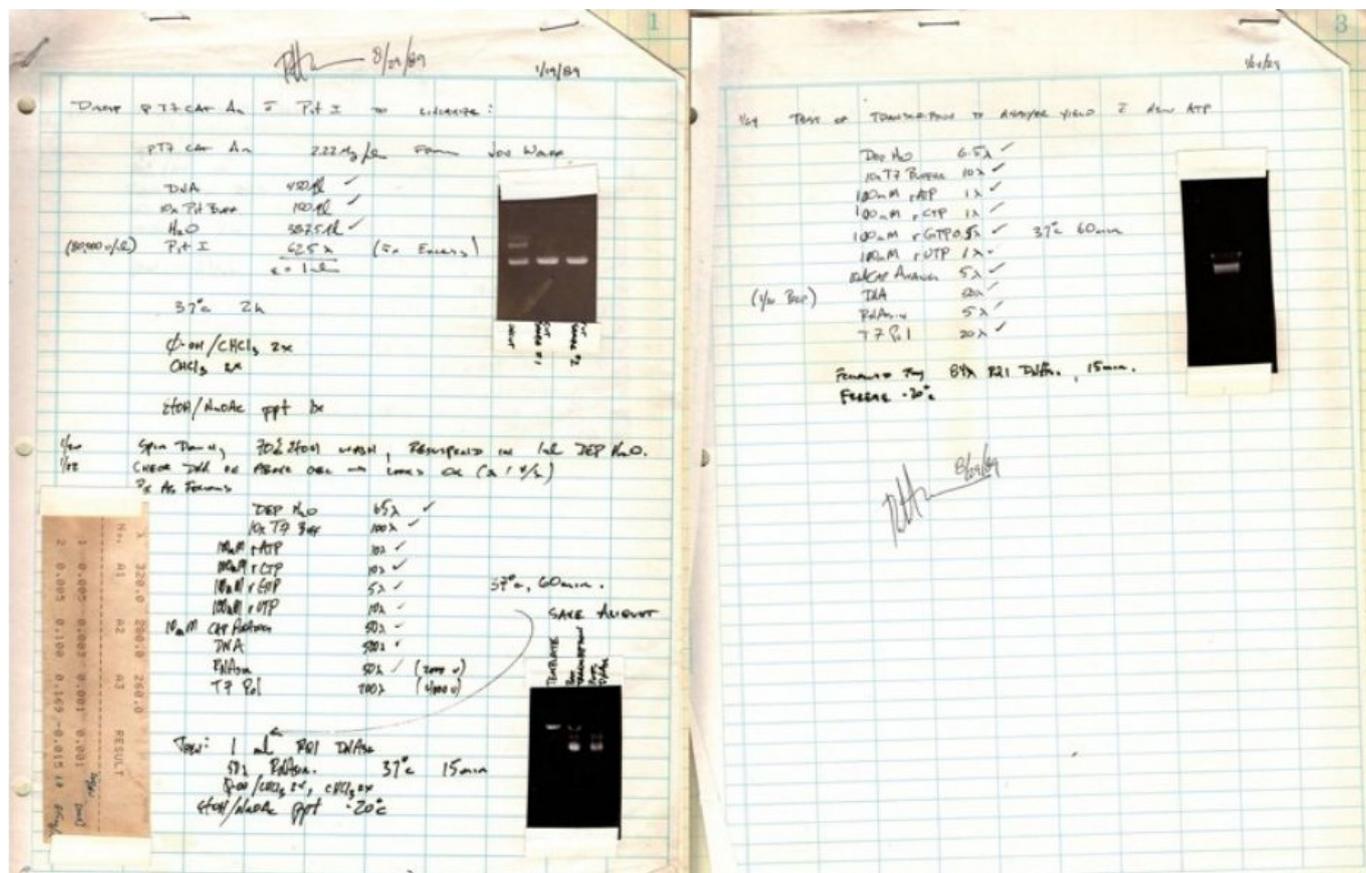


Figure 1. An excerpt from Robert Malone's lab notebooks, describing the 1989 synthesis of mRNA for injection into mice.

Extract from: Elie Dolgin, *The Tangled History of mRNA Vaccines*. *Nature* 597, 318-325, 2021.

At that time, however, it was not easy to consider mRNA as a medical product because the technologies needed to produce genetic material on a laboratory basis were lacking. Nevertheless, Melton *et al.* (1984) published a method for *in vitro* synthesizing pure, single-stranded RNAs of virtually any structure. In their experiments they have constructed cloning vectors for the specific RNA synthesis by bacteriophage SP6 RNA polymerase which initiates transcription exclusively at an SP6 promoter and they have established optimal conditions for *in vitro* RNA synthesis. In the sequence of their investigation, they have injected the lab-made mRNA into frog eggs and they have shown that the synthetic RNAs functions efficiently as messenger RNAs. Authors have favorable concluded for the usefulness of the method to produce large amounts of mRNA and consequently protein from any cDNA clone (Krieg and Melton, 1984). With the advance of such technique, it was further demonstrated that the protein expression can be readily detected when RNA and DNA expression vectors containing genes for chloramphenicol, acetyltransferase, luciferase, and beta-galactosidase were separately injected into mouse skeletal muscle *in vivo* (Wolff *et al.*, 1990). The very consistent results from that work allowed Authors to infer that "...The intracellular expression of genes encoding antigens may provide alternative approaches to vaccine development."

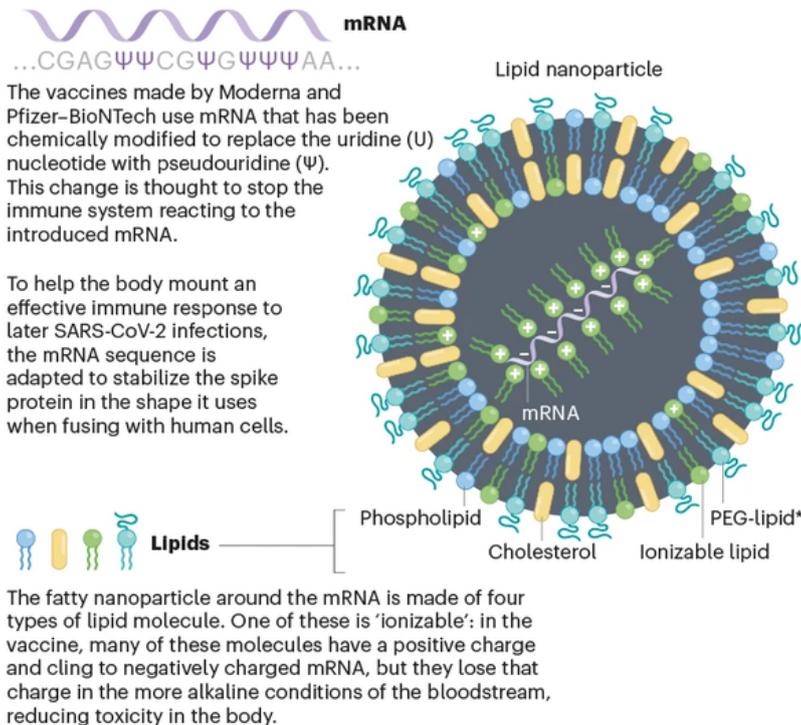
2. mRNA AS A SOURCE FOR VACCINES AND MEDICINES

The seminal paper from Martinon *et al.* (1993) is considered to be the first to show that an mRNA in a liposome can elicit a specific antiviral immune response in mice, according to Dolgin (2021). Authors have reported the induction of anti-influenza cytotoxic T lymphocytes (CTL) *in vivo* by immunizing mice with liposomes containing messenger RNA encoding the influenza virus nucleoprotein (NP). As a strategy, they have encapsulated the NP mRNA into simple cholesterol/phosphatidylcholine/phosphatidylserine liposomes by the detergent removal technique. The relevance of their results in the context of vaccine development was discussed and have allowed Authors to assume that "... By astute engineering of the DNA, and hence the mRNA, the antigen could be targeted to different processing and presentation pathways, thereby inducing both humoral and cell-mediated responses".

Even with the impressive advances attained on the studies of mRNA as a biochemical source for new drugs development projects, yet in the 1990' years the overall feeling and wisdom was that mRNA was prone to biochemical degradation - and as so, too hard to work with. Besides, it was too expensive for technical production. In oncology area however, the knowledge gained on mRNA researches lead it to be considered as a therapeutic agent. The general thought was on the mRNA encoded proteins expressed by cancer cells and whether injecting it could provide activation of immune response to fight those cells (Conry *et al.*, 1995; Boczkowski *et al.*, 1996). Those ideas perhaps had as consequence the basis to investigational projects for administrating the mRNA into the body directly and therefore activating the immune response (Hoerr *et al.*, 2000; Probt, 2007).

INSIDE AN MRNA COVID VACCINE

COVID-19 vaccines made from messenger RNA use lipid nanoparticles — bubbles of fats — to carry the molecules into cells. The mRNA contains the code for cells to produce the 'spike' protein that the coronavirus SARS-CoV-2 uses to enter cells. Here are key innovations in the design of these vaccines.



*Lipid attached to polyethylene glycol

©nature

Figure 2. Representative formulation of COVID-19 vaccines made by Moderna and Pfizer-BioNTech.

Extract from: Elie Dolgin, *The Tangled History of mRNA Vaccines.* Nature 597, 318-325, 2021.

Two pivotal papers by Katalin Karikó *et al.* (2004, 2005) have delineated the activation of Toll-like receptors by synthetic mRNA and a substantial immune response as a consequence. This response was inhibited by reconfiguring the chemical bonds on the nucleotide uridine, resulting in an analogue called pseudouridine. This modification effectively prevented the body from recognizing the mRNA as an enemy. Authors have reported that dendritic cells exposed to such modified RNA express significantly less cytokines and activation markers than those treated with unmodified RNA. That strategy of altering part of the mRNA code to avoid cell's innate immune response is now recognized as key finding in vaccine and drug discovery projects. Such strategy has enabled the development of mRNA vaccines against COVID-19,

which has saved billions of lives all of the world. The vaccine delivers mRNA that instructs cells to create copies of the spike protein from SARS-CoV-2 virus particles. This mechanism stimulates the body to make antibodies that target the protein, as well as triggering other immune responses. For the developing of such innovation biochemical mechanism, the 2023 Nobel Prize in Physiology or Medicine has been awarded to biochemist Katalin Karikó and immunologist Drew Weissman for enabling the development of mRNA vaccines against COVID-19.

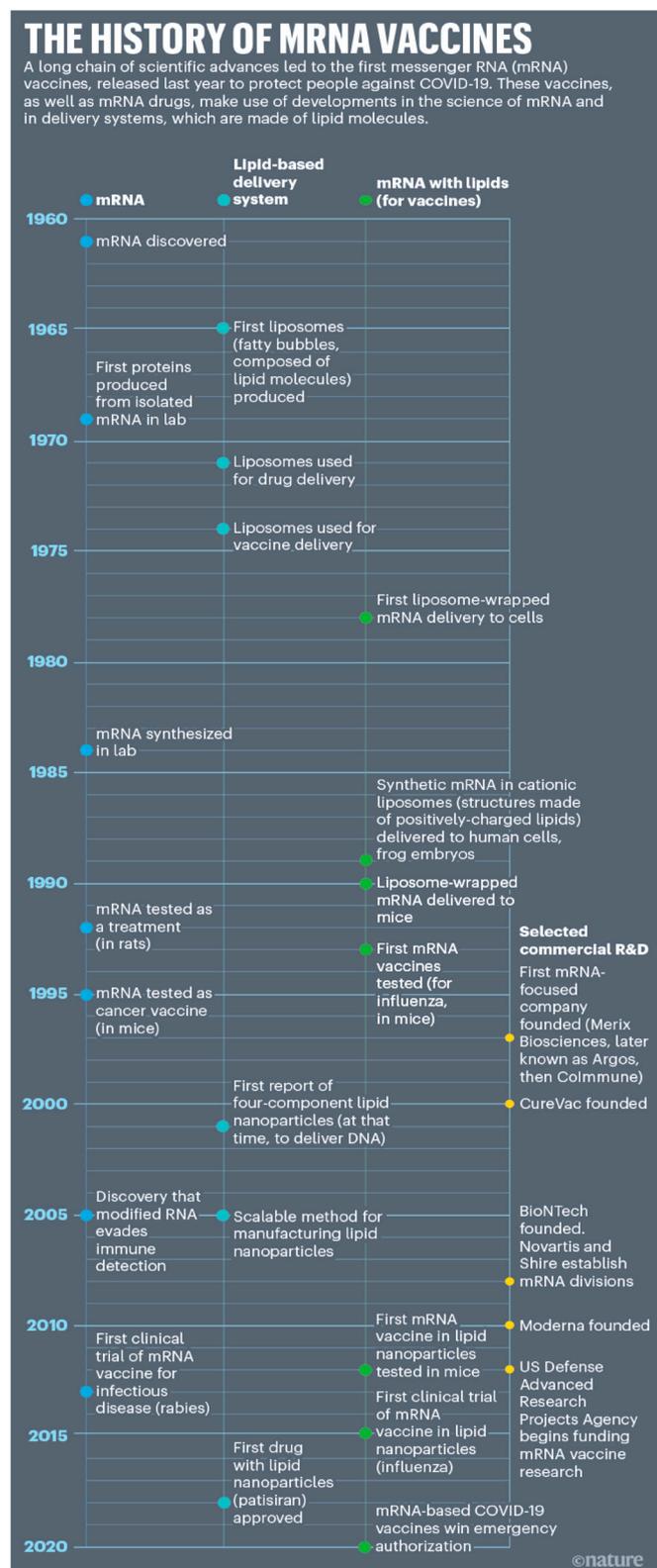


Figure 3. Timeline for mRNA vaccines.

Extract from: Elie Dolgin, *The Tangled History of mRNA Vaccines*. *Nature* 597, 318-325, 2021.

The contributions by Karikó and Weissman were essential to the vaccines' success during the pandemic and beyond and have helped the development of other vaccine discovery platforms. There are now mRNA vaccines in development for a number of other diseases, including influenza, HIV, malaria and Zika (Callaway & Naddaf, 2023).

3. CONCLUSION

The key finding from Karikó & Weissman, namely the changing the type of the mRNA nucleotides within the vaccine, therefore shifting the way in which cells see it, seems to release a new chapter for health sciences.

REFERENCES

- Malone R.W. *et al.* Cationic liposome-mediated RNA transfection. *Proc Natl Acad Sci USA* 86(16):6077-81, 1989. doi: 10.1073/pnas.86.16.6077
- Dolgin, E. The Tangled History of mRNA Vaccines. *Nature* 597, 318-325, 2021
- Dimitriadis, G. Translation of rabbit globin mRNA introduced by liposomes into mouse lymphocytes. *Nature* 274, 923-924, 1978. <https://doi.org/10.1038/274923a0>
- Ostro, M. *et al.* Evidence for translation of rabbit globin mRNA after liposome mediated insertion into a human cell line. *Nature* 274, 921-923 (1978). <https://doi.org/10.1038/274921a0>
- Melton, D.A. *et al.* Efficient in vitro synthesis of biologically active RNA and RNA hybridization probes from plasmids containing a bacteriophage SP6 promoter. *Nucleic Acids Res* 12, (18):7035-56, 1984. doi: 10.1093/nar/12.18.7035
- Krieg P.A., Melton D. A. Functional messenger RNAs are produced by SP6 in vitro transcription of cloned cDNAs. *Nucleic Acids Res* 12 (18):7057-70, 1984. doi: 10.1093/nar/12.18.7057
- Wolff, J.A. *et al.* Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science* 247,(4949 Pt 1):1465-8, 1990. doi: 10.1126/science.1690918.
- Conry, R.M. *et al.* Characterization of a messenger RNA polynucleotide vaccine vector. *Cancer Res* 55 (7):1397-400, 1995.
- Boczkowski D. *et al.* Dendritic cells pulsed with RNA are potent antigen-presenting cells in vitro and in vivo. *J Exp Med.* 184 (2): 465-72, 1996. doi: 10.1084/jem.184.2.465
- Hoerr I. *et al.* In vivo application of RNA leads to induction of specific cytotoxic T lymphocytes and antibodies. *Eur J Immunol.* 30 (1): 1-7, 2000. doi: 10.1002/1521-4141(200001)
- Probst J. *et al.* Spontaneous cellular uptake of exogenous messenger RNA in vivo is nucleic acid-specific, saturable and ion dependent. *Gene Ther.* 14 (15): 1175-80, 2007. doi: 10.1038/sj.gt.3302964.
- Karikó, K., Ni, H., Capodici, J., Lamphier, M. & Weissman, D. J. mRNA is an endogenous ligand for Toll-like receptor 3. *Biol. Chem.* 279: 12542-12550, 2004. doi: 10.1074/jbc.M310175200
- Karikó, K., Buckstein, M., Ni, H. & Weissman, D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* 23: 165-175, 2005. doi: 10.1016/j.immuni.2005.06.008
- Callaway, E. and Naddaf, M. Pioneers of mRNA COVID vaccines win Medicine Nobel. *Nature* 622: 228, 2023

La Quinta Revolución Industrial: una oportunidad para los Medicamentos Personalizados

Carmen Álvarez Lorenzo.^{1,2}

¹Académica de Número de la Real Academia de Farmacia de Galicia, San Roque nº2, 15704 Santiago de Compostela, España.

²Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, I+D Farma Group (GI-1645), Facultad de Farmacia, Instituto de Materiales (iMATUS) e Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS), Universidad de Santiago de Compostela, 15872 Santiago de Compostela, España.

La búsqueda de productos para mejorar la salud se cuenta entre las principales actividades que ha venido desarrollando el ser humano a lo largo de la historia. Hasta bien entrado el siglo XIX, buena parte de los medicamentos se preparaban en las reboticas ubicadas en la parte trasera de las oficinas de farmacia, utilizando las escasas materias primas accesibles y aplicando procedimientos manuales. Los medicamentos se elaboraban a demanda y de manera individualizada para cada persona enferma o, en situaciones de epidemia, para pequeños grupos de personas del entorno próximo. Por lo tanto, los primeros medicamentos surgieron “personalizados”, aunque por las limitaciones del conocimiento y la tecnología de la época la personalización fuese muy rudimentaria.

Los avances científicos y tecnológicos que se han ido produciendo en los últimos tres siglos han originado las sucesivas revoluciones industriales, que se han plasmado en cambios disruptivos en la manufactura de productos muy diversos ^[1]. En el siglo XVIII, la máquina de vapor reemplazó en numerosas tareas el trabajo físico de personas y animales, lo que hizo posible el comienzo de la industrialización. Un siglo más tarde, se introdujeron máquinas que funcionaban con petróleo, gas y principalmente con electricidad, lo que permitió que se generalizara la producción en masa. El desarrollo de la informática desencadenó la tercera revolución industrial. Los ordenadores abrieron la posibilidad de automatizar y controlar los procesos, y de hacer un seguimiento de la calidad de los productos en tiempo real. La cuarta revolución industrial se inició a comienzos del siglo XXI, cuando se empezó a utilizar Internet para interconectar máquinas, de una misma factoría o de factorías distintas, y se hizo realidad el concepto de “fábrica inteligente”.

Las cuatro revoluciones industriales facilitaron la producción en masa de una gran variedad de objetos, con una importante reducción de costes y una mejora progresiva de la calidad. Muchos productos, entre ellos los relacionados directamente con la salud y el bienestar, se hicieron accesibles a un abanico de personas cada vez más amplio. La confluencia de los avances en el conocimiento con la producción de medicamentos en masa cambió nuestras vidas, desempeñando un papel fundamental en el aumento de la esperanza de vida y en la mejora las oportunidades sociales y profesionales de los hombres y, sobre todo, de las mujeres, que se ha producido en las últimas décadas.

En la actualidad, los medicamentos y los productos sanitarios son los bienes más demandados en todo el mundo. La producción a gran escala es una necesidad real para que se puedan afrontar las necesidades de salud de la población, pero la producción en masa de unidades iguales lleva implícitas importantes limitaciones. Para cada tratamiento, la elección del fármaco y la dosis, y de las dimensiones de los implantes y las prótesis de manera que puedan ser útiles para la mayoría de las personas obliga a una reflexión minuciosa. Las personas somos muy diferentes en tamaño, características morfológicas y funcionalidad de nuestros órganos; las patologías se manifiestan de distinta manera, y existen diferencias genéticas y fenotípicas que hacen que la respuesta a los tratamientos sea también distinta. En consecuencia, los medicamentos y los productos sanitarios de “talla única” no son adecuados en un gran número de situaciones.

El siglo XXI se caracteriza por un interés creciente en la mejora del rendimiento de los procesos y por la asequibilidad de los productos y, en los últimos años,

por su personalización. La producción en masa está empezando a transformarse en “personalización en masa” o “automatización de la personalización”. Este es el objetivo de la Quinta Revolución Industrial ^[2], que se asienta sobre las sinergias que se pueden crear entre la inteligencia humana y la inteligencia artificial para generar y analizar grandes colecciones de datos y aprender con rapidez de los resultados. En el campo de la salud, la digitalización ha transformado la atención al paciente en términos de herramientas que permiten un diagnóstico más temprano, de identificación y aplicación más rápida de tratamientos más precisos, y de interconexión de datos de salud y seguimiento de pacientes, reduciendo el esfuerzo humano. La personalización de la automatización, que es el elemento clave de la Industria 5.0, debe hacer realidad la prestación de una atención “personalizada” a los pacientes, integrando todas las etapas: prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Entre ellas, el tratamiento es el que plantea, si cabe, los mayores retos ya que demanda la fabricación personalizada de medicamentos, productos sanitarios, implantes, órganos artificiales y trasplantes adaptados a las necesidades y el estilo de vida específicos de cada paciente.

La Industria 5.0 tiene como rasgos diferenciales el estar centrada en lo humano, la sostenibilidad y la resiliencia, y representa la oportunidad esperada para la plena implementación de la Medicina Personalizada o Medicina de Precisión ^[3]. Producir medicamentos personalizados supone todo un reto porque implica adaptar la producción en masa a la personalización de la producción de las formas farmacéuticas. El desarrollo de un medicamento personalizado no solo implica descubrir el fármaco más adecuado para un grupo de pacientes y desarrollar los tests genéticos para identificar a esos pacientes, sino también personalizar los medicamentos en cuanto a dosis, morfología y propiedades físicas de la forma farmacéutica, y a capacidad para regular el lugar, el momento y la velocidad a la que debe producirse la liberación del fármaco. El diseño personalizado de las formas farmacéuticas requiere tener en cuenta las restricciones en cuanto a modo de administración impuestas por la edad, la situación fisiopatológica y los condicionamientos culturales del paciente, las necesidades de acceso selectivo del fármaco a determinados tejidos o células del organismo, e incluso el ajuste a un determinado biorritmo del momento en el que se debe liberar el fármaco. Los procedimientos de fabricación, el equipamiento y los materiales se tienen que adaptar a las nuevas demandas de producción. En

este contexto, la fabricación aditiva, y en particular la impresión 2D y 3D, pueden contribuir a dar respuesta a los tres requerimientos básicos de la Industria 5.0.

Bajo el paraguas de impresión 2D y 3D se agrupan tecnologías muy diversas que tienen como rasgos comunes ser altamente versátiles y automatizables para producir unidades individualizadas diseñadas por ordenador y adaptarse perfectamente a las necesidades de cada paciente de forma rápida y altamente reproducible. Incluyen elementos de valor añadido para cada aplicación específica (están centrados en “cada” persona) utilizando las mínimas cantidades de materias primas y energía sin generar residuos (sostenibilidad). En condiciones de estrés de mercado por emergencias naturales, pandemias, cierres de fronteras, conflictos (geo)políticos o condiciones económicas cambiantes, las tecnologías de impresión 2D y 3D ofrecen resiliencia (capacidad de adaptación y recuperación) en toda la cadena de fabricación. También pueden conducir a productos de menor coste y mayor calidad, en comparación con las tecnologías de fabricación convencionales. A su mayor accesibilidad contribuye, además, el hecho de que se puedan producir medicamentos por impresión 2D/3D en el lugar en el que se van a utilizar (por ejemplo, en el punto de atención al paciente) compartiendo a través de Internet los archivos de su diseño y usando materias primas locales, con lo que se evitan los costes de transporte.

Las impresoras 2D, similares a las de inyección de tinta, imprimen gotas de disoluciones o suspensiones del fármaco seleccionado sobre films “comestibles” o implantables. La dosis se ajusta en función del tamaño del “texto” que se imprime. Generalmente, el “texto” tiene forma de puntos, pero también puede adoptar la forma de un código QR y contener, al mismo tiempo, información detallada del medicamento y sus controles de calidad ^[4]. Esta técnica permite combinar cartuchos con distintos fármacos y excipientes para cubrir necesidades de polimedición y de control de la velocidad de cesión de cada fármaco. Las impresoras 3D pueden producir medicamentos con casi cualquier arquitectura tridimensional y con una amplísima versatilidad de contenido en fármaco/s, propiedades mecánicas y velocidad de cesión. Las posibilidades que ofrece la impresión 3D para modificar la topología superficial de las formulaciones permite dar respuesta a otras demandas de personalización, como incluir letras de código Braille para pacientes con dificultad visual ^[5]. Estudios clínicos recientes han demostrado la utilidad de los “imprimidos” 3D con consistencia de “gominola” para el tratamiento personalizado de niños

con enfermedades raras. La impresión 3D también permite preparar productos sanitarios personalizados (por ejemplo, audífonos) con sustancias activas para paliar efectos secundarios asociados a su uso habitual (biofilm microbiano) o que cubran necesidades terapéuticas específicas de cada persona ^[6].

Para dar respuesta a los principios de la Industria 5.0, las innovaciones en tecnologías de impresión 2D/3D de vanguardia requieren materiales avanzados y sostenibilidad. Para algunas técnicas se plantea la dificultad de que los materiales adecuados para la impresión y que son útiles para otras aplicaciones, carecen de datos de seguridad que demuestren su biocompatibilidad para la vía de administración seleccionada, lo que provoca un retraso en los ensayos clínicos de los nuevos medicamentos. Por otro parte, para algunos procedimientos, se necesitan monómeros y polímeros sintéticos que generan preocupación en cuanto a sostenibilidad e impacto ambiental. La innovación en la ciencia de los materiales y el desarrollo de estrategias de impresión multimaterial se identifican como factores claves para una rápida implementación de la Quinta Revolución Industrial en el ámbito biomédico.

Carmen Álvarez Lorenzo
carmen.alvarez.lorenzo@usc.es

REFERENCIAS

1. Leng, J., Sha, W., Wang, B., Zheng, P., Zhuang, C., Liu, Q., Wuest, T., Mourtzis, D. & Wang, L. Industry 5.0: Prospect and retrospect. *J Manufact Syst* 65, 279-295 (2022).
2. Breque, M., De Nul, L. & Petridis, A. Industry 5.0: Towards a sustainable, humancentric and resilient European industry. European Commission 2021. https://msu.euramet.org/current_calls/documents/EC_Industry5.0.pdf
3. Haleem, A. & Javaid, M. Industry 5.0 and its expected applications in medical field. *Curr Med Res Pract* 9, 167-169 (2019).
4. Carou-Senra, P., Rodríguez-Pombo, L., Awad, A., Basit, A. W., Alvarez-Lorenzo, C. & Goyanes, A. Inkjet printing of pharmaceuticals. *Adv Mater* 2309164 (2023).
5. Awad, A., Yao, A., Trenfield, S.J., Goyanes, A., Gaisford, S. & Basit, A.W. 3D Printed tablets (printlets) with Braille and Moon patterns for visually impaired patients. *Pharmaceutics* 12, 172 (2020).
6. Seoane-Viaño, I., Trenfield, S.J., Basit, A.W. & Goyanes A. Translating 3D printed pharmaceuticals: From hype to real-world clinical applications. *Adv Drug Deliv Rev* 174, 553-575 (2021).

Hacia una nueva terapia de integración del eje sistema digestivo-SNC: los probióticos como herramienta para el tratamiento de enfermedades psicosomáticas

Matías Campos Garagay y Apolinaria García Cancino.*

* Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción-Chile.

INTRODUCCIÓN

¿En qué momento la salud priorizó la idea de que las bacterias eran seres vivos que debíamos erradicar? Para llegar a esa respuesta debemos remontarnos a las postrimerías de los períodos entre guerras de las naciones. En aquel momento, los consorcios conformados dentro las Conferencias Sanitarias Internacionales adoptaron estrategias sanitarias que desplazaron la guerra hacia un objetivo en común: las enfermedades que cobraron vidas de inocentes en un mundo cambiante y resiliente. En retrospectiva, esto se llevó a cabo a través del uso de tres “balas mágicas” según relata Gunn SW, 2009: el uso de antibióticos para enfrentar las emergentes enfermedades venéreas, pesticidas como el dicloro-difeniltricloroetano (DDT) para la erradicación de mosquitos asociados portadores del virus de malaria y el uso de vacunas para enfrentar la tuberculosis. Setenta y cinco años después, podemos decir que la percepción que tenemos de las bacterias fue evolucionando más allá de las bacterias patógenas. En este contexto, el Dr. Ellie Metchnikov, quién fuera el padre de la medicina probiótica, en el año 1908 sugirió una importante tarea que llevan a cabo microorganismos del género *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* presentes en fermentos lácticos al inhibir la acción de bacterias proteolíticas del intestino, reduciendo la inflamación. El Dr. Metchnikov describe sus observaciones acerca de los beneficios casi milagrosos que podría traer para la salud el consumo diario de fermentos de lácteos, y sin querer incluyó la primera mención, indirecta, del término probiótico como “aquellos microorganismos que al estar presente en nuestro cuerpo de manera constitutiva mejoran la salud general” (Gordon, S. 2008). Para la segunda década del siglo XXI, los probióticos han sabido posicionarse más allá la idea de los beneficios asociados al sistema digestivo y han surgido nuevas categorías para nuevos probióticos según el sistema en el cual estarían ejerciendo beneficios. En este artículo hemos querido destacar el trabajo de colegas japoneses que han trabajado en el desarrollo de la cepa *Lactobacillus gasseri* CP2305 como potencial psicobiótico, por su capacidad de ejercer una función en la modulación de la respuesta al estrés a nivel del eje microbiota-intestino-SNC.

La OMS define la salud mental como «un estado de bienestar en el cual cada individuo desarrolla su potencial puede afrontar las tensiones de la vida, puede trabajar de forma productiva y fructífera, y puede aportar algo a su comunidad (OMS, 2019), mientras define que los trastornos mentales y neurológicos contribuyen al 10% de la carga mundial de morbilidad y al 30% de las enfermedades no mortales. En el ámbito académico-estudiantil, podemos mencionar al consumo de sustancias y el estrés como un importante factor predictor en el deterioro de la salud. En este contexto, avances en la evidencia acerca de la regulación bidireccional del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HSS) y la microbiota del tracto GI han presentado a los psicobióticos como potentes candidatos terapéuticos (Holzer P. & Farzi A, 2014). El efecto terapéutico de los psicobióticos fue presentado por vez primera en la publicación del médico-psiquiatra Timothy G. Dinan del UCC (Dinan, TG. *et al.* 2013) describiéndolos como bacterias probióticas capaces de secretar sustancias con propiedades neuroactivas. No obstante, la respuesta por parte de la medicina traslacional entre modelos ratón-humano no ha sido rápida, y sólo es posible numerar un par de estudios posterior al año 2017 con evidencia robusta que describen la capacidad neuromoduladora que tienen cepas bacterianas del género *Lactobacillus*.

En esta línea, nos parece notable el trabajo que han realizado colegas japoneses de la universidad de Tokushima a través de la cepa *Lactobacillus gasseri* CP2305 que se ha traducido en la aparición de dos publicaciones que describen estudios aleatorios doble ciego y con control de placebo publicados el año 2017 y 2019 (Nishida K., *et al.* 2017 y Nishida K., *et al.* 2019). Estos estudios examinaron el efecto a largo plazo sobre el bienestar de un total de 140 estudiantes prontos a rendir el examen nacional para el ejercicio de la medicina bajo el efecto del consumo de un probiótico en forma bebestible o en forma de tableta. Durante el tiempo que se llevó a cabo el ensayo (12 o 24 semanas) el probiótico redujo significativamente la ansiedad auto-reportada según la prueba STAI y mejoró los parámetros de sueño reponedor al observarse una disminución del tiempo necesario para conciliarlo junto a aumentar el régimen de ondas cerebrales de tipo delta que indican sueño profundo. La cepa CP2305 también redujo significativamente el valor de marcadores salivales relacionados al estrés neuro-inflamatorio; se aumentó la tasa de actividad parasimpática y en cuanto a la función intestinal, mejoró el equilibrio de las bacterias intestinales de tipo *Bifidobacterium* durante todo el transcurso del ensayo regulando la frecuencia de deposiciones, con efectos antifatulentos y mejoras sustanciales en la consistencia de las heces. Aun con toda esa evidencia, los investigadores son cautelosos al extrapolar los resultados de esta cepa a otro tipo de pacientes y hacen hincapié sobre la importancia de recopilar datos dietéticos en futuras investigaciones para determinar si los hábitos alimenticios de ambos grupos influyeron en las concentraciones de los ácidos grasos de cadena corta, los cuales también están asociados a la modulación que ejerce el eje microbiota-

intestino-cerebro sobre el eje HSS. Por último, si es que la eubiosis intestinal ocasionada por la cepa de *Lactobacillus* junto a la batería de beneficios que ésta otorga implica a su vez un aumento en el número de bacterias de tipo *Bifidobacterium*, al menos los estudios dejan en evidencia la importancia de contar con un arsenal de microorganismos adecuado para enfrentar esta clase problema en el ciclo vital, especialmente en la edad infante-juvenil; de aquí la importancia de hacer hincapié en el uso adecuado y responsable de los antibióticos, especialmente de amplio espectro. Cuando la guerra del día a día se desplaza hacia nuestra microbiota intestinal, lo mejor es encontrarnos todos en el mismo lado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. *Biological Psychiatry*. Elsevier BV; 2013: 720–726. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001>
2. Gordon S. Elie Metchnikoff: Father of natural immunity. *European Journal of Immunology*. Wiley; 2008: 3257–3264. <http://doi.org/10.1002/eji.200838855>.
3. Gunn SW. Brock Chisholm, the World Health Organization, and the Cold War. *Bull World Health Org* 2009;75–6. <https://doi.org/10.2471/blt.08.057562>.
4. Holzer P. & Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 817:195-219. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_9
5. Nishida K, Sawada D, Kuwano Y, Tanaka H, Sugawara T, Aoki Y, *et al.* Daily administration of paraprobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates chronic stress-associated symptoms in Japanese medical students. *Journal of Functional Foods* 2017:112–21. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.06.031>.
6. Nishida K, Sawada D, Kuwano Y, Tanaka H, Rokutan K. Health Benefits of *Lactobacillus gasseri* CP2305 Tablets in Young Adults Exposed to Chronic Stress: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients* 2019:1859. <https://doi.org/10.3390/nu11081859>.
7. Organización Mundial de la Salud (OMS). *Salud mental: un estado de bienestar*. OMS; 2019. URL: http://www.who.int/features/factfiles/mental_health (Accesed August 16, 2023)

La innovación abierta: un desafío y una gran oportunidad para el descubrimiento de fármacos en España

Antonio Gómez Sánchez^{1*}, José Manuel Santamaría², Laura Gómez-García¹, José Brea^{2,3}, María Isabel Loza^{1,2,3*}

¹Fundación Kaertor, Santiago de Compostela, España.

²Plataforma de cribado de fármacos y farmacogenómica Innopharma. Centro de investigación CIMUS. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

³Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, España.

El nuevo paradigma en la industria farmacéutica y la oportunidad que representa para el ecosistema de Investigación Biomédica en España.

RESUMEN

En los últimos años, la Innovación Abierta se ha impuesto en una industria caracterizada en el pasado por un modelo cerrado, en el que las compañías farmacéuticas llevaban a cabo todos los pasos del proceso internamente. Se ha experimentado con un amplio número de aproximaciones colaborativas, que van desde el licenciamiento o adquisición de activos en etapas tempranas hasta la I+D virtual, pasando por diferentes tipos de colaboraciones público-privadas. Si bien no cabe duda de que el modelo ha tenido éxito, como pone de manifiesto el caso de la vacuna contra la Covid, cabe preguntarse si se ha explotado hasta sus últimas consecuencias. Esta pregunta es especialmente relevante en el caso español, en el que a un ecosistema de investigación biomédica de primera calidad no se ve reflejado en una traslación en aplicaciones prácticas. El país cuenta con las bases para una explosión de la productividad en este campo equivalente al que tuvo lugar con el proyecto BEST en la investigación clínica. Si bien se trata de una tarea de todos, creemos que el papel fundamental corresponde a las administraciones públicas, que están en la posición clave para crear herramientas que desarrollen en su totalidad el potencial de nuestra ciencia.

ABSTRACT

Over the last years, the concept of Open Innovation has become the new paradigm in an industry which used to operate in a closed innovation model. Different modalities of collaboration, from licensing and acquisition of early-stage assets to virtual R&D and different sorts of PPPs, have been put forward, leading to successful partnerships such as the one that developed the Covid vaccine. Nevertheless, it seems that there is still room for improvement. This is especially interesting in the case of Spain, where an outstanding biomedical research landscape fails to result in a similar level of practical applications. The goal would be to replicate the explosion in productivity achieved in the clinical trials field with the BEST project. We believe that the public administrations can play the key role in creating tools that foster the collaboration of all stakeholders with the goal of fully realizing the potential of the Spanish science.

Una de las características fundamentales de las sociedades del siglo XXI es el haber alcanzado unos niveles de esperanza de vida sin precedentes en la historia de la humanidad. Junto a las mejoras en la higiene y en las condiciones de salubridad, el factor clave ha sido sin duda el espectacular avance de la ciencia médica con la aparición de nuevos fármacos que han acabado con muchas de las grandes plagas de los siglos pasados y nos han permitido disfrutar de una vida a la vez más larga y de mayor calidad.

No cabe duda de que las nuevas medicinas deben su aparición principalmente al desarrollo de la biomedicina, que ha posibilitado que, por primera vez, comprendamos al menos a grandes rasgos los principios en los que se basa el funcionamiento de nuestro cuerpo y entender las situaciones patológicas como disfunciones de los mecanismos que nos permiten desarrollar nuestras funciones vitales.

Sin embargo, dentro del mundo de la ciencia que, por su propia naturaleza, es internacional y de dominio público, no puede dejar de llamarnos la atención el hecho de que el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos pertenezca casi en exclusiva al ámbito de grandes compañías privadas. Como hemos apuntado, para este proceso la ciencia es la materia prima. En esto podemos considerar que se trata de un caso similar al de la tecnología de la información, basado también en última instancia en los avances científicos. Sin embargo, al contrario que en este último, donde junto a los Google y a los Microsoft encontramos una plétora de paquetes de software publicados en abierto y una tendencia a la gratuidad o al bajo coste, la industria farmacéutica ha seguido unos derroteros muy diferentes.

Esto se debe, evidentemente, a las peculiaridades de los productos utilizados como medicinas. El objetivo no es otro que introducir lo que no deja de ser un compuesto extraño en un organismo humano, con todo lo que esto significa. Los fármacos deben ser, ante todo, seguros y, además, su eficacia debe estar fuera de toda duda. Todo esto implica que se trate de un campo sujeto a un altísimo grado de control regulatorio, necesario para estar seguros de que cualquier producto que llegue al mercado no cause otros efectos que los esperados. Para ello es necesario que los candidatos a fármacos en humanos pasen por el proceso de los ensayos

clínicos, un camino largo, complejo y, sobre todo, muy costoso desde el punto de vista financiero.

De manera adicional a lo anterior tenemos que destacar que la investigación necesaria para el descubrimiento de fármacos es especialmente compleja y requiere de unas instalaciones y un equipamiento especializado y caro. No es lo mismo escribir código informático que sintetizar moléculas y comprobar sus propiedades en ensayos *in vitro* e *in vivo*. La I+D farmacéutica necesita, por poner sólo algunos ejemplos, laboratorios de síntesis, espectrómetros de resonancia magnética nuclear, robots de HTS y secuenciadores de genoma. Y a todo esto tenemos que añadir las tecnologías específicas en las que se basan las nuevas modalidades terapéuticas, como pueden ser la génica o celular. Nadie consigue desarrollar un fármaco en un garaje. Tenemos que destacar, además, que estamos hablando de un campo con un riesgo altísimo, en el que sólo una pequeña fracción de los proyectos en los que se comienza a trabajar acaban convirtiéndose en una nueva medicina accesible para los pacientes.

En definitiva, un elevadísimo grado de especialización, junto a unas necesidades regulatorias muy especiales y un coste de desarrollo exorbitante, han hecho que el lanzamiento de nuevos fármacos parezca estar al alcance únicamente de compañías grandes, capaces de proporcionar tanto los recursos científicos como financieros requeridos. A cambio de toda esta inversión, las empresas farmacéuticas cuentan con el mecanismo de las patentes, que les garantiza un número de años de venta en exclusiva del fármaco para asegurarse de que pueden recuperar toda esta inversión. Para una compañía privada y, por lo tanto, basada en la obtención de beneficios, como son las compañías farmacéuticas basadas en la I+D, la hoja de ruta ideal resulta muy clara. Se trata de llevar a cabo todo el proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos internamente y de la manera más rápida posible. De esta manera la propiedad intelectual, que determina la concesión de la patente, se queda en la empresa que, por lo tanto, no tiene que compartir los beneficios mientras ésta esté activa.

Sin embargo, cuando observamos con detalle el origen de los fármacos lanzados por las grandes compañías farmacéuticas en los últimos años vemos que únicamente un porcentaje pequeño procede de la I+D interna de las compañías, mientras

Cuando observamos con detalle el origen de los fármacos lanzados por las grandes compañías farmacéuticas en los últimos años vemos ... que un número cada vez mayor es el resultado del licenciamiento o directamente de la adquisición de las compañías Biotecnológicas que fueron las inventoras originales.

que un número cada vez mayor es el resultado del licenciamiento o directamente de la adquisición de las compañías Biotecnológicas que fueron las inventoras originales (Schuhmacher *et al.*, 2023). Esto no es sino un reflejo de dos fenómenos de extraordinaria importancia: por un lado, el hecho de que el desarrollo de fármacos es, por definición, un proceso de continua innovación cuya materia prima es la investigación en el área biomédica. Por otro, el creciente proceso de colaboración entre los diferentes actores del ecosistema con un protagonismo creciente del concepto de Innovación Abierta.

La Innovación Abierta se ha convertido en uno de los fundamentos de la investigación farmacéutica en el siglo XXI. Según el concepto, introducido por Chesbrough (Chesbrough *et al.*, 2003) en 2003, se trata de un paradigma que asume que las empresas deben utilizar ideas tanto internas como externas a través de caminos tanto internos como externos en el desarrollo de la tecnología en el camino hacia el mercado. Una definición alternativa más sencilla pero que posiblemente capta mejor la esencia del concepto es que consiste en innovar con otros, compartiendo riesgos y beneficios. La idea consiste básicamente en aunar esfuerzos, dejando que cada uno de los colaboradores lleve a cabo la parte del trabajo en la que está especializado y que, por lo tanto, es capaz de realizar con una mayor eficacia. Se propone, en definitiva, trabajar en equipo de manera secuencial en un área muy compleja, que consta con múltiples fases y que requiere, en cada una de ellas, de una ejecución de excelencia si se quiere culminar con éxito el objetivo final de llevar a un producto al mercado.

El campo del descubrimiento y desarrollo de nuevas medicinas parece, por lo tanto, ideal para la aplicación de un modelo como el que propone la Innovación Abierta. En realidad, casi nos podemos preguntar por qué no se había extendido antes de las primeras décadas de este siglo. El impedimento había sido, precisamente, el modelo imperante en la industria farmacéutica basada en la investigación, en el que el prácticamente la totalidad del retorno de la inversión tiene lugar en los pocos años que van desde el lanzamiento del producto hasta el final de la protección de la patente. Las compañías prefirieron siempre llevar a cabo prácticamente todas las tareas internamente para así poder maximizar la recogida de beneficios en un corto periodo de tiempo.

Una definición alternativa ... que .. capta mejor la esencia del concepto es que (La Innovación Abierta) consiste en innovar con otros, compartiendo riesgos y beneficios.

El modelo funcionó mientras las opciones de llegar al mercado, que como hemos dicho anteriormente, nunca fueron demasiado elevadas, permitieron mantener un nivel de beneficios adecuado. No podemos olvidar tampoco que la caducidad de las patentes obliga a las compañías a estar siempre en busca de nuevos productos, los míticos *blockbusters*, que llenarán las arcas corporativas permitiendo, a su vez, expandir los programas de investigación en busca de nuevos fármacos. Se forma así un círculo virtuoso que es, en gran parte, el responsable de que la humanidad haya conseguido vencer a muchas de las enfermedades que la han afligido a lo largo de los siglos y extender así su esperanza y su calidad de vida. Para las compañías, sin embargo, se trata de una lucha de Sísifo que exige una mejora constante para ir consiguiendo fármacos cada vez mejores y contra nuevas condiciones terapéuticas todavía no conquistadas.

A principios del siglo XXI se conjuntaron dos factores principales. Por una parte, encontrar nuevos fármacos se venía haciendo cada vez más difícil. Todo lo que se podía considerar como más sencillo ya se había hecho y quedaban aún por vencer enemigos que parecían eludir de una manera u otra el efecto de las medicinas desarrolladas según el modelo clásico. Podemos decir que la ciencia en la que se basaba la industria farmacéutica daba cada vez más síntomas de un preocupante agotamiento.

En un campo tan dependiente de la ciencia estaba claro que este impasse sólo podría resolverse a través de un mayor conocimiento de la biología del cuerpo humano. Afortunadamente, ésta no sólo no había detenido su desarrollo, sino que ampliaba sus capacidades de manera casi exponencial. No en vano la secuenciación del genoma humano había permitido, por primera vez, conocer la información en la que se basa la estructura de las proteínas, las grandes trabajadoras de nuestro cuerpo y, en consecuencia, las principales dianas terapéuticas en las que se basa la acción de los fármacos. Así pues, el problema no es de falta de ciencia sino más bien de exceso. Con tantas aproximaciones en estudio resulta cada vez más complicado para una empresa privada contar internamente con las capacidades para poder transformar la nueva ciencia biomédica en nuevas soluciones para los pacientes. Pero, además, muchas veces es necesario avanzar la ciencia básica en áreas muy específicas, con el

fin de proporcionar información sobre los mecanismos biológicos involucrados en la acción de fármacos concretos. Estas áreas pueden no ser las más atractivas para los investigadores académicos por lo que muchas veces, sin una intervención más decidida por parte de la industria, pueden quedar sin explorar.

Dentro del nuevo escenario, las compañías farmacéuticas se han lanzado desde principios de los años 2010 al campo de la colaboración (Yeung *et al.*, 2021). Esto no significa que hayan dejado el control del proceso. Al contrario, siguen siendo quienes garantizan la continuidad de los proyectos y la visión del lanzamiento al mercado como objetivo final. Lo que ha cambiado es que, cada vez más, dejan de realizar algunas de las tareas que tradicionalmente llevaban a cabo internamente para hacerlo mediante acuerdos con otras empresas. Pero, además, se ha abierto la puerta que permite incorporar proyectos tempranos basados en tecnologías novedosas procedentes de la investigación académica o de empresas basadas en la biotecnología. Se trata del paradigma de la Innovación Abierta aplicada al descubrimiento y desarrollo de productos farmacéuticos.

Modelos de Innovación Abierta

En primer lugar, no podemos dejar de destacar que la Innovación Abierta no parte de la nada. Las colaboraciones para el desarrollo de fármacos han tenido lugar desde que existe la industria farmacéutica como tal. Por una parte, las pruebas en humanos requieren de la participación de expertos clínicos, por lo que siempre ha sido necesario llevarlas a cabo mediante colaboraciones con hospitales públicos y privados. Por otra, tradicionalmente las grandes compañías se han hecho con nuevos activos mediante la compra o la fusión con otras (*Mergers and Acquisitions* o M&A en inglés). No podemos olvidar la fiebre de fusiones que tuvo lugar en torno al cambio de siglo y que creó a algunos de los principales actores del panorama farmacéutico actual como Novartis, Astra Zeneca o GSK. En lo que se refiere a las adquisiciones, se trataba fundamentalmente de hacerse con empresas más pequeñas que contaban con un producto en desarrollo que completaba la cartera de las más grandes. Productos en general en fases ya avanzadas y que, por lo tanto, suponían una importante inversión a cambio de unas opciones muy altas de llegar al mercado. Es decir, de un riesgo bajo para los estándares de la industria.

No es que, en el mundo actual, el paradigma de los M&A haya desaparecido. Lo que ha sucedido es que se ha completado con toda una serie de aproximaciones colaborativas que se pueden integrar dentro del paraguas de la Innovación Abierta. El denominador común de todas ellas es que se ha adelantado la fase de desarrollo del fármaco en la que tienen lugar, llegando hasta la ciencia más básica. Se invierte en etapas más tempranas, que implican un riesgo de fracaso mucho mayor, pero que resultan mucho menos costosas en términos financieros.

A lo largo de las últimas dos décadas se ha experimentado con una gran variedad de modelos colaborativos. Como norma general podemos clasificarlos principalmente según la manera en que se comparten los riesgos y los beneficios entre las compañías farmacéuticas, que continúan jugando el papel central, y todo un ecosistema de pequeñas empresas de base biotecnológica, grupos académicos e instituciones que aportan una mayor eficacia o capacidades en fases específicas del proceso.

Comenzando por el nivel más bajo de riesgos y beneficios compartidos no podemos dejar de mencionar la externalización de actividades consideradas como fuera del núcleo estratégico de la empresa. Esto ha propiciado una explosión de CROs (*Contract Research Organizations*) que llevan a cabo todo tipo de tareas antes propias de los departamentos de I+D de las empresas farmacéuticas, como pueden ser la síntesis de compuestos químicos, la realización de paneles de cribado por diferentes proteínas, o los ensayos de farmacocinética. En general esta externalización convive con la investigación interna, que pasa a concentrarse en las áreas consideradas como de mayor valor añadido. Las farmacéuticas consiguen así una mayor flexibilidad en la utilización de los recursos, que se utilizan únicamente cuando son necesarios. Así evitan tener que implementar nuevas tecnologías internamente, lo que resulta especialmente interesante en un escenario en el que las mejoras y las innovaciones se suceden con extraordinaria rapidez. La generalización de este modelo ha permitido la aparición y el crecimiento de un ecosistema de CROs. En primer lugar, en Asia, donde en principio contaban con la ventaja de poder ofrecer precios especialmente competitivos, pero también en Europa, con ejemplos significativos como Galchimia o Villafarma en España.

El modelo de negocio de las CROs se basa, pues, en la flexibilidad, en ofrecer resultados fiables y en el ahorro de costes. Existe una segunda aproximación en la que el valor añadido de la colaboración se centra en disponer de tecnologías específicas que pueden ofrecer a las compañías farmacéuticas una ventaja competitiva. De nuevo es el ritmo acelerado al que aparecen nuevas técnicas el que ha propiciado la aparición de un tipo de compañías de base biotecnológica, generalmente procedentes (*spinouts*) del mundo académico, del que han licenciado la propiedad intelectual para una tecnología específica. Sus clientes son los departamentos de I+D de las compañías farmacéuticas, que pueden así acceder a metodologías novedosas, que no podrían utilizar internamente por estar protegidas por patentes, y que, en muchos casos, no cuentan todavía con una validación suficientemente robusta, por lo que aún conllevan un elevado nivel de riesgo. En los últimos años este tipo de colaboraciones han tenido lugar, entre otros, en campos como el del cribado de librerías codificadas en ADN (*DNA-encoded libraries*) o en el de la preparación de compuestos que actúan como degradadores de proteínas, tales como los PROTACs.

Las compañías farmacéuticas han entrado también en consorcios no competitivos, en los que el objetivo fundamental es incrementar el conocimiento en la ciencia básica de la que se nutre todo el proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos. El hecho de que estén dispuestas a entrar en este tipo de colaboraciones en las que los resultados acaban en el dominio público es especialmente revelador del cambio de paradigma que ha tenido lugar en los últimos años. Entre este tipo de iniciativas podemos destacar el Structural Genomics Consortium (SGC) en el que participan varios centros académicos y compañías farmacéuticas internacionales. Estas últimas pueden utilizar las capacidades existentes en las universidades para el desarrollo de sus proyectos internos mientras que el objetivo final es el de donar muestras activas frente a diferentes proteínas con capacidad de ser utilizadas como dianas farmacológicas. Como resultado de todo el proceso se generan datos estructurales accesibles a todos los investigadores, en los ámbitos tanto público como privado, contribuyendo por lo tanto al avance de la ciencia biomédica. Podemos citar también a la plataforma OpenPHACTS, una Colaboración Público-Privada financiada por la Innovative Medicines Initiative (IMI) de la Unión Europea y cuyo objetivo es estandarizar y compartir datos que puedan ayudar a mejorar el proceso de descubrimiento de fármacos.

Este tipo de iniciativas se inspiran en buena parte en los llamados programas de Fuente Abierta (*OpenSource*), como fue el Proyecto Human Genome, culminado en el año 2000 y que permitió la secuenciación del genoma de la especie humana. Precisamente en las fases finales de este proyecto tuvo lugar la carrera entre el consorcio público y las nuevas tecnologías puestas a punto por la empresa Celera Genomics. Este proyecto puso de manifiesto no solo la competitividad sino también la complementariedad que se puede conseguir entre los campos público y privado.

Otra aproximación es la de las colaboraciones puntuales entre la industria y grupos académicos concretos, algo que ha existido desde antes de que se generalizase el concepto de Innovación Abierta. En realidad, podemos decir que se trata de uno de los primeros modelos en los que podríamos pensar en el campo del descubrimiento de fármacos. Al fin y al cabo, es en el ámbito de las universidades y de los institutos de investigación en el que aparecen las ideas que pueden llegar a cristalizar en nuevas medicinas. Si rastreamos las grandes innovaciones de los últimos años, desde el CRISPR a la inmunoncología o la utilización de los ácidos nucleicos como agentes terapéuticos, siempre encontramos en el fondo un grupo de investigación académico.

También en esta área, sin embargo, ha tenido lugar un cambio radical en la concepción de las relaciones entre las dos partes. En el caso clásico de finales del siglo XX las empresas buscaban fundamentalmente la adquisición de un activo concreto. Un ejemplo típico puede ser el de ampliación de la diversidad de las librerías químicas corporativas con productos procedentes de del entorno académico. Casi por definición, los departamentos de

química orgánica diseñan y sintetizan compuestos con estructuras novedosas, que aumentan el espacio de diversidad química en el que se buscan los candidatos (*hits*) en las campañas de HTS que se realizan en la industria. Para los grupos de investigación, las empresas suponían una bienvenida fuente de ingresos adicionales y, de manera adicional, proporcionaban datos de actividad biológica que, aun no siendo suficientemente interesantes para los proyectos de las empresas, ayudaban a la publicación de los resultados en revistas científicas de alto impacto. Se establecía así una relación ventajosa para las dos partes, pero que normalmente no iba más allá. En el escenario actual, por el contrario, el objetivo es llegar a una relación totalmente colaborativa, en la que se comparten no sólo los resultados, sino también las ideas. Se consigue así que el conocimiento presente en los grupos académicos se ponga al servicio del proceso de creación de nuevos medicamentos.

Paralelamente a las colaboraciones que acabamos de describir, los grandes expertos del mundo de la investigación, en calidad de líderes de opinión (*Key Opinion Leaders* o KOLs) aportan también a las empresas su asesoramiento en diversas fases del proceso de descubrimiento y desarrollo del fármaco. En la aproximación tradicional esto se llevaba a cabo por ejemplo para la selección de la enfermedad objetivo a la que se encaminará el desarrollo del fármaco. En la actualidad el ámbito de aplicación se ha extendido a etapas más tempranas, como es el caso de la investigación preclínica, que también pueden beneficiarse de los consejos de quienes mejor conocen cada campo concreto, en muchos casos por haber sido sus creadores originales.

En una nueva vuelta de tuerca al modelo tradicional las compañías farmacéuticas han experimentado también con esquemas en los que ponen a disposición de los grupos académicos externos parte de sus capacidades de I+D. Este es el caso del programa de OIDD de Eli Lilly, una empresa pionera que aparece una y otra vez en la exploración del espacio de Innovación Abierta. Dado que la disponibilidad de productos químicos para los cribados es el talón de Aquiles de muchos proyectos académicos, las empresas ofrecen un subconjunto de sus quimiotecas con el fin de encontrar *hits* que puedan servir de puntos de partida para el desarrollo posterior y obtienen a cambio el conocimiento de proyectos y dianas terapéuticas novedosas procedentes del mundo académico.

En el caso más habitual, los descubrimientos llevados a cabo en la academia que pueden convertirse en una aplicación práctica, con el consiguiente retorno económico, desembocan en la creación de una nueva empresa (una *startup*) que procede (como una *spinout*) de la universidad o instituto de investigación específico. Se trata de hecho del mismo modelo del que hemos hablado en el caso de las colaboraciones basadas en tecnologías concretas. Las nuevas empresas biotecnológicas están en muchos casos dedicadas al desarrollo de nuevos productos farmacéuticos, bien en

el campo de las pequeñas moléculas o de las nuevas terapias celulares o genómicas. Para los Departamentos de Innovación de las compañías farmacéuticas estas *Biotechs* representan el entorno natural en el que buscar el establecimiento de nuevas colaboraciones. Esto es así porque combinan la innovación procedente del mundo académico con un cierto grado de madurez y de orientación hacia el mercado. Las *Biotechs* aportan además un dinamismo y una flexibilidad que muchas veces contrasta con la burocracia intrínseca de las grandes empresas. Por otra parte, su pequeño tamaño, escasa capacidad financiera y fortaleza en la ciencia básica hacen que, por lo general, no pretendan llegar más lejos que a una primera administración en humanos. Esto hace que su objetivo sea el licenciamiento de los productos en desarrollo o bien la adquisición de la *Biotech* por parte de una empresa farmacéutica. Se trata de un modelo de negocio de éxito que, de hecho, se encuentra detrás de muchos de los fármacos que llegan al mercado en la actualidad.

En la mayoría de las ocasiones, sin embargo, los proyectos de las *Biotechs*, aun siendo de gran interés para las compañías farmacéuticas, se encuentran aún en una fase demasiado temprana y, por lo tanto, con un riesgo que se considera demasiado alto. Una solución que ha surgido precisamente para estos casos es la de las incubadoras. Un ejemplo típico es el de la red JLABs de Johnson & Johnson. *Biotechs* seleccionadas se instalan en la incubadora que muchas veces está localizada en uno de los campus de investigación interna de la empresa, con lo que se busca una fertilización cruzada entre los científicos propios y los externos. Se le proporciona también asesoramiento a través de la figura de un mentor que se encarga de guiar el desarrollo con el lanzamiento de un producto farmacéutico como objetivo final. El hecho de que la incubadora se ubique dentro del ecosistema de I+D de la farmacéutica hace que el licenciamiento o adquisición de la *Biotech* se lleve a cabo de manera natural cuando el proyecto alcance el nivel de desarrollo adecuado.

En un párrafo anterior hemos hablado de los Departamentos de Innovación de las empresas farmacéuticas. Muchas veces estos toman la forma de los denominados Centros de Innovación. Se trata de departamentos específicos especializados en la colaboración, es decir, en la Innovación Externa. En ocasiones, de hecho, su ubicación se escoge teniendo en cuenta los puntos calientes de innovación a nivel mundial, medida ésta en excelencia académica y en capacidad de generación de *spinouts*. Los Centros de Innovación cuentan con presupuestos específicos para esta tarea, pero necesitan también de un importante grado de coordinación con la I+D de la empresa. Su objetivo es completar los activos que se desarrollan internamente con otros procedentes del exterior. Para ello utilizan herramientas que van desde el licenciamiento de activos tempranos o la adquisición de *biotechs* a las colaboraciones precompetitivas o con grupos universitarios concretos, así como muchas de las aproximaciones que veremos a continuación.

Ya hemos hablado de las Colaboraciones Público-Privadas (*Public-Private Partnerships*, PPP) en el contexto de los proyectos no competitivos. Su campo de aplicación es, sin embargo, mucho más amplio. También su potencialidad, como veremos en apartados posteriores del presente artículo. El propio nombre de las PPPs implica que combinan los elementos que podemos considerar imprescindibles en los proyectos de descubrimiento y desarrollo de fármacos. Ponen en contacto, por una parte, a las empresas farmacéuticas y, por otra, a los grupos académicos que son los creadores de la innovación. El concepto de PPP abarca, sin embargo, mucho más de lo que el nombre puede sugerir. En algunas ocasiones se pueden considerar similares a lo que se entiende por consorcios. Esto ya nos da una idea de que no estamos hablando de proyectos entre un grupo de investigación académica y una empresa sino de un esquema que incorpora un mayor número de socios. Volviendo al balance entre riesgo y beneficios que estamos utilizando para sistematizar las diferentes aproximaciones dentro de la Innovación Abierta, un consorcio aporta la idea de que cada una de las partes asume una parte del riesgo, lo que implica también que será la beneficiaria de parte de los beneficios que se pudieran obtener en caso de que el producto llegara a comercializarse. Esto desemboca en otro de los elementos característicos de las colaboraciones público-privadas, que es la entrada de fondos procedentes de las instituciones públicas, entendiéndose como tales a los diferentes gobiernos, tanto locales como nacionales, o bien organismos supranacionales como puede ser el caso de la Unión Europea. En efecto, es complicado que un grupo de investigación de una universidad tenga la posibilidad de aportar financiación o de trabajar a riesgo en un proyecto de desarrollo de fármacos. Un proyecto que, no olvidemos, aun en el mejor de los casos tiene unas posibilidades bastante bajas de culminar su camino hacia el mercado con éxito. Resulta, por lo tanto, imprescindible, que otra entidad dentro del entorno público se haga cargo de parte de los costes del programa. El modelo se puede completar con otro tipo de socios, como pueden ser asociaciones de pacientes, empresas de capital riesgo, o bien otro tipo de proveedores de financiación no dilutiva, como pueden ser las empresas que se encargan de realizar inversiones por motivos de prestigio o de rentabilidad fiscal.

La financiación pública es, por supuesto, un actor de primer orden en la financiación de la investigación. En los países desarrollados, incluyendo el caso español, es el principal proveedor de fondos para las investigaciones que tienen lugar en el entorno académico. No en vano una de las principales quejas más recurrentes es que el jefe de Grupo de Investigación debe dedicar más tiempo a redactar solicitudes para diversos instrumentos proveedores de fondos que al trabajo de laboratorio. Las instituciones, por su parte se ven obligadas a moverse entre dos aguas. Son conscientes de la necesidad de la investigación básica como fundamento la ciencia, pero, por otra parte, no dejan de utilizar un dinero que procede en última instancia de los impuestos de los contribuyentes, por lo que intentan incentivar también la

realización de investigaciones que lleven a aplicaciones prácticas que, en el caso ideal, puedan acabar produciendo un cierto retorno de la inversión. En el caso de la financiación directa a proyectos académicos el éxito en este último objetivo ha sido muy escaso. Es por esto que los nuevos modelos basados en la Innovación Abierta han creado nuevas oportunidades más enfocadas al mercado. La Unión Europea ha estado especialmente activa en este campo, con iniciativas del tipo del proyecto ERIC OPENSOURCE, que ha permitido la creación de una serie de nodos de química y cribado de fármacos de altas capacidades en España que actúen como *hubs* de innovación en el ecosistema local: CIB-CSIC de Madrid, el Centro de Investigaciones Príncipe Felipe de Valencia, la Fundación Medina de Granada, y la Plataforma Innopharma de la Universidad de Santiago de Compostela.

Un modelo de Colaboración Público-Privada en el ámbito europeo es la European Lead Factory (ELF) en la que participó la Unión Europea a través del ya mencionado IMI junto con varias empresas farmacéuticas internacionales a través de la EFPIA (Federación Europea de Industrias y Organizaciones Farmacéuticas). La ELF reunió una quimioteca formada por compuestos procedentes de todos los miembros del consorcio-, así como una plataforma de cribado de alta resolución. Todo el sistema se puso a disposición de los grupos de investigación y de las compañías participantes para que aportasen dianas terapéuticas con el fin de identificar compuestos candidatos (*hits*) que pudieran servir de punto de partida para los procesos de optimización habituales en los proyectos de descubrimiento de fármacos basados en la Química Médica. La quimioteca de la ELF sigue disponible en la actualidad bajo la forma de la Biblioteca de Compuestos Esculab (Van Vlijmen *et al.*, 2021).

En España se ha constituido el Plan Complementario de Biotecnología Aplicada a la Salud, una iniciativa pionera que incluye a 7 CCAA (Andalucía, Aragón, Castilla la Mancha, Cataluña, Extremadura, Galicia y País Vasco) con financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación y los correspondientes gobiernos locales. Su objetivo es crear herramientas de diagnóstico y pronóstico, así como terapias avanzadas, o dirigidas, en medicina personalizada. El programa incluye la creación de una quimioteca propia anotada, que coordinada con otras iniciativas españolas pondrá a disposición de los investigadores una herramienta clave para encontrar compuestos que puedan servir de punto de partida al desarrollo de los proyectos. La financiación local ha contribuido también a la creación de aceleradoras. Estos programas se caracterizan por tener un marco temporal muy definido, cuyo objetivo es el de generar proyectos maduros que puedan ya resultar interesantes para empresas farmacéuticas o de capital riesgo. Sin salir de España tenemos un excelente ejemplo de esta aproximación en el AccessHealth que se lleva a cabo en Granada.

El Instituto BioMedX, ubicado en el campus de la Universidad de Heidelberg y que en estos momentos cuenta con un centro en New Haven, en Estados Unidos, es también un interesante caso particular de Colaboración Público-Privada. BioMedX se presenta como una interfaz entre el mundo de la industria y el de la academia. Sus proyectos están financiados por compañías farmacéuticas y, para llevarlo a cabo incorporan científicos jóvenes con una carrera prometedora por delante. Es interesante resaltar que la investigación incluye de manera destacada el estudio de mecanismos biológicos, lo que es un nuevo ejemplo de la implicación de la industria en fases cada vez más tempranas del proceso de descubrimiento de fármacos. BioMedX está en estos momentos trabajando en la creación de una incubadora en el campus de Boehringer-Ingelheim en Ridgefield, en Estados Unidos, lo que muestra bien a las claras la plasticidad que caracteriza a muchas de las iniciativas actuales de Innovación Abierta.

Otro ejemplo hasta cierto punto similar al anterior es el de Milner Therapeutics, que aúna los esfuerzos de tres instituciones de investigación en el Reino Unido con la financiación procedente de compañías farmacéuticas. Milner hace hincapié en los recursos compartidos entre los participantes y, al igual que en caso de BioMedX, abarca fases del proceso de I+D que la industria consideraba tradicionalmente demasiado tempranas. Podemos finalmente mencionar el caso de Apollo Therapeutics, también en el Reino Unido y, ya en España, los programas coordinados por la Fundación Kaertor como I2D2 y Cancer Innova, este último en colaboración con la Asociación Española contra el Cáncer (AECC), las compañías Janssen y Lilly, el gobierno de Galicia, añadiendo un modelo de financiación basado en la desgravación fiscal para potenciar la I+D de alto riesgo.

El campo de la investigación biomédica ha experimentado también con modelos de Colaboración Abierta Distribuida (*Crowd sourcing*), en los que los problemas de la industria farmacéutica se exponen a la comunidad científica de manera abierta. Se trata de una aproximación de éxito en el campo de la Tecnología de la Información, que en el desarrollo de fármacos se ha probado a través de plataformas como Kaggle, Dream o Innocentive, esta última fruto de los esfuerzos de Eli Lilly en el campo de la Innovación Abierta. En nuestro caso, la dependencia de la industria en la propiedad intelectual como activo fundamental supone un importante límite al tipo de proyectos que las farmacéuticas están dispuestas a lanzar en programas de este tipo.

Llegamos finalmente al modelo de Innovación Abierta que podemos considerar como más puro, que es el de la I+D virtual. Se trata de llevar el modelo de colaboración a sus últimas consecuencias mediante la externalización de todas las actividades de investigación. El modelo virtual presenta la ventaja de eliminar una buena parte de la inercia y la burocracia propia de las grandes empresas, acercándose a la flexibilidad de las compañías biotecnológicas. Esta aproximación procede de otros ámbitos de la economía y, al igual que en el

caso del *Crowd Sourcing*, encuentra en la confidencialidad debida a la dependencia de las patentes una limitación importante. Como ejemplo en el ámbito farmacéutico podemos citar a Chorus, creada por Eli Lilly con el objetivo de alcanzar una prueba de concepto clínico en humanos y que, según los propios datos de la empresa (Martínez-Grau *et al.*, 2019), ha conseguido superar a la matriz en cuanto a resultados, demostrando así la validez del modelo.

Valoración del escenario actual de Innovación Abierta

¿Cuál es el resultado de toda esta actividad, casi frenética, en el campo de la Innovación Abierta en la Investigación y el Desarrollo de fármacos? Como conclusión, hoy en día podemos decir que el modelo ha funcionado. El número de medicinas aprobadas por las agencias reguladoras (FDA y EMA) consiguió superar el bache en el que se había sumido a principios de siglo para resurgir con fuerza en los últimos años (Figura 1). Como caso de éxito más significativo podemos mencionar el de la vacuna para la Covid 19 Comirnaty, procedente de Biontech en una colaboración en la que Pfizer se encargó de los ensayos clínicos, manufactura y la logística. Esta vacuna ha pasado a representar el triunfo de la investigación humana frente a la pandemia y, ha dado a sus inventores el Premio Nobel de Medicina de 2023.

Fármacos aprobados por la FDA

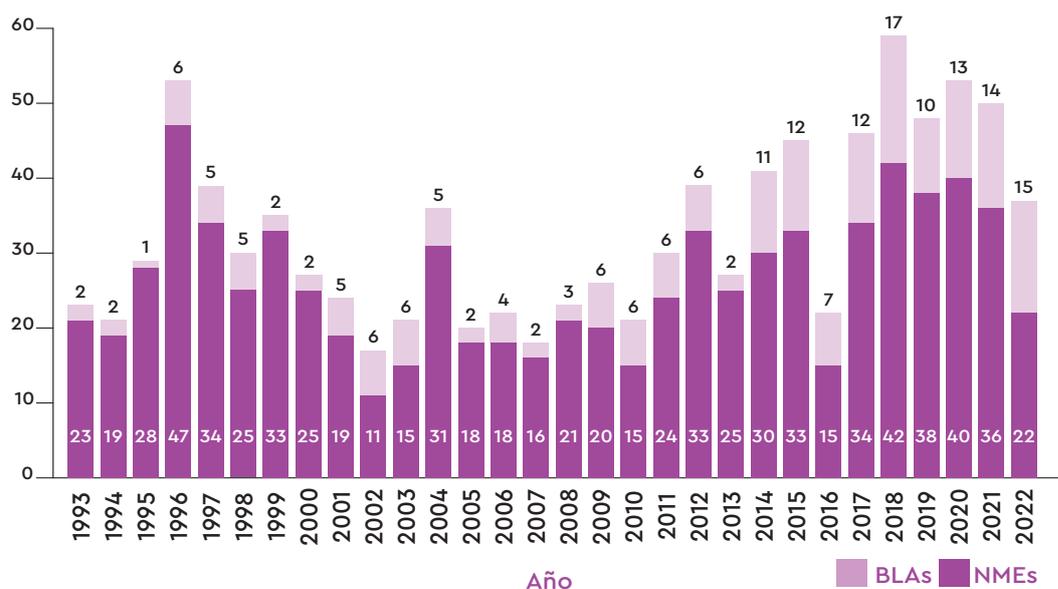


Figure 1. Fármacos aprobados por la FDA.

Como conclusión, hoy en día podemos decir que el modelo ha funcionado. El número de medicinas aprobadas por las agencias reguladoras (FDA y EMA) consiguió superar el bache en el que se había sumido a principios de siglo para resurgir con fuerza en los últimos años.

El proceso que llevó al desarrollo de la vacuna de Pfizer-Biontech resume una buena parte de los principios de la Innovación Abierta. El proyecto original, con el que había comenzado la colaboración entre las dos empresas, no estaba dirigido a una enfermedad que sólo se manifestó a finales de 2019. Pfizer, una gran compañía farmacéutica, había decidido apostar por una tecnología que aún adolecía de un nivel de riesgo muy elevado: la de las vacunas de RNA mensajero en la que estaba especializada Biontech. El desarrollo requería de un gran nivel de pericia, conocimientos y dedicación, algo de los que estaban sobrados los fundadores de Biontech. Cuando se publicó el genoma del SARS-CoVid-2, los mecanismos tanto científicos como de la colaboración estaban suficientemente engrasados como para que la nueva tecnología pudiera ser puesta al servicio de la lucha contra el nuevo coronavirus. En un tiempo récord, se dispuso de la primera vacuna de mRNA que, junto con otras preparadas mediante otras tecnologías, permitió a la humanidad superar la gran pandemia del siglo XXI.

En resumen, podemos decir que Biontech fue quien creó la idea y desarrolló la vacuna hasta los modelos preclínicos, pero, a la hora de llegar a los ensayos clínicos, fue Pfizer quien se hizo cargo del trabajo. Cada una de las partes se especializó en lo que mejor sabía hacer. Se puede decir que la vacuna contra el CoVid-19 es la prueba de concepto para el paradigma de la Innovación Abierta, que está claro que ha llegado para quedarse.

Sin embargo, cuando se analiza la manera en la que las compañías farmacéuticas utilizan los diferentes modelos se ve que muchas de ellas se han quedado en lo que Schumacher llama la Innovación Abierta Clásica (Schumacher *et al.*, 2022), la más cercana conceptualmente a la I+D tradicional de la industria, y que se basa fundamentalmente en el licenciamiento de activos, la adquisición de compañías biotecnológicas y, en fases más avanzadas, el codesarrollo de los compuestos. El cambio fundamental es que ahora se lleva a cabo en etapas más tempranas que en el pasado. Según avanzamos hacia modelos en los que el trabajo externo aumenta en importancia disminuye de forma proporcional el número de empresas dispuestas a utilizarlos. Todo esto con la excepción importante de la externalización del trabajo a CROs, que un proceso de amplia extensión en la actualidad pero que no implica compartir el riesgo del desarrollo. A esto tenemos que añadir que muchos de los programas que hemos mencionado en las páginas anteriores ya no siguen en activo en la actualidad.

Podemos pensar que la Innovación Abierta en la Industria Farmacéutica ha seguido lo que se conoce como el Ciclo de Exageración de Gartner (*Gartner Hype Cycle*), característico de las invenciones que pueden suponer una mejora radical en áreas muy dependientes de la innovación. Gartner postula que la llegada de tecnologías o ideas disruptivas, una vez pasada una primera fase en la que muestran de alguna manera su potencialidad de producir un salto cualitativo, generan en primer lugar una reacción excesiva en la que se intenta su aplicación para todo y en todo momento. Se puede decir que se ha puesto de moda. Esta primera fase resulta exagerada (el *Hype* al que se refiere su nombre en inglés) y acaba en un buen número de fracasos. Le sigue una contra reacción que corresponde al momento en que se encajan los resultados negativos. La idea ha pasado de moda. Finalmente se alcanza una etapa de madurez que, por una parte, refleja que se ha desarrollado una versión más robusta de la tecnología en cuestión y, por otro, una mayor templanza y moderación que hace que se aplique únicamente en los casos para los que resulta efectiva. Al fin y al cabo, el momento de exageración ha propiciado una explosión de modalidades de aplicación, una especie de radiación evolutiva que ha permitido experimentar con diferentes variedades del modelo y así poder identificar las que resultan más eficientes.

Podemos encontrar numerosos ejemplos del ciclo de Gartner en el campo de la investigación farmacéutica. Un ejemplo en las fases iniciales del proceso de

investigación es el de la Química Combinatoria. Su aparición en la década de 1990 trajo consigo primero una etapa de exageración en la que se intentó su aplicación para la síntesis de librerías en las que primaba la obtención de un elevado grado de diversidad. Esta tecnología no produjo los resultados esperados. Sin embargo, la evolución de los métodos automatizados, así como su aplicación para la preparación de librerías enfocada, ha cambiado de manera radical la manera en la que se llevan a cabo en la actualidad los proyectos de Química Médica en la industria.

¿Es este el caso de la Innovación abierta? De ser así habríamos pasado el momento de exageración y estaríamos muy cerca o entrando ya en el de madurez, en el que las compañías farmacéuticas han sabido aprender de las diferentes modalidades con las que se ha experimentado y seleccionar la que mejor sirve a sus intereses. ¿Y cuál sería esta? Para encontrarla sólo tenemos que buscar la utilizada más frecuentemente en la actualidad. En general y, por supuesto, con buen número de excepciones, se trataría del tipo de colaboración que se ha visto coronada con el éxito en el caso de las vacunas contra la CoVid. Esto supone que los nuevos productos y las nuevas tecnologías proceden del mundo académico, se utilizan para generar una nueva empresa biotecnológica (una *startup*) que alcanza el nivel de madurez y de eliminación de riesgo adecuado, generalmente una prueba de concepto preclínica y, en esos momentos, busca el licenciamiento del activo o su adquisición por parte de una gran compañía. Tal como hemos visto, después de una importante contracción, el número de nuevos fármacos aprobados por las agencias regulatorias ha rebotado con fuerza en los últimos años, lo que se debe en parte al éxito de esta aproximación. ¿Es esto todo? ¿No hay ya más camino por recorrer en el campo de la Innovación Abierta?

Este modelo se basa en la existencia de una masa crítica de proyectos en un estado de madurez suficiente. La abundancia de oferta de proyectos académicos hace que la industria pueda simplemente escoger entre aquellos que llegan por sus propios medios a una fase de desarrollo que implica una disminución significativa del riesgo, sin necesidad de implicarse en fases anteriores. Es interesante destacar aquí que cuando hablamos de “por sus propios medios” nos referimos fundamentalmente a la financiación pública, que apoya tanto las primeras etapas, en el entorno precompetitivo de las universidades y los Institutos de Investigación, como los procesos de creación de *spinoffs*.

Un problema al que merece la pena dedicar unas líneas y que puede estar también impidiendo que la Innovación Abierta parezca haber alcanzado su límite es el de la diferencia de culturas entre el medio académico y la industria. La barrera entre ambos mundos ha sido durante muchas décadas muy difícil de franquear. Esto ha sido así principalmente en Europa y, de manera muy nítida, en España. Al otro lado del Atlántico ha habido siempre un importante grado de permeabilidad, con movimientos frecuentes de posiciones entre universidades y empresas y una predisposición muy

clara a la creación de *spinoffs* por parte de las primeras. Se trata de un escenario que, en las últimas décadas, se está replicando y haciendo cada vez más habitual en el ámbito europeo, pero en el que sin embargo adolece aún de un cierto retraso respecto de la situación que se da en América del Norte o, sin salir de nuestro continente, en el Reino Unido.

La diferencia de culturas es en buena parte un reflejo de los distintos objetivos finales en la Academia y en la Industria. En este último caso no podemos olvidar que se trata de compañías privadas compitiendo en una economía de mercado. El éxito se mide por el lanzamiento continuo de productos que produzcan beneficios. Para ello es necesario que los proyectos estén claramente dirigidos hacia necesidades médicas no satisfechas que los sistemas de salud estén dispuestos a financiar. Si al final del camino se encuentra la lógica implacable del capitalismo, el hecho de que, en buena parte del mundo, sean los gobiernos quienes tengan la última palabra a la hora de aprobar el reembolso del gasto farmacéutico, hace que el esfuerzo se centre en necesidades médicas no satisfechas. Se crea así el círculo virtuoso que obliga a las empresas a lanzar fármacos novedosos de manera continuada si quieren sobrevivir.

El caso de la academia es muy diferente. Aquí el objetivo fundamental es la publicación. La ciencia es universal y los descubrimientos deben hacerse públicos en revistas científicas accesibles para el mayor número posible de científicos y de público en general. Pero para publicar es necesario investigar, y para investigar hacen falta fondos. ¿De dónde provienen estos fondos? Ya hemos visto que, fundamentalmente, de las arcas públicas. ¿Y qué criterios se siguen para repartirlos? Lo justo es que reciba más quien más lo merece. Y, en esta meritocracia académica, esto se determina por la capacidad de publicar en revistas de alto impacto. De nuevo vemos cómo se genera un círculo virtuoso que obliga a realizar publicaciones de forma continua. En este caso el principal beneficiario es la ciencia como tal, que se enriquece a medida que se publican nuevos descubrimientos.

Los dos círculos virtuosos de los que hemos hablado, para la academia y para la ciencia, parecen en principio totalmente independientes. Sin embargo, en el fondo no lo son tanto, ya que la capacidad de llevar a cabo con éxito proyectos en la industria farmacéutica, es decir, el primer círculo, depende en última instancia del desarrollo científico, es decir, del segundo. Por otra parte, la industria es ahora perfectamente consciente no sólo de la necesidad de publicar los resultados de las colaboraciones, sino también de su propio interés en hacerlo, si bien la lógica de las patentes obliga muchas veces a que el proceso se ralentice. La diferencia de objetivos primarios, sin embargo, ha llevado tradicionalmente a una falta de entendimiento entre los dos mundos. Para la industria, resulta difícil de entender la falta de aplicación de muchas de las investigaciones

básicas mientras que muchos académicos han interpretado la búsqueda de beneficios económicos de la industria como una traición a la ciencia.

Afortunadamente, en esta segunda década del siglo XXI estas diferencias culturales, si bien no podemos decir que hayan desaparecido completamente, sí han disminuido lo suficiente como para no ser un impedimento importante para el establecimiento de colaboraciones. Para la industria está claro que necesitan de la academia si quieren mantener el nivel de innovación continua, mientras que entre los investigadores académicos se extiende una motivación por encontrar una aplicación práctica a su trabajo. Sin dejar de resaltar la importancia de la investigación básica, conseguir que ésta se plasme en una solución que mejore la vida de los pacientes ha pasado a jugar un papel cada vez más importante como un aliciente adicional para su trabajo.

Así pues, las diferencias entre los dos mundos han dejado de ser una barrera para la Innovación Abierta y las Universidades y los Institutos de Investigación tienen entre sus objetivos la generación de aplicaciones prácticas a través de empresas *spinoff*. La financiación pública permite a algunos de estos proyectos avanzar y generar las pruebas de concepto que eliminan sustancialmente el riesgo y permiten a las empresas farmacéuticas licenciar o adquirir directamente el activo, así como llevar a cabo las etapas que culminarán con el lanzamiento de un nuevo fármaco. Todo funciona como debiera. ¿O no es así?

Podemos encontrar un par de peros a lo que podría ser una visión de color de rosa de la situación actual. Por un lado, hay un riesgo importante de falta de sostenibilidad del modelo. Es evidente que todo funcionará mientras exista un número suficiente de empresas biotecnológicas que hayan conseguido llegar al nivel de madurez adecuado por sus propios medios. Si este no es el caso todo el edificio se derrumbará sin remedio. Aquí tenemos que poner el acento en la expresión “por sus propios medios”. Realmente, en este caso, estos medios más que propios son fundamentalmente públicos, es decir, ayudas de las diferentes administraciones, y proceden, en última instancia, de los impuestos de los contribuyentes.

Y aquí se encuentra la segunda gran cuestión. Parece que el modelo funcionará mientras el dinero público siga afluyendo como hasta ahora. Al fin y al cabo, la producción científica en el entorno académico no parece en absoluto correr el riesgo de agotarse. Podemos, no obstante, preguntarnos, ¿es esta la manera más eficaz de utilizar el dinero de todos? Y, centrándonos en el caso concreto de España y teniendo en cuenta que, en estos momentos, no estamos entre los considerados como polos de innovación en la innovación farmacéutica, ¿hay algo más que podamos hacer?

El caso español

Centrémonos ahora en el escenario actual y, sobre todo, en las potencialidades del ecosistema español. En primer lugar y para dotarnos de un punto de referencia, es importante recalcar que España ocupa el puesto número 16 por PIB entre los países de la OCDE. Con todos los altibajos y las posibles matizaciones que pudieran hacerse, esto refleja una economía fuerte y, por lo tanto, una capacidad de jugar un rol importante en cualquier escenario, siempre que exista la voluntad social y política para ello.

Pero más allá de la economía debemos tener en cuenta el sistema educativo y la producción investigadora. En cuanto al primero, a pesar de que los datos del Informe Pisa (PISA, 2022) no son demasiado alentadores lo cierto es que los postgraduados españoles se defienden muy bien cuando llega la prueba de fuego de las estancias postdoctorales en el extranjero. Queda claro que la educación es en estos momentos una asignatura pendiente con una alarmante tendencia al empeoramiento, si bien de momento parece que las mentes brillantes consiguen un nivel más que aceptable.

El panorama es especialmente brillante cuando analizamos la producción investigadora. Si utilizamos los rankings de SciMago vemos que nuestro país alcanza de manera consistente la décima posición en varios apartados relacionados con la investigación biomédica (Figura 2). Esto supone mejorar en seis posiciones el puesto que nos debería corresponder según el tamaño de nuestra economía. Y si lo comparamos con otros indicadores más cercanos al público en general, como son los deportivos, podemos comprobar con cierta sorpresa que superamos con creces nuestra posición en eventos como los Juegos de Tokio, en los que alcanzamos la posición 22. Queda claro que el país no es para nada el desierto científico de los últimos siglos. Las actitudes son también muy diferentes del famoso “qué inventen ellos” de Miguel de Unamuno.

¿O acaso no hayamos cambiado tanto? Lo cierto es que los datos de SciMago se refieren al número de publicaciones. Y, si bien es cierto que hay una cierta contribución de la industria, el número y la posición en el ranking reflejan fundamentalmente el fruto de la investigación académica. Los indicadores más reales serían, por una parte, el número de empresas biotecnológicas y de capital-riesgo dedicadas al mundo biofarmacéutico y, de manera fundamental, los fármacos aprobados por las autoridades reguladoras y disponibles para los pacientes.

Clasificación de países según SciMago para producción científica relacionada con investigación biomédica.

	Medicine	All subject categories		All regions		1996-2022	
	Pais	Documentos	Documentos citables	Citaciones	Auto Citaciones	Citaciones por documento	Índice H
01	United States	5192254	4599744	175608855	77895022	33,82	1910
02	China	1781795	1731131	24856244	12153159	13,95	705
03	United Kingdom	1473926	1256005	48864967	9882509	33,15	1314
04	Germany	1190279	1069443	33158190	6680525	27,86	1096
05	Japan	1095338	1033709	22260163	4504849	20,32	796
06	Italy	845438	747641	23447519	4503827	27,73	984
07	France	807618	725079	23003567	3600990	28,48	1045
08	Canada	751254	674576	23003567	3983267	35,24	1111
09	Australia	609463	539943	18915003	3212229	31,04	935
10	Spain	608420	537728	14198411	2460965	23,34	824

Figura 2. Clasificación de países según SciMago para producción científica relacionada con investigación biomédica.

Cuando intentamos utilizar este criterio vemos que, salvo muy meritorias excepciones, entre las que podemos destacar el caso del alofisel (Panés *et al.*, 2017), podemos constatar que España no se encuentra en estos momentos entre los puntos calientes de los que surgen los nuevos productos farmacéuticos. Desgraciadamente, así lo perciben muchos de quienes deben tomar las decisiones sobre dónde priorizar la búsqueda de novedad en el entorno farmacéutico. Se trata de una losa que pesa sobre el conjunto de la traslación de los resultados de la I+D y que requiere de más casos de éxito para facilitar las inversiones y la entrada de multinacionales en este sector en nuestro país.

Hay razones, no obstante, para ser optimistas. El potencial de la ciencia española está fuera de toda duda, y el cambio de cultura ha propiciado la generación de un interesante ecosistema de compañías de capital riesgo especializadas en el sector biomédico que, sin centrarse en exclusiva en España, están empezando a ser una pieza clave en la dinamización del sector. También empieza a haber pruebas, como por ejemplo la reciente e importante inversión de Alexion en Barcelona, de que las empresas multinacionales empiezan a percibir la oportunidad de instalarse en nuestro país.

La investigación clínica es, de hecho, el mejor ejemplo de lo que se puede lograr a partir de una base científica de excelencia. El sistema de salud pública español consiguió llegar a unas cotas muy elevadas de calidad y, a pesar del impacto de los recortes, el nivel de sus profesionales sigue siendo de los mejores del mundo. Sólo era necesario generar el entorno adecuado para que este punto de partida cristalizase en lo que hoy es un éxito indudable en el campo de los ensayos clínicos. Los hospitales españoles han conseguido convertirse en centros de referencia para las compañías internacionales a la hora de llevar a cabo las pruebas clínicas en humanos que son necesarias para la aprobación de un fármaco. Para muchas farmacéuticas España ocupa el tercer lugar en el número de ensayos que en los que están involucradas, por detrás únicamente de China y Estados Unidos, dos países y dos economías de un tamaño mucho mayor. Todo esto cuando el entorno durante el cambio de siglo parecía ser favorable a naciones donde el proceso podía ser más rentable económicamente. Sin embargo, la combinación de una práctica clínica robusta

y fiable con la generación de un entorno que facilitaba este tipo de proyectos dio origen a una explosión que permite generar ingresos para los hospitales y, no lo olvidemos, proporciona oportunidades para pacientes de enfermedades para los que no existen en estos momentos tratamientos disponibles. En este cambio revolucionario tenemos que destacar el programa BEST coordinado por Farmaindustria, que contribuyó de forma significativa al pleno desarrollo del potencial del ecosistema clínico español.

Nuestra cultura parece también adaptarse bien a las condiciones de la Innovación Abierta. Volviendo de nuevo al ejemplo del deporte, nos hemos convertido en una potencia en los deportes de equipo, con grandes éxitos en los últimos años tanto en modalidades masculinas como en las femeninas. El caso del fútbol masculino alrededor de los años 2010 es especialmente significativo porque consiguió hacerse con tres grandes trofeos de manera consecutiva teniendo en sus filas excelentes jugadores, pero sin superestrellas como Messi o Cristiano Ronaldo. El juego de equipo, la colaboración, al fin y al cabo, hizo el milagro.

Contamos, por lo tanto, con los fundamentos necesarios para el éxito. Si Cajal consiguió un Nobel con un simple microscopio en estos momentos las condiciones son incomparablemente mejores. Disponemos de un ecosistema de innovación biomédica floreciendo en Barcelona, una red de Centros de Investigación Públicos centrados en Madrid y un sistema político descentralizado que ha permitido la generación de investigación de calidad en otras muchas partes del país y que, con una coordinación eficiente, representa una oportunidad que no deberíamos desaprovechar.

Conclusión y reflexiones para el futuro

En las páginas precedentes hemos analizado el escenario actual de la investigación y el desarrollo farmacéutico, en el que la Innovación Abierta juega un papel preponderante. Hemos repasado los principales modelos que se han venido utilizando y hemos visto cómo el sistema parece haber llegado a una cierta madurez que, por otra parte, puede limitar su capacidad de alcanzar una máxima eficiencia. Centrándonos en el caso español, queda claro que contamos con las

España no se encuentra en estos momentos entre los puntos calientes de los que surgen los nuevos productos farmacéuticos. ... Se trata de una losa que pesa sobre el conjunto de la traslación de los resultados de la I+D y que requiere de más casos de éxito para facilitar las inversiones ... en nuestro país.

bases para una explosión de la traslación en el ámbito preclínico similar a la que ya ha tenido lugar en el campo de la investigación clínica.

Así pues, tenemos por una parte un modelo, el de la Innovación Abierta, que parece estar siendo infrutilizado, mientras que por otra vemos un ecosistema de investigación en España, financiado fundamentalmente con fondos públicos, con una enorme potencialidad y que, por lo tanto, se puede considerar también como infrutilizado. La oportunidad de colocar la pieza que conecte ambas realidades resulta enormemente tentadora.

Si analizamos la situación desde el punto de vista de la industria el modelo imperante en la actualidad puede considerarse de caza y recolección, algo que fue característico de nuestra especie durante el Paleolítico. Fundamentalmente, consiste simplemente en recoger lo que se produce de manera natural, bien sean frutas y bayas maduras o animales que se puedan capturar. Como canta Baloo en el Libro de la Selva, todo lo que necesitas la Madre Naturaleza te lo da. De manera similar, las compañías farmacéuticas esperan a que los proyectos alcancen el nivel de madurez adecuado para comenzar la colaboración. El modelo alternativo es el del Neolítico, un paradigma en el que, con todos sus aspectos buenos y malos, vivimos aún en la actualidad. Su característica fundamental es que realizamos un esfuerzo consciente de modificación de la naturaleza, cultivando plantas o criando animales, para producir los alimentos que nos sirven de sustento.

Un aspecto clave que es necesario destacar en el cambio del Paleolítico al Neolítico es que los recursos, medidos en tiempo de trabajo, necesarios para una vida de cazadores y recolectores son mucho menores a los que supone la de agricultores y ganaderos. ¿Qué fue lo que nos empujó entonces a este cambio revolucionario que no ha tenido vuelta atrás? La verdad es que no tuvimos más remedio. La vida relativamente relajada de nuestros antepasados paleolíticos requería de grandes extensiones de terreno para producir los recursos necesarios. Cuando nuestra densidad de población aumentó, la única solución fue cultivar la tierra y cuidar nuestro ganado con el sudor de nuestra frente para sobrevivir.

De manera similar, el cambio de modelo en el descubrimiento de fármacos implica una mayor inversión de recursos por parte de las empresas farmacéuticas. El premio que reciben a cambio es una multiplicación de la eficacia de todo el proceso. En este caso la aparición de nuevos medicamentos para las enfermedades que continúan resistiéndose a nuestros esfuerzos para combatirlas. Y es que a pesar de los grandes éxitos conseguidos por la ciencia aún quedan muchas necesidades médicas no satisfechas. Como pone de manifiesto la pandemia de la Covid-19, las enfermedades infecciosas siguen siendo una espada de Damocles para la humanidad, mientras que el aumento del nivel de vida ha propiciado que una serie de enfermedades especialmente ligadas a la edad, como son las neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer o el propio cáncer, se conviertan en las nuevas plagas de las sociedades contemporáneas. Hemos conseguido alargar y mejorar la vida, pero aún queda mucho por hacer.

Lamentablemente, no disponemos de una bola de cristal que nos permita conocer cuál es el mejor camino para que tanto la Innovación Abierta como la sociedad española puedan desarrollar todo su potencial. Sin embargo, sí que hay algunas cosas claras. Por una parte, la necesidad de colaboración entre las diferentes partes implicadas en el proceso del descubrimiento de fármacos: la industria, la academia, las compañías biotecnológicas, las asociaciones de pacientes, las empresas de capital riesgo, los profesionales clínicos que son quienes mejor conocen el impacto de las enfermedades y, finalmente, las administraciones públicas. Todos ellos son imprescindibles si queremos que el modelo funcione de manera eficaz.

La segunda conclusión es que el papel clave corresponde a las administraciones públicas. Son ellas quienes disponen de los fondos y de la capacidad de crear o incentivar esquemas en los que se incorporen todos los actores con el objetivo común de poner nuevas medicinas a disposición de los pacientes.

Las administraciones públicas, además, serían uno de los grandes beneficiarios del éxito de este tipo de modelos. En primer lugar, como ya hemos indicado, en estos momentos son ya el principal financiador de la investigación básica y, desde hace bastante tiempo, intentan fomentar la traslación de los resultados, algo que, por otra parte, es el objetivo fundamental de las oficinas de transferencias de tecnología (OTRIs) de las Universidades y los Institutos de Investigación. Queda claro, por lo tanto, que, sin dejar de lado la ciencia básica, encontrar aplicaciones es uno de sus objetivos fundamentales.

Por otra parte, tal como hemos visto anteriormente, el desarrollo del modelo implica la creación de empresas biotecnológicas, así como de toda una serie de servicios a su alrededor. Esto supone, en definitiva, la generación de empleo de calidad en un campo de alta tecnología. En el caso de la ciencia española, lastrada por la falta

de oportunidades de trabajo para científicos con un elevado grado de formación y que en muchas ocasiones no tienen más remedio que irse al extranjero, representa una oportunidad de oro. Supone culminar con éxito un sistema académico que ahora mismo invierte una importante cantidad de recursos en formar investigadores de los que, en última instancia, acaban beneficiándose los tejidos productivos de otros países.

Y no podemos olvidar que el fin último de todo el proceso es crear nuevas medicinas. En este sentido la preocupación de los gobiernos es el bienestar de sus ciudadanos, y en este bienestar la salud juega un papel fundamental. El éxito del modelo es el de las administraciones que lo hayan financiado, ya que, como pacientes en muchos momentos de nuestra vida, es un éxito para todos.

¿En qué puede consistir este nuevo papel de las administraciones? Tal y como recomienda la OCDE, en su artículo para España (OECD, 2021), es necesario un Nuevo Acuerdo, un *New Deal*, que realmente haga que la inversión pública revierta de manera significativa en la sociedad. Para ello, cuenta con la experiencia adquirida por la industria a lo largo de los últimos años en los modelos de Innovación Abierta. Se trata de analizar los resultados y de aplicar la aproximación que pueda resultar más beneficiosa al ecosistema español.

La primera conclusión, y probablemente la más importante, es que el papel de la industria es fundamental también en las etapas iniciales del proceso. La industria aporta fondos, pero, de manera más significativa, también experiencia y conocimiento que son esenciales para orientar los proyectos básicos hacia una aplicación práctica. Sólo de la interacción entre los científicos de la academia y los de las empresas puede surgir la solución a los problemas biológicos que desembogue en nuevos productos farmacéuticos.

Como hemos visto, la industria tiende a una aproximación que podríamos llamar paleolítica. Se trataría, por lo tanto, de neolitizar las colaboraciones, incentivando la entrada, y la permanencia, de los científicos de las empresas farmacéuticas en los proyectos tempranos. Para la industria supone una mayor aportación de recursos en esas fases iniciales, si bien, como hemos indicado, el ser capaces de orientar los proyectos desde el comienzo tendrá también como resultado un aumento del éxito de los proyectos. En última instancia, se lanzarán más productos y se obtendrá un mayor retorno de la inversión.

Las administraciones, por su parte, cuentan también con instrumentos para incentivar este tipo de iniciativas. Programas tales como las ayudas Retos Colaboración o el Plan ProFarma se crearon también

incluyendo el objetivo de fomentar las PPPs y el descubrimiento de fármacos. Sólo es necesario orientarlos de manera que tengan en cuenta las lecciones obtenidas a lo largo de los últimos años. De manera más específica, sería necesario incentivar no sólo la entrada de las empresas en los consorcios, sino su permanencia como asesores. También la obtención de resultados en el camino hacia los pacientes, algo que jugaría un papel clave para que invirtiesen recursos de calidad en los proyectos que resultasen decisivos a la hora de conseguir que llegasen al mercado.

Contamos con puntos algunos puntos de partida, como los programas I2D2 y Cancer Innova de la Fundación Kaertor. El hecho de que hayan tenido lugar implica que se ha conseguido establecer un modelo de colaboración en España entre entidades de los sectores público y privado válido para todos los socios. De este modo, se dispone ya de un esquema fácilmente escalable, que se puede replicar para dar entrada a un mayor número de colaboradores. Esto permitirá alcanzar una masa crítica de proyectos que permita superar el riesgo inherente al proceso de descubrimiento de fármacos. Del mismo modo que el proyecto BEST de PTEMI consiguió aunar intereses públicos y privados para llevar la investigación clínica en España de la cola a la cabeza en menos de 10 años, nos encontramos ante la oportunidad y el reto de escalar un programa de investigación preclínica que cohesione a todos los agentes, públicos y privados, y nos lleve a aplicar a descubrimiento de fármacos el alto nivel de la ciencia española.

Como ya hemos dicho, el país necesita más casos de éxito que muestren a las claras a las empresas multinacionales que es capaz de generar medicamentos novedosos. Contamos con todos los ingredientes para que el sistema funcione: una investigación de calidad, una cultura que favorece la colaboración y la motivación para que el conocimiento básico se transforme en aplicaciones prácticas. Ya lo hemos hecho en el campo de la investigación clínica. Es el momento de poner toda la carne en el asador y crear entre todos nuevos modelos que conviertan a nuestro país en un punto caliente de innovación farmacéutica a nivel mundial. Se lo debemos a los pacientes de enfermedades que aún no tienen la solución adecuada. Nos lo debemos a nosotros mismos.

Del mismo modo que el proyecto BEST de PTEMI consiguió aunar intereses públicos y privados para llevar la investigación clínica en España de la cola a la cabeza en menos de 10 años, nos encontramos ante la oportunidad y el reto de escalar un programa de investigación preclínica que cohesione a todos los agentes, públicos y privados, y nos lleve a aplicar a descubrimiento de fármacos el alto nivel de la ciencia española.

REFERENCIAS

1. Chesbrough HW. Open innovation: the new imperative for creating and profiting from technology. 1st ed. Boston: Harvard Business School Press, 2003.
2. Van Vlijmen H, Ortholand JY, M.-J. Li V, S.B. de Vlieger J. The European Lead Factory: An updated HTS compound library for innovative drug discovery. *Drug Discov Today*, 2021. Volume 26, Issue 10, 2406-2413, ISSN 1359-6446, <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.04.019>.
3. Martinez-Grau MA, Alvim-Gaston M. Powered by Open Innovation: Opportunities and Challenges in the Pharma Sector. *Pharmaceut Med*. 2019 Jun;33(3):193-198. doi: 10.1007/s40290-019-00280-5. PMID: 31933287
4. OECD (2021), "Improving knowledge transfer and collaboration between science and business in Spain", OECD Science, Technology and Industry Policy Papers, No. 122, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/4d787b35-en>.
5. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, *et al*. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018. 154 (5): 1334–1342.e4. doi:10.1053/j.gastro.2017.12.020. PMID 29277560.
6. Schuhmacher A, Gassmann O, Bieniok D, Hinder M, Hartl D. Open innovation: A paradigm shift in pharma R&D? *Drug Discov Today*. 2022 Sep; 27(9):2395-2405. doi: 10.1016/j.drudis.2022.05.018. Epub 2022 May 26. PMID: 35643258
7. Schuhmacher A, Hinder M, Dodel A, Gassmann O, Hartl D. Investigating the origins of recent pharmaceutical innovation. *Nat Rev Drug Discov*. 2023 Oct;22(10):781-782. doi: 10.1038/d41573-023-00102-z. PMID: 37407752.
8. Yeung AWK, Atanasov AG, Sheridan H, Klager E, Eibensteiner F, Völkl-Kernsock S, Kletecka-Pulker M, Willschke H, Schaden E. Open Innovation in Medical and Pharmaceutical Research: A Literature Landscape Analysis. *Front Pharmacol*. 2021 Jan 14;11:587526. doi: 10.3389/fphar.2020.587526. PMID: 33519448; PMCID: PMC7840485.

PÁGINAS WEB

Data - PISA (oecd.org) Consultado el 13-12-2023

En esta sección, y en los sucesivos números de AFT, incluiremos cinco casos clínicos con énfasis en los fármacos y sus pautas terapéuticas. Cada caso se seguirá de algunas preguntas con sus correspondientes respuestas razonadas. Pueden utilizarse libremente con fines docentes, mencionando la fuente. Estos casos se han tomado de la sección “Problemas de Farmacoterapia” de la web de la Fundación Teófilo Hernando, y han sido redactados por Antonio G. García, de la Fundación Teófilo Hernando y la Universidad Autónoma de Madrid.

Antonio García García

Fundación Teófilo Hernando y la Universidad Autónoma de Madrid.



1-AJUSTE DE LA DOSIS DE IMATINIB.

24 de julio de 2019

Mis colaboradoras doctoras Ana Ruiz Nuño y Aneta Wojnicz pusieron en marcha la monitorización de los niveles de fármacos en sangre, con un sistema combinado de cromatografía de alta presión y espectrometría de masas, en el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa, en Madrid. Aneta acaba de publicar un interesante caso de resistencia a un fármaco, que se corrigió con la monitorización de sus niveles plasmáticos y el correspondiente ajuste de dosis.

Se trata de un paciente de 52 años diagnosticado de leucemia mieloide crónica Ph+ (LMC), que inicia tratamiento con 300 mg/día de imatinib, un inhibidor de tirosina cinasa. Tras 2 meses de tratamiento no se consigue una respuesta molecular mayor (RMM). La concentración plasmática del imatinib en valle (antes de ingerir la dosis siguiente) es de 0,68 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Tras 6 meses de tratamiento, el paciente continúa en remisión molecular incompleta; la concentración plasmática es de 0,59 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Estos niveles están muy por debajo de los recomendados, entre 1 y 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$. El paciente comenzó a tomar 400 mg/día de imatinib y a los 3 meses de tratamiento, con unos niveles plasmáticos de 1,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, entró en remisión molecular mayor completa.

No hay muchos fármacos que requieran la monitorización de sus niveles plasmáticos para delimitar la relación beneficio-riesgo con una adecuada dosificación. El imatinib es uno de ellos pues como comentan las doctoras Wojnicz en su comunicación (Actualidad en Farmacología y Terapéutica, AFT, 17:78, 2019), el imatinib sí que tiene una relación dosis-respuesta definida en la LMC.

Pregunta de estudio:

La determinación de los niveles plasmáticos de imatinib es necesaria en la LMC (seleccione la opción **incorrecta**):

1. Cuando el paciente obtiene una respuesta molecular mayor.
2. Si el paciente tiene una respuesta molecular parcial.
3. Deben determinarse en plasma en el valle, antes de la administración de la concentración siguiente (concentración mínima, C_{min})
4. Los niveles plasmáticos deben ser superiores a 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$.
5. La dosis debe subirse de 300 mg/día a 400 mg/día.

Opción incorrecta: **1**

2-DERRAME PLEURAL Y NIVELES PLASMÁTICOS DE DASATINIB.

26 agosto de 2019

En la Revista Prescripción de Fármacos (2019; 25:48) Aneta Wojnicz relata una interesante reacción adversa que se resolvió con un ajuste de dosis y la monitorización de los niveles plasmáticos de dasatinib. Se trata de FLC, un hombre de 31 años diagnosticado en 2005 de un síndrome mieloproliferativo tipo leucemia mieloide crónica (LMC), que inicia tratamiento con imatinib, un inhibidor de tirosina cinasa de primera generación.

En 2011, el hematólogo constata que está perdiendo la respuesta hematológica completa así como la respuesta molecular mayor BCL-ABL; por ello sospecha que está desarrollando resistencia a imatinib. Así pues, decide prescribir dasatinib, un fármaco 100 veces más potente que el imatinib para inhibir la tirosina cinasa BCR-ABL, responsable de la LMC. Prescribe la pauta de 70 mg/12 h vía oral.

En diciembre de ese año el paciente padece un cuadro de disnea progresiva, derrame pleural y pericárdico, síntomas que se acompañan de hipertensión pulmonar. Una vez descartadas varias posibles etiologías, el médico atribuye el cuadro al dasatinib. Por ello, envía una muestra de sangre al laboratorio para que monitorice los niveles valle del fármaco en plasma, que resultaron ser de 2,63 ng/mL, casi el doble de los considerados como eficaces y seguros.

El cuadro de derrame pleural e hipertensión pulmonar se resolvió suspendiendo el dasatinib y tratando al paciente con sildenafil, espironolactona, digoxina y metilprednisolona. Tres meses después se reinició el tratamiento con dasatinib pero a una dosis menor, 100 mg/24 h. Con esta pauta, los niveles plasmáticos del fármaco descendieron a 1,43 ng/mL, en el rango de eficacia-seguridad descrito para este tinib de segunda generación. Pronto se logró de nuevo una respuesta hematológica completa, así como una respuesta molecular mayor (niveles indetectables de la tirosina cinasa BCR-ABL), respuesta que persiste tras 2 años de tratamiento, con niveles plasmáticos valle de dasatinib por debajo de 1,5 ng/mL.

El mecanismo del derrame pleural es una incógnita. Está probablemente asociado a todos los inhibidores de tirosina cinasa BCR-ABL, aunque solo se ha observado en el 5% de los pacientes tratados con dasatinib. De ahí la relevancia de seguir al paciente cuidadosamente para detectar la eventual instauración de edema, disnea y posible derrame pleural. En cualquier caso, el cuadro suele presentarse con carácter leve-moderado y remite con la supresión del dasatinib y el tratamiento oportuno, a base esencialmente de diuréticos y corticosteroides.

Preguntas de estudio:

1. Sobre el imatinib y dasatinib (elija la opción **incorrecta**):

- El imatinib es un fármaco de primera generación del grupo tinib.
- El dasatinib es un fármaco de segunda generación.
- Ambos, imatinib y dasatinib inhiben la tirosina cinasa BCR-ABL.
- En esta inhibición se basa su eficacia en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica.
- El imatinib es 100 veces más potente que el dasatinib, inhibiendo la tirosina cinasa BCR-ABL.

Opción incorrecta: **e**.

En efecto, ocurre justo lo contrario, que el dasatinib es 100 veces más potente que el imatinib para inhibir la enzima tirosina cinasa BCR-ABL. Las otras 4 opciones son correctas, como se explica en el texto.

2. Sobre el derrame pleural asociado a los inhibidores de tirosina cinasa (elija la opción **incorrecta**):

- Todos los inhibidores de tirosina cinasa tienen como efecto secundario la retención hídrica, un factor que contribuye al derrame pleural.
- Sin embargo, el edema pleural solo se ha vinculado al dasatinib.
- El edema pleural asociado al dasatinib se produce en el 30 % de los pacientes de leucemia mieloide crónica tratados con el fármaco.
- El cuadro de edema y derrame pleural es leve-moderado.
- El cuadro de edema pleural está asociado a dosis y niveles plasmáticos elevados de dasatinib.

Opción incorrecta: **c**.

La incidencia de edema pleural asociado al dasatinib es de del 5 %, y no de un 30 %, como se dice de la opción **c**.

3-PROSTATISMO E IBUPROFENO.

Septiembre de 2019

En su informe, mi urólogo dicta que sufro un síndrome prostático. Bastante común a mi edad setentona, por lo demás. Ello merma mi calidad de vida nocturna (despertares miccionales cada hora y media o dos horas; a veces, en situaciones de estrés, incluso más frecuentemente); en consecuencia, también merma mi calidad de vida diurna, por la sensación de cansancio. Como esto es un hecho inveterado, me acomodo como puedo donde puedo y doy una cabezadita.

En días de trabajo suelo acostarme a las 10 de la noche. Un día, me desperté por tercera vez para ir al cuarto de baño a las 2 de la mañana. Antes de volverme a la cama me dolía ligeramente la cabeza y tomé, equivocadamente, un comprimido de ibuprofeno (solía tomar paracetamol). ¡Me desperté a la 7 de la mañana! Mi sorpresa fue mayúscula pues hacía años que no dormía 5 horas seguidas.

Ante la sospecha de que el ibuprofeno fuera causante de este prodigio hipnótico, una noche tomé un comprimido de 600 mg de ibuprofeno. Aquella gloriosa noche me desperté solo un par de veces.

Un breve párrafo del clásico (y didáctico) texto de fisiología médica, el Guyton y Hall, podría explicar la razón de que el ibuprofeno mitiga el número de mis despertares miccionales nocturnos. Reza así: <<Al oponerse a la vasoconstricción de las arterias aferentes de los glomérulos renales, inducida por la actividad simpática (y más en situaciones de estrés), las prostaglandinas pueden contribuir a mitigar la reducción excesiva de la velocidad del filtrado glomerular y del flujo sanguíneo renal. Por ello, la administración de un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) en condiciones de estrés posquirúrgico, por ejemplo, al inhibir la síntesis de prostaglandinas, puede originar una reducción significativa del filtrado glomerular>>. Y por ende, añado yo, un AINE relativamente seguro como el ibuprofeno, puede disminuir el número de despertares miccionales nocturnos, disminuyendo la diuresis y mitigando la velocidad de llenado de la vejiga de la orina.

El ibuprofeno pertenece al nutrido grupo de los AINE cuyos efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios les convirtieron en una medicación con amplias indicaciones desde que la legendaria aspirina irrumpiera en la clínica a principios del siglo XX. Pero si vastas son las indicaciones de los AINE más lo son, si cabe, sus efectos adversos, incluidos los renales; por otra parte, la retención de sodio y agua puede causar un descontrol de la presión arterial en el sujeto hipertenso.

Surge pues la pregunta de si los pacientes prostáticos podemos tomar cada noche un comprimido de ibuprofeno para disminuir el número de despertares nocturnos miccionales. La respuesta, como en la de

tantos problemas médicos, es escueta: según. Existe idiosincrasia entre individuos con respecto al efecto de los AINE, seguramente por el grado de inhibición de la ciclooxigenasa (COX) y la consiguiente disminución de las prostaglandinas. Desde luego, en mi organismo el ibuprofeno hizo su trabajo de forma fulminante. Por otra parte, conviene tener muy presente el riesgo cardiovascular y renal con el uso continuado de los AINE, máximo si existe insuficiencia renal e hipertensión, como es mi caso. Por ello, este experimento que hago conmigo mismo, lo repetiré con prudencia y con la mínima dosis de ibuprofeno (200-400 mg al acostarme). Veré si este efecto fue una casualidad o si es real. No tendré problemas para elegir la dosis; en el MEDIMECUM, en la sección de Aparato Locomotor, aparece un listado de más de 60 preparados de ibuprofeno de distintos laboratorios farmacéuticos, incluyendo comprimidos de 200, 400 o 600 mg. Una oferta increíble teniendo en cuenta que un envase de comprimidos cuesta 2 euros.

Preguntas de estudio:

1. El ibuprofeno (señale la opción **incorrecta**):

- Pertenece al grupo de los AINE
- Posee efectos analgésicos
- También posee efectos antipiréticos
- Y además, posee efectos antiinflamatorios
- Y, por supuesto, inhibe la agregación plaquetaria.

Respuesta. La opción incorrecta es la **e**, ya que el ibuprofeno comparte con la aspirina todos los efectos mencionados menos la inhibición de la agregación plaquetaria. De hecho, antagoniza el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina.

2. Ibuprofeno y filtrado glomerular (elija la opción **incorrecta**):

- El filtrado glomerular depende del flujo sanguíneo renal
- La vasoconstricción de la arteria glomerular aferente se produce por la actividad simpática, que disminuye el filtrado glomerular.
- Por producir vasodilatación, las prostaglandinas contrarrestan la vasoconstricción de la arteria aferente glomerular, aumentando el filtrado glomerular.
- Al inhibir la ciclooxigenasa y por consiguiente la producción de prostaglandinas, el ibuprofeno disminuirá el filtrado glomerular.
- Por tanto, el ibuprofeno aumentará la diuresis.

Respuesta. La opción incorrecta es **e**, ya que el efecto del ibuprofeno es el contrario, una disminución del filtrado glomerular y, por ende, de la diuresis.

3. Ibuprofeno y prostatismo (elija la opción **correcta**):

- El ibuprofeno tiene efectos hipnóticos a nivel central y por ello mitiga los despertares nocturnos miccionales en el paciente prostático.
- El ibuprofeno aumenta la retención renal de sodio y la eliminación de agua.
- El efecto adverso más característico del ibuprofeno es la nefroprotección.
- La disminución del número de despertares nocturnos miccionales, inducida por el ibuprofeno, se debe a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y la disminución del filtrado glomerular.
- El ibuprofeno aumenta la velocidad del filtrado glomerular y, por ende, disminuye el número de despertares nocturnos en el paciente prostático.

Respuesta: La única respuesta correcta es la de la opción **d**, ya que al disminuir el filtrado glomerular (indirectamente por inhibir la COX, la síntesis de prostaglandinas) también disminuye la diuresis y la velocidad de llenado de la vejiga de la orina.

4- DUPLICIDAD PRESCRIPTORA: FENTANILO Y TRAMADOL

Septiembre de 2019

El otro día participé en una curiosa discusión. Éramos dos farmacéuticos de oficina de farmacia, un farmacéutico de hospital, una médico de atención primaria, yo mismo. El debate comenzó con una crítica de las farmacéuticas a la descuidada actividad prescriptora del médico de atención primaria. Surgió el socorrido tema del paciente añoso polimedicado y las interacciones farmacológicas y reacciones adversas de los 10-12 y hasta 15 fármacos que toman muchos de esos pacientes.

La discusión subió de tono cuando una de las farmacéuticas contó una reciente historia: un cliente acudió a la farmacia con una receta de tramadol. Al comprobar en el ordenador el historial farmacoterápico del paciente, le dijo que ya estaba administrándose un potente analgésico vía transdérmica, en forma de parches de fentanilo, y que el tramadol no debía tomarlo porque pertenecía al mismo grupo de medicamentos opioides que el fentanilo. El paciente insistió en defender que su médico era el más adecuado para conocer la medicación prescrita y por ello, exigía que se le dispensara el tramadol.

Yo ni quito ni pongo rey. Pero si que sé que escrito está en textos de farmacología y en vademécums que el fentanilo, un opioide de gran potencia (100 veces más que la morfina) se utiliza en forma de parches transdérmicos en el tratamiento del dolor oncológico crónico, así como en el dolor resistente a otros fármacos que

requieren analgesia con opioides. Su buena absorción transdérmica se debe a su alta lipofiliidad. Por su parte, el tramadol es también un agonista opioide, pero con una potencia 5.000 veces inferior a la del fentanilo; y también se que se toma vía oral, solo o asociado a paracetamol, en dolores de cierta gravedad. ¿Tiene sentido administrar dos opioides juntos? En la tertulia todos estuvimos de acuerdo que no. También lo están los textos, las fichas técnicas, las agencias reguladoras de medicamentos, las unidades hospitalarias de dolor y hasta los médicos de familia. También están de acuerdo en no duplicar la prescripción de dos beta-bloqueantes o de dos antibióticos con el mismo mecanismo de acción.

La farmacéutica intentaba explicar al paciente cliente estos argumentos, pero este seguía erre que erre: su médico era el que tenía razón. Dado el riesgo aditivo de reacciones adversas centrales, la farmacéutica llamó al médico prescriptor quien, tras una conversación tensa, se avino a cambiar la prescripción de tramadol por ibuprofeno, como terapia analgésica de rescate.

La médico de atención primaria, que ejercía en Sevilla, comentó que tenía asignado un tiempo de 3 minutos por paciente. Ese tiempo me da para buscar en el ordenador, si acaso, la historia clínica del paciente, añadió. Por ello no se sorprendía de que se produjeran estos graves errores de prescripción.

Preguntas de estudio:

1. El fentanilo (seleccione la opción **incorrecta**):

- Pertenece al grupo de los analgésicos opioides.
- Posee una elevada lipofiliidad.
- Es 100 veces menos potente que la morfina.
- Se absorbe bien por vía transdérmica.
- Puede administrarse en forma de parches transdérmicos.

Respuesta incorrecta: **C**. En realidad, el fentanilo es 100 veces más potente que la morfina; en la pregunta se dice al revés. El resto de las opciones son correctas, como se menciona en el texto.

2. El tramadol (seleccione la opción **correcta**):

- Pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroides (AINE).
- Posee efectos antiinflamatorios.
- Pertenece al grupo de los opioides.
- Es más potente que el fentanilo.
- No puede asociarse a paracetamol.

Respuesta correcta: **C**. Pues en efecto, el tramadol es un opioide.

5- MAREO POR HIPOTENSIÓN.

Octubre de 2019

Ser hipertenso tiene ciertos inconvenientes. El más aparente es el riesgo cardiovascular en el largo plazo. Pero ese riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebral vascular, no molesta en el día a día. Lo que sí puede perturbar más a los que somos hipertensos es la medicación antihipertensiva.

Personalmente, siempre he mostrado afinidad por el carvedilol, ese instrumento que toca los receptores adrenérgicos beta enlenteciendo el corazón, y los alfa produciendo vasodilatación y descenso de la presión arterial.

Llevaba yo un puñado de años con carvedilol, enalapril e hidroclorotiazida, una combinación de medicaciones que relajaban razonablemente mi estado hipertensivo a niveles normotensos.

Un día, para mitigar mis molestos despertares nocturnos diuréticos, se me prescribió tamsulosina, un bloqueante alfa-adrenérgico con cierta selectividad por los receptores adrenérgicos α_1A prostáticos. Etiquetado así, parecería que este alfa-bloqueante no tendría por qué producir vasodilatación sistémica. Añadí, pues, con cierta confianza, el nuevo medicamento a mi pauta trifarmacológica antihipertensiva.

Una noche, mi vejiga me despertó para que fuera al baño. Al ponerme de pie, sentí que todo me daba vueltas y tuve que agarrarme a lo que pude para no desplomarme. Combinada con el bloqueo alfa del carvedilol, la tamsulosina (que no es tan selectiva como se dice) contribuyó a aquel molesto y, potencialmente peligroso, episodio de hipotensión ortostática.

Eché mano de mis conocimientos (farmacológicos) y me dije que debía suprimir el efecto alfa-bloqueante del carvedilol, cambiando de beta-bloqueante. Recurrí al bisoprolol a dosis bajas (2,5 mg en administración matinal), que es cardioselectivo y carece de efectos vasodilatadores. También reduje la dosis diaria de enalapril/hidroclorotiazida (10/12,5 mg, una vez al día). Y por supuesto, me quedé con la tamsulosina prostática, que también debe estar, contribuyendo a la normalización de mi presión arterial (aunque la tal tamsulosina presuma de selectividad). Eso sí, los 0,4 mg diarios de tamsulosina los tomo al acostarme (a pesar de que se aconseja ingerirla por la mañana, después del desayuno). Prefiero sufrir una hipotensión ortostática por la noche en casa, antes que conduciendo el coche por la mañana. La selectividad de los fármacos es un concepto relativo; como tantas cosas en la vida.

Preguntas de estudio:

1. ¿Cuál de los siguientes fármacos (o asociaciones de fármacos) tiene mayor riesgo de producir hipotensión ortostática? (señale la opción **correcta**):

- Hidroclorotiazida
- Enalapril
- Tamsulosina
- Carvedilol
- Carvedilol asociado a tamsulosina

Opción correcta: **e**

2. La hipotensión ortostática puede producirse con los siguientes grupos de fármacos, excepto uno (señale la opción **incorrecta**):

- Alfa-bloqueantes
- Beta-bloqueantes
- α_2 -agonistas de acción central
- Bloqueantes neuronales adrenérgicos
- Bloqueantes de la placa motora

Opción incorrecta: **e**

Experiencia docente de farmacología en un grupo de estudiantes adultos

Juan Antonio Formigós Bolea y Victoria Maneu.

Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía, Universidad de Alicante

La Universidad Permanente (UP) dirigida a estudiantes de más de 50 años sin necesidad de formación previa, es una herramienta que permite a la Universidad difundir el conocimiento a la sociedad. Relatamos en este trabajo nuestra experiencia con estudiantes de la UP de la Universidad de Alicante. Exponemos las técnicas docentes que hemos utilizado y los resultados conseguidos con ellas.

RESUMEN

La contribución de la Universidad al conocimiento y desarrollo es fundamental para el avance y el bienestar de la sociedad. Además de encargarse de la formación en la educación superior y de contribuir al desarrollo científico y tecnológico, la Universidad difunde el conocimiento a la sociedad mediante la extensión universitaria y la formación continua. Presentamos en este trabajo una experiencia que realizamos con un grupo de estudiantes de más de 50 años, inscritos en un curso de iniciación a la Farmacología. Exponemos la utilización de diversas técnicas docentes que incluyen la clase magistral, prácticas en laboratorio, talleres de búsqueda de información sobre medicamentos en Internet, resolución de casos clínicos y el planteamiento de actividades transversales, como la elaboración de vídeos para un concurso internacional. Con algunas diferencias entre ellas, las actividades fueron en general muy bien acogidas y valoradas por los estudiantes. La experiencia resultó muy positiva también para los docentes, que encontramos estudiantes motivados, participativos y casi podríamos decir que entusiastas.

SUMMARY

The contribution of the University to the knowledge and the development of the society is essential for its progress and welfare. In addition to the educational objective and contributing to scientific and technological development, the University disseminates knowledge to society through programs of continuous training. In this work we present an experience carried out with a group of students over 50 years old, enrolled in an introductory course in Pharmacology.

We present the use of different teaching techniques that include master classes, laboratory practices, workshops to learn how to search for pharmacology-related information on the Internet, the resolution of clinical cases and also a transversal activity, the creation of Pharmacology-related videos for an international contest. With some differences between them, the activities were generally very well evaluated by the students. The experience was also very positive for the teachers, as we found highly motivated students, with a high participation and almost enthusiastic.

PALABRAS CLAVE: farmacología, docencia, adultos, metodología docente.

INTRODUCCIÓN

La formación universitaria va dirigida mayoritariamente a estudiantes que acaban de terminar sus estudios de bachillerato e inician la formación en lo que será su futura carrera profesional. Pero las universidades también tienen como objetivo facilitar la difusión del conocimiento y la cultura a través, entre otros, de la extensión universitaria y de la formación continua. En este sentido, se proponen cursos o seminarios que están planteados de una manera singular, para un grupo de estudiantes particulares, que requiere de un planteamiento didáctico diferente.

Una de estas ofertas particulares es la que se ofrece cada año en el contexto de la Universidad Permanente de la Universidad de Alicante (UPUA). Dice la web que la Universidad Permanente está orientada a todas aquellas personas mayores de 50 años que tengan aspiraciones de superación sociocultural, sin necesidad de estudios previos. Cada persona interesada puede elegir entre una amplia oferta de cursos hasta un máximo de 720 horas/año. Las personas que -en uno o más años- completan las 720 horas de formación, obtienen el "Diploma Senior de la Universidad Permanente de la Universidad de Alicante" como reconocimiento académico.

En este trabajo presentamos una experiencia que realizamos con un grupo de estudiantes de más de 50 años, inscritos en un curso de Farmacología de la UPUA y que desarrollamos de forma específica para estos estudiantes. El planteamiento inicial del curso incluía clases teóricas, clases prácticas, planteamiento de casos clínicos y también el uso de las nuevas tecnologías, con las que los estudiantes debían trabajar de forma autónoma. Esta última tarea podía resultar más complicada, ya que las personas de más edad suelen tener dificultades para enfrentarse a las nuevas tecnologías en muchas facetas de la vida, incluido el ámbito educativo, en especial si además se combinan con metodologías docentes actuales, más dinámicas y participativas que en sus tiempos de estudiantes. Sin embargo, la revisión de la literatura también muestra numerosas experiencias en las que queda patente que los mayores de 50 años también valoran las nuevas tecnologías, puesto que reconocen su influencia en la mejora de la calidad de vida y porque consideran que algunos recursos tecnológicos les pueden ayudar a prevenir problemas neurológicos asociados a la edad.

MÉTODOS

2.1. Contexto y participantes

La experiencia se llevó a cabo con un grupo de estudiantes de la asignatura "Introducción a la Farmacología" correspondiente a la convocatoria de la Universidad Permanente de la Universidad de Alicante. El grupo estaba constituido por catorce estudiantes matriculados, de los que sólo diez asistían de forma regular a clase. El grupo tenía ambos sexos igualmente representados, con una edad media de 68

años (mín. 53, máx. 80 años), y un nivel académico previo muy heterogéneo, que se correspondía con un pasado laboral igualmente diverso: desde profesionales autónomos, funcionarios de grupo A y amas de casa.

2.2. Contenidos del curso

Dado el perfil de los participantes, el curso se centró en la Farmacología de las enfermedades más comunes asociadas con la edad. La estructura del curso dividía los contenidos en 13 sesiones, alternando contenidos teóricos, prácticos (laboratorio básico) e informáticos: (1) Taller de formas farmacéuticas; (2) Mecanismo de acción de los fármacos; (3) Reacciones adversas a los medicamentos; (4) Interacciones entre medicamentos, interacciones entre medicamentos y alimentos e interacciones entre medicamentos y plantas medicinales; (5) Taller de búsqueda de información farmacológica; (6) Uso de plantas medicinales; (7) Fármacos analgésicos y antiinflamatorios; (8) Fármacos antimicrobianos; (9) Taller de resolución de problemas-casos clínicos; (10) Fármacos antihipertensivos; (11) Fármacos antidiabéticos orales; (12) Farmacología gastrointestinal y (13) Publicidad y salud.

2.3. Metodología didáctica

Sin abandonar el rigor científico, este tipo de cursos deben resultar atractivos para los estudiantes, que se inscribieron en el curso atraídos por la posibilidad de adquirir conocimientos de una manera distraída. La estructura del curso, que obligaba a impartir 3 horas de clase por sesión, impedía hacer sesiones continuas de contenido teórico: ningún estudiante, ni los más jóvenes, tiene capacidad de prestar atención a una clase de carácter magistral durante tres horas seguidas. Se hacía necesario alternar la metodología en cada sesión, sin que ello supusiera una merma de contenidos ni de tiempo docente. Para conseguirlo, se decidió alternar entre diferentes formas de intervención:

2.3.1. Clase magistral

Las sesiones de clase magistral, una metodología docente clásica, a la que están muy acostumbrados los estudiantes mayores por ser la que se ha utilizado tradicionalmente.

2.3.2. Prácticas de laboratorio

Se trata de prácticas de experimentación con diferentes formas farmacéuticas: comprobar cómo se disuelve un comprimido o una cápsula en medios ácidos o básicos, fundir supositorios en la mano o ver el diferente tiempo de disolución en agua de pomadas, cremas y geles. Estas experiencias resultan sencillas y entretenidas y permiten comentar aspectos básicos de farmacocinética. Las prácticas se realizaron en el laboratorio de Farmacología, aunque para ellas no

fue necesario ningún material especial: vasos, varillas, agitadores, HCl, NaOH, agua corriente y algunos medicamentos comerciales.

2.3.3. Talleres de búsqueda de información en Internet

Se llevaron a cabo en aulas de informática. Se realizaron ejercicios de búsqueda selectiva de información de calidad sobre medicamentos en Internet. Consistían en visitar páginas web relacionadas con la Farmacología, como la página de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la búsqueda de información en prospectos y fichas técnicas de medicamentos en la aplicación CIMA de esta agencia.

2.3.4. Resolución de casos clínicos

Se plantearon ejercicios de farmacología inspirados en un supuesto caso clínico. En todos ellos se explicó la historia de un paciente que, tras tomar un medicamento a la dosis recomendada, sufría algún efecto adverso, bien por el propio del medicamento o bien por no respetar las normas de correcta administración o las pautas de comportamiento esperadas cuando se consume el medicamento (por ejemplo, por realizar cambios bruscos en la dieta en tratamientos con acenocumarol, alteraciones en la farmacocinética por inducción/inhibición enzimática por uso concomitante de plantas medicinales y medicamentos, etc.).

2.3.5. La merienda como recurso didáctico

Las sesiones de tres horas seguidas resultan muy difíciles de seguir por el alumnado y resulta necesario hacer una pausa. En nuestro caso, decidimos aprovechar la pausa como recurso docente. El primer día, el profesorado aportó una “merienda” consistente en algunos productos salados de panadería (empanadillas, “saladitos” ...) y acompañarlo de agua y zumos, que se tomaron dentro del aula. La intención era conseguir un ambiente informal para crear un clima de comunicación espontánea entre profesores y estudiantes, para detectar las necesidades formativas de los estudiantes, para recibir una retroalimentación sincera del desarrollo de las clases y para detectar posibles elementos de mejora de la acción formativa. Los estudiantes recibieron positivamente la iniciativa y se animaron a continuar con la actividad, de tal manera que en cada sesión había un par de estudiantes encargados de traer la merienda para compartirla con todo el grupo. El profesorado del curso se sumó a la rueda como un miembro más del grupo.

2.3.6. Concurso internacional de vídeos

Se da la circunstancia de que el desarrollo del curso coincidió con un concurso internacional de vídeos didácticos que se había organizado entre universidades y centros de formación profesional de España, Francia y la República Checa. Aprovechando que los

profesores del curso éramos también coorganizadores del concurso invitamos a los estudiantes a participar de forma voluntaria en la competición. Esta actividad no formaba parte de las actividades iniciales del curso. Los aspectos relacionados con el concurso se trataban solo en la “merienda” o en los instantes previos o posteriores a las clases.

Según las bases del concurso los vídeos debían tener finalidad didáctica, ser grabados de forma autónoma por los estudiantes con el móvil en formato horizontal, debían durar menos de dos minutos y no debían contener palabras habladas salvo alguna explicación ineludible, la cual se debía realizar en inglés o en “lenguaje internacional” (números, emoticonos, símbolos...). En definitiva, se pretendía que los estudiantes realizaran un video que enseñara a otros estudiantes de cualquier otro país algún contenido relacionado con sus estudios o su futura profesión. En el caso de los estudiantes de la Universidad Permanente, se permitió que realizaran los vídeos relacionados con cualquier contenido relacionado con la temática del curso: el profesorado responsable del grupo solo impuso la condición de que el contenido de los vídeos debía estar relacionado con la Farmacología o las propiedades terapéuticas de las plantas medicinales. En cumplimiento de las bases del concurso, el profesorado no intervino ni en la elección de los temas, ni en el diseño del guion, ni en el proceso de grabación. Tampoco se aportó ningún material ni asesoramiento de ningún tipo por parte del personal de la Universidad.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La experiencia docente con estudiantes de la UPUA en la que se combinaron distintas técnicas y metodologías docentes fue satisfactoria para el profesorado y los estudiantes. Para los docentes la experiencia resultó positiva en muchos aspectos. Los estudiantes de la UPUA se mostraron muy motivados y participativos en todas las sesiones. Las preguntas fueron frecuentes incluso en las clases magistrales y la retroalimentación que recibimos de los estudiantes nos permitió realizar ligeras adaptaciones para conseguir un mejor resultado final. Por parte de los estudiantes, las actividades fueron bien valoradas, las encuestas de satisfacción fueron muy positivas y, tiempo después, los estudiantes del grupo siguen pidiendo que repitamos el curso con la misma o con otra temática.

Atendiendo al tipo de actividad, las clases magistrales fueron muy bien aceptadas. Es el único tipo de experiencia docente que los estudiantes habían experimentado con anterioridad. Para las personas de más edad una intervención docente es una experiencia pasiva en la que el estudiante se sienta y escucha a un docente que expone los contenidos. Sin embargo, dada la naturaleza de los contenidos y el público al que se dirigía, hacía que fuera una clase magistral singular, por cuanto el profesorado exponía los aspectos teóricos correspondientes a hechos que muchos de los estudiantes estaban viviendo en primera persona:

los efectos adversos o las incompatibilidades de esos mismos medicamentos. Explicar la hipertensión a un hipertenso o la diabetes tipo 2 a un diabético es más parecido a un intercambio de impresiones que a una clase tradicional al uso.

Las prácticas de laboratorio gustaron porque es una forma de comprobar mediante experimentos sencillos las diferentes propiedades físicas y químicas de los medicamentos y entender aspectos básicos de farmacocinética. Estas prácticas fueron una versión reducida de las que se realizan con las estudiantes de titulaciones de Ciencias de la Salud en la Universidad de Alicante. A los estudiantes les interesó aprender cuestiones relacionadas con el efecto de los fármacos, como el tiempo de inicio de la acción de los medicamentos según la forma farmacéutica y la velocidad de liberación del fármaco o según la vía de administración, la conveniencia o no de disgregar los comprimidos antes de ingerirlos, etc.

La práctica de búsqueda de información en internet fue la que obtuvo peor acogida por parte de algunos estudiantes del grupo, que tuvieron dificultades para navegar por la web. En el trabajo en parejas, fue frecuente la presencia de un miembro activo que llevaba a cabo el trabajo y otro más pasivo que simplemente miraba cómo lo hacía el compañero. En general las valoraron como interesantes y, de hecho, para muchos estudiantes sí fueron de gran utilidad, sin embargo, el profesorado quedamos menos satisfechos por ver que la acción formativa no alcanzaba a la totalidad del grupo.

Aunque en cuanto a los contenidos era muy parecido al anterior, la resolución de casos clínicos fue mucho más interesante para los estudiantes. Si bien es cierto que también requería estar familiarizado con las búsquedas en internet, no es menos cierto que se necesitaban estrategias de investigador para poder lanzar hipótesis que condujeran a la solución del caso y esto les motivaba. Los protagonistas de los problemas eran personas normales, generalmente mayores, como ellos y el contenido de los problemas también les resultaba cercano, puesto que versaban sobre el acenocumarol, las plantas medicinales o los antihipertensivos, tratamientos habituales para ellos.

El planteamiento del uso de la merienda como recurso didáctico fue la actividad que más dudas generó *a priori* a los docentes en cuanto a su planteamiento. A favor de ella estaba la sensación de que ayudaría a formar grupo, a dotar al curso de un componente socializador que, sin duda, sería un valor añadido para el resultado global del curso. Como aspectos disuasorios estaba la duda sobre la aceptación por parte de los estudiantes o la posibilidad de que se convirtiera en un motivo de discordia entre los estudiantes en caso de haber opiniones contrarias a la realización de la actividad. Desde su planteamiento la experiencia resultó un éxito. Los estudiantes quedaron muy sorprendidos y se animaron a continuar la actividad de forma voluntaria. Como se esperaba, en el tiempo dedicado a la merienda los estudiantes se relacionaron

de forma distendida con el profesorado, preguntaban dudas, comentaban casos, plantearon nuevos temas para cursos siguientes, en definitiva, supuso una retroalimentación continua del desarrollo del curso.

Por otra parte, los docentes valoramos con cierta sorpresa y muy positivamente la decisión de los estudiantes de participar en el concurso internacional de vídeos. Dada su poca afinidad inicial por el uso de nuevas tecnologías, el planteamiento de la elaboración de un vídeo grabado con el teléfono móvil y su posterior exposición pública, nos hacían dudar de su aceptación. Desde su planteamiento, la acogida de la iniciativa fue muy buena. Los estudiantes elaboraron un total de cinco vídeos. Como tema eligieron el uso de plantas medicinales con distintos fines, como la elaboración de aceites esenciales a partir de drogas vegetales, la elaboración de una bebida a base de un macerado de plantas medicinales de una zona concreta de la provincia de Alicante o la elaboración de un gel de *Aloe vera*. Los estudiantes se repartieron las tareas. Así, los que tenían algún conocimiento en edición de vídeo se dedicaron al montaje, otros seleccionaron la música libre de derechos de autor, otros diseñaron el guion o grabaron las escenas desde diferentes planos, cada uno con su teléfono móvil. Los vídeos recibieron más de 2500 visualizaciones en su conjunto y más de 72 “likes” o “me gusta” lo que, en el contexto del concurso resultó similar a otros vídeos realizados por estudiantes de diferentes titulaciones, más jóvenes y más acostumbrados a la realización de vídeos y a la utilización de los teléfonos móviles con este fin. Pensamos que el hecho de que el concurso se realizara a través de la red social Facebook pudo incentivar la participación ya que, entre las redes sociales actuales, esta resulta la más utilizada por las personas de más de 50 años.

CONCLUSIONES

La experiencia docente con estudiantes mayores ha sido muy positiva. Consideramos que la clave del éxito está en la combinación de clases magistrales, elementos de formación práctica y los encuentros informales – de interacción social que se producían con la excusa del descanso. En definitiva, recomendamos esta estrategia combinada para el manejo de cursos con estudiantes adultos.

CORRESPONDENCIA

Juan Formigós
formigos@ua.es

REFERENCIAS

1. Bernal Castañeda, S. (2017). Lifelong learning and limiting factors in second language acquisition for adult students in post-obligatory education. *Cogent Psychology*, 4(1), 1404699. <https://doi.org/10.1080/23311908.2017.1404699>
2. Han, I., & Shin, W. S. (2016). The use of a mobile learning management system and academic achievement of online students. *Computers & Education*, 102, 79-89. <https://doi.org/10.1016/j.compedu.2016.07.003>
3. Teixeira Cota, T., Ishitani, L., y Vieira Jr, N. (2015). Mobile game design for the elderly: A study with focus on the motivation to play. *Computers in Human Behavior*, 51, 96-105. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2015.04.026>
4. Quinn, D., Chen, L., Mulvenna, M. D., & Bond, R. (2016). Exploring the relationship between online social network site usage and the impact on quality of life for older and younger users: An interaction analysis. *Journal of medical Internet research*, 18(9). <https://doi.org/10.2196/jmir.5377>
5. Acosta, M. I., Álvarez, P., Carvallo, J. P., y Ugalde, C. (2017). Revisión sistemática de literatura sobre el uso de redes sociales por personas de la tercera edad. *Maskana.*, 8, 69-90. Recuperado de: <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/maskana/article/view/1453>

El valor de la innovación farmacoterapéutica

Antonio Rodríguez Artalejo.

Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid.

La innovación farmacoterapéutica es uno de los motores de la mejora de la salud y, consiguientemente, del bienestar humano. Como miembro del Jurado de la convocatoria de los premios Panorama 2023, que cada año concede el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos, pude comprobar la relevancia de los medicamentos innovadores incorporados desde el 1 de septiembre de 2022 hasta el 31 de agosto de 2023 en nuestro Sistema Nacional de Salud (SNS). Durante esos 12 meses se comercializaron en España cuatro decenas de medicamentos con nuevos principios activos. Ciertamente, que la innovación farmacoterapéutica no se restringe a ellos y, por otra parte, tampoco un principio activo nuevo conlleva necesariamente una mejora sustancial de la terapéutica estándar, pero merece la pena detenerse en algunos para tomar plena conciencia del valor de la innovación farmacoterapéutica.

Es indudable el impacto que la enfermedad de las vías respiratorias inferiores (bronquiolitis y neumonía) producida por el virus respiratorio sincitial (VRS) tiene cada año en la salud de los neonatos y lactantes, y en la carga asistencial de las urgencias pediátricas. Nirsevimad es un anticuerpo monoclonal humano recombinante de tipo IgG1k con actividad neutralizante de la proteína F del VRS implicada en la entrada del virus en las células del hospedador ⁽¹⁾. La proteína ha sido modificada para aumentar su semivida plasmática, por lo que se administra en una sola dosis intramuscular de 50 (< 5 kg) o 100 mg (< 5kg). En comparación con placebo, el fármaco reduce en un 70% la incidencia de infección por VRS atendida médicamente hasta 150 días tras su administración, siendo particularmente eficaz para prevenir las formas graves y hospitalizaciones en los niños muy prematuros. Para una infección que es la primera causa de hospitalización pediátrica en periodos epidémicos y en la que uno de cada 56 niños menores de 2 años sufre un ingreso hospitalario por este motivo,

es fácil deducir la importancia de la inmunización pasiva con este nuevo medicamento en la mejora de la salud infantil y en la reducción de los cuantiosos costes socioeconómicos derivados de esta infección. Por otra parte, la marcha de la innovación farmacoterapéutica en este campo continúa, lo que ha llevado al desarrollo y autorización de comercialización en septiembre de 2023 de la vacuna frente al VRS, constituida por la proteína F de los serotipos A y B del virus ⁽²⁾. Este preparado está indicado para la protección pasiva de los lactantes tras la inmunización materna durante el embarazo y la inmunización activa de personas de 60 y más años de edad. Reduce en un 67% el riesgo de enfermedad grave en los adultos vacunados y en un 51% en los niños nacidos de madres vacunadas. En conclusión, se trata de dos estrategias complementarias de inmunización, de aplicación para una enfermedad que afecta de forma más severa a lactantes y adultos mayores y que debido a su elevada incidencia tiene importantes consecuencias en Salud Pública.

Otras dos innovaciones farmacoterapéuticas capaces de producir mejoras sustantivas en la salud se refieren a dos medicamentos huérfanos por estar indicados en enfermedades raras (prevalencia inferior a los 5 casos por cada 10.000 habitantes). El primero es la vosoritida, un péptido natriurético de tipo C (CNP) humano recombinante modificado para conferir resistencia a su degradación por la endopeptidasa neutra, e indicado para el tratamiento de la acondroplasia ⁽³⁾. Esta enfermedad es la displasia esquelética más frecuente con una incidencia en España de 0,25 por cada 10.000 nacimientos vivos. Está causada por mutaciones en el receptor del factor de crecimiento fibroblástico tipo 3 (FGFR3) que condicionan un menor crecimiento de los huesos largos y del esqueleto axial y, consiguientemente, una talla baja disarmónica. Los análogos del CNP como la vosoritida, se unen

al receptor de los péptidos natriuréticos de tipo B e inhiben la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK); esta vía es activada por la variante patogénica del gen FGFR3 en la acondroplasia, por lo que contrarrestan el efecto de la mutación favoreciendo así el crecimiento. La vosoritida está indicada para el tratamiento de la acondroplasia en administración diaria por vía subcutánea a pacientes de 2 años de edad y mayores cuyas epífisis no se han cerrado. La vosoritida aumenta la velocidad de crecimiento en 1,57 cm/año, pudiendo ejercer un efecto sostenido durante 5 años de tratamiento. En definitiva, la vosoritida constituye el primer tratamiento médico basado en la etiopatogenia de la acondroplasia, siendo de primera elección en los pacientes con esta enfermedad rara por el beneficio clínico que aporta.

El segundo medicamento es la imlifidasa, una enzima recombinante derivada de la enzima degradadora de IgG del *Streptococcus pyogenes*, que escinde las cadenas pesadas de todas las subclases de IgG humanas, pero no de otras inmunoglobulinas ⁽⁴⁾. Está indicada para el tratamiento de desensibilización de pacientes adultos sometidos a un trasplante de riñón hipersensibilizados con prueba cruzada positiva frente a un donante fallecido disponible. El trasplante renal aumenta la supervivencia media de los pacientes unos 10-15 años, mejora su calidad de vida y se acompaña de menores complicaciones. A pesar de los avances en el trasplante renal, la principal barrera para que se efectúe de forma satisfactoria sigue siendo la respuesta inmunitaria frente al órgano trasplantado. Los pacientes en lista de espera de trasplante pueden desarrollar un amplio espectro de anticuerpos reactivos contra antígenos HLA (antígenos leucocitarios humanos) de donantes potenciales, lo que es una contraindicación para el trasplante por el riesgo de rechazo secundario al daño vascular inducido por los mencionados anticuerpos, con la consiguiente posibilidad de pérdida del injerto y el retorno a la diálisis. En España se estima que los pacientes hiperinmunizados suponen un 20% de todos los pacientes en lista de espera. Para ellos, la imlifidasa es la mejor opción para poder acceder a un trasplante de un donante cadáver. La imlifidasa se administra a la dosis de 0,25 mg/kg, preferiblemente dentro de las 24 horas previas al trasplante, consiguiendo una rápida desensibilización y posibilitando que 6 meses después un elevado porcentaje (80-90%) de los pacientes tengan injertos funcionales.

Para terminar este breve repaso, me gustaría referirme a la vacuna contra el virus del dengue ⁽⁵⁾. Los cuatro serotipos de este virus causan de 300-500 millones

de infecciones en las zonas tropicales y subtropicales donde la enfermedad es endémica. Se trata de una enfermedad desatendida u olvidada, de acuerdo a la definición de la Organización Mundial de la Salud, que se transmite a los humanos por la picadura de distintas especies de mosquitos del género *Aedes*, cuya distribución ha ido ampliándose desde las regiones de clima tropical hasta otras de clima moderado, como Europa. Ello ha determinado la aparición de casos autóctonos en nuestro medio. La vacuna emplea virus vivos atenuados de los cuatro serotipos (vacuna tetravalente), está indicada para la prevención del dengue en personas a partir de los 4 años de edad y se administra en dos dosis con un intervalo de 3 meses. Muestra una eficacia elevada, ya que reduce en un 80% el riesgo de infección a partir de los 30 días tras su administración y en un 90% las hospitalizaciones a los 18 meses tras la segunda dosis.

Y junto a estos medicamentos, en el último año se han incorporado a la prestación farmacéutica de nuestro SNS otros muchos conteniendo nuevos principios activos y para las indicaciones más diversas: Alfa mannosidosis (velmanasa alfa) ⁽⁶⁾, insuficiencia cardiaca congestiva (vericiguat) ⁽⁷⁾, dermatitis atópica (abrocitinib) ⁽⁸⁾, queratosis actínica (tirbanibulina) ⁽⁹⁾, mioma uterino (relugolix/estradiol/noretosterona) ⁽¹⁰⁾, trastorno por déficit de hormona del crecimiento (somatrogón) ⁽¹¹⁾, infecciones bacterianas de piel y tejidos blandos (delafloxacino, oritavancina) ^(12, 13), infecciones bacterianas por gramnegativas (cefiderocol) ⁽¹⁴⁾, infección por VIH-1 (cabotegravir, fostemsavir) ^(15, 16), tuberculosis pulmonar (bedaquilina) ⁽¹⁷⁾, cáncer de endometrio (dostarlimab) ⁽¹⁸⁾, cáncer de mama (sacituzumab govitecán, trastuzumab deruxtecán, tucatinib) ^(19, 20, 21), cáncer de pulmón (capmatinib, selpercatinib, tepotinib) ^(22, 23, 24), esplenomegalia asociada a mielofibrosis primaria (fedratinib) ⁽²⁵⁾, hemoglobinuria paroxística nocturna (pegcetacoplán) ⁽²⁶⁾, leucemia mieloide aguda FLT3+ (gilterintinib) ⁽²⁷⁾, linfoma difuso de células B grandes (tafasitamab) ⁽²⁸⁾, lupus eritematoso sistémico (anifrolumab) ⁽²⁹⁾, macroglobulinemia de Waldenström (zanubrutinib) ⁽³⁰⁾, neuroblastoma (dinutuximab beta) ⁽³¹⁾, neurofibromatosis (selumetinib) ⁽³²⁾, neuromielitis óptica (inebilizumab, satralizumab) ^(33, 34), psoriasis en placas (bimekizumab) ⁽³⁵⁾, atrofia muscular espinal (risdiplam) ⁽³⁶⁾, osteoporosis (romosozumab) ⁽³⁷⁾, epilepsia (cenobamato, fenfluramina) ^(38, 39), depresión mayor (esketamina) ⁽⁴⁰⁾ y migraña (eptinezumab) ⁽⁴¹⁾.

Resulta evidente el potencial de mejora de la salud de esta “añada” de nuevos medicamentos. El desarrollo de un medicamento es su proceso incierto y costoso que frecuentemente requiere más de 10 años desde el descubrimiento u obtención del principio activo. En buena medida culmina cuando su utilidad terapéutica (en términos de eficacia, seguridad y calidad) es acreditada ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea de Medicamentos. Sin embargo, ello no supone de forma automática su comercialización efectiva en nuestro país. Para ello, el laboratorio farmacéutico titular debe dirigirse a la AEMPS donde obtiene el código nacional, y al Ministerio de Sanidad para la fijación del precio y estudio de la posible financiación por el SNS.

Debe señalarse que la autorización de comercialización de la agencia reguladora tiene en cuenta fundamentalmente la relación beneficio-riesgo del medicamento en una indicación concreta, pero no analiza de forma exhaustiva sus méritos (efectividad y seguridad) en relación a otras alternativas (farmacológicas y no o farmacológicas) relevantes en la práctica clínica, lo que es el objetivo de los llamados informes de posicionamiento terapéutico (IPT), elaborados mediante un sistema de evaluación en red (REValMed SNS) con expertos de la AEMPS, las Comunidades Autónomas y la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia. Además, la decisión de fijación de precio y financiación requiere disponer de una evaluación económica comparativa (estudios de coste-efectividad y coste-utilidad) y del impacto presupuestario sobre el SNS, y conllevará una negociación entre responsables de la Administración (Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos y Productos Sanitarios) y la empresa farmacéutica. Se trata de procedimientos técnicos y administrativamente complejos, en continua revisión y modificación a instancia de los diferentes actores implicados (empresa farmacéutica, administraciones del Estado, etc.)^(42, 43, 44), y que se dilatan en el tiempo.

A este respecto, el último informe sobre “Indicadores de acceso a terapias innovadoras en Europa 2022 (W.A.I.T. Indicator)”, elaborado por la consultora IQVIA para la Federación Europea de la Industria Farmacéutica (EFPIA) y publicado el pasado mes de abril (2023), revela que el tiempo medio transcurrido entre la autorización de un medicamento por la Comisión Europea y su incorporación a nuestro SNS fue de 629 días en el periodo 2018-2021, lo que es superior a la media de 517 días en los 37 países incluidos en el estudio y nos coloca en la posición 31 entre ellos⁽⁴⁵⁾. Son diversas las posibles causas de estos retrasos, si bien me gustaría

apuntar una: el número insuficiente de expertos implicados en el proceso de evaluación. Es algo que implícitamente se recoge en algunos documentos del Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica del SNS del Ministerio de Sanidad^(46, 47) y manifiesta algún experto que participa en el proceso de evaluación. La Sociedad Española de Farmacología (SEF) agrupa a muy diferentes profesionales con un alto grado de conocimiento del medicamento en todos sus aspectos, capaces y dispuestos a colaborar como revisores externos en esta labor fundamental de evaluación farmacológico-clínica y económica de los medicamentos. Suele decirse que “nunca es tarde si la dicha es buena”; más cierto sería decir que “si la dicha es buena, cuanto antes mejor”. Hagamos pues lo posible por reducir el tiempo hasta la aprobación de los medicamentos en nuestro SNS. Y, sin duda, para ello se puede contar con los miembros de la SEF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Beyfortus® (nirsevimad). 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221689004/FT_1221689004.html
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Abrysvo® (Vacuna frente al virus respiratorio sincitial (VRS) (bivalente, recombinante)). 2023. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231752001/FT_1231752001.html
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Voxzogo® (vosoritida). 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211577001/FT_1211577001.html
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de ldefirix® (lmlifidasa). 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201471001/FT_1201471001.html
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Qdenga® (Vacuna tetravalente contra el dengue (viva, atenuada). 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221699005/FT_1221699005.html
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Lamzede® (velmanasa alfa). 2018. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171258002/FT_1171258002.html
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Verquvo® (vericiguat) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211561023/FT_1211561023.html
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Cibirqo® (abrocitinib) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211593009/FT_1211593009.html
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Klisyri® (tirbanibulina) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211558001/FT_1211558001.html
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Ryeco® (relugolix/estradiol/acetato de noretisterona) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1211565001/P_1211565001.html
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Ngenla® (somatrogón) 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211617001/FT_1211617001.html
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Quofenix® (delafoxacino) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191393001/FT_1191393001.html
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Tenkasi® (oritavacina) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115989001/FT_115989001.html
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Fetcroja® (cefiderocol) 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201434/FT_1201434.html
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Vocabria® (cabotegravir) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201481001/FT_1201481001.html
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Rukovia® (fostemsavir) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1201518001/P_1201518001.html
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Sirturo® (bedaquilina) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113901002/FT_113901002.html
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Jemperli® (dostarlimab) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211538001/FT_1211538001.html
19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Trodelvy® (sacituzumab govitecán) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211592001/FT_1211592001.html
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Enhertu® (trastuzumab deruxtecán) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201508001/FT_1201508001.html
21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Tukisa® (tucatinib) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201526001/FT_1201526001.html
22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Trabecta® (capmatinib) 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221650002/FT_1221650002.html
23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Retsevmo® (selpercatinib) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201527001/FT_1201527001.html
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Tepmetko® (tepotinib) 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201527001/FT_1201527001.html
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Inrebic® (fedratinib) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201527001/FT_1201527001.html
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Aspaveli® (pegcetacoplán) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201527001/FT_1201527001.html
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Xospata® (gilteritinib) 2019. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191399001/FT_1191399001.html
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Minjuvi® (tafasitamab) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211570001/FT_1211570001.html
29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Saphnelo® (anifrolumab) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211623001/FT_1211623001.html
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Brukinsa® (zanubrutinib) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211576001/FT_1211576001.html
31. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Qarziba® (dinutuximab beta) 2018. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171191001/FT_1171191001.html
32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Koselugo® (selumetinib) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211552001/FT_1211552001.html
33. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Uplizna® (inebilizumab) 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211602001/FT_1211602001.html

34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Enspryng® (satralizumab) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211559001/FT_1211559001.html
35. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Bimzelx® (bimekizumab) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211575002/FT_1211575002.html
36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Evrysdi® (risdiplam) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211531001/FT_1211531001.html
37. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Evenity® (romosozumab) 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1191411/P_1191411.html
38. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Ontozry® (cenobamato) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211530001/FT_1211530001.html
39. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Fintepla® (fenfluramina) 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201491001/FT_1201491001.html
40. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Spravato® (esketamina) 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191410001/FT_1191410001.html
41. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Vyepti® (eptinezumab) 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211599001/FT_1211599001.html
42. Farmaindustria. Propuesta para el acceso temprano a los medicamentos innovadores. 2023. Disponible en: https://www.farmaindustria.es/web/wp-content/uploads/sites/2/2023/10/Propuesta_acceso_temprano_Farmaindustria_septiembre2023.pdf
43. Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica del SNS. Propuesta de reforma del Procedimiento de evaluación de medicamentos en España. Documento de consenso (versión de 21 de marzo de 2023). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/comitesAdscritos/prestacionFarmaceutica/docs/CAPF_Reforma_Expres_Proced_EEE_y_AIP.pdf
44. Audiencia Nacional. Sentencia de la Audiencia Nacional sobre el Plan de Consolidación de Informe de Posicionamiento Terapéutico de medicamentos en el SNS. 26 de junio de 2023. Disponible en: <https://www.poderjudicial.es/search/indexAN.jsp#>
45. IQVIA. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2022 Survey. 2023. Disponible en: <https://www.farmaindustria.es/web/wp-content/uploads/sites/2/2023/04/EFPIA-Patient-W.A.I.T.-Indicator-Final-report.pdf>
46. Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica del SNS. Informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos en el Sistema Nacional de Salud. Documento de consenso (emitido el 9 de junio de 2020). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/comitesAdscritos/prestacionFarmaceutica/docs/CAPF_Consenso_IPT_200625.pdf
47. Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica del SNS. Recomendaciones sobre los informes de posicionamiento terapéutico (IPT) de los medicamentos en el Sistema Nacional de Salud. Documento de consenso (emitido el 25 de noviembre de 2021). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/comitesAdscritos/prestacionFarmaceutica/docs/CAPF_RECOMENDACIONES_IPT_2021_11_25.pdf

Tezepelumab en jeringa precargada para la autoadministración para el tratamiento del asma

Laura Fernández-Sánchez.

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

La administración de alimentos y medicamentos estadounidense (FDA por sus siglas en inglés) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) han aprobado este año el uso del tezepelumab en forma de jeringa precargada para la autoadministración, para el tratamiento del asma grave en pacientes mayores de 12 años ⁽¹⁾.

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes, que afecta aproximadamente a entre el 3 y el 29% de la población general ⁽²⁾. Se calcula que entre el 3 y el 10% de los asmáticos presenta una forma grave difícil de controlar con la terapia basada en corticoides inhalados y otros antiasmáticos ⁽³⁾. La mayoría de estos pacientes presentan inflamación de tipo 2, que a menudo se caracteriza por unos niveles elevados de eosinófilos o un aumento del óxido nítrico exhalado y que puede ir acompañado de atopia y niveles de IgE elevados ⁽²⁾. El epitelio bronquial, ante situaciones de estrés, puede liberar varias citoquinas y quimioatrayentes, denominados en conjunto como alarminas, entre las que destaca la linfopoyetina estromal tímica (TLSP, por sus siglas en inglés) ⁽⁴⁾. Esta citoquina juega un papel central en la iniciación y desarrollo del asma y se ha encontrado en grandes cantidades en el plasma de pacientes con asma, además su concentración correlaciona positivamente con la gravedad de la enfermedad ⁽¹⁾.

El tezepelumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano, el primero de su clase dirigido contra TLSP, capaz de inhibir la unión de esta molécula a su receptor, el receptor alfa de IL-7, suprimiendo así las señales inflamatorias mediadas por esta citocina. La farmacocinética de este fármaco biológico ha sido estudiada en dos ensayos clínicos de fase I. En estos estudios se concluyó que la administración de 210 mg mediante inyección subcutánea cada 4 semanas alcanza una biodisponibilidad cercana al 90% ⁽⁵⁾. Diversos estudios clínicos como NAVIGATOR, CASCADE o PATHWAY han confirmado que el uso del

tezepelumab mejora los biomarcadores inflamatorios de tipo 2, la mucosa respiratoria, el conteo de eosinófilos en sangre, los niveles de citocinas y la fracción de óxido nítrico en aire exhalado. Todo ello se traduce en una disminución de las exacerbaciones anuales de la patología y una mejor función pulmonar con un mejor control de la enfermedad y una mejor calidad de vida de los pacientes tratados ⁽⁵⁾. Este fármaco fue aprobado inicialmente por la FDA en 2021 y por la EMA el pasado 2022. Este año ambas administraciones han aprobado su uso en forma de jeringa precargada para su autoadministración, aunque en esta última continua en seguimiento adicional para la vigilancia de posibles efectos adversos ⁽⁶⁾.

Los ensayos clínicos mostraron un buen perfil de seguridad del fármaco. El estudio de las reacciones adversas en el ensayo clínico NAVIGATOR no mostró diferencias significativas entre los grupos tratados y placebo, ni a nivel de frecuencia de aparición ni de tipos de reacciones ⁽⁷⁾. Administrado en pluma precargada el evento adverso más frecuente fue la aparición de nasofaringitis (9,3%) mientras que el resto de efectos adversos estuvieron relacionados con la inyección (5,7%) ⁽⁸⁾. Estos estudios indican que tezepelumab es bien tolerado y tiene bajo riesgo de desencadenar eventos adversos graves ⁽⁵⁾.

La autoadministración del tezepelumab en plumas precargadas puede suponer una mejora en la calidad de vida de los pacientes con asma que verán disminuidas sus visitas a los centros sanitarios para la administración de la medicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Tezepelumab. 2023 Jan 27.
2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2023). Extraído de <https://ginasthma.org/reports/>. Noviembre 2023.
3. Miralles-López JC, Antolín-Amérigo D, García-Moguel I, Domínguez-Ortega J, Delgado-Romero J, Quirce S. Positioning of Tezepelumab in severe asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2023.
4. Nolasco S, Pelaia C, Scioscia G, Campisi R, Crimi C. Tezepelumab for asthma. *Drugs Today (Barc)*, 2022, 58(12):591-603.
5. Shinkai M, Yabuta T. Tezepelumab: an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody for the treatment of asthma. *Immunotherapy*, 2023; 15(17):1435-1447.
6. European medicines agency: Tezspire. Extraído de <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tezspire#authorisation-details-section>, Nov 2023
7. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, Brightling CE, Griffiths JM, Hellqvist Å, Bowen K, Kaur P, Almqvist G, Ponnarambil S, Colice G. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*, 2021; 384(19):1800-1809.
8. Alpizar S, Megally A, Chen C, Raj A, Downie J, Colice G. Functionality and Performance of an Accessorized Pre-Filled Syringe and an Autoinjector for At-Home Administration of Tezepelumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma. *J Asthma Allergy*, 2021; 14:381-392.

Tofersen, el oligonucleótido antisentido contra la esclerosis lateral amiotrófica

Lorena Vidal Gil.

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

Tofersen, un oligonucleótido antisentido comercializado bajo el nombre de Qalsody®, es el primer tratamiento para pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) asociada a una mutación en el gen SOD1-ALS que codifica el superóxido dismutada (SOD1). El fármaco fue aprobado en Europa a finales del año 2022 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y, en abril del 2023, en Estados Unidos por Food and Drug Administration (FDA) (1,2).

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a las neuronas motoras, las neuronas del cerebro y a la médula espinal. La pérdida de neuronas motoras provoca debilidad y atrofia muscular, que produce en primera instancia pérdida del control de los movimientos voluntarios, como caminar o hablar y, finalmente, pérdida de movimientos involuntarios dando lugar a la muerte del paciente por fallo respiratorio (1,2). Se han identificado más de 30 genes asociados a esta patología (2), siendo el gen que codifica la SOD1, que protege frente a estrés oxidativo, el segundo gen más común en casos de ELA familiar, con un porcentaje asociado del 10-20% (1,3), y el causante del 2% de los casos de ELA esporádico, debido a una mutación de ganancia de función que conlleva a la sobreexpresión de la proteína SOD1 (2,3,4,5,6).

Tofersen, es un oligonucleótido antisentido (ASO, del inglés Antisense oligonucleotide) dirigido al ARN mensajero del gen SOD1 (2,3,4,5,6). Los ASO son oligonucleótidos cortos (12-24 nucleótidos), modificados químicamente, capaces de unirse con la base el ARN complementario para modular la expresión génica. *In vivo*, los ASO son altamente susceptibles a la degradación debido a la acción de las nucleasas, por ello, para aplicaciones terapéuticas, son necesarias modificaciones en su cadena capaces de reducir esta degradación evitando, a su vez, comprometer características clave como lo activación de la RNasa H1, cuya función principal es la escisión de los dúplex de ADN-ARN y la degradación del RNA complementario. Tofersen, se encuentra clasificado dentro de los PS

2'-MOE ASO ya que ha sido modificado para mejorar la estabilidad de la nucleasa y sus características farmacocinéticas, debido al aumento de unión a proteínas plasmáticas, mediante la sustitución de los enlaces fosfato por enlaces fosforotioato (PS). Además, contiene modificaciones en la posición 2' destinadas a mejorar la estabilidad de la nucleasa así como la afinidad por los ARN diana (6).

La administración farmacológica se realiza por vía intratecal, mediante punción lumbar (1,3,6), debido a la dificultad de los ASO para atravesar la barrera hematoencefálica (3). La dosis recomendada en adultos es de 100 mg en 15 ml en cada administración, debiendo inyectarse 3 dosis iniciales cada 14 días seguidas de dosis de mantenimiento cada 28 días (2,3,4). Previo a la inyección del fármaco, se recomienda extraer 10 ml de suero cefalorraquídeo para reducir el riesgo de presión intracraneal (3).

El ensayo clínico en fase I-II (NCT02623699), aleatorizado y doble ciego, destinado a determinar la seguridad y farmacocinética del tofersen, fue realizado en 50 pacientes adultos tratados con dosis crecientes del ASO (20, 40, 60, o 100 mg) o con placebo, distribuidos en ratio 3:1, recibiendo 5 dosis totales a lo largo de 12 semanas. Las punciones se realizaron los días 1, 15, 29, 54 y 85. Además, este ensayo evaluó la concentración de SOD1 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) al final del tratamiento. El estudio demostró que la expresión de SOD1 disminuía en todos los pacientes tratados con tofersen en comparación con el tratamiento placebo,

siendo esta disminución de un 33% en el tratamiento de 100mg. Una limitación de este estudio fue el bajo número de pacientes, por lo que no pudieron extraerse conclusiones en los exámenes exploratorios, aunque existían evidencias de mejoría en pacientes tratados con 100 mg de tofersen ⁽⁷⁾.

Estudios preclínicos previos realizados en roedores, determinaron que tras la inyección el fármaco se distribuyó en el sistema nervioso central (SNC), alcanzando la concentración máxima después de la tercera dosis. El fármaco pasó del LCR a circulación sistémica y mostró una concentración plasmática máxima entre las 2 y 6 horas posteriores a la punción. Tras el mes de la dosis de mantenimiento el fármaco no se acumuló ni en el LCR ni en plasma. Los datos obtenidos en el estudio clínico en fase I fueron consistentes con los datos preclínicos. El metabolismo del fármaco se produce mediante la hidrólisis mediada por exonucleasas y su tiempo de vida medio es de 4 semanas. Sin embargo, la principal vía de eliminación del fármaco, los efectos en el hígado y el riñón y la influencia de factores como el sexo, edad, raza o peso corporal del paciente no fueron descritos ⁽²⁾.

Los ensayos clínicos en fase III (NCT02623699 y NCT03070119), aleatorizados y doble ciego, se estudiaron la seguridad y eficacia del fármaco ⁽⁷⁾. En el ensayo VALOR (parte C del ensayo NCT02623699), 72 pacientes fueron tratados con 100mg de tofersen o placebo en ratio 2:1, recibiendo 8 dosis totales, durante un periodo de 24 semanas con un periodo de seguimiento de 4-8 semanas. Se administraron tres una vez cada 2 semanas, seguidas de cinco dosis administradas una vez cada 4 semanas. El estudio concluyó una disminución en la concentración de SOD1 en LCR y la concentración de neurofilamentos de cadena ligera en plasma, un marcador de lesión axonal y neurodegeneración. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la progresión de la enfermedad comparado con el grupo placebo. El ensayo clínico en fase III (NCT03070119) comúnmente conocido como OLE realizó un seguimiento de 95 pacientes, algunos de ellos provenientes del ensayo VALOR, durante 236 semanas. A las 52 semanas, los pacientes que habían recibido el fármaco previamente en el ensayo clínico VALOR mostraron un menor empeoramiento de la enfermedad comparados con aquellos que no recibieron el tratamiento previamente. El tratamiento temprano con tofersen se asoció a un menor riesgo de muerte y una disminución del 22%

de necesidad de ventilación mecánica. Además, los pacientes reportaron una mejoría en su calidad de vida ^(2,8).

La mayoría de los efectos adversos reportados durante los ensayos clínicos fueron de gravedad media o moderada y, además, eran consistentes tanto con la evolución de la enfermedad, así como con la realización de la punción lumbar. Sin embargo, el tratamiento con tofersen mostró una incidencia más elevada de efectos adversos como dolor, fatiga, artralgia, aumento de glóbulos blancos en el LCR, mialgia, rigidez muscular y neuralgia, que la administración del tratamiento placebo. Además, alrededor del 7% de los pacientes presentaron efectos adversos graves frente al fármaco, como mielitis, meningitis, radiculopatía lumbar, incremento de la presión intracraneal y papiledema ^(4,8).

Actualmente, el ensayo clínico en fase III conocido como ATLAS (NCT04856982) se encuentra reclutando pacientes y su objetivo principal es evaluar la eficacia del fármaco en pacientes adultos presintomáticos que poseen una mutación en SOD1 ⁽²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/amyotrophic-lateral-sclerosis-als>
2. Blair HA. Tofersen: First Approval. *Drugs*. 2023 Jul;83(11):1039-1043. doi: 10.1007/s40265-023-01904-6.
3. Cerillo JL, Parmar M. Tofersen. 2023 Nov 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
4. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-amyotrophic-lateral-sclerosis-associated-mutation-sod1-gene>
5. <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/european-medicines-agency-accepts-tofersen-marketing>
6. Crooke ST, Baker BF, Crooke RM, Liang XH. Antisense technology: an overview and prospectus. *Nat Rev Drug Discov*. 2021 Jun;20(6):427-453. doi: 10.1038/s41573-021-00162-z. Epub 2021 Mar 24.
7. Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, Andersen PM, Atassi N, Bucelli RC. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):109-119. doi: 10.1056/NEJMoa2003715.

La FDA aprueba el uso del anticuerpo dual faricimab para tratar la oclusión venosa retiniana

Miguel Valverde Urrea.

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

En octubre de 2023, la FDA ha aprobado el uso de faricimab para tratar la oclusión venosa retiniana. Se trata de la tercera indicación para tratar enfermedades que afectan a la retina, junto a la degeneración macular relacionada con la edad y el edema macular diabético.

La oclusión venosa retiniana (OVR) es una patología vascular de la retina que puede producir diferentes grados en la pérdida de la visión ⁽¹⁾. Es la segunda causa principal de enfermedad vascular de la retina después de la retinopatía diabética y un motivo común de pérdida de visión ^(2,3). La principal causa que lleva a la pérdida de visión en la OVR es la formación del edema macular ⁽⁴⁾. La primera línea de tratamiento farmacológico consiste en la inyección intraocular de anticuerpos contra el factor de endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), responsable de la activación de la permeabilidad vascular y angiogénesis, con el fin de controlar el edema macular ⁽⁵⁾. Sin embargo, a pesar de los beneficios encontrados en los ensayos clínicos, en la realidad la necesidad de un seguimiento exhaustivo y de inyecciones periódicas hace que la adherencia al tratamiento sea baja ⁽⁶⁾. Además del VEGF, la angiopoyetina-2 (Ang-2) también tiene un papel clave en la angiogénesis, ya que actúa como inhibidor competitivo de la Ang-1, lo que induce cambios en la permeabilidad vascular, inflamación y rotura de la barrera hematorretiniana. En el caso de la OVR, esta proteína se encuentra sobreexpresada ⁽⁷⁾. Así, tanto el VEGF como la Ang-2 provocan una inestabilidad vascular, con un aumento de la permeabilidad de los vasos, neovascularización e inflamación que facilitan la progresión de la OVR ⁽⁸⁾, por lo que ambas moléculas parecen buenas dianas terapéuticas para tratar esta patología.

El faricimab es un anticuerpo monoclonal humanizado, dual, que se une tanto a la VEGF como a la Ang-2, inhibiendo las dos rutas involucradas en la evolución de la OVR. La FDA aprobó en 2022 el uso de faricimab para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular y del edema macular diabético y recientemente ha aprobado su uso para el tratamiento de la OVR. La eficacia, seguridad y farmacocinética del faricimab administrado mediante inyección intravítrea para el tratamiento de la OVR han sido estudiadas en dos ensayos clínicos: BALATION (NCT04740905) y COMINO (NCT04740931) ⁽⁹⁾. Ambos ensayos son estudios doblemente enmascarados, multicéntricos, aleatorizados con grupos paralelos, con un total de 1282 pacientes estudiados. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: el primero de ellos recibió faricimab 6 mg, mientras que el segundo recibió aflibercept 2 mg; ambos grupos cada cuatro semanas, durante los primeros seis meses. A partir del sexto mes, todos los pacientes recibieron faricimab siguiendo un intervalo de tratamiento personalizado con el fin de extender la separación entre la aplicación del fármaco hasta 16 semanas. En ambos ensayos clínicos se encontró una mejora visual significativa a las 24 semanas de tratamiento. Además, la proporción de pacientes que ganaron capacidad visual o evitaron su pérdida fue comparable a los pacientes tratados con aflibercept, que es el tratamiento de primera línea contra la OVR. Por otro lado, la proporción de pacientes que lograron ausencia de edema macular fue mayor en el grupo tratado con faricimab respecto al grupo tratado con aflibercept en ambos estudios. La mejora en la capacidad visual se

mantuvo las 72 semanas que duraron los estudios, a pesar de espaciar la dosis personalizando el tratamiento para cada paciente. En estos estudios se demostró también un buen perfil de seguridad del fármaco. El grupo tratado con faricimab presentó un menor número de efectos adversos oculares respecto al grupo tratado con aflibercept (16,3 % vs 20,4 % en el ensayo BALATION y 23 % vs 27,7 % en el ensayo COMINO). Sin embargo, el grupo tratado con faricimab presentó un mayor número de efectos adversos oculares que el grupo tratado con aflibercept. Por el contrario, el número de eventos adversos no oculares graves fue menor en los pacientes tratados con faricimab en ambos ensayos. No obstante, el fármaco fue bien tolerado en la mayoría de los pacientes.

En cuanto al perfil farmacocinético ⁽¹⁰⁾, se estimó que la concentración plasmática máxima era alcanzada aproximadamente dos días después de la administración del fármaco, sin una acumulación ni en el vítreo ni en el plasma después de la dosificación mensual. Además, se estima que las concentraciones en el plasma sanguíneo son entre 600 y 6000 veces más bajas que en el humor acuoso y vítreo, respectivamente, lo que hace difícil la aparición de efectos adversos sistémicos. Por otro lado, se demostró que no es necesario ajustar la dosis administrada según el peso, la edad, o pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se encontraron interacciones con otros fármacos, a excepción de otros fármacos anti-VEGF de administración sistémica u ocular. La excreción no ha sido descrita por completo, pero se cree que el faricimab sufre catabolismo en los lisosomas y es excretado por vía renal, con una vida media de 7,5 días.

El faricimab ha mostrado ser tan eficaz como el aflibercept para el tratamiento de la OVR. Además, ambos fármacos poseen un perfil de seguridad muy similar. Sin embargo, la posibilidad de espaciar las dosis del tratamiento con faricimab respecto a aflibercept hace que la adherencia al tratamiento sea más fácil y, por tanto, abre la ventana a un mejor manejo de la OVR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ip M, Hendrick A Retinal vein occlusion review. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2018; 7(1), 40-45.
2. Scott IU, Campochiaro PA, Newman NJ, Biousse V. Retinal vascular occlusions. *The Lancet*. 2020; 396(10266), 1927-1940.
3. Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye*. 2011; 25(8), 981-988.
4. Rhoades W, Dickson D, Nguyen QD, Do DV Management of macular edema due to central retinal vein occlusion—the role of aflibercept. *Taiwan Journal of Ophthalmology*. 2017; 7(2), 70.
5. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, Midena E, Sivaprasad S, Tadayoni R, Wolf S, Loewenstein A. Guidelines for the management of retinal vein occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). 2019; *Ophthalmologica*. 242(3), 123-162.
6. Vaz-Pereira S, Marques IP, Matias J, Mira F, Ribeiro L, Flores R. Real-world outcomes of anti-VEGF treatment for retinal vein occlusion in Portugal. *European journal of ophthalmology*. 2017; 27(6), 756-761.
7. Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R, Barathi VA, Cheung CMG, Bo Tun SB, *et al*. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific Cross MA b optimized for neovascular eye diseases. *EMBO molecular medicine*. 2016; 8(11), 1265-1288.
8. Saharinen P, Eklund L, Alitalo K. Therapeutic targeting of the angiopoietin–TIE pathway. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017; 16(9), 635-661.
9. Hattenbach LO, Abreu F, Arrisi P, Basu K, Danzig CJ, Guymer R, *et al*. BALATON and COMINO: Phase III Randomized Clinical Trials of Faricimab for Retinal Vein Occlusion: Study Design and Rationale. *Ophthalmology Science*. 2023; 3(3), 100302.
10. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221683001/FT_1221683001.html#4.4. Ficha técnica de faricimab. Consultada en noviembre, 2023.
11. Medscape Faricimab (Rx) Pharmacology. 2022. <https://reference.medscape.com/drug/vabysmo-faricimab-4000244#10> Consultada en noviembre, 2023.

La FDA aprueba el primer tratamiento oral para la depresión posparto

Oksana Kutsyr.

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

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE.UU. aprueba el uso de zuranolona, comercializada como ZurzuvaTM, como el primer tratamiento oral para la depresión posparto (DPP), con efectos observables a los tres días del inicio del tratamiento (4).

La depresión posparto (DPP) es un episodio depresivo mayor y una de las complicaciones más comunes tras el parto o durante las últimas etapas del embarazo (1). Uno de los mecanismos propuestos para explicar la patofisiología de la DPP, que afecta tanto a la ansiedad como a la depresión, es la interrupción de la vía de señalización del ácido γ -aminobutírico (GABA_A) en el sistema nervioso central (SNC) (1-4). Los tratamientos antidepresivos estándar son eficaces para el tratamiento de la DPP, pero la respuesta al tratamiento puede tardar meses observarse (5). En 2019, la FDA aprobó el uso de brexanolona intravenosa, un esteroide sintético similar a la alopregnalona natural, para el tratamiento de la DPP. La alopregnalona es un metabolito de la progesterona, un esteroide neuroactivo y modulador de los receptores GABA_A, que se mantiene en niveles elevados en sangre durante todo el embarazo y disminuye bruscamente después del parto (2). Aunque la acción de la brexanolona es rápida, el tratamiento presenta notables limitaciones, ya que requiere la hospitalización para la infusión intravenosa durante 60 horas y presenta riesgo de sedación excesiva y pérdida de la conciencia (1,6).

En agosto de 2023, la FDA aprobó el uso de zuranolona como primer fármaco de administración oral dirigido específicamente para el tratamiento de la DPP. Se trata de un nuevo esteroide neuroactivo, desarrollado por Sage Therapeutics y Biogen, que actúa sobre los receptores GABA_A sinápticos y extrasinápticos (1,4-6). En comparación con la brexanolona, la zuranolona presenta una biodisponibilidad oral mayor y una mayor vida media. La dosis recomendada de este fármaco

es de 50 mg/día durante 14 días, administrado por la noche, con alimentos ricos en grasa. El efecto del tratamiento se observó al menos hasta el día 42, cuatro semanas después de la última dosis de zuranolona administrada (7). Además, puede ser administrado en forma de monoterapia o como terapia complementaria con otros antidepresivos (6).

La zuranolona puede afectar a la capacidad de conducción debido a sus efectos depresores del SNC. Por tanto, se recomienda no participar en actividades potencialmente peligrosas al menos durante las 12 horas siguientes a la toma del medicamento y durante todo el curso del tratamiento. Los efectos secundarios más comunes incluyen somnolencia, mareos, diarrea, fatiga, nasofaringitis e infección del tracto urinario, entre otros. Además, puede causar pensamientos y comportamientos suicidas, así como toxicidad fetal, por lo que se recomienda la utilización de métodos anticonceptivos eficaces durante el curso del tratamiento y hasta una semana después de su finalización (4,7).

En conjunto, la zuranolona ha demostrado ventajas significativas frente a tratamientos previos para la depresión posparto, reduciendo los síntomas depresivos, con un buen perfil de tolerabilidad y de acción rápida para el tratamiento de la DPP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frieder A, Fersh M, Hainline R, Deligiannidis KM. Pharmacotherapy of Postpartum Depression: Current Approaches and Novel Drug Development. *CNS Drugs*. 33(3):265-282.
2. Barnes KN, Vogl CM, Nelson LA. Zuranolone: The First FDA-Approved Oral Treatment Option for Postpartum Depression. *Ann Pharmacother*. 24:10600280231204953.
3. Kargbo RB. Neurosteroids and Postpartum Depression: The Mechanism, Efficacy, and Approval of Brexanolone and Zurzuvae. *ACS Med Chem Lett*. 15;14(10):1326-1328.
4. Mullard A. FDA approves first oral drug for postpartum depression, but rejects it for major depressive disorder. *Nat Rev Drug Discov*. 22(10):774.
5. Parikh, S.V., Aaronson, S.T., Mathew, S.J. *et al*. Efficacy and safety of zuranolone co-initiated with an antidepressant in adults with major depressive disorder: results from the phase 3 CORAL study. *Neuropsychopharmacol*. (2023).
6. Heo YA. Zuranolone: First Approval. *Drugs*. 2023 Nov;83(16):1559-1567.
7. Sage Therapeutics and Biogen. ZURZUVAETM (zuranolone) US prescribing information. 2023. <https://documents.sage-biogen.com/us/zurzuvae/pi.pdf>. Consultado el 27 de noviembre de 2023.

Solicitada la aprobación de un nuevo tratamiento contra la esquizofrenia

Victoria Maneu.

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

La compañía Karuna Therapeutics ha solicitado a la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (FDA, por sus siglas en inglés) la aprobación de KarXT, una combinación de xanomelina y trospio para el tratamiento de la esquizofrenia. Si se aprueba supondrá el primer medicamento novedoso que se comercializa en décadas para tratar esta enfermedad.

La esquizofrenia es una enfermedad de etiología diversa que implica a varios neurotransmisores, como la dopamina, la serotonina y la acetilcolina. La enfermedad produce diversos síntomas clasificados como positivos (como psicosis y alucinaciones) o negativos (pérdida del interés por las actividades cotidianas, apatía, anhedonia), además de alteraciones cognitivas (alteraciones de la memoria, del aprendizaje y de la atención). El tratamiento habitual de la esquizofrenia se basa en el uso de fármacos que son en su mayoría antagonistas o agonistas parciales de los receptores dopaminérgicos. La falta de selectividad por estos receptores hace que los antipsicóticos presenten diversos efectos adversos como trastornos motores extrapiramidales (disonías agudas o discinesias tardías) que, junto con la sedación, las alteraciones metabólicas y el aumento de peso dificultan la adherencia al tratamiento ^(1, 2).

En los últimos años, el receptor muscarínico M4 ha generado interés como posible diana farmacológica para el tratamiento de la esquizofrenia. Este receptor se expresa en regiones del cerebro implicadas en la regulación de la psicosis, la cognición y la adicción. Hace unos años se evaluó el efecto antipsicótico de la xanomelina en ensayos clínicos con pacientes con esquizofrenia. Se trata de un fármaco agonista selectivo de los receptores muscarínicos M1 y M4. Su efecto antipsicótico parece deberse al agonismo sobre el receptor M4, sobre el que actúa como un ligando dual ortostérico y alostérico ⁽³⁾. A pesar de mostrar un perfil de eficacia favorable, los estudios se abandonaron debido a los efectos adversos colinérgicos que producía este

fármaco ⁽²⁻⁵⁾. Ahora, la compañía Karuna Therapeutics ha solicitado a la FDA la aprobación de KarXT para el tratamiento de la esquizofrenia, una combinación fija de xanomelina junto con trospio, un antagonista muscarínico periférico que reduce los efectos adversos colinérgicos periféricos de la xanomelina ^(2, 5). Actualmente el trospio está aprobado para tratar los síntomas de la vejiga hiperactiva por su actividad antiespasmódica ⁽⁶⁾.

La solicitud de la compañía se basa en los resultados obtenidos en los ensayos clínicos en fase III EMERGENT-2 y EMERGENT-3, estudios de tipo doble ciego controlados con placebo, de 5 semanas de duración. Estos estudios se realizaron respectivamente con 252 y 256 pacientes adultos con síntomas de psicosis a los que se administró KarXT o placebo y con un régimen de dosificación variable. El resultado se valoró según la Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS, por sus siglas en inglés), que mide la gravedad de los síntomas en una escala de 30 a 210 puntos. En ambos ensayos se obtuvo una reducción en la escala PANSS respecto al placebo, que fue de 9,6 puntos en el ensayo EMERGENT-2 y de 8,4 puntos en el EMERGENT-3 ⁽⁵⁾. KarXT se toleró bien, los principales efectos adversos fueron gastrointestinales, de carácter medio a moderado (estreñimiento, boca seca y náuseas) ^(2,5) y no se apreció ganancia de peso, sedación o somnolencia.

De aprobarse, supondrá el primer tratamiento novedoso para la esquizofrenia en muchos años, que puede convertirlo en un superventas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morillas ML, Simao L, Pineda D. Fármacos antipsicóticos. *Med Fam Andal* (2018) 19 (1): 48-52.
2. Singh A. Xanomeline and Trospium: A Potential Fixed Drug Combination (FDC) for Schizophrenia—A Brief Review of Current Data. *Innov Clin Neurosci*. (2022) 19(10-12): 43–47.
3. Burger WAC, Pham V, Vuckovic Z, Powers A, Mobbs JI, Laloudakis Y *et al*. Xanomeline displays concomitant orthosteric and allosteric binding modes at the M4 mAChR. *Nat Commun* (2023) 14: 5440.
4. Shekhar A, Potter W, Lightfoot J, Lienemann J, Dubé S Mallinckrodt C *et al*. Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* (2008) 165, 1033–1039.
5. Mullard H. Novel schizophrenia therapy filed for FDA approval. *Nat Rev Drug Discov*. (2023) 22(11):862.
6. Drugbank. Trospium. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00209>. Consultado en noviembre 2023.

Antonio G. García.

Fundación Teófilo Hernando, Universidad Autónoma de Madrid.

Deletear y down-regular

El spanglish científico continúa vigente. Asistí recientemente a un interesante seminario sobre la ataxia de Friedrich, que cursa con neurodegeneración cerebelosa y de la médula espinal, disminución de la locomoción, cardiomiopatía y caída del nivel de frataxina. También se han observado marcadores de fibroblastos **down-regulados**. Otros autores reprodujeron la enfermedad **deleteando** el gen de la frataxina y aún otros observaron alteraciones de esta proteína en varios **layers** del cerebelo. También mencionó el ponente que tenía ciertos experimentos en **stand by** y que la terapia génica con el factor neurotrófico BDNF se está explorando en varios **clinical trials**.

Creo que este seminario gustó. Es un tema difícil y por ende, atractivo. Quizás algún matiz lingüístico podría haberlo mejorado. Por ejemplo, la **down-regulación** con regulación negativa (o "a la baja"). Hombre, **deleteando** es un anglicismo de **to delete**; suprimir o eliminar el gen de la frataxina queda más español. No hay necesidad de inventar una nueva palabra, **deleteando**. Y qué decir de las layers de la corteza cerebelosa, capas que ya describiera don Santiago Ramón y Cajal hace un siglo. O de **Stand by**, unos experimentos pendientes. O de los **clinical trials**, ensayos clínicos de terapia génica. Continuamos necesitando a don Lázaro Carreter y a don Camilo José Cela, vigilantes de nuestra hermosa lengua castellana.

Un *probe* con un *link*

Durante su exposición en un seminario, la ponente habló de **partners, reports, pipeline, probes** y **links**. Quizás estas palabras inglesas podrían servir como base para confeccionar una frase en español en el marco de una clase de memoria para mayores de las que se imparten en el centro cultural de mi pueblo. No sé; voy a intentarlo. Pregunté a un **miembro** del consorcio si podría construirse un enlace entre los informes que encontré en la literatura y las nuevas **sondas** que emergen en el **catálogo** de la compañía Sigma. No sé si esta frase merece un cinco raspado o un poco más.

Antonio G. García.

Fundación Teófilo Hernando, Universidad Autónoma de Madrid.

Recruiter

El otro día escuché una charla en la que el ponente aducía que el puesto de **recruiter** en una empresa era crítico para seleccionar al mejor personal posible para ocupar un determinado puesto de trabajo. En inglés, he visto que esta palabra tiene este posible significado: <<Your **recruiter** will contact you to make a verbal offer>>. En la misma fuente de consulta aparece esta frase en español: <<El **reclutador** se comunicará con usted para hacerle una oferta verbal>>.

Me pregunto qué vías neurotransmisoras estarían alteradas en el Área de Broca del cerebro del ponente “**recruiter**”, que le impedía utilizar la palabra española **reclutador**, que significa lo mismo que en inglés.

Hacer el merge trae la deprivación de oxígeno y glucosa

En la reunión número 43 del GENN (Grupo Español de Neurotransmisión y Neuroprotección), celebrada en Alcalá de Henares en diciembre pasado, tuve ocasión de escuchar algunas “perlas lingüísticas por boca de los jóvenes ponentes. Uno de ellos presentó unas bonitas imágenes de inmunofluorescencia en cerebro con la tinción con dos anticuerpos por separado y luego, decía, hicimos el **merge**, es decir, la **superposición** de las dos imágenes. Y aún otra ponente volvía a privar de oxígeno y glucosa sus cultivos celulares, un anglicismo de “**deprivation**”; nosotros, en español, quitamos la de y nos quedamos con **privación**, palabra más bonita y castellana.

Vencidos (León Felipe)

Antonio G. García.

Fundación Teófilo Hernando, Universidad Autónoma de Madrid.

Esta poesía se publicó en el Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM, con un comentario de Antonio G. García. Este comentario refleja un tiempo histórico desgraciado, que los políticos actuales parecen querer revivir.

VENCIDOS (León Felipe)

Por la manchega llanura
se vuelve a ver la figura
de Don Quijote pasar.

Y ahora ociosa y abollada va en el rucio la armadura,
y va ocioso el caballero, sin peto y sin espaldar,
va cargado de amargura,
que allá encontró sepultura
su amoroso batallar.
Va cargado de amargura,
que allá «quedó su ventura»
en la playa de Barcino, frente al mar.

Por la manchega llanura
se vuelve a ver la figura
de Don Quijote pasar.
Va cargado de amargura,

va, vencido, el caballero de retorno a su lugar.

¡Cuántas veces, Don Quijote, por esa misma llanura,
en horas de desaliento así te miro pasar!
¡Y cuántas veces te grito: Hazme un sitio en tu montura
y llévame a tu lugar;
hazme un sitio en tu montura,
caballero derrotado, hazme un sitio en tu montura
que yo también voy cargado
de amargura
y no puedo batallar!

Ponme a la grupa contigo,
caballero del honor,
ponme a la grupa contigo,
y llévame a ser contigo
pastor.

Por la manchega llanura
se vuelve a ver la figura
de Don Quijote pasar...

Comentario:

Los estudiantes de la Universidad Complutense de los años sesenta del siglo XX teníamos en León Felipe un modelo para la protesta social. A mí me parecía un poeta triste que, en su autorretrato, encarnaba a los humildes que gritan sin éxito una salida para sus sufrimientos e injusticias: << ¡Qué lástima / que yo no pueda cantar a la usanza / de este tiempo lo mismo que los poetas de hoy cantar>>. En la poesía “Vencidos”, el poeta parece tirar la toalla y se identifica con el fracasado don Quijote. León Felipe le pide que le lleve a sus lugar, a esa España en la que no pudo morir, una víctima más de las Dos Españas que tan sucintamente cantara don Antonio Machado: <<Españolito que naces/te guarde Dios;/ una de las dos Españas / ha de helarte el corazón>>.

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.



PALMA DE MALLORCA
OCT 3-5 / 2024



**XLI National Meeting
of the Spanish Society
of Pharmacology**



**Sociedad Española
de Farmacología**

Fundación
Española de Farmacología



Universitat
de les Illes Balears

Departament
de Medicina

iUNiCS

Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut



GOVERN
ILLES
BALEARSES



IdISBa