

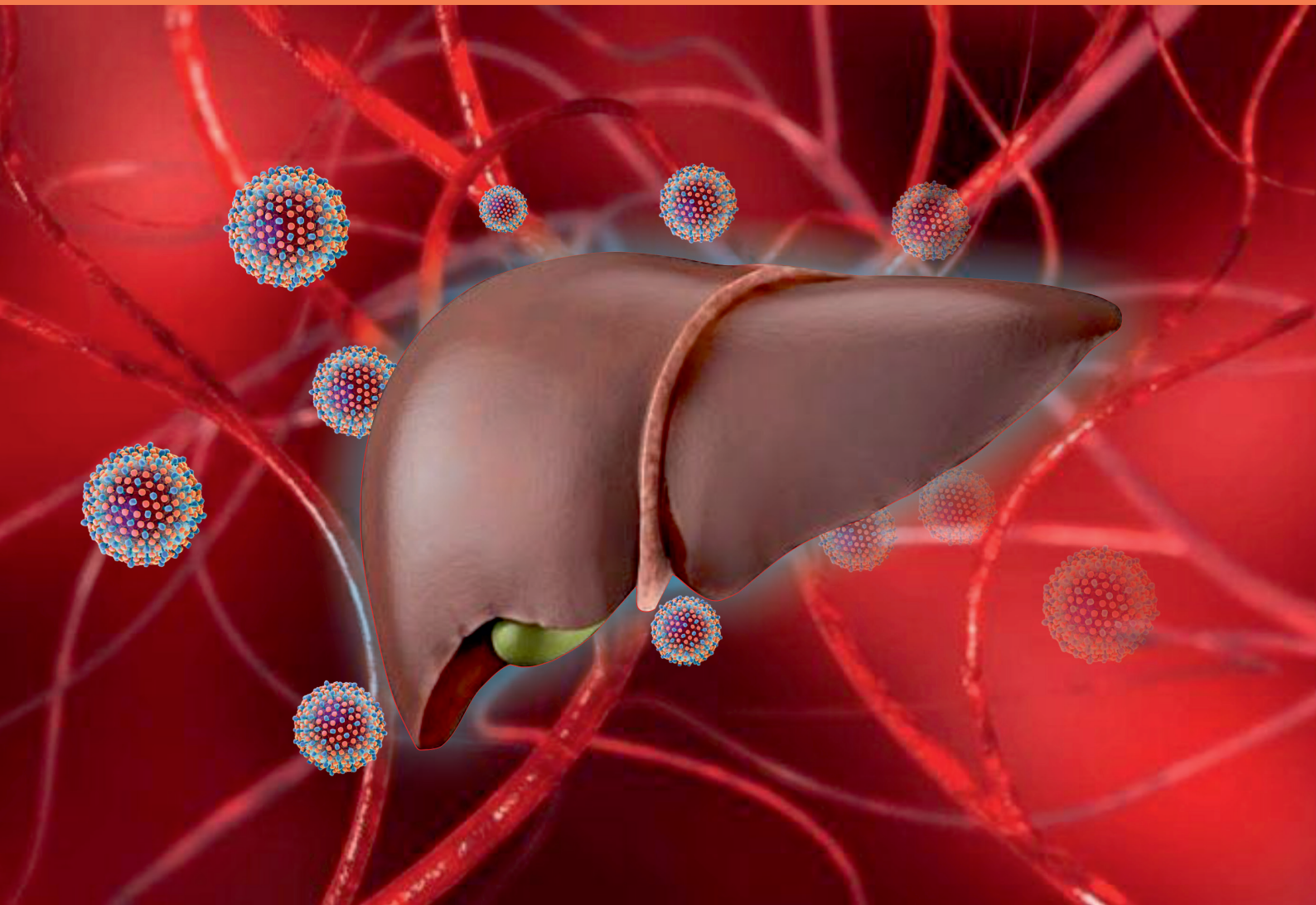
actualidad en
farmacología
y terapéutica

aft

Vol.22 Nº1
MARZO 2024
REVISTA
TRIMESTRAL

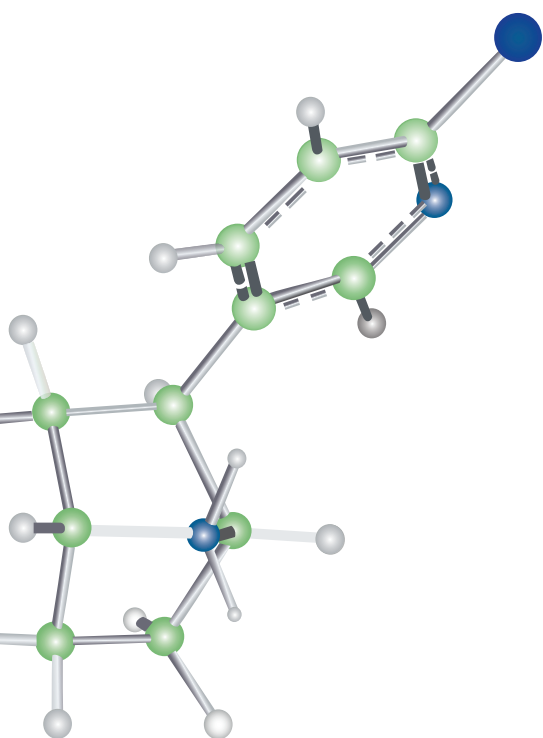
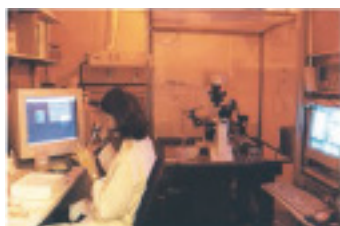
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

**Diez años de tratamiento de la hepatitis C
con antivirales de acción directa**



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



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

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



FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

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

Junta Directiva de la SEF

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

JUNTA
DIRECTIVA

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Consejo de Patronato
Presidente:
Antonio Rodríguez Artalejo
Vicepresidente:
Ricardo Borges Jurado
Secretaria:
Lucía Núñez Jiménez
Tesorero:
José Manuel Brea Floriani
Vocales:
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

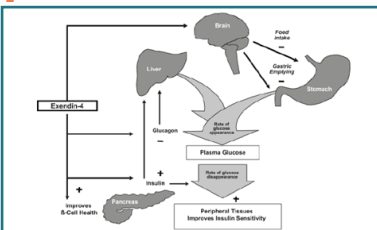
Vol.21 Nº4
MARZO 2024
REVISTA
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

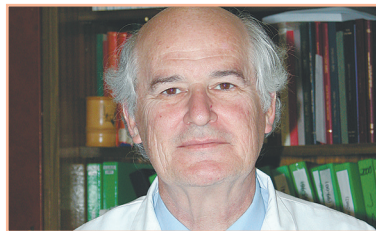
Diez años de tratamiento de la hepatitis C con antivirales de acción directa



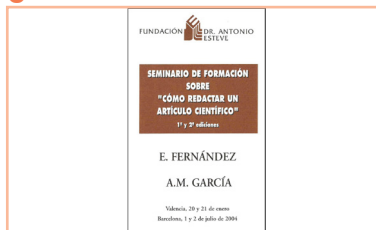
7



47



9



71

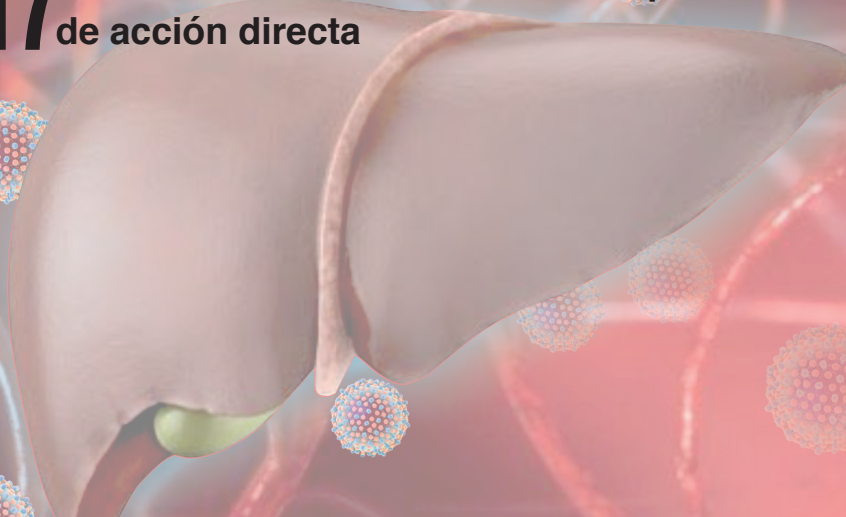


34



77

17 Diez años de tratamiento de la hepatitis C con antivirales de acción directa





VOLUMEN 22, Nº 1

MARZO 2024

7	EDITORIAL DEL PRESIDENTE DE LA SEF
	Congreso, y otras cosas, a la vista. Antonio Rodríguez Artalejo.
9	EDITORIAL DEL DIRECTOR
	Una historia de la farmacología española. Antonio García García.
11	EDITORIAL INVITADO
	Premio Nobel de química 2023 a los puntos cuánticos. Un Descubrimiento Revolucionario con gran Impacto en la Ciencia y en la Sociedad. Valle Palomo.
13	EDITORIAL INVITADO
	The remarkable social impact of clinical trials of COVID-19 drugs and vaccines. Gonzalo Casino and Félix Bosch.
15	EDITORIAL INVITADO
	“Alzheimer”, ¿enfermedad o efecto secundario natural de la edad? José Luis Marco-Contelles.
17	ARTICULO
	Diez años de tratamiento de la hepatitis C con antivirales de acción directa. Covadonga Galicia Achirica.
34	ARTICULO
	Asundexian: un nuevo anticoagulante oral de acción directa. Rojo-Domingo, Rocío; Devesa-García, Carlos; y Navarrete, Francisco.
47	ARTICULO
	GLP-1 agonists in type 2 diabetes mellitus and beyond. Carla Valéria Vieira Guillarducci, Sabrina Calil Elias, Wilson C. Santos.
52	FRONTERAS EN FARMACOTERAPIA
	Berdazimer, nuevo fármaco para el tratamiento del molusco contagioso, autorizado por la FDA. Mateo Ruiz Conca.
54	FRONTERAS EN FARMACOTERAPIA
	Aprobado el uso de la tirzepatida para el tratamiento de la obesidad. Marta Estalrich Soliveres.
56	FRONTERAS EN FARMACOTERAPIA
	Enzalutamida para el tratamiento del cáncer de próstata recurrente. Estela Tébar Garcerán.
58	FRONTERAS EN FARMACOTERAPIA
	La zosurabalpina, el nuevo antibiótico contra las superbacterias. Natalia Martínez-Gil.
60	FRONTERAS EN FARMACOTERAPIA
	Capivasertib para el cáncer de mama avanzado y metastásico. Lorena Vidal Gil.
62	ENSAYOS CLINICOS COMENTADOS
	Continuidad del tratamiento con Tirzepatida para mantener la reducción de peso en adultos con obesidad. B. Fabio Mejías Fernández.
65	ENSAYOS CLINICOS COMENTADOS
	Ensayos clínicos a tener en cuenta en 2024. Rita Nogueiras Alvarez.
71	DOCENCIA EN FARMACOLOGIA
	Formación médica continuada en competencias transversales: dos décadas de experiencia en cursos de formación para profesionales sanitarios. Félix Bosch y Antoni Esteve.
76	EL FARMACO Y LA PALABRA
	La felicidad no está en el pasado ni en el futuro. Es ahora. Adriana Vañó Garrido-Arroquia.
77	CASOS CLINICOS FARMACOTERAPICOS
	Subidón de adrenalina. Centenaria fenitoína. Boca seca. Anbolizantes y agresividad. Anticolinesterásicos.
	Antonio García García.
83	HAZTE SOCIO DE LA SEF
84	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.

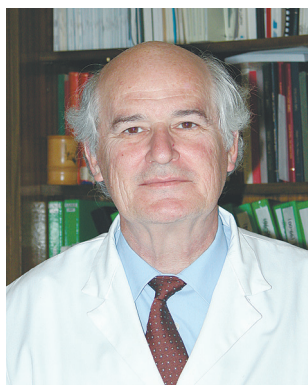
XLI Congreso, y otras cosas, a la vista

Hace ya bastante semanas que el Comité Organizador, liderado por la profesora Julia García Fuster, viene trabajando en nuestro XLI Congreso. Una vez recibido el encargo en el congreso de Toledo, hubo que buscar la fecha y sobre todo la sede. Palma de Mallorca no está de moda porque hace décadas que es moda para una multitud de turistas, visitantes y viajeros, que con paciencia y anticipación siempre encuentran alojamiento. A tal fin se han concertado algunos hoteles para orientar la búsqueda y facilitar la reserva de habitaciones. Además, el Comité Organizador ha logrado un magnífico acomodo para todos los asistentes en dos sedes congresuales. La primera es el Caixaforum Palma, un emblemático edificio modernista en el que tendrán lugar la mayor parte de los actos y sesiones del Congreso; la segunda es el Colegio Oficial de Médicos de las Islas Baleares, que dedicaremos a las sesiones de carteles, cuya lectura y discusión podremos acompañar con algo de “vi y fortmage”. Y todo ello del 3 al 5 de octubre, cuando el calor y la presión turística amainan, pero los días todavía son largos. En dos días y medio se pretende ofrecer un amplio menú de temas farmacológicos. Hasta doce sesiones y mesas redondas cortas de 60 o 90 minutos, con 3 a 5 comunicaciones, para que todo el mundo encuentre algo que le resulte afín y algo que pueda resultar siéndolo. Cuando aparezcan estas líneas ya estarán disponibles en la página web de la sociedad las líneas generales del programa, así como los plazos para el envío de las comunicaciones y el importe de las cuotas de inscripción. Se ha tratado de mantener este importe lo más ajustado posible, y en particular el correspondiente a los socios que inician su andadura como farmacólogos. Y para hacer menos gravosa su asistencia, sacaremos la consabida convocatoria de bolsas de viaje. Durante el Congreso se hará entrega del XL Premio Joven Investigador y se realizarán elecciones para la renovación parcial de la Junta Directiva. Os animamos a todos a presentar candidaturas tan pronto como aparezcan las convocatorias y también a participar con vuestra presencia en el Congreso. Palma espera siempre, pero las compañías aéreas suelen tener prisa en cerrar los vuelos con las tarifas más asequibles. Por eso os aconsejamos que obtengáis los pasajes lo antes posible.

En las anteriores líneas he echado la vista hacia delante. Quisiera muy brevemente dirigirla hacia atrás para hacer referencia a las convocatorias de ayudas para la organización de cursos y reuniones, y de bolsas de viaje para asistir a EPHAR24 (“9th European Congress of Pharmacology”), que hemos resuelto favorablemente para todas las solicitudes presentadas. Nos alegra saber que, junto con la cita anual, los farmacólogos de la SEF coinciden en otras actividades a lo largo del año para las que en la medida de nuestras posibilidades cuentan con el apoyo de la Sociedad. Por último, acaba de habilitarse un buscador en la página web que posibilita una mirada necesariamente retrospectiva sobre los contenidos de la misma, incluyendo los artículos publicados en la revista AFT desde el año 2020.

Me gustaría finalizar esta carta levantando la vista para posarla en nuestra razón de ser fundamental: el medicamento. La ciencia farmacoterapéutica avanza que una barbaridad y no para de sorprendernos. Es el caso de una nueva terapia génica basada en células para el tratamiento de la anemia falciforme y de la beta talasemia, enfermedades causadas por mutaciones en la subunidad beta de la hemoglobina. Se trata de exagamglogén autotemcel (Casgevy®) y consiste en células madre hematopoyéticas del paciente modificadas genéticamente mediante CRISPR/Cas9 (es el primer medicamento autorizado en el que se ha empleado esta tecnología) para producir hemoglobina fetal, compensando así la falta de hemoglobina adulta normal. Constituiría a mi entender un ejemplo paradigmático de medicina personalizada de precisión. Pero la farmacología también avanza anticipándose. Es el caso de una vacuna para la gripe aviar causada por el virus influenza A, recientemente autorizado por la EMA (febrero de 2024). En realidad se trata de una doble autorización. Por una parte, se ha autorizado una vacuna (Celldemic®) basada en un virus de la gripe aviar bien conocido (H5N1), que comenzó a circular en el año 2005 pero que resulta muy eficaz frente al virus que circula en la actualidad y que ha sido responsable desde 2021 de cientos de millones de muertes de aves y de algunas infecciones en mamíferos. Esta vacuna, denominada zoonótica, se administraría a personas de grupos de riesgo (p. ej., trabajadores de granjas avícolas y sus contactos) para inmunizarlos durante los brotes de gripe aviar; por la otra, se ha autorizado una vacuna (Incellipan®) que habría de desarrollarse frente a un virus influenza A a día de hoy desconocido, pero que en su momento sería capaz de transmitirse a la especie humana (y entre humanos) y de producir una pandemia. La identificación de este virus una vez declarada la pandemia llevaría a lograr su replicación en condiciones controladas y a la obtención de una vacuna, denominada pandémica pues solo se administraría en esta situación sanitaria. La autorización anticipada de esta vacuna permitiría una producción acelerada de vacunas mediante una nueva metodología basada en el desarrollo de los virus (inactivados) en cultivos de células de mamíferos y no en huevos de gallina como hasta ahora se ha venido haciendo para obtener las vacunas de la gripe. Cabe señalar también que en la inmunización no se utilizarían virus sino dos proteínas aisladas de su superficie (hemaglutinina y neuraminidasa) características de la cepa pandémica. Ambas vacunas son el resultado de esas lecciones de la pandemia que con tanto sufrimiento hemos tenido que aprender y constituirían un buen ejemplo de lo que cabría llamar “medicina de anticipación”.

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.

Una historia de la farmacología española

En la revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT) hemos publicado algunas reseñas históricas sobre de farmacólogos y departamentos de farmacología de algunas universidades españolas. Fue en los primeros años de vida de AFT. Esta sección histórica, que coordinó con acierto el doctor Cristóbal de los Ríos (Universidad Rey Juan Carlos, Madrid), perdió continuidad con los años. Así que no se logró tener una visión de conjunto sobre los orígenes y la evolución de la farmacología española.

Hace unos años la IUPHAR (“International Union of Pharmacology”) decidió que sería interesante disponer de la historia de la farmacología y de su origen y desarrollo en los distintos países. Para ello, pidió a las sociedades de farmacología miembros de IUPHAR que hicieran esfuerzos para escribir y publicar dichas historias, con el fin de hacerlas asequibles a todos. En lo que concierne a España, fue el anterior presidente de la Sociedad Española de Farmacología, el profesor Valentín Ceña (Universidad de Castilla-La Mancha) quien junto a la profesora Maribel Lucena (Universidad de Málaga), confeccionaron un plan para redactar varios artículos que incluyeran los variados aspectos de la investigación y la docencia de la farmacología, en sus vertientes básicas y clínicas. Algunos de estos artículos ya han visto la luz en el número especial que la revista “Pharmacological Research” de Elsevier, dedica a la farmacología española.

En mayo de 2023, la profesora Lucena nos contactó a varios farmacólogos para que nos ocupáramos de la redacción del artículo que concernía a los orígenes y desarrollo de la farmacología española y a los farmacólogos que perfilaron el marco del quehacer farmacológico en el laboratorio y en la clínica y que contribuyeron a su desarrollo en esas etapas tempranas de las ciencias farmacológicas. Los farmacólogos que contactó Maribel fuimos los profesores Jesús Flórez (Universidad de Cantabria), Juan Tamargo (Universidad Complutense de Madrid) y Francisco Zaragoza (Universidad de Alcalá de Henares); los tres habían sido presidentes de la Sociedad Española de Farmacología (SEF), una garantía de sus saberes farmacológicos en general, pero también de sus conocimientos

de la farmacología española en particular. También acertó Maribel con su elección de los profesores Jesús Frías Iniesta (Hospital de La Paz, Universidad Autónoma de Madrid) y Ana María Aldea Perona (Hospital del Mar, Universidad Autónoma de Barcelona) para confeccionar la historia y la evolución de la Farmacología Clínica en España; ellos la conocen bien y, particularmente Jesús, que ha sido presidente de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Maribel tuvo la cortesía de nombrarme coordinador del proyecto histórico, concebido para unos meses, pero cuyos avatares y dificultades mil se extendieron hasta casi un año.

Creo que este artículo deberían leerlo todos los miembros de la SEF pero, particularmente, los jóvenes. Sentir curiosidad por conocer de dónde venimos es importante. La referencia del artículo es así: Aldea-Perona AM, Flórez Beledo. J, Frías Iniesta J, García AG, Tamargo J, Zaragoza F. (2024). Pharmacol Res. (en prensa).

¡Qué aproveche!

Antonio G. García
agg@uam.es

Premio Nobel de química 2023 a los puntos cuánticos. Un Descubrimiento Revolucionario con gran Impacto en la Ciencia y la Sociedad

Valle Palomo.

Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Neurodegenerativas, (CIBERNED), Madrid, Spain.

Unidad de Nanobiotecnología Asociada al Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), Madrid, Spain.

El premio nobel de química ha sido galardonado en 2023 a los científicos Alexei Ekimov, Luois Brus y Mounji Bawendi, por su descubrimiento y síntesis de los puntos cuánticos.¹

Los puntos cuánticos son nanopartículas semiconductoras cuyas propiedades dependen del tamaño de la nanopartícula, y que presentan características únicas debido al confinamiento cuántico. En el ámbito de la nanotecnología, este descubrimiento constituye un logro monumental con implicaciones de gran alcance tanto en la ejemplificación del confinamiento cuántico y cambio de propiedades de un material con el tamaño, como en su aplicación en diferentes campos tecnológicos.^{2,3} En este breve artículo se comentará la historia de su descubrimiento y síntesis, ilustrando el impacto que ha tenido y tendrá este descubrimiento para la ciencia y la sociedad.

La trayectoria de los puntos cuánticos comenzó a principios de la década de 1980, cuando Alexey Ekimov sintetizó y caracterizó con éxito los puntos cuánticos embebidos en cristales de tipo Schott, confirmando existencia de efectos de confinamiento cuántico producidos por el dopaje de nanocristales semiconductores.⁴ Este avance marcó la primera síntesis y caracterización tangible de puntos cuánticos, diminutas partículas semiconductores con propiedades electrónicas y ópticas dependientes de su tamaño. Si bien Ekimov llegó a entender el funcionamiento y síntesis, permitiéndole desarrollar cristales de forma práctica, los puntos cuánticos se encontraban atrapados

en los cristales de tipo Schott y por tanto no se podía extender su aplicación a otros campos. Además, este descubrimiento pasó desapercibido en la comunidad científica global debido al escaso intercambio científico de los años de la guerra fría.

Posteriormente, en 1983, Louis Brus publicó la síntesis de en puntos cuánticos de CdS en soluciones coloidales, tras una observación fortuita del efecto de cofinamiento cuántico.⁵ Este trabajo sentó las bases para la potencial utilización práctica de estas nanoestructuras más allá de las predicciones teóricas, abriendo la puerta a una variedad de aplicaciones en áreas como la electrónica, la fotónica y la biomedicina. Además, desarrolló una teoría de polarización dieléctrica que describía el efecto dependiente del tamaño, calculando el tamaño concreto al que se puede observar el mismo y ampliando el estudio a nanopartículas de otro tipo de materiales.^{6,7,8} Si bien el avance de Brus permitió aumentar las aplicaciones de los puntos cuánticos, su síntesis era compleja y poco robusta. Con el trabajo de Brus y otros investigadores de su laboratorio se desarrollaron puntos cuánticos rodeados de una corteza de otro material que confería mejores propiedades, y se consiguió un crecimiento más controlado de los nanocristales, pero

⁵ R. Rossetti, S. Nakahara, L. E. Brus; Quantum size effects in the redox potentials, resonance Raman spectra, and electronic spectra of CdS crystallites in aqueous solution. *J. Chem. Phys.* 15 July 1983; 79 (2): 1086–1088

⁶ L. E. Brus; A simple model for the ionization potential, electron affinity, and aqueous redox potentials of small semiconductor crystallites. *J. Chem. Phys.* 1 December 1983; 79 (11): 5566–5571

⁷ L. E. Brus; Electron–electron and electron–hole interactions in small semiconductor crystallites: The size dependence of the lowest excited electronic state. *J. Chem. Phys.* 1 May 1984; 80 (9): 4403–4409

⁸ R. Rossetti, R. Hull, J. M. Gibson, L. E. Brus; Excited electronic states and optical spectra of ZnS and CdS crystallites in the ≈ 15 to 50 Å size range: Evolution from molecular to bulk semiconducting properties. *J. Chem. Phys.* 1 January 1985; 82 (1): 552–559

¹ <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2023/summary/>

² Montanarella F, Kovalenko MV. Three Millennia of Nanocrystals. *ACS Nano.* 2022 Apr 26;16(4):5085–5102. doi: 10.1021/acsnano.1c11159.

³ Alexander L. Efros and Louis E. Brus. Nanocrystal Quantum Dots: From Discovery to Modern Development. *ACS Nano* 2021 15 (4), 6192–6210

⁴ Quantum size effect in three-dimensional microscopic semiconductor crystals. *Al Ekimo. Jetp Lett.* 34, 345

su síntesis seguía siendo poco reproducible y las partículas eran poco cristalinas debido a la síntesis a temperatura ambiente.^{9, 10}

Fue en este momento, cuando la historia de los puntos cuánticos sufrió un gran avance con las significativas contribuciones de el químico Mounji Bawendi. Comenzó su etapa postdoctoral en el grupo de Luois Brus en 1988 sintetizando puntos cuánticos y participando en publicaciones del grupo para caracterizar su síntesis, pero tomó un papel muy relevante en la optimización de las nanopartículas de CdSe tanto como investigador postdoctoral como investigador principal en el MIT. Uno de las optimizaciones críticas de la síntesis fue llevarla a cabo a alta temperatura, obteniendo cristales con estructura y luminiscencias excelentes.^{11,12} Más adelante, una vez formado su grupo de investigación independiente, Bawendi siguió desarrollando métodos más robustos para la síntesis de puntos cuánticos, publicando en 1993 el trabajo que detalla su síntesis, que es muy similar a la síntesis que se hace hoy en día de estas nanopartículas.¹³ Con esa síntesis se consiguió separar el proceso de nucleación del de crecimiento de las nanopartículas, permitiendo obtener puntos cuánticos de una gran calidad y en disolución. Esto permitió controlar de forma extremadamente precisa el tamaño de las nanopartículas y obtenerlas con una gran homogeneidad. El nivel de control sintético alcanzado y desarrollado por Bawendi fue fundamental para aprovechar todo el potencial de los puntos cuánticos en diversas aplicaciones.

Las aplicaciones de los puntos cuánticos son abundantes, en varios campos.¹⁴ Una de las aplicaciones más avanzadas se encuentra en el campo de los visualizadores o pantallas. Esto es debido a que los puntos cuánticos permiten obtener colores muy precisos, con un alto brillo y gran estabilidad, complementando tipos de iluminaciones eficientes como las de tipo

LED.¹⁵ En 2004 se fundó la empresa QD Vision, que fue adquirida en 2016 por Samsung. La gran inversión de esta compañía ha permitido el desarrollo de las pantallas QLED, que actualmente se comercializan en televisores. Otras compañías están desarrollando este tipo de tecnología para desarrollar este tipo de pantallas para dispositivos portátiles, desarrollando materiales que no necesiten de elementos tóxicos como el Cd.¹⁶

En cuanto al impacto en biomedicina e investigación biomédica, los puntos cuánticos ofrecen propiedades optimizadas que permiten realizar experimentos que no se pueden realizar con fluoróforos tradicionales o proteínas fluorescentes.¹⁷ Por ejemplo, los puntos cuánticos han permitido estudiar dinámicas a nivel de molécula única, construir perfiles multicolor en tejido de pacientes y servir como sensores de biomoléculas consiguiendo aumentar la sensibilidad y número de moléculas detectadas.^{18,19} También su uso combinado con técnicas de imagen presenta un gran potencial para un diagnóstico preciso de enfermedades.²⁰

El descubrimiento de los puntos cuánticos de CdSe revolucionó la comprensión científica de los nanocristales semiconductores y los efectos de confinamiento cuántico. Esta comprensión facilitó el camino para avances en la ciencia de materiales, la física de la materia condensada y la nanotecnología, con múltiples aplicaciones en campos como el de tecnologías de imagen como en biomedicina. Actualmente, el campo se puede considerar joven, ya que se siguen descubriendo diferentes tipos de puntos cuánticos con propiedades novedosas y excelentes, que con el tiempo se irán aplicando a diversos campos tecnológicos. Si bien esta tecnología ya ha llegado a mercado, no queda duda de que las aplicaciones más relevantes están aún por llegar en los próximos años.

Valle Palomo
valle.palomo@imdea.org

⁹ Alivisatos, A. P.; Harris, A. L.; Levinos, N. J.; Steigerwald, M. L.; Brus, L. E. Electronic States of Semiconductor Clusters: Homogeneous and Inhomogeneous Broadening of the Optical Spectrum. *J. Chem. Phys.* 1988, 89, 4001-4011

¹⁰ Kortan, A. R.; Hull, R.; Opila, R. L.; Bawendi, M. G.; Steigerwald, M. L.; Carroll, P. J.; Brus, L. E. Nucleation and Growth of CdSe on ZnS Quantum Crystallite Seeds, and Vice Versa, in Inverse Micelle Media. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 1327-1332

¹¹ Bawendi, M. G.; Kortan, A. R.; Steigerwald, M. L.; Brus, L. E. X-Ray Structural Characterization of Larger CdSe Semiconductor Clusters. *J. Chem. Phys.* 1989, 91, 7282-7290

¹² Bawendi, M. G.; Wilson, W. L.; Rothberg, L.; Carroll, P. J.; Jedju, T. M.; Steigerwald, M. L.; Brus, L. E. Electronic Structure and Photoexcited-Carrier Dynamics in Nanometer-Size CdSe Clusters. *Phys. Rev. Lett.* 1990, 65, 1623-1626

¹³ Murray, C. B.; Norris, D. J.; Bawendi, M. G. Synthesis and Characterization of Nearly Monodisperse CdE (E = S, Se, Te) Semiconductor Nanocrystallites. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 8706-8715

¹⁴ Wegner, K. D.; Hildebrandt, N. Quantum dots: bright and versatile in vitro and in vivo fluorescence imaging biosensors. *Chem. Soc. Rev.*, 2015, 44, 4792-4834

¹⁵ G. Azzellino, F. S. Freyria, M. Nasilowski, M. G. Bawendi, V. Bulović, *Adv. Mater. Technol.* 2019, 4, 1800727

¹⁶ Liu, Z.; Lin, C.-H.; Hyun, B.-R.; Sher, C.-W.; Lv, Z.; Luo, B.; Jiang, F.; Wu, T.; Ho, C.-H.; Kuo, H.-C.; He, J.-H. Micro-Light-Emitting Diodes with Quantum Dots in Display Technology. *Light: Sci. Appl.* 2020, 9, 85

¹⁷ Mattoussi, H., Palui, G., & Na, H. B. (2012). Luminescent quantum dots as platforms for probing in vitro and in vivo biological processes. *Advanced drug delivery reviews*, 64(2), 138-166

¹⁸ Efros, A. L., Delehanty, J. B., Huston, A. L., Medintz, I. L., Barbic, M., & Harris, T. D. (2018). Evaluating the potential of using quantum dots for monitoring electrical signals in neurons. *Nature nanotechnology*, 13(4), 278-288

¹⁹ Gao, J., Chen, X., Cheng, Z. Near-infrared quantum dots as optical probes for tumor imaging. *Curr Top Med Chem.* 2010;10(12):1147-57

²⁰ Vu TQ, Lam WY, Hatch EW, Lidke DS. Quantum dots for quantitative imaging: from single molecules to tissue. *Cell Tissue Res.* 2015 Apr;360(1):71-86

The remarkable social impact of clinical trials of COVID-19 drugs and vaccines

Gonzalo Casino,^{a,b} and Fèlix Bosch^{c,d}

^a Lecturer, Department of Communication, Pompeu Fabra University, Barcelona, Spain.

^b Head of Knowledge Translation, Ibero-American Cochrane Center, Barcelona, Spain.

^c Former Director, Dr. Antoni Esteve Foundation, Barcelona, Spain.

^d Lecturer, Faculty of Medicine, University of Vic-Central University of Catalonia, Vic, Spain.

ABSTRACT

Research on COVID-19 was widely reported in journals and received wide media coverage. During the first year of the pandemic, 627 papers were published about clinical trials for COVID-19 drugs and vaccines. The three articles that had the greatest social impact (Altmetric Attention Score, AAS) evaluated the vaccines Gam-COVID-Vac, tozinameran, and ChAdOx1. *The Lancet's* publication of the Gam-COVID-Vac clinical trial had the highest AAS and the highest AAS of all articles ever published in this journal. *The Lancet and Lancet Infectious Diseases* were the only journals to publish papers on clinical trials about vaccines developed in non-Western countries.

Key words: Clinical trials; COVID-19; social impact

The COVID-19 pandemic focused social attention on healthcare and biomedical research. Unsurprisingly, research on COVID-19 was widely reported in academic journals [1], and these reports often received wide media coverage and social attention. Altmetrics is a bibliometric approach that aims to estimate the social impact of scientific papers. The Altmetric company's Altmetric Attention Score (AAS) is a weighted measure of the attention a paper has received in different sources, including news, blogs, social media, policy statements, patents, and academic sources. The AAS has been used to analyse the social impact of papers published about COVID-19 [2].

Clarivate's Web of Science (WoS) lists 627 papers about clinical trials for COVID-19 drugs and vaccines published in 2020. Our analyses of data retrieved from the WoS and Altmetric databases on 11 December 2021 revealed that the three most-cited of these articles reported trials testing dexamethasone, lopinavir-ritonavir, and

hydroxychloroquine plus azithromycin; however, the three articles that had the greatest social impact reported trials testing the vaccines Gam-COVID-Vac (Sputnik-V, Gamaleya Institute), tozinameran (Comirnaty, Pfizer/BioNtech), and ChAdOx1 (Vaxzevria, AstraZeneca/Oxford) [3]. The 50 most-cited articles about clinical trials of drugs or vaccines for COVID-19 (12.5% of the articles) account for 40.0% of the total AAS; 7 of these articles are in Altmetric's all-time top 100.

Remarkably, *The Lancet's* publication of the Gam-COVID-Vac clinical trial [4] had the highest AAS in our analysis, the highest AAS of all articles ever published in this journal, and the 10th highest AAS of the 20 million articles monitored by Altmetric. Among the 50 most-cited articles, 25 were published in *NEJM* and 10 in *The Lancet*; these 35 articles accounted for 82.4% of the AAS of these 50 papers. Two of the remaining 15 articles were published in *Lancet Infectious Diseases*.

Corresponding author:

F. Bosch

E-mail:

felix.bosch@
umedicina.cat

The Lancet's social impact is noteworthy in various respects. Whereas the 25 articles published in *NEJM* accounted for 44.3% of the social attention of the 50 most-cited articles, the 12 articles published in *The Lancet* and *Lancet Infectious Diseases* accounted for 43.3%, a relatively much higher impact per article. *The Lancet* and *Lancet Infectious Diseases* were the only journals to publish papers on clinical trials about vaccines developed in non-Western countries (four papers on Chinese vaccines, including two on Ad5-nCoV, one on Ad5-nCoV, and one on BBIBP-CorV, as well as two papers on the Russian Gam-COVID-Vac vaccine). This is important because the article written by Russian authors that *The Lancet* published about the Gam-COVID-Vac Russian vaccine received the most social attention of any article.

The Lancet's communication policies probably favour greater social impact, including its greater permeability to authors from all over the world compared to other major journals [5], as confirmed by the publication of the six non-Western vaccine trials in *The Lancet* and *Lancet Infectious Diseases*. Furthermore, unlike *NEJM*, *JAMA*, and *BMJ*, which are mostly cited in the press of the countries where they are published, *The Lancet* is cited more often in other countries, giving it the least nationalistic press citation pattern [6].

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no competing interests.

REFERENCES

1. Xia D, Yao R, Wang S, Chen G, Wang Y. Mapping Trends and Hotspots Regarding Clinical Research on COVID-19: A Bibliometric Analysis of Global Research. *Front Public Health*. 2021;9:713487.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.713487>
2. Borku Uysal B, Islamoglu MS, Koc S, Karadag M, Dokur M. Most notable 100 articles of COVID-19: an Altmetric study based on bibliometric analysis. *Ir. J. Med. Sci.* 2021;190:1335–1341
<https://doi.org/10.1007/s11845-020-02460-8>
3. Casino G, Prados-Bo A, Bosch-Llonch F. Social impact of the clinical trials on COVID-19-related vaccines and other drugs [abstract]. 15th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics; Athens (Greece) 25-28 June 2022. Published in: *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78:S52-3.
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00228-022-03333-y.pdf>.
4. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, *et al.* Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021; 397:671–681.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00234-8)
5. Sumathipala A, Siribaddana S, Patel V. Under-representation of developing countries in the research literature: ethical issues arising from a survey of five leading medical journals. *BMC Med Ethics*. 2004;5:E5.
<https://doi.org/10.1186/1472-6939-5-5>
6. Casino G, Rius R, Cobo E. National citation patterns of *NEJM*, *The Lancet*, *JAMA* and *The BMJ* in the lay press: a quantitative content analysis. *BMJ Open*. 2017;7, e018705.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018705>

“Alzheimer”, ¿enfermedad o efecto secundario natural de la edad?

José Luis Marco-Contelles.

Instituto de Química Orgánica General (CSIC), C/ Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid; CIBERER, CIBER, ISCIII, Madrid, iqoc21@iqog.csic.es.

NOTA: Las ideas aquí vertidas son solo del autor.

SI NO HAY TERAPIA, ES INCURABLE, Y NO ES UNA ENFERMEDAD

Entre las definiciones de “enfermedad”, la de la OMS (“Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, **por causas en general conocidas**, manifestada por síntomas y signos característicos, y **cuya evolución es más o menos previsible**”), me parece la que procede para ponernos en contexto, de acuerdo con el título de esta contribución.

Hace unos años, publiqué un “viewpoint” (Marco-Contelles, 2019) en un intento de atraer la atención de los lectores sobre algunos conceptos a menudo olvidados, posiblemente a propósito, para seguir favoreciendo la llamada “hipótesis de oro de la enfermedad de Alzheimer (EA)” por encima de, y excluyendo, otras alternativas. Allí se podía leer: “...AD is just a biologically programmed engineered obsolescence...”; “...older people showing typical identified biomarkers of AD, such as A β and tau at the autopsy, behaved and enjoyed an active normal life, and older people not showing typical identified biomarkers of AD suffer from dementia...” (Garrett, 2019).

Cinco años más tarde, seguimos igual, con la misma errónea y persistente hipótesis...Uno se pregunta, perplejo, qué más tiene pasar. Ya no es suficiente que los muy caros anticuerpos monoclonales, como *Lecanemab*, hayan sido un fracaso. Es más, en este caso hay claras evidencias de que la aproximación terapéutica anti-A/P es más que improbable que pueda generar beneficios cognitivos significativos, siendo *Lecanemab* un producto biológico no seguro, ni eficiente (Kepp, 2023).

¿Y entonces? Pues que algunas poderosas compañías farmacéuticas han apostado decidida, y escandalosamente, por lo más caro, a toda costa, para generar los máximos beneficios, y ahí están los amigos de la FDA (US) para acelerar y aprobar lo que sea, y cuando sea, a partir de datos preliminares, no confirmados...!Que una prueba no confirmada no te amargue un pelotazo bursátil! No, hay que seguir dando la matraca con la hipótesis de oro, apoyándose en la labor encomiable por la causa de los editores de las revistas de prestigio...No se puede admitir a estas alturas que lo del “A β / tau” haya sido un fiasco monumental, que haya fracasado por completo en identificar un agente para la EA, y que por lo tanto, dista mucho de ser el origen y causa de la patología, con todo lo que puede dar de sí aún, en papers perfectamente prescindibles, con mucho índice de impacto, y en suculentas grants...

Los viejos del lugar todavía recordamos el desprecio intelectual y moral a que te sometían los guardianes de la ortodoxia, cuando te identificabas (humildemente) como un químico médico de la EA diseñando análogos de tacrina para la terapia de la EA (Romero, 2013)... Pero hombre, decían, no le da Ud. vergüenza trabajar en aproximaciones que solo proporcionarían un tratamiento sintomático, como donepezilo, rivastigmina y galantamina, los inhibidores de las enzimas colinesterasas, aprobados para uso clínico de la EA. Aquí hay que hacer, decían (y este término me encanta): “disease-modifying therapies” basados en el “A β /tau”..., claro. O cuando, en un alarde de modernidad, más tarde confesabas con orgullo y superioridad intelectual que sí, pero que tus moléculas eran multitarget (Oset-Gasque and Marco-Contelles, 2018)...Ni por esas: ¡que lo que suyo es el *cocktail* farmacológico de toda la vida..., hombre!

No obstante, si después de más de 100 años con la EA por medio, si todavía no se ha encontrado una terapia eficaz, es que hay algo que no encaja en este rompecabezas. Si todos los múltiples y diversos millonarios esfuerzos científicos procedentes de diversas áreas y esferas han sido inútiles, ¿qué pasa aquí?

Yo, personalmente, acaricio la idea de que no va a ser posible jamás encontrar una terapia para esta enfermedad (¿?). Y la pongo en cursiva y entre interrogantes, ya que como citaba al principio, en una enfermedad **hay causas en general conocidas, y su evolución es más o menos previsible...** Y en la EA, ni sabemos las causas, y el desenlace (fatal) no está asociado a la patología *per se*. En suma, ¿es procedente calificar la EA como una enfermedad?

¿Nos podríamos repensar la EA, no como una enfermedad, sino como una respuesta y consecuencia de la edad, del paso inexorable del tiempo, asociada a factores genéticos, ambientales y/o estilos de vida incorrectos, que producen la conocida sintomatología, pero desgraciadamente sin terapia posible? ¿No es acaso la EA el precio que hay que pagar por vivir más y con mejor calidad de vida? Nuestros recientes antepasados no pudieron mayoritariamente sufrir esta patología porque su calidad de vida, pobre asepsia, higiene, pestes, guerras, etc. les impidió llegar a viejos...

El punto no es trivial, porque ¿no estaremos dedicando masivos recursos para encontrar una medicina para una enfermedad incurable, pero inevitable en ciertas condiciones personales? ¿No sería más razonable emplearlos en el apoyo y cuidado de los mayores afectados, las familias y cuidadores que los tienen a su cargo, contribuyendo a una muerte digna?

Y termino: Si no hay terapia, es incurable, y no es una enfermedad; es otra cosa... Ahí lo dejo.

REFERENCES

1. Marco-Contelles J. $A\beta$ /Tau, lobby or religion? ACS Med. Chem. Lett. 2019; 10: 1361-1362.
2. Garrett MD. Curing Alzheimer's disease: Myriad causes and myriad cures await. OBM Geriatrics 2019; 3: 1-16.
3. Kepp KP *et al.* The anti-amyloid monoclonal antibody Lecanemab: 16 Cautionary notes. J. Alzheimers. Dis. 2023; 94: 497-507.
4. Romero, A.; Cacabelos, R.; Oset-Gasque, M. J.; Samadi, A.; Marco-Contelles, J. Novel tacrine-related drugs as potential candidates for the treatment of Alzheimer's disease. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, 23, 1916 – 1922.
5. Oset-Gasque MJ, Marco-Contelles, J. Alzheimer's disease, the "One-Molecule, one-Target" Paradigm, and the multi-target directed ligand approach. ACS Chem. Neurosci. 2018; 9: 401-403.

Diez años de tratamiento de la hepatitis C con antivirales de acción directa

Covadonga Galicia Achirica.

Farmacéutica. UCICEC Hospital Universitario La Paz, Madrid.

RESUMEN

La infección por el VHC es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en el mundo, y fue identificada por primera vez en 1989. Esta infección sigue siendo una causa importante de cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular (CHC) y trasplante de hígado en todo el mundo. Dicho virus pertenece al género Hepacivirus de la familia Flaviviridae y ejerce daños en las células hepáticas desconociéndose el mecanismo exacto, aunque se cree que el daño está mediado en gran medida por la respuesta inmunitaria del huésped. Se cree que hay 58 millones de personas con infección crónica por el VHC en el mundo y que, cada año, se producen alrededor de 1,5 millones de nuevas infecciones. Las personas que adquieren el VHC desarrollarán, en su mayor parte, una infección crónica. La hepatitis C aguda es asintomática en el 90% de las personas infectadas, pero si la replicación vírica persiste durante más de seis meses tras la infección aguda, la hepatitis se considera crónica y es una de las principales causas de cirrosis, carcinoma hepatocelular (CHC) y muerte relacionada con el hígado. La introducción a partir del año 2011 de los antivirales de acción directa (AAD) ha dado un vuelco al tratamiento de la infección por el VHC ya que con ellos es posible alcanzar tasas de curación que pueden llegar hasta el 98% de los casos con regímenes orales administrados durante 8 a 12 semanas. El éxito de estos antivirales orales justifica que en la actualidad existan pocas líneas de investigación sobre otros antivirales mientras que el desarrollo de vacunas (con tres líneas de investigación en fase de desarrollo clínico actualmente) tienen un objetivo terapéutico difícil de alcanzar por diferentes factores virológicos e inmunológicos.

SUMMARY

HCV infection is one of the leading causes of chronic liver disease in the world and was first identified in 1989. HCV infection remains a major cause of liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC) and liver transplantation worldwide. The virus belongs to the genus Hepacivirus of the family Flaviviridae and damages liver cells, and the exact mechanism is unknown, although it is believed that the damage is largely mediated by the host immune response. There are thought to be 58 million people with chronic HCV infection worldwide and around 1.5 million new infections each year. People who acquire HCV will, for the most part, develop chronic infection. Acute hepatitis C is asymptomatic in 90% of infected people but if viral replication persists for more than six months after acute infection, hepatitis is considered chronic and is a leading cause of cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC) and liver-related death. The introduction of direct-acting antivirals (DAAs) in 2011 has turned the treatment of HCV infection on its head, with cure rates as high as 98% of cases, possible with oral regimens administered for 8-12 weeks. The success of these oral antivirals justifies that there are currently few lines of research on other antivirals while the development of vaccines (with three lines of research currently in clinical development) have a therapeutic target that is difficult to reach due to different virological and immunological factors.

1. INTRODUCCIÓN

La historia del virus de la hepatitis C (VHC) es un modelo de éxito de la investigación básica, traslacional y clínica. En la década de los años 70, los médicos documentaban repetidamente casos de hepatitis asociada a transfusiones, con frecuente curso crónico y progresivo y sin relación con el virus de la hepatitis A (VHA), el virus de la hepatitis B (VHB) ni otra causa conocida; 20 años después, se identificó el virus de la hepatitis C (VHC) como el agente etiológico que causaba la en esa época conocida como hepatitis no A no B; en ese periodo comenzó a utilizarse el interferón- α (IFN α) como primer agente antiviral pero su tolerabilidad era baja y su efectividad bastante limitada. Hoy en día, la infección crónica por VHC sigue siendo una pesada carga para la salud mundial y una causa importante de cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular (CHC) y trasplante de hígado en todo el mundo. Sin embargo, se han logrado enormes avances y la infección por VHC se ha convertido en la primera infección viral crónica curable en humanos. La transmisión iatrogénica (como la transfusión de sangre), principal vía de infección, se redujo drásticamente gracias a medidas higiénicas eficaces y, en particular, al examen de los donantes de sangre y los productos sanguíneos. Posteriormente, se revolucionó el tratamiento antiviral, lo que condujo a la erradicación viral en más del 98% de todos los pacientes infectados por el VHC tratados con terapia totalmente oral, que por lo general dura sólo de 8 a 12 semanas y sin efectos adversos o con efectos adversos mínimos. En 2016, la OMS proclamó el ambicioso objetivo de reducir las nuevas infecciones por el VHC en un 90% para 2030, con el objetivo final de eliminar el VHC. En la actualidad, hay varias vacunas en diferentes fases de desarrollo clínico.

2. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La hepatitis C es una infección vírica producida por el virus de la Hepatitis C (VHC) del género *Hepacivirus* y de la familia *Flaviviridae* (ICTV, 2023). Es un virus pequeño (50 nm de diámetro), con una membrana lipídica y las glucoproteínas E1 y E2 incrustadas en ella. Bajo la membrana está la nucleocápside, compuesta por múltiples copias de la proteína central que rodea al ácido ribonucleico (ARN) genómico (Smith, 2014). El genoma del virus está compuesto por una única molécula de ARN de polaridad positiva (Chevaliez, 2006).

El virus se replica fundamentalmente en el citoplasma de los hepatocitos, aunque también lo hace en células dendríticas, mononucleares y del sistema nervioso

central (SNC). El VHC entra en el hepatocito por endocitosis gracias a la unión de las proteínas presentes en su capa lipídica protectora a los receptores. Una vez dentro, se produce la descapsidación y el ARN vírico circula por el citoplasma (Moradpour, 2007). En el retículo endotelial de la célula huésped se produce el proceso de traducción, procesamiento y replicación. En el citoplasma, el genoma se traduce generando una poliproteína vírica que por proteólisis produce 3 proteínas estructurales (E1, E2 y central) y 6 proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B), encargadas del procesamiento de la poliproteína y la replicación vírica. NS3 se une a NS4A para formar una proteasa que procesa el resto de las proteínas no estructurales, esencial para el ciclo del VHC (García Deltoro, 2019; Moradpour, 2007). Los virus recién formados son rodeados por la membrana y liberados; esto proporciona al virus su capa lipídica protectora, que será utilizada para unirse a otra célula hepática.

El VHC provoca daños en las células hepáticas, pero se desconoce el mecanismo exacto de este fenómeno y se cree que el daño está mediado en gran medida por la respuesta inmunitaria del huésped (Morozov, 2018). La inmunidad innata es la primera línea de defensa contra la infección por el VHC y estimula la inmunidad adaptativa (Schoggins, 2013). Un rasgo distintivo del control del VHC es la llegada al hígado de linfocitos T que producen IFN- γ . A medida que disminuye la carga viral, se observan niveles elevados de transaminasas en sangre, lo que indica la muerte celular de los hepatocitos (Dustin, 2014).

La inmunidad adaptativa genera una respuesta mediada por células dirigida a múltiples epítomos del VHC y anticuerpos neutralizantes de alto título y amplia reactividad (Holz, 2015; Honegger, 2014). Con esto, los linfocitos T reducen las oportunidades virales de escape inmunitario (Dazert, 2009). Una segunda característica de la eficaz inmunidad anti-VHC es la preservación de la actividad polifuncional de los linfocitos T. Los linfocitos T CD8⁺ dependen de la ayuda de los linfocitos T CD4⁺ específicos del VHC. Al resolver la infección, los linfocitos T CD4⁺ específicos del VHC favorecen la supervivencia, proliferación y la actividad antiviral de los linfocitos T CD8⁺ (Dustin, 2016).

La respuesta de los linfocitos T persiste mucho tiempo después de la eliminación del virus y proporciona protección, aunque imperfecta, contra la infección crónica en exposiciones posteriores (Dustin, 2016).

A diferencia de las respuestas amplias y sostenidas de los linfocitos T en la resolución de la infección por el VHC, los linfocitos T CD8⁺ en la infección persistente por el VHC, presentan una proliferación y unas funciones citotóxicas disminuidas y pueden dirigirse a un conjunto más limitado de epítomos, es decir, la respuesta disminuye. Esto favorece la expansión de variantes que escapan a la detección por parte de los linfocitos T (Dustin, 2014; Seigel, 2013; Walker, 2015). Las respuestas de los linfocitos T CD4⁺ fallan por un mecanismo independiente del escape del epítomo (Dustin, 2014; Honegger, 2014). Los linfocitos T inflamatorios, que a menudo no son específicos del VHC, se infiltran en el hígado y pueden provocar daños en los tejidos (Klenerman, 2012).

Los pacientes con infección crónica también expresan anticuerpos neutralizantes, pero éstos pueden surgir más tarde y pueden ser específicos del aislamiento, a menudo dirigidos a epítomos hipervariables con un alto potencial de escape inmunitario (Dustin, 2014; Ball, 2014). La eliminación del VHC durante la infección aguda se asocia a una inducción temprana de las respuestas inmunitarias innatas y a un inicio retardado de las adaptativas. Sin embargo, en la gran mayoría de las infecciones agudas por VHC, estas respuestas se ven superadas y se produce la persistencia del virus de forma casi inexorable (Heim, 2014).

El VHC presente en la sangre y los hemoderivados es la principal fuente de infección. Sin embargo, las vías de transmisión del VHC pueden ser diferentes y depender de cada país. Las transmisiones iatrogénicas son: la transfusión de sangre de productos no cribados (Pomper, 2003), la transfusión de factores de coagulación u otros productos sanguíneos (Kozioł, 1986; Donahue, 1992), el trasplante de órganos, la reutilización de instrumentos médicos utilizados en entornos invasivos (por ejemplo, agujas, equipos de infusión, jeringas, catéteres, la hemodiálisis, la endoscopia, el consumo de drogas intravenosas... (Mauser-Bunschoten, 1995; Gutelius, 2010).

En el momento del parto la transmisión de la madre infectada por virus de la hepatitis C al hijo se puede producir cuando la sangre de la madre entra en contacto con las mucosas del recién nacido. La tasa de transmisión materno infantil del VHC se sitúa en torno al 4,3%, pero es mucho mayor, del 22,1%, entre las madres coinfectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Yeung, 2001; Polis, 2007).

3. EPIDEMIOLOGÍA

Se cree que hay 58 millones de personas con infección crónica por el VHC en el mundo y que, cada año, se producen alrededor de 1,5 millones de nuevas infecciones. Según los cálculos, 3,2 millones de adolescentes y niños están infectados de forma crónica por este virus. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha calculado que en 2019 fallecieron cerca de 290 000 personas debido a la hepatitis C, sobre todo por cirrosis y carcinoma hepatocelular (cáncer primario de hígado) (OMS, 2023). De acuerdo con los últimos datos del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) (ECDC, 2021), en 2021 se notificaron 14.560 casos de hepatitis C en 29 Estados miembros de la UE/EEE. Excluyendo los países que solo notificaron casos agudos, el número de casos (14.550 casos) corresponde a una tasa bruta de 4,1 casos por 100 000 habitantes. De los casos notificados, el 7% se clasificaron como agudos, el 35% como crónicos y el 55% como "desconocidos". La hepatitis C se notificó con más frecuencia entre hombres que entre mujeres, con una proporción de 2:1 entre hombres y mujeres. El grupo de edad más afectado entre los hombres fue el de 35-44 años, y entre las mujeres el de 25-34 años. La vía de transmisión sólo se notificó en el 32% de los casos. El modo más comúnmente notificado fue el uso de drogas inyectables, que representó el 61% entre los casos agudos y el 70% entre los clasificados como crónicos con información completa sobre el modo de transmisión. El número de nuevos casos de hepatitis C diagnosticados en los países europeos sigue siendo elevado, con una variación considerable entre las tasas específicas de cada país. Se calcula que 3,9 millones de personas están infectadas crónicamente por el VHC en los países de la UE y el EEE, y las estimaciones nacionales de prevalencia de anti-VHC en la población general oscilan entre el 0,1% y el 5,9% (ECDC, 2021).

4. HISTORIA NATURAL Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las personas que adquieren el virus de la hepatitis C (VHC) desarrollarán, en su mayor parte, una infección crónica (Hoofnagle, 2002). Tras una infección aguda, el VHC suele evadir el sistema inmunitario favoreciendo la persistencia de la infección. No se conoce bien el mecanismo de esta elevada tasa de persistencia vírica, y se postula que se combinen varios factores víricos y del huésped (Ligan, 2000; Maheshwari, 2008). La tasa real de cronicidad tras infección inicial por el VHC no está bien establecida en estudios prospectivos, debido al elevado porcentaje de personas que presentan

una infección temprana asintomática o no reconocida (Micallef, 2006). La tasa de cronicidad se ha calculado a partir de estudios transversales basados en la población, como la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES, por sus siglas en inglés), y numerosos estudios retrospectivos (Alter, 1999). En general, se calcula que entre el 55 y el 85% de las personas que se infectan por el VHC desarrollarán una infección crónica por este virus (Thomas, 2000).

Desde un punto de vista clínico, el virus se asocia a dos formas de progresión de la enfermedad: infecciones virales agudas y crónicas. La hepatitis C aguda es asintomática en el 90% de las personas infectadas (Modi, 2008). En algunos casos, puede aparecer astenia, fiebre y dolores musculares y articulares. Se caracteriza por un aumento transitorio de la tasa de transaminasas séricas. En el 20% de los casos, la hepatitis C se resuelve espontáneamente a través de la inmunidad innata y adaptativa (Thomas, 2005). Cuando la replicación vírica persiste durante más de seis meses tras la infección aguda, la hepatitis se considera crónica. En la fase de hepatitis crónica, la mayoría de los pacientes son asintomáticos y pueden no presentar síntomas tales como fatiga, artralgias o mialgias. Los niveles de transaminasas pueden estar moderadamente aumentados o incluso ser normales (Scott, 2007). La infección crónica por VHC es una de las principales causas de cirrosis, carcinoma hepatocelular (CHC) y muerte relacionada con el hígado (Bruden, 2017).

5. DIAGNÓSTICO

La infección por el virus de la hepatitis C se diagnostica en dos etapas. Las pruebas iniciales se basan en la detección de anticuerpos anti-VHC. Para detectar

anticuerpos anti-VHC se pueden utilizar inmunoensayos enzimáticos o pruebas de diagnóstico rápido (PDR) (EASL, 2020). Las PDR pueden utilizar suero y plasma, sangre total obtenida por punción digital o fluidos orales, y pueden facilitar la realización de pruebas a temperatura ambiente sin necesidad de venopunción ni de una formación exhaustiva. La viremia en curso en las personas con anticuerpos anti-VHC positivos se confirma por la presencia de ARN del VHC mediante un ensayo molecular o de antígeno del núcleo del VHC (EASL, 2020). El antígeno central del VHC es un marcador indirecto de la replicación del VHC y puede utilizarse para diagnosticar la infección aguda o crónica. Sin embargo, las pruebas del antígeno central del VHC son menos sensibles que las pruebas moleculares del ARN del VHC, por lo que no se recomienda confirmar la viremia mediante pruebas del antígeno central del VHC en muestras de manchas de sangre secas debido a su sensibilidad insuficiente.

Se recomienda realizar pruebas de detección de enfermedades hepáticas a las personas con infección crónica por el VHC (EASL, 2020). El criterio para evaluar la fibrosis y la inflamación es la biopsia hepática. Sin embargo, la biopsia se ha sustituido por pruebas no invasivas por el riesgo del procedimiento, el error de muestreo y el alto coste. La medición de la elastografía transitoria mediante FibroScan es el método preferido, proporcionando una evaluación inmediata, no invasiva, altamente reproducible y validada del estadio de fibrosis (EASL, 2020). Para una mejor comprensión, ver la Tabla 1.

Resultado de la prueba	Interpretación
Anticuerpo VHC no detectado/negativo	Sin exposición previa a VHC, hepatitis C negativo
Anticuerpo VHC detectado/positivo	Diagnóstico presuntivo de hepatitis C aguda o crónica o de hepatitis C pasada (ya sea espontáneamente curada o curada con tratamiento)
Anticuerpo VHC detectado/positivo ARN del VHC detectado	Infección actual por VHC (infección aguda o crónica por hepatitis C o reinfección por hepatitis C)
Anticuerpo VHC detectado/positivo ARN del VHC no detectado	Sin infección actual por VHC. Hepatitis C previa (eliminada espontáneamente o curada con tratamiento).
Anticuerpo VHC no detectado/negativo ARN del VHC detectado	Infección actual por VHC (infección aguda o crónica por hepatitis C o reinfección por hepatitis C)

TABLA 1. Interpretación de las pruebas de diagnóstico del VHC (tomada de O' Kane, 2023)

6. TRATAMIENTO

La introducción a partir del año 2011 de los antivirales de acción directa (AAD) ha dado un vuelco al tratamiento de la infección por el VHC (Geddawy, 2017), ya que con ellos es posible alcanzar tasas de curación que pueden llegar hasta el 97% de los casos (Hashim, 2020). Según la fase del ciclo vital sobre la que actúan impidiendo la replicación del VHC, los fármacos reciben diferentes nombres y se agrupan por clases o familias (Alazard-Dany, 2019). La figura 1 muestra el lugar de acción de estos AADs según la diana del ciclo replicativo del VHC. Se describirán aquellos fármacos que están comercializados en el mercado farmacéutico europeo.

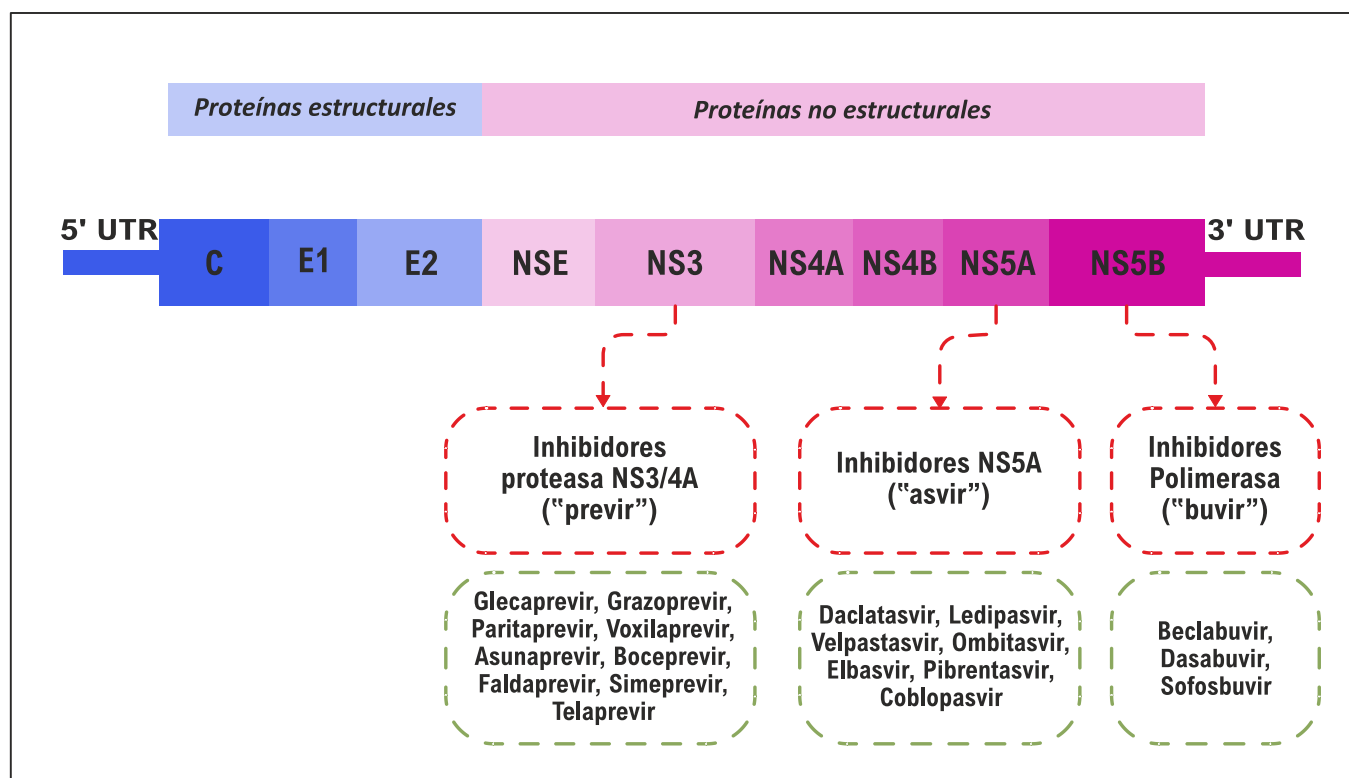


Figura 1. Actuación de los antivirales de acción directa en sus sitios diana del genoma del VHC. UTR: región no traducida

6.1. Antivirales disponibles

6.1.1. Inhibidores de la proteasa ("previr")

Glecaprevir

Glecaprevir está disponible como terapia oral combinada con Pibrentasvir bajo la marca Mavyret®. Glecaprevir inhibe la proteasa NS3/4A del VHC, esencial para la replicación viral y la escisión proteolítica de la poliproteína que codifica el virus (EMA, 2023a; FDA, 2023). La $C_{m\acute{a}x}$ de glecaprevir se alcanza en una media de 5 h ($T_{m\acute{a}x}$) tras la administración de una dosis única. En sujetos no cirróticos infectados por el VHC, las concentraciones plasmáticas máximas son inferiores. Se une en un 97,5% a proteínas plasmáticas (EMA, 2023a; FDA, 2023). El consumo de alimentos aumenta

la absorción de glecaprevir entre un 83 y un 163%. Experimenta un metabolismo limitado (principalmente mediado por CYP3A) (EMA, 2023a; FDA, 2023). Su uso está contraindicado junto con medicamentos que contienen atazanavir, atorvastatina, simvastatina, dabigatrán, etinilestradiol e inductores potentes de la gp-P y el CYP3A. Se excreta principalmente por heces y su aclaramiento renal es insignificante, con una detección en orina inferior al 1%. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de aproximadamente 6 horas. No es necesario ajustar la dosis de glecaprevir/pibrentasvir en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal. Glecaprevir/pibrentasvir no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (EMA, 2023a; FDA, 2023).

Grazoprevir

Grazoprevir está disponible en combinación a dosis fija junto con Elbasvir (Zepatier®). Inhibe la proteasa NS3/4A del VHC, que es esencial para la escisión proteolítica de la poliproteína codificada del VHC y la replicación viral (FDA, 2021). En pacientes con infección por el VHC, la concentración plasmática máxima de grazoprevir se alcanza en una media de 2 h. Puede tomarse sin tener en cuenta los alimentos (FDA, 2021). Se une en más de un 98,8% a las proteínas plasmáticas. Se une tanto a la albúmina sérica humana como a la α 1-glicoproteína ácida. Se elimina parcialmente por metabolismo oxidativo, principalmente a través del citocromo P450 (CYP) 3A. La coadministración de elbasvir/grazoprevir junto con inductores fuertes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hipérico) y efavirenz está contraindicada. No es recomendable el uso concomitante de elbasvir/grazoprevir con inductores moderados del CYP3A (naftilina, bosentan, etravirina...) ni con inductores fuertes como el ketoconazol (FDA, 2021). Grazoprevir es un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1/3 (OATP1B1/3). La coadministración de elbasvir/grazoprevir con inhibidores del OATP1B1/3 (atazanavir, darunavir, lopinavir) está contraindicada (Yeh, 2015; FDA, 2021). Se elimina principalmente por las heces (90%) y muy poco por la orina (<1%). La semivida de eliminación aparente es de 31 horas (FDA, 2021).

La dosis de elbasvir/grazoprevir no requiere de ajuste en pacientes con insuficiencia renal. Elbasvir/grazoprevir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (FDA, 2021).

Paritaprevir

Paritaprevir impide la replicación viral al inhibir la serina proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C y, dependiendo del genotipo, se utiliza en combinación con otros antivirales como Ombitasvir, Dasabuvir, Ritonavir y Ribavirina. Tiene una biodisponibilidad absoluta del 53% cuando se administra con ritonavir (FDA, 2019). La concentración plasmática máxima se alcanza en una media de 4-5 h tras la administración oral (FDA, 2019; EMA, 2022a). La exposición aumenta cuando es administrado con una comida moderada o rica en grasas, en comparación con el estado de ayuno (FDA, 2019; EMA, 2022a; Zha, 2015). La unión a proteínas plasmáticas es del 97-98,6% aproximadamente (FDA, 2019; EMA, 2022a). Se metaboliza predominantemente a través del CYP3A4 y en menor medida por CYP3A5 (FDA, 2019; EMA, 2022a; Shen, 2016). La semivida

plasmática media de paritaprevir es de alrededor de 5,5 horas (EMA, 2022a). El metabolismo, así como su excreción biliar contribuyen a su eliminación (FDA, 2019; EMA, 2022a; Shen, 2016). Su uso está contraindicado junto con ombitasvir/ritonavir y fármacos altamente dependientes del CYP3A para su eliminación y para los que el aumento de las concentraciones plasmáticas se asocia con acontecimientos graves o potencialmente mortales (por ejemplo, sustratos del CYP3A4: alfuzosina, colchicina (en pacientes con insuficiencia renal o hepática), derivados del cornezuelo del centeno, lovastatina, midazolam administrado por vía oral, pimozida, sildenafil... Existe contraindicación también con inductores enzimáticos fuertes o moderados del CYP3A4, tales como, carbamazepina, efavirenz, hipérico, fenitoína, fenobarbital y rifampicina. Además, la coadministración de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, cobicistat, conivaptán, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, posaconazol, saquinavir, telitromicina, tipranavir y voriconazol) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de paritaprevir (FDA, 2019; EMA, 2022a). La dosis de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir no necesita ajustarse en pacientes con edad avanzada, insuficiencia renal, o en función del sexo, el peso corporal, la raza o el origen étnico (EMA, 2022a; FDA, 2019; Khatri, 2014; Eckert, 2015). Esta combinación está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave tanto en la UE como en EEUU (EMA, 2022a; FDA, 2019).

Voxilaprevir

Voxilaprevir sólo está disponible en combinación a dosis fija con sofosbuvir y velpatasvir (Vosevir®). Voxilaprevir ejerce su acción antiviral mediante la unión reversible y la inhibición de la serina proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C. Tras la administración oral, la media de las concentraciones plasmáticas máximas se alcanza a las 4 h post-dosis. Se debe tomar junto con la comida (EMA, 2023b). Voxilaprevir se une en más de un 99% a las proteínas plasmáticas humanas. Se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y, en menor medida, por CYP2C8 y CYP1A2. Con respecto al perfil de interacciones, la coadministración de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y amiodarona sólo debe considerarse cuando no se disponga de tratamientos antiarrítmicos alternativos (EMA, 2023b). El tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir puede alterar la función hepática (se recomienda una estrecha vigilancia cuando se administre con antagonistas de la Vitamina K; no se recomienda su coadministración con productos que contengan etinilestradiol [elevaciones de ALT])

(EMA, 2023b). Sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir son sustratos de la P-gp y la BCRP (EMA, 2023b; Garrison, 2017). Por ello, está contraindicada su coadministración con inductores potentes o moderados de la P-gp y/o de las enzimas CYP (disminuye la eficacia terapéutica). La coadministración de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir con inhibidores potentes de la OATP1B (ciclosporina, rifampicina...) puede aumentar sustancialmente las concentraciones plasmáticas de voxilaprevir y no se recomienda (EMA, 2023b). También pueden producirse interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir se coadministra con antiácidos e inhibidores de la HMG-CoA reductasa (EMA, 2023b; Garrison, 2017). Voxilaprevir se elimina principalmente por excreción biliar. La media de eliminación estimada de voxilaprevir tras la administración de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir es de 33 h (EMA, 2023b). No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Esta triple combinación no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (EMA, 2023b).

Otros inhibidores de la proteasa

- Asunaprevir está disponible en combinación con daclatasvir [Sunvepra®] y con daclatasvir y beclabuvir (Ximenza®) en el mercado japonés, pero no está comercializado en Europa.
- Boceprevir (Victrelis®) fue aprobado por la EMA en 2011 y retirado del mercado en 2018 (razones comerciales del titular de la autorización de comercialización).
- Faldaprevir se utilizó en combinación con interferón pegilado y ribavirina, pero fue retirado del mercado europeo en el año 2014.
- Simeprevir (Olysio®) no está comercializado en Europa, pero sí en EEUU donde se utiliza en combinación con peginterferon alfa y ribavirina.
- Telaprevir (Incivo®) fue autorizado por la EMA en 2011 y retirado del mercado en 2016 (razones comerciales del titular de la autorización de comercialización).

6.1.2. Inhibidores de la polimerasa (“buvir”)

Beclabuvir

Sólo está disponible con daclatasvir y asunaprevir (Ximency®) para el mercado japonés.

Dasabuvir

Dasabuvir es un inhibidor no nucleósido de la ARN polimerasa dependiente del ARN del VHC codificada por el gen NS5B, que es esencial para la replicación del genoma viral. Dasabuvir se absorbe con una media de T_{máx} de 4 a 5 horas aproximadamente y aumenta de manera proporcional a la dosis siendo la acumulación mínima. Debe administrarse con alimentos (EMA, 2022c). Se metaboliza principalmente por el citocromo P450 (CYP) 2C8, con una contribución menor del CYP3A. La biotransformación de dasabuvir forma el metabolito M1, que conserva la actividad antiviral. Dasabuvir presenta una farmacocinética lineal con una semivida terminal de aproximadamente 5-8 h, lo que permite una dosificación de dos veces al día (King, 2017). No se debe administrar dasabuvir a los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. No es necesario ajustar la dosis de Dasabuvir en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave o en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal sometidos a diálisis (EMA, 2022c).

Sofosbuvir

Sofosbuvir es un inhibidor pangenotípico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, que es esencial para la replicación viral (EMA, 2022b; FDA, 2020a; Guedj, 2014). Se absorbe rápidamente tras la administración oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) a las 0,5-2 h (EMA, 2022b; FDA, 2020a). La EMA recomienda que se administre con comida (EMA, 2022b) mientras que la FDA establece que puede tomarse con o sin comida (FDA, 2020a).

Sofosbuvir se une aproximadamente en un 61-65% a las proteínas plasmáticas humanas (FDA, 2020a) y sufre un amplio efecto de primer paso a su metabolito trifosfato activo (GS461203) mediante hidrólisis secuencial (por catepsina A o carboxilesterasa 1), escisión de fosforamido y fosforilación (EMA, 2023b). Sofosbuvir es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) (EMA, 2022b; FDA, 2020a). No debe coadministrarse con inductores intestinales potentes de la P-gp (p.ej

carbamazepina, fenitoína, fenobarbital...) (EMA, 2022b; FDA, 2020a). La rifampicina y el *H. perforatum* no deben utilizarse con sofosbuvir (FDA, 2020a). Se espera que el modafinilo disminuya las concentraciones de sofosbuvir, por lo que no se recomienda su administración conjunta (EMA, 2022b). No se recomienda la coadministración de sofosbuvir con el antirretroviral tipranavir/ritonavir (reduce las concentraciones) (FDA, 2020a). Se elimina por tres vías: orina (80%), heces (14%) y aire expirado (2,5%) (EMA, 2022b). Tiene una semivida de eliminación media de 0,4 h (EMA, 2022b; FDA, 2020a). No se recomienda ajustar la dosis de sofosbuvir en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, aunque no se pueden recomendar dosis para pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (EMA, 2022b; FDA, 2020a). Se comercializa tanto en monoterapia (Sovaldi®) como en combinación con otros antivirales (Epclusa® [Sofosbuvir; Velpatasvir]; Harvoni® [Ledipasvir; Sofosbuvir]; Vosevi® [Sofosbuvir; Velpatasvir; Voxilaprevir]).

6.1.3. Inhibidores de la proteína NS5A (“asvir”)

Elbasvir

Elbasvir está disponible en combinación a dosis fija con Grazoprevir (Zepatier®). Se trata de un inhibidor de la proteína no estructural 5A del VHC necesaria para la replicación del ARN viral y el ensamblaje del virión (FDA, 2021). Alcanza su concentración plasmática máxima en unas 3 y 6 horas después de la administración y tiene una biodisponibilidad absoluta del 32%. Puede tomarse sin alimentos (FDA, 2021; EMA, 2022d). Se une en más de un 99,9% a las proteínas plasmáticas; se une tanto a la albúmina sérica humana como a la glicoproteína α 1-ácido (FDA, 2021; EMA, 2022d). Se elimina parcialmente por metabolismo oxidativo mediado por CYP3A. La codministración de elbasvir/grazoprevir junto con inductores fuertes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hipérico) y efavirenz está contraindicada. No es recomendable el uso concomitante de elbasvir/grazoprevir con inductores moderados del CYP3A (nafcilina, bosentan, etravirina...) ni con inductores fuertes como el ketoconazol (FDA, 2021). Grazoprevir es un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1/3 (OATP1B1/3). La coadministración de elbasvir/grazoprevir con inhibidores del OATP1B1/3 (atazanavir, darunavir, lopinavir) está contraindicada (FDA, 2021). Elbasvir se elimina principalmente por las heces (90%) y muy poco por la orina (<1%). La media geométrica

de la semivida terminal aparente es de 24 horas (FDA, 2021). La dosis de elbasvir/grazoprevir no requiere de ajuste en pacientes con insuficiencia renal. Elbasvir/grazoprevir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (FDA, 2021).

Ledipasvir

Ledipasvir está disponible en combinación a dosis fija con sofosbuvir (Harvoni®). Es un inhibidor de la proteína NS5A del VHC (FDA, 2020b). Cuando se administra por vía oral, alcanza su concentración plasmática máxima en unas 4 horas (EMA, 2022e). Los alimentos no parecen influir en la farmacocinética de ledipasvir (German, 2014). Se une en >99,8% a las proteínas plasmáticas humanas (EMA, 2022e; FDA, 2020b). Se somete a un metabolismo oxidativo lento. Existen interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre ledipasvir y/o sofosbuvir y potentes inductores de la P-gp. El uso concomitante de estos agentes está contraindicado. No se recomienda la coadministración de ledipasvir/sofosbuvir con inductores moderados de la P-gp (por ejemplo, oxcarbazepina) (Keating, 2015; EMA, 2022e). La principal vía de eliminación es la excreción biliar. La semivida media de eliminación es de 47 horas (EMA, 2022e; FDA, 2020b). No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir/sofosbuvir en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada o insuficiencia hepática leve, moderada o grave (EMA, 2022e; FDA, 2020b; Keating, 2015).

Ombitasvir

Dependiendo del genotipo, Ombitasvir se utiliza a menudo en combinación con otros antivirales como Paritaprevir, Dasabuvir, Ritonavir y Ribavirina. Ombitasvir inhibe la NS5A del VHC, que es necesaria para la replicación del ARN viral y el ensamblaje de viriones (Keating, 2016). Tiene una biodisponibilidad absoluta del 48% cuando se administra con ritonavir (FDA, 2019). Ombitasvir alcanza su concentración plasmática máxima 5 horas después de la administración (FDA, 2019; EMA, 2022a). La exposición de ombitasvir aumenta cuando es administrado con una comida moderada o rica en grasas, en comparación con el estado de ayuno. Se debe administrar con comida (FDA, 2019; EMA, 2022a; Zha, 2015). Se une en un 99,9% a las proteínas plasmáticas humanas (FDA, 2019; EMA, 2022a). Se metaboliza principalmente por hidrólisis amídica seguido de un metabolismo oxidativo mediado por CYP2C8 (FDA, 2019; EMA, 2022a; Keating, 2016). Está contraindicada la coadministración de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y fármacos altamente dependientes

del CYP3A para su eliminación y para los que el aumento de las concentraciones plasmáticas se asocia con acontecimientos graves o potencialmente mortales (por ejemplo, sustratos del CYP3A4: alfuzosina, colchicina (en pacientes con insuficiencia renal o hepática), derivados del cornezuelo del centeno, lovastatina, midazolam administrado por vía oral, pimozida, sildenafilo... Existen contraindicaciones también con inductores enzimáticos fuertes o moderados del CYP3A4 como carbamazepina, efavirenz, hipérico, fenitoína, fenobarbital y rifampicina (reducción eficacia). Además, la coadministración de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, cobicistat, conivaptán, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, posaconazol, saquinavir, telitromicina, tipranavir y voriconazol) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Paritaprevir (FDA, 2019; EMA, 2022a). La mayor parte de la dosis se excreta por las heces (90 %), con poca excreción (2 %) por la orina (FDA, 2019; EMA, 2022a). El fármaco tiene una semivida plasmática media de 21-25 h (EMA, 2022a). La dosis de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir no necesita ajustarse en pacientes con insuficiencia renal, de edad avanzada o en función del sexo, el peso corporal, la raza o el origen étnico (FDA, 2019; EMA, 2022a; Khatri, 2014). Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave tanto en la UE como en EEUU (FDA, 2019; EMA, 2022a).

Pibrentasvir

Pibrentasvir está disponible como tratamiento combinado oral con Glecaprevir bajo la marca Mavyret®. Pibrentasvir inhibe la NS5A del VHC, necesaria para el ensamblaje del virión y la replicación del ARN viral (EMA, 2023a; FDA 2023). El tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{máx}) es de aproximadamente 5 horas. En relación con las condiciones de ayuno, el consumo de comida aumenta la absorción de pibrentasvir en un 40-53%. Se une en >99,9% a las proteínas plasmáticas humanas (EMA, 2023a; FDA 2023). No se metaboliza. La vía predominante de eliminación del fármaco es la biliar-fecal, ya que el 96,6% del fármaco administrado se excreta en las heces (EMA, 2023a; FDA 2023). La semivida de eliminación (t_{1/2}) es de aproximadamente 13 horas (FDA 2023). No es necesario ajustar la dosis de glecaprevir/pibrentasvir en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal. Glecaprevir/pibrentasvir no está recomendado en pacientes con insuficiencia

hepática moderada y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (EMA, 2023a; FDA 2023).

Velpatasvir

Velpatasvir se puede usar en combinación con otros antivirales como Sofosbuvir y Voxilaprevir. Velpatasvir es un inhibidor de la proteína NS5A del VHC del VHC (EMA, 2023c; FDA, 2022). La media de las concentraciones plasmáticas máximas se alcanza a las 3-4 horas tras la dosis (EMA, 2023b; EMA, 2023c; FDA, 2022). Velpatasvir/Sofosbuvir puede administrarse con o sin alimentos (EMA, 2023c; FDA, 2022; Mogalian, 2016). Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Vosevi) debe administrarse con comida (EMA, 2023b). Sofosbuvir /velpatasvir (Eclupsa) puede administrarse con y sin comida (EMA, 2023c). La unión a proteínas plasmáticas es de más del 99% (EMA, 2023b). Sufre un metabolismo lento por las enzimas CYP; CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4 (EMA, 2023b). Con respecto al perfil de interacciones, la coadministración de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y amiodarona sólo debe considerarse cuando no se disponga de tratamientos antiarrítmicos alternativos (EMA, 2023b). El tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir puede alterar la función hepática (se recomienda una estrecha vigilancia cuando se administre con antagonistas de la Vitamina K). Tampoco se recomienda la coadministración con productos que contengan etinilestradiol (elevaciones de ALT) (EMA, 2023b). Sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir son sustratos de la P-gp y la BCRP (EMA, 2023b; Garrison, 2017). Debido a ello, y al metabolismo de velpatasvir y voxilaprevir por las enzimas CYP está contraindicada la coadministración de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir con inductores potentes o moderados de la P-gp y/o de las enzimas CYP (disminuye la eficacia terapéutica). La coadministración de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir con inhibidores potentes de la OATP1B (ciclosporina, rifampicina...) puede aumentar sustancialmente las concentraciones plasmáticas de voxilaprevir y no se recomienda (EMA, 2023b). También pueden producirse interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir se coadministra con antiácidos e inhibidores de la HMG-CoA reductasa (EMA, 2023b; Garrison, 2017). La principal vía de eliminación es la excreción biliar. La semivida terminal media es de 15 horas (EMA, 2023c; FDA, 2022) No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en pacientes con insuficiencia renal leve o

moderada. Esta triple combinación no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (EMA, 2023b).

Otros Inhibidores de la proteína NS5A

- Cobicistat, molécula de patente china que no está presente en los mercados europeos ni americanos.
- Daclatasvir (Daklinzar®) fue aprobado por la EMA en 2014 y retirado del mercado en 2019 (razones comerciales del titular de la autorización de comercialización).

6.1.4. Otros antivirales

Ribavirina

La ribavirina es un antiviral nucleósido sintético que posee un amplio espectro de actividad antivírica contra los virus ARN y ADN. Para el tratamiento de la infección crónica por el VHC, la ribavirina oral debe utilizarse como parte de un régimen de múltiples fármacos y no debe utilizarse sola; es decir, suele utilizarse en regímenes de múltiples fármacos que incluyen uno o más antivirales de acción directa (AAD) contra el VHC con o sin peginterferón alfa (AHFS, 2023). Ribavirina se absorbe rápidamente tras la administración oral, con C_{max} entre 1 y 3 horas después de múltiples dosis. Su biodisponibilidad absoluta es de una media de sólo el 64% tras la administración oral, ya que el fármaco sufre metabolismo de primer paso. Las concentraciones plasmáticas de ribavirina parecen disminuir de forma dependiente de la vía de administración del fármaco (AHFS, 2023). La ribavirina se metaboliza principalmente en ribavirina deribosilada (la 1,2,4-triazol-3-carboxamida), probablemente en el hígado. La ribavirina no se metaboliza por el sistema del citocromo P450; se metaboliza por fosforilación reversible y degradación que implica deribosilación e hidrólisis de amida para dar un metabolito triazol carboxiácido. Tras una dosis oral única, la semivida terminal es de unas 120 a 170 horas. La ribavirina se excreta principalmente por la orina en forma de fármaco inalterado y metabolitos (Martindale, 2022).

Ritonavir

Ritonavir es un antirretroviral del grupo de los inhibidores de la proteasa que se utiliza en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de pacientes infectados por el VIH-1. Aunque carece de actividad contra el VHC, al ser un inhibidor de CYP3A,

aumenta la exposición sistémica de Paritaprevir. Se comercializa en combinación con ombitasvir y paritaprevir (Viekirax®).

6.2.Recomendaciones de tratamiento

La introducción de los AADs ha revolucionado el tratamiento de la infección por VHC. Se han conseguido tasas de curación de la infección superiores al 95%, con tratamientos de corta duración, excelente tolerancia y aplicables a la práctica totalidad de los pacientes infectados. La curación de la infección o respuesta viral sostenida (RVS) es definida como la negativización de la viremia en la semana 12 después del tratamiento. Esta RVS se asocia a una normalización de las pruebas de función hepática y a una mejoría o desaparición de la necroinflamación y la fibrosis hepática en los pacientes sin cirrosis. En los pacientes con cirrosis, la curación se asocia a una disminución, pero no eliminación, del riesgo de eventos clínicos relacionados con la hepatopatía crónica (Calleja, 2018). El tratamiento está indicado en todos los pacientes con una infección activa por el VHC. Se recomienda un régimen pangénotípico, de alta eficacia, independientemente del grado de fibrosis hepática. La duración del tratamiento debe ser de entre 8 y 12 semanas y la vía de administración, oral (Calleja, 2018). La mejor aproximación a las recomendaciones de tratamiento para la hepatitis C crónica es basarse en la Guías de Práctica Clínica elaboradas por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) (AEEH/SEIMC, 2018) y por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, acrónimo en inglés) (EASL, 2020). De acuerdo con ambas guías, las recomendaciones de tratamiento para la hepatitis C se muestran en la tabla 2.

Las recomendaciones de ambas guías quedan bien reflejadas en la tabla 2 salvo que la guía europea (EASL, 2020) no contempla la combinación ledipasvir/sofosbuvir y recomienda el uso de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para el genotipo 3a en pacientes con cirrosis compensada, la combinación de grazoprevir/elbasvir limitada al genotipo 1b y, en el genotipo 3, y pacientes con cirrosis compensada (naïve o pretratados), el empleo de sofosbuvir/velpatasvir con ribavirina. Tomando como referencia, ambas guías (AEEH/SEIMC, 2018; EASL, 2020), las recomendaciones de tratamiento en situaciones especiales son las siguientes (AEEH/SEIMC, 2018; EASL, 2020):

Infección aguda (ver tabla 4)

Trasplantados con recurrencia de infección por VHC (ver tabla 5)

Pacientes con insuficiencia renal (ver tabla 6)

Coinfección VIH

El tratamiento será con la misma pauta que los que no tienen VIH.

Genotipo	Cirrosis	Experiencia tratamiento previo	EBR/GZR	GLE/PIB	LDV/SOF	SOF/VEL	
1a, 1b	No cirrosis	Naïve	12 semanas	8 semanas	12 semanas*	12 semanas	
		IFN					
	Compensada	Naïve		12 semanas			
		IFN					
2	No cirrosis	Naïve	NO	8 semanas	NO	12 semanas	
		IFN					
	Compensada	Naïve		12 semanas			
		IFN					
3	No cirrosis	Naïve	NO	8-12 semanas**	NO	12 semanas	
		IFN					
	Compensada	Naïve		12 semanas			
		IFN		16 semanas			
4	No cirrosis	Naïve	12 semanas	8 semanas	12 semanas	12 semanas	
		IFN	NO				
	Compensada	Naïve	12 semanas				
		IFN	NO				
5, 6	No cirrosis	Naïve	NO	8 semanas	12 semanas	12 semanas	
		IFN					
	Compensada	Naïve		NO			12 semanas
		IFN					

* En pacientes naïves, no cirróticos con viremia <6.000.000 UI/ml, 8 semanas

** En pacientes con mal pronóstico, alargar tratamiento a 12 semanas

EBR=elbasvir; GLE=glecaprevir; GZR=grazoprevir; IFN=interferón; LDV=ledipasvir; PIB=pibrentasvir; SOF=sofosbuvir; VEL=velpatasvir

Tabla 2. Recomendaciones de tratamiento para la infección crónica por virus de la hepatitis C en pacientes no cirróticos/cirróticos, naïve y experimentados a interferón.

Tratamiento en los pacientes tratados con un AAD previo fallido, quedan resumidas en la tabla 3:

Cirrosis ¹	SOF/VEL/VOX	SOF/GLE/PIB	SOF/VEL+RBV	SOF/GLE/VEL+RBV	SOF/VEL/VOX SOF/GLE/PIB+RBV
Sin/Compensada	12 semanas				
Sin/Compensada + predictores menor respuesta*		12 semanas			
Pacientes difíciles**					12 semanas****
Fracaso SOF/VEL/VOX				24 semanas	
Descompensada***			24 semanas		

¹ La guía española solo hace distinción entre sin cirrosis/compensada y descompensada
 * Predictores menor respuesta: enfermedad hepática avanzada, múltiples tratamientos basados en DAA, perfil complejo NS5A RAS.
 ** Pacientes con RAS (resistencias basales) a NS5A que no lograron la RVS (respuesta viral sostenida) en dos o más ocasiones tras un régimen combinado que incluía un inhibidor de la proteasa y/o un inhibidor NS5A
 *** Según la guía española, la duración será de 12 semanas y, si hay contraindicación a RBV, se utilizará SOF/VEL durante 24 semanas
 **** La duración del tratamiento se puede prolongar de 16 a 24 semanas
 GLE=glecaprevir; PIB=pibrentasvir; RBV=ribavirina; SOF=sofosbuvir; VEL=velpatasvir; VOX=voxilaprevir

Tabla 3. Recomendaciones de tratamiento en los pacientes tratados con un AAD previo fallido

Hepatitis C aguda ¹	LDV/SOF	EBR/GZR
Genotipo 1 o 4 sin VIH*	6 semanas	
Genotipo 1 o 4 sin VIH	8 semanas	8 semanas

¹ La guía europea recomienda SOF/VEL o GLE/PIB durante 8 semanas
 * Hepatitis agudas por genotipos distintos del 1 y el 4, se tratan como las infecciones crónicas
 EBR=elbasvir; GZR=grazoprevir; LDV=ledipasvir; SOF=sofosbuvir

Tabla 4. Recomendaciones de tratamiento en los pacientes con infección aguda

Cirrosis	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL+RBV
Sin/Compensada	12 semanas	12 semanas	
Descompensada	24 semanas*		12 semanas

* Si existe contraindicación o mala tolerancia a la ribavirina
 GLE=glecaprevir; PIB=pibrentasvir; RBV=ribavirina; SOF=sofosbuvir; VEL=velpatasvir

Tabla 5. Recomendaciones de tratamiento en los pacientes trasplantados con recurrencia de infección por VHC

VHC/IR	GLE/PIB*	GZR/ELB**	SOF/VEL+RBV	SOF/VEL
VHC y ERC 4-5	12 semanas			
VHC genotipo 1 y ERC 4-5		12 semanas		
Cirrosis descompensada e IR leve-mod			12 semanas	
Cirrosis descompensada e IR severa				24 semanas
* En la guía española, se utiliza GLE/PIB para genotipo 2 o 3				
** En la guía española, es posible utilizar también GZR/ELB para genotipo 1 o 4				
SOF=sofosbuvir; GZR=grazoprevir; ERC=enfermedad renal crónica; PIB=pibrentasvir; RBV=ribavirina				

Tabla 6. Recomendaciones de tratamiento en los pacientes trasplantados con recurrencia de infección por VHC

7. FÁRMACOS EN INVESTIGACIÓN

7.1. Nuevos antivirales

Con el descubrimiento detallado del ciclo de vida del VHC se facilitó el desarrollo de una generación completamente nueva de compuestos antivirales para tratar la infección por el VHC, los llamados AADs. La comercialización desde el año 2011 de diferentes antivirales hasta la actualidad (ver el apartado 6.1 “antivirales disponibles”) y el indudable éxito obtenido con ellos en el tratamiento de la hepatitis C ha desviado la investigación y desarrollo de nuevos antivirales a otros tipos de infecciones. A pesar de ello, en la actualidad, existen varios principios activos en diferentes fases de desarrollo clínico. A partir de las bases de datos “ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>)” y AdisInsight (<https://adisinsight.springer.com/>), la tabla 7 muestra estos fármacos que se encuentran todavía en fase de desarrollo clínico.

7.2. Vacuna

En la actualidad no existe ninguna vacuna eficaz contra el VHC y la razón hay que buscarla en diferentes motivos, tales como, la diversidad genética, la falta de modelos de animales pequeños inmunocompetentes, la escasez de alternativas de pruebas de vacunación contra el VHC, la falta de un método eficaz de cultivo de tejidos para replicar el VHC y el conocimiento inadecuado sobre las respuestas inmunitarias contra la infección por el VHC (Adugna, 2023). A día de hoy hay varias alternativas en investigación: la vacuna de ARNm, el vector viral recombinante, la vacuna de péptidos, las partículas similares a virus, la vacuna de

ADN, la vacuna de diseño racional y la vacuna basada en células T poliantigénicas recombinantes son nuevos candidatos prometedores para la vacuna contra el VHC basados en varios ensayos clínicos. En la tabla 7 se incluyen algunas vacunas experimentales que se encuentran en alguna de las fases de desarrollo clínico.

8. CONCLUSIONES

La importancia crítica de la hepatitis C para la salud mundial se demostró recientemente con el galardón a Alter, Houghton y Rice con el Premio Nobel de Medicina del año 2020 por su papel en el descubrimiento del virus de la hepatitis C. El descubrimiento del VHC fue un hito importante en la medicina del siglo XX, y los galardonados representan tres periodos críticos de la investigación sobre este importante virus, cuyo descubrimiento ha llevado a la eliminación de la hepatitis postransfusional y a un medio para curar y posiblemente erradicar la hepatitis C. Las consecuencias del descubrimiento del VHC y la elucidación de su estructura y ciclo replicativo han sido inmensas. El cribado de la donación de sangre con los nuevos ensayos serológicos y moleculares se tradujo rápidamente en la eliminación de la hepatitis C postransfusional. Los ensayos serológicos permitieron comprender mejor la epidemiología de la hepatitis C, ayudando a orientar las medidas de salud pública para reducir su incidencia en todo el mundo. La capacidad para diagnosticar las hepatitis C aguda y crónica fue fundamental para definir con mayor precisión su historia natural, los factores de riesgo de progresión y su papel como causa de cirrosis y carcinoma hepatocelular. Lo más importante, sin embargo, es que estos avances permitieron en última instancia enfoques terapéuticos innovadores y directos. La descripción de la estructura

y función de los polipéptidos del VHC y del ciclo de replicación vírica facilitó el desarrollo de ensayos para probar moléculas que pudieran alterar estas funciones y bloquear la replicación. Se empezaron a desarrollar varios antivirales de acción directa que, actualmente están disponibles por vía oral, y que, cuyas combinaciones, han demostrado ser seguras, bien toleradas y muy eficaces. En la actualidad, los regímenes antivirales orales administrados durante 8 a 12 semanas consiguen erradicar el VHC y curar la infección crónica en más del 98% de los pacientes. Por estos resultados, la OMS proclamó el ambicioso objetivo de reducir las nuevas infecciones por el VHC en un 90% para 2030, con el objetivo final de eliminar el VHC. Mientras tanto, continúa la investigación de una vacuna contra el VHC, aunque múltiples factores virológicos e inmunológicos han hecho que el desarrollo de una vacuna sea un objetivo difícil de alcanzar.

CÓDIGO DEL PROMOTOR	INN	PORMOTOR	MECANISMO DE ACCIÓN	FASE DE DESARROLLO CLÍNICO
GP-205	Seraprevir	Ginkgo Pharma	Inhibidores de la proteína Ns3 del virus de la hepatitis C	Lo último publicado es un ensayo clínico Fase III (Estudio de fase 3, multicéntrico, abierto, de un solo brazo para investigar la eficacia y seguridad de una pauta de 12 semanas de Seraprevir en combinación con Sofosbuvir en pacientes con infección por VHC genotipo 1) en 205 pacientes de 18 a 75 años y cuya variable principal fue el porcentaje de pacientes que logran una respuesta virológica sostenida 12 semanas después del final del tratamiento, mostró que esta combinación es una opción de tratamiento eficaz y bien tolerada para pacientes chinos mono infectados por el VHC, incluidos aquellos con antecedentes de tratamiento con interferón (Kong, 2021).
AT-527 + MK-8408	Bemnifosbuvir + Ruzasvir	Atea Pharmaceuticals, Inc.	Inhibidores de la ARN polimerasa dirigida por ADN; Inhibidores de la proteína NS 5 del virus de la hepatitis C	Hay un ensayo clínico de fase 2 para evaluar la seguridad y eficacia de bemnifosbuvir (BEM) y ruzasvir (RZR) en sujetos con infección crónica por VHC que se está llevando a cabo en Rumanía, en 280 pacientes y cuya variable principal es la evaluación de la seguridad y tolerabilidad de BEM + RZR así como de la eficacia según la proporción de sujetos que logran una respuesta virológica sostenida a las 12 semanas posttratamiento (NCT05904470, 2023; EU-CTR, 2023a). Es un estudio en curso que se inició a mediados de 2023.
AT-777 + AT-527	AT-777 + Bemnifosbuvir	Atea Pharmaceuticals, Inc.	Inhibidores de la proteína NS 5 del virus de la hepatitis C Inhibidores de la ARN polimerasa dirigida por ADN;	Se ha realizado un ensayo clínico fase I/IIa (Estudio de fase I/IIa para evaluar AT-777 en sujetos sanos y AT-777 en combinación con AT-527 en sujetos infectados por el VHC) (NCT04309734, 2022; EU-CTR, 2022). El promotor decidió priorizar el desarrollo de la combinación BEM + RZR en vez de este desarrollo.
HCVax		GeneCure Biotechnologies	Vacuna diseñada combinando varios antígenos del VHC y vectorizada mediante un virus de la inmunodeficiencia en simios con replicación defectuosa empleando "tecnología SimVec"	En abril de 2021 se inició un ensayo clínico de fase 1 (Ensayo de fase I de una inmunoterapia (HCVax™) en pacientes infectados por hepatitis C crónica (GC002 study)) en 30 pacientes (NCT04318379, 2021). Se trata de un estudio preferentemente de seguridad que evalúa como variable principal la frecuencia y gravedad de los acontecimientos adversos, anomalías de laboratorio, signos y síntomas de reactividad local y sistémica tras la vacunación hasta las 40 semanas. Tenía prevista su finalización en diciembre de 2023.
HEC74647PA + HEC110114	Antaitavir Hasophate + Yiqibuvir	Sunshine Lake Pharma	Inhibidores de NS5A Mecanismo indefinido	En junio de 2021 se inició en China un ensayo clínico fase 2/3 con esta combinación Estudio fase II/III para evaluar la eficacia y la seguridad de las cápsulas de antaitavir hasofato en combinación con comprimidos de yiqibuvir en sujetos adultos con infección crónica por el VHC. Es un estudio paralelo comparativo con placebo que tiene previsto aleatorizar 520 pacientes mayores de 18 años. La variables principales son "respuesta virológica sostenida a las 12 semanas de finalizar el tratamiento" y "Número de pacientes con acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento hasta las 24 semanas de tratamiento".
MTL-CEBPA		MINA Therapeutics; Hospital Universitario Nacional (Singapur)	Interferencia de ARN	A mediados del año 2022 se inició un ensayo clínico multicéntrico en varios países (algunos de ellos europeos) titulado "Estudio aleatorizado, abierto, de fase 2 para evaluar la seguridad y eficacia de MTL-CEBPA administrado en combinación con sorafenib o sorafenib solo en participantes sin tratamiento previo con carcinoma hepatocelular avanzado (CHC) y virus de la hepatitis B o C (OUTREACH2)" (EU-CTR, 2023b; NCT04710641, 2023). El estudio pretende seleccionar 150 pacientes y está previsto que finalice en mayo de 2025. La variable principal del estudio supervivencia libre de progresión (el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha de la primera progresión documentada o la muerte por cualquier causa en ausencia de progresión, lo que ocurra primero). Está paralizado temporalmente.
AdCh3NSmut1 / MVA-NSMut HCV		GSK; ReiThera; Universidad de Oxford	Vacuna contra la hepatitis C (Estimulante de linfocitos T)	Este régimen vacunal implica una vacuna principal recombinante de vector de adenovirus 3 de chimpancé recombinante (conocida como AdCh3NSmut1) seguida de un refuerzo de Ankara vaccinia modificado recombinante (MVA-NSMut HCV), ambos diseñados genéticamente para codificar proteínas no estructurales del genotipo 1b del VHC. Esta vacuna experimental no pudo prevenir la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en un estudio de fase 1/2 (Page, 2021). No hay más datos.
INO 8000		GeneOne Life Science; Inovio Pharmaceuticals	Vacuna DNA contra la hepatitis C	Hay un estudio de Fase 1 esta vacuna de ADN contra el VHC genotipo 1a/1b (INO-8000), de escalada de dosis con una cohorte de expansión que evaluó dosis de 0, 0,3, 1,0 y 3,0 mg de INO-9012 (IL-12) como adición a 6,0 mg de la vacuna VHC ADN (INO-8000). El régimen vacunal fue seguro e indujo respuestas inmunitarias celulares CD4+ y CD8+ específicas del VHC de magnitud modesta en la mayoría de los participantes infectados por el VHC. La adición de 1,0 mg de ADN IL12 proporcionó la mejor mejora de las respuestas inmunitarias. El régimen de la vacuna tuvo poco efecto en el control de la viremia del VHC.

Tabla 7. Antivirales frente a VHC en distintas fases de desarrollo clínico

9. LISTADO DE REFERENCIAS

1. Aduagna, 2023. Aduagna A. Therapeutic strategies and promising vaccine for hepatitis C virus infection. *Immun Inflamm Dis.* 2023 Aug;11(8):e977.
2. AEEH/SEIMC, 2018. Guía AEEH-SEIMC de tratamiento de la infección por virus de la Hepatitis C 2018. Julio 2018. Disponible en: https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-seimc_AEEH-dc-2018-HepatitisC.pdf
3. AHFS, 2023. Ribavirin. In: AHFS® Drug Information. American Society of Health System Pharmacists, Inc., 4500 East West Highway, Suite 900, Bethesda, Maryland 20814. Medicines Complete. Royal Pharmaceutical Society 2023
4. Alazard-Dany, 2019. Alazard-Dany N, Denolly S, Boson B, Cosset FL. Overview of HCV Life Cycle with a Special Focus on Current and Possible Future Antiviral Targets. *Viruses.* 2019 Jan 6;11(1):30.
5. Alter, 1999. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med.* 1999 Aug 19;341(8):556-62.
6. Ball, 2014. Ball JK, Tarr AW, McKeating JA. The past, present and future of neutralizing antibodies for hepatitis C virus. *Antiviral Res.* 2014 May;105(100):100-11.
7. Bruden, 2017. Bruden DJT, McMahon BJ, Townshend-Bulson L, Gounder P, Gove J, Plotnik J, Homan C, Hewitt A, Barbour Y, Spradling PR, Simons BC, McArdle S, Bruce M. Risk of end-stage liver disease, hepatocellular carcinoma, and liver-related death by fibrosis stage in the hepatitis C Alaska Cohort. *Hepatology.* 2017 Jul;66(1):37-45.
8. Calleja, 2018. Calleja JL, Macias J, Fornis X, Garcia F, Berenguer M, Garcia Deltoro M, Buti M, Granados R, Carrion JA, Morano L, Fernandez I, Coste P, Pineda JA. Guidelines on treatment of hepatitis C virus infection. Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH). *Gastroenterol Hepatol.* 2018 Nov; 41 (9): 597-608.
9. Chevaliez, 2006. Chevaliez S, Pawlotsky JM. HCV Genome and Life Cycle. In: Tan SL, editor. *Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology.* Norfolk (UK): Horizon Bioscience; 2006. Chapter 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1630/>
10. Dazert, 2009. Dazert E, Neumann-Haefelin C, Bressanelli S, Fitzmaurice K, Kort J, Timm J, McKiernan S, Kelleher D, Gruener N, Tavis JE, Rosen HR, Shaw J, Bowness P, Blum HE, Klenerman P, Bartenschlager R, Thimme R. Loss of viral fitness and cross-recognition by CD8+ T cells limit HCV escape from a protective HLA-B27-restricted human immune response. *J Clin Invest.* 2009 Feb;119(2):376-86.
11. Donahue, 1992. Donahue JG, Muñoz A, Ness PM, Brown DE Jr, Yawn DH, McAllister HA Jr, Reitz BA, Nelson KE. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 1992 Aug 6;327(6):369-73. doi: 10.1056/NEJM199208063270601. PMID: 1320736.
12. Dustin, 2014. Dustin LB, Cashman SB, Laidlaw SM. Immune control and failure in HCV infection--tipping the balance. *J Leukoc Biol.* 2014 Oct;96(4):535-48.
13. Dustin, 2016. Dustin LB, Bartolini B, Capobianchi MR, Pistello M. Hepatitis C virus: life cycle in cells, infection and host response, and analysis of molecular markers influencing the outcome of infection and response to therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Oct;22(10):826-832.
14. EASL, 2020. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guidelines Panel: Chair;; EASL Governing Board representative;; Panel members:. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series□. *J Hepatol.* 2020 Nov;73(5):1170-1218.
15. Eckert, 2015. Eckert D, Wang T, Mensing S, *et al.* Pharmacokinetics of pari[1]taprevir, ombitasvir, ritonavir and ribavirin in subjects with HCV genotype 4 infection [abstract no. P0823]. *J Hepatol* 2015; 62 (Suppl 2): S645.
16. EMA, 2022a. Viekirax : EPAR - Product Information. AbbVie Deutschland GmbH Co. KG. Last updated: 12/08/2022. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viekirax-epar-product-information_en.pdf
17. EMA, 2022b. Sovaldi : EPAR - Product Information. Gilead Sciences Ireland UC. Last updated: 22/08/2022. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sovaldi-epar-product-information_en.pdf
18. EMA, 2022c. Exviera : EPAR - Product Information. AbbVie Ltd. Last updated: 12/08/2022. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exviera-epar-product-information_en.pdf
19. EMA, 2022d. Zepatier : EPAR - Product information. AbbVie Ltd. Last updated: 21/11/2022. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zepatier-epar-product-information_en.pdf
20. EMA, 2022e. Harvoni : EPAR - Product information. Gilead Sciences Ireland UC. Last updated: 10/11/2022. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/harvoni-epar-product-information_en.pdf
21. EMA, 2023a. Maviret : EPAR - Product information. AbbVie Deutschland GmbH Co. KG. Last updated: 02/03/2023. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/maviret-epar-product-information_en.pdf
22. EMA, 2023b. Vosevi: EPAR - Product information. Gilead Sciences Ireland UC. Last updated: 14/08/2023. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vosevi-epar-product-information_en.pdf
23. EMA, 2023c. Epclusa: EPAR - Product information. Gilead Sciences Ireland UC. Last updated: 14/08/2023. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_en.pdf
24. EU-CTR, 2022. EudraCT Number: 2019-004997-24. Sponsor's Protocol Code Number: AT-01C-001. A Phase I/IIa Study Assessing AT-777 in Healthy Subjects and AT-777 in Combination with AT-527 in HCV-Infected Subjects. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004997-24/BE>
25. EU-CTR, 2023a. EudraCT Number: 2023-000160-54. Sponsor's Protocol Code Number: AT-01B-004. Phase 2, open-label study to assess the safety and efficacy of bemnifosbuvir (BEM) and ruzasvir (RZR) in subjects with chronic hepatitis c virus (HCV) infection. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2023-000160-54/RO>
26. EU-CTR, 2023b. EudraCT Number: 2021-005431-23. Sponsor's Protocol Code Number: MNA-3521-014-RNDZ. An Open Label, Randomised Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MTL-CEBPA Administered in Combination With Sorafenib or Sorafenib Alone in TKI naïve Participants With Previously Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Hepatitis B or Hepatitis C Virus (OUTREACH2). Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-005431-23/SE>
27. FDA, 2019. TECHNIVIE (ombitasvir, paritaprevir and ritonavir) tablets, for oral use. US prescribing information. Revised: 01/2019. US Food and Drugs Administration. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/207931s013lbl.pdf
28. FDA, 2020a. SOVALDI® (sofosbuvir) tablets, for oral use. US prescribing information. Revised: 03/2020. US Food and Drugs Administration. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/204671s017,212480s002lbl.pdf
29. FDA, 2020b. HARVONI® (ledipasvir and sofosbuvir) tablets, for oral use. US prescribing information. Revised: 03/2020. US Food and Drugs Administration. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/205834s032,212477s003lbl.pdf

30. FDA, 2021. ZEPATIER® (elbasvir and grazoprevir) tablets, for oral use. US prescribing information. Revised: 12/2021. US Food and Drugs Administration. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/208261s0071bl.pdf
31. FDA, 2022. EPCLUSA® (sofosbuvir and velpatasvir) tablets, for oral use. US prescribing information. Revised: 04/2022. US Food and Drugs Administration. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/208341s0191bl.pdf
32. FDA, 2023. MAVYRET® (glecaprevir and pibrentasvir) tablets, for oral use. US prescribing information. Revised: 10/2023. US Food and Drugs Administration. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/209394s016,215110s0031bl.pdf
33. García Deltoro, 2019. García Deltoro M, Ricart C. Infección por el virus de la hepatitis C y nuevas estrategias de tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37 (Supl 1): 15-19.
34. Garrison, 2017. Garrison KL, Kirby B, Stamm LM, *et al*. Drug–drug interaction profile of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir fixed-dose combination [abstract no. FRI-187]. *J Hepatol*. 2017; 66 (1 Suppl): S492–3.
35. Gedday, 2017. Gedday A, Ibrahim YF, Elbahie NM, Ibrahim MA. Direct Acting Anti-hepatitis C Virus Drugs: Clinical Pharmacology and Future Direction. *J Transl Int Med*. 2017 Mar 31;5(1):8-17.
36. German, 2014. German P, Yang J, West S, Han L, Sajwani K, Mathias A. Effect of food and acid reducing agents on the relative bioavailability and pharmacokinetics of ledipasvir and sofosbuvir fixed dose combination tablet. Presented at: 15th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy; May 19-21, 2014; Washington DC. Abstract P_15
37. Guedj, 2014. Guedj J, Pang PS, Denning J, *et al*. Analysis of hepatitis C viral kinetics during administration of two nucleotide analogues: sofosbuvir (GS-7977) and GS-0938. *Antivir Ther*. 2014;19(2): 211–20.
38. Gutelius, 2010. Gutelius B, Perz JF, Parker MM, Hallack R, Stricof R, Clement EJ, Lin Y, Xia GL, Punsalang A, Eramo A, Layton M, Balter S. Multiple clusters of hepatitis virus infections associated with anesthesia for outpatient endoscopy procedures. *Gastroenterology*. 2010 Jul;139(1):163-70.
39. Hashim, 2020. Hashim A, Almahdi F, Albaba EA, Barkia O, Alkasam R, Almahmoud A, Nabil A, Alsulaimani A, Mosli M. Efficacy of DAAs in the Treatment of Chronic HCV: Real-World Data from the Private Health-Care Sector of the Kingdom of Saudi Arabia. *J Epidemiol Glob Health*. 2020 Jun;10(2):178-183.
40. Heim, 2014. Heim MH, Thimme R. Innate and adaptive immune responses in HCV infections. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S14-25.
41. Holz, 2015. Holz L, Rehermann B. T cell responses in hepatitis C virus infection: historical overview and goals for future research. *Antiviral Res*. 2015 Feb;114:96-105.
42. Honegger, 2014. Honegger JR, Zhou Y, Walker CM. Will there be a vaccine to prevent HCV infection? *Semin Liver Dis*. 2014 Feb;34(1):79-88.
43. Hoofnagle, 2002. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S21-9.
44. ICTV, 2023. ICTV Report. Flaviviridae Family: Flaviviridae Genus: Hepacivirus. International Committee on Taxonomy of Viruses. Obtenido el 29.10.2023 en <https://ictv.global/report/chapter/flaviviridae/flaviviridae/hepacivirus>
45. Jacobson, 2023. Jacobson JM, Zahrhieh D, Strand CA, Cruz-Correa M, Pungpapong S, Roberts LR, Mandrekar SJ, Rodriguez LM, Boyer J, Marrero I, Kraynyak KA, Morrow MP, Sylvester AJ, Pawlicki JM, Gillespie E, Barranco E, Richmond E, Umar A, Weiner DB, Limburg PJ; Cancer Prevention Network. Phase I Trial of a Therapeutic DNA Vaccine for Preventing Hepatocellular Carcinoma from Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2023 Mar 1;16(3):163-173.
46. Keating, 2015. Keating GM. Ledipasvir/Sofosbuvir: a review of its use in chronic hepatitis C. *Drugs* 2015; 75 (6): 675-85.
47. Keating, 2016. Keating GM. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir: A Review in Chronic HCV Genotype 4 Infection. *Drugs*. 2016; 76 (12): 1203-11.
48. Khatri, 2014. Khatri A, Dutta S, Marbury TC, *et al*. The Pharmacokinetics and Safety of the Direct Acting Antiviral Regimen of ABT-450/r, Ombitasvir with/without Dasabuvir in Subjects with Mild, Moderate and Severe Renal Impairment Compared to Subjects with Normal Renal Function. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases Boston, MA Nov 7-11 2014. Disponible en: https://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD_55.htm
49. King, 2017. King JR, Zha J, Khatri A, Dutta S, Menon RM. Clinical Pharmacokinetics of Dasabuvir. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56 (10) :1115-1124.
50. Klenerman, 2012. Klenerman P, Thimme R. T cell responses in hepatitis C: the good, the bad and the unconventional. *Gut*. 2012 Aug;61(8):1226-34.
51. Kong, 2021. Kong F, Wen X, Wen X, Wang X, Wu G, Lin S, Wang L, Xing H, Yan X, Zheng S, Ning Q, Wang Z, Zhang L, Lin J, Tong Z, Huang C, Su M, Tong L, Jia J, Xin Y, Zhu Q, Wang J, Chen L, Li X, Wu X, Niu D, Liu Q, Wei W, Zhang Y, Li G, Niu J. Seraprevir and sofosbuvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection: A single-arm, open-label, phase 3 trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Sep;36(9):2375-2382.
52. Koziol, 1986. Koziol DE, Holland PV, Alling DW, Melpolder JC, Solomon RE, Purcell RH, Hudson LM, Shoup FJ, Krakauer H, Alter HJ. Antibody to hepatitis B core antigen as a paradoxical marker for non-A, non-B hepatitis agents in donated blood. *Ann Intern Med*. 1986 Apr;104(4):488-95.
53. Liang, 2000. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2000 Feb 15;132(4):296-305.
54. Maheshwari, 2008. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet*. 2008 Jul 26;372(9635):321-32.
55. Martindale, 2022. Ribavirin . In: Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2022. Electronic version, Merative, Ann Arbor, Michigan, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com>
56. Mauser-Bunschoten, 1995. Mauser-Bunschoten EP, Bresters D, van Drimmelen AA, Roosendaal G, Cuypers HT, Reesink HW, van der Poel CL, van den Berg HM, Lelie PN. Hepatitis C infection and viremia in Dutch hemophilia patients. *J Med Virol*. 1995 Mar;45(3):241-6. doi: 10.1002/jmv.1890450302. PMID: 7539831
57. Micallef, 2006. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat*. 2006 Jan;13(1):34-41.
58. Modi, 2008. Modi AA, Liang TJ. Hepatitis C: a clinical review. *Oral Dis*. 2008 Jan;14(1):10-4.
59. Mogalian, 2016. Mogalian E, Osinusi A, Shen G, *et al*. Effect of food and acid reducing agents on the relative bioavailability and pharmacokinetics of sofosbuvir/velpatasvir fixed-dose combination tablet [abstract no. PI-050 plus poster]. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 99 (Suppl 1): S43–4.
60. Moradpour, 2007. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*. 2007 Jun;5(6):453-63.
61. Morozov, 2018. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World J Hepatol*. 2018 Feb 27;10(2):186-212.
62. NCT04309734, 2022. ClinicalTrials.gov ID: NCT04309734. Sponsor: Atea Pharmaceuticals, Inc. Official Title: A Phase I/IIa Study Assessing AT-777 in Healthy Subjects and AT-777 in Combination With AT-527 in HCV-Infected Subjects. Last Verified: 2022-06. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04309734>
63. NCT04318379, 2021. ClinicalTrials.gov ID: NCT04318379. Sponsor: GeneCure Biotechnologies. Official Title: A Phase I Trial of an Immunotherapy (HCVax™) in Chronic Hepatitis C Infected Patients. Last Verified: 2021-09. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04318379>

64. NCT04710641, 2023. ClinicalTrials.gov ID: NCT04710641. Sponsor: Mina Alpha Limited. Official Title: An Open Label, Randomised Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MTL-CEBPA Administered in Combination With Sorafenib or Sorafenib Alone in TKI naïve Participants With Previously Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Hepatitis B or Hepatitis C Virus (OUTREACH2). Last Verified: 2023-11. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04710641>
65. NCT05904470, 2023. ClinicalTrials.gov ID: NCT05904470. Sponsor: Atea Pharmaceuticals, Inc.. Official Title: A Phase 2, Open-label Study to Assess the Safety and Efficacy of Bemnifosbuvir (BEM) and Ruzasvir (RZR) in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection Conditions . Last Verified: 2023-11. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05904470>
66. NCT05395416, 2022. ClinicalTrials.gov ID: NCT05395416. Sponsor: Sunshine Lake Pharma Co., Ltd. Official Title: A Phase II/III Study to Evaluate Efficacy and Safety of Antaitavir Hasophate Capsules in Combination With Yiqibuvir Tablets in Adult Subject With Chronic HCV Infection. Last Verified: 2022-05. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05395416>
67. O'Kane, 2023. O' Kane R, Hathorn E. Hepatitis C: recent advances and practical management. *Frontline Gastroenterol.* 2023 Jun 13;14(5):415-421
68. OMS, 2023. Hepatitis C. Actualización: 18 de julio de 2023. Organización Mundial de la Salud. Obtenido el 01.11.2023 en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
69. Page, 2021. Page K, Melia MT, Veenhuis RT, Winter M, Rousseau KE, Massaccesi G, Osburn WO, Forman M, Thomas E, Thornton K, Wagner K, Vassilev V, Lin L, Lum PJ, Giudice LC, Stein E, Asher A, Chang S, Gorman R, Ghany MG, Liang TJ, Wierzbicki MR, Scarselli E, Nicosia A, Folgori A, Capone S, Cox AL. Randomized Trial of a Vaccine Regimen to Prevent Chronic HCV Infection. *N Engl J Med.* 2021 Feb 11;384(6):541-549.
70. Polis, 2007. Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2007; 44 (8): 1123-31.
71. Pomper, 2003. Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL. Risks of transfusion-transmitted infections: 2003. *Curr Opin Hematol.* 2003 Nov;10(6):412-8. doi: 10.1097/00062752-200311000-00003. PMID: 14564170.
72. Schoggins, 2013. Schoggins JW, Rice CM. Innate immune responses to hepatitis C virus. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;369:219-42.
73. Scott, 2007. Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. *JAMA.* 2007 Feb 21;297(7):724-32.
74. Seigel, 2013. Seigel B, Bengsch B, Lohmann V, Bartenschlager R, Blum HE, Thimme R. Factors that determine the antiviral efficacy of HCV-specific CD8(+) T cells ex vivo. *Gastroenterology.* 2013 Feb;144(2):426-436.
75. Shahid, 2023. HCV-Host Interactions: A Plethora of Genes and their Intricate Interplay Part 1: Virus Specific Factors. In: Shahid I, Jabeen Q, authors. *Hepatitis C Virus-Host Interactions and Therapeutics: Current Insights and Future Perspectives.* © 2023, Bentham Books. p. 1-25.
76. Shen, 2016. Shen J, Serby M, Reed A, Lee AJ, Zhang X, Marsh K, Khatri A, Menon R, Kavetskaia O, Fischer V. Metabolism and Disposition of the Hepatitis C Protease Inhibitor Paritaprevir in Humans. *Drug Metab Dispos* 2016; 44 (8): 1164-73.
77. Smith, 2014. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, *et al.* Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014; 59: 318-27.
78. Thomas, 2000. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, Nolt K, Nelson KE, Strathdee SA, Johnson L, Laeyendecker O, Boitnot J, Wilson LE, Vlahov D. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA.* 2000 Jul 26;284(4):450-6.
79. Thomas, 2005. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis.* 2005 Aug;9(3):383-98, vi.
80. Walker, 2015. Walker A, Skibbe K, Steinmann E, Pfaender S, Kuntzen T, Megger DA, Groten S, Sitek B, Lauer GM, Kim AY, Pietschmann T, Allen TM, Timm J. Distinct Escape Pathway by Hepatitis C Virus Genotype 1a from a Dominant CD8+ T Cell Response by Selection of Altered Epitope Processing. *J Virol.* 2015 Oct 7;90(1):33-42.
81. Yeh, 2015. Yeh WW, Feng HP, Dunnington KM, *et al.* No Clinically Meaningful Pharmacokinetic Interactions Between HCV Inhibitors Grazoprevir/Elbasvir With Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil, and Prednisone, But Cyclosporine Increases Grazoprevir/Elbasvir Exposures in Healthy Subjects. 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases Boston, MA Nov 13-17 2015. Disponible en: https://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD_185.htm
82. Yeung, 2001. Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology.* 2001 Aug;34(2):223-9.
83. Zha, 2015. Zha J, Badri P, Hu B, *et al.* Effect of food on bioavailability of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (OBV/PTV/r) coformulated tablets in healthy Japanese subjects [abstract no. 25]. In: 16th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV & Hepatitis Therapy 2015.

Asundexian: un nuevo anticoagulante oral de acción directa

Rojo-Domingo, Rocío¹; Devesa-García, Carlos²; y Navarrete, Francisco³.

¹Facultad de Farmacia, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante, Alicante.

²Servicio Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, Alicante.

³Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante, Alicante.

PRESENTACIÓN

Presentamos una revisión del fármaco anticoagulante experimental asundexian (BAY 2433334), un nuevo inhibidor oral del factor XIa. A diferencia de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), ampliamente utilizados en la clínica, asundexian inhibe el factor XI de la coagulación por lo que se prevé que evite la trombosis patológica con una menor interferencia en la hemostasia fisiológica. En la presente revisión se han analizado los estudios fase I y II finalizados hasta la fecha, así como los estudios fase III que se encuentran en desarrollo, evaluando principalmente los aspectos relacionados con la eficacia y seguridad del asundexian.

RESUMEN

La anticoagulación está indicada en diferentes patologías para tratar y prevenir el tromboembolismo arterial y venoso. Sin embargo, los anticoagulantes utilizados actualmente bloquean diversas dianas clave en la cascada de la coagulación provocando un aumento del riesgo de sangrado. La inhibición del factor XI es una nueva diana terapéutica que podría mejorar la eficacia y seguridad anticoagulante al ser el factor XI decisivo en la expansión de la trombosis patológica con una interferencia mínima en la hemostasia fisiológica. Hemos realizado una revisión de la literatura mediante la búsqueda en distintas bases de datos acerca del inhibidor oral del factor XI, asundexian (BAY 2433334), seleccionando ensayos clínicos fase I y II disponibles hasta diciembre de 2023. En los ensayos clínicos fase I se observó una farmacocinética lineal, una semivida de eliminación prolongada, un aumento del tiempo de tromboplastina parcialmente activado, así como efectos adversos leves. En los ensayos clínicos fase II, no aumentaron los eventos cardiovasculares ni los casos de sangrado en pacientes con accidente cerebrovascular e infarto agudo de miocardio tras la administración del asundexian en comparación con placebo y en pacientes con fibrilación auricular, disminuyeron los casos de sangrado tras la administración del asundexian en comparación con apixaban. Por tanto, el asundexian podría ser una alternativa anticoagulante efectiva para la prevención de la trombosis y la reducción del riesgo de sangrado. Actualmente se están llevando a cabo dos ensayos clínicos fase III, pertenecientes al nuevo estudio OCEANIC, cuyo objetivo es proporcionar mayor evidencia acerca de la eficacia y la seguridad del asundexian.

*Autor de
correspondencia:*

*Rocío Rojo
Domingo*

*E-mail:
maria.rojo05@
goumh.umh.es*

ABSTRACT

Anticoagulation is indicated to treat and prevent arterial and venous thromboembolism in different diseases. However, current anticoagulants block key targets of the coagulation cascade causing an increased risk of bleeding. Factor XI inhibition is a new therapeutic target that could improve the anticoagulant efficacy and safety due to the decisive role that factor XI plays on expanding pathologic thrombosis with minimal interference in physiological hemostasis. We evaluated the experimental oral factor XI inhibitor asundexian (BAY 2433334) using different databases, selecting phase I and phase II clinical trials available until December 2023. Phase I studies showed linear pharmacokinetics, prolonged elimination half-life, a prolongation of partial thromboplastin active time and mild adverse effects. In phase II studies there was no increase in cardiovascular events or bleeding in patients with stroke or myocardial infarction after the administration of asundexian compared to placebo, and in patients with atrial fibrillation, bleeding decreased after the administration of asundexian compared to apixaban. Therefore, asundexian could be an effective anticoagulant alternative for preventing thrombosis and reducing bleeding risk. Two Phase III clinical trials, part of the new OCEANIC study, are currently underway to provide further evidence on the efficacy and safety of asundexian.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de la coagulación aparecen cuando en el organismo se producen alteraciones en la formación de coágulos sanguíneos, ya sea porque se producen de forma deficiente, produciendo hemorragias en patologías como por ejemplo la hemofilia, o bien en exceso, provocando trombosis, con distintas consecuencias patológicas según la localización.

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en el mundo (Wendelboe *et al.*, 2016) y en España, siendo las más destacadas la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular (ACV) (Baena-Díez *et al.*, 2010). La terapia anticoagulante constituye un pilar fundamental para la prevención y el tratamiento de las patologías cardiovasculares. Dentro de los fármacos anticoagulantes, existen anticoagulantes parenterales como las heparinas y sus derivados, y anticoagulantes orales como los antagonistas de la vitamina K (AVK) y los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD).

Respecto a los anticoagulantes orales, los AVK tienen una amplia experiencia de uso siendo el acenocumarol y la warfarina los más empleados. Sin embargo, los AVK presentan limitaciones, algunas de ellas son: farmacocinética y farmacodinamia impredecible, múltiples interacciones con la dieta y otros fármacos, margen terapéutico estrecho y frecuente monitorización para mantener el INR (Índice Internacional Normalizado) dentro del rango terapéutico

(Moya-Rodríguez *et al.*, 2012). Debido a estas limitaciones, el uso de los AVK ha ido disminuyendo en favor de los ACOD.

En los últimos años, se han ido incorporando al arsenal terapéutico los ACOD, cuyo uso ha ido aumentando para distintas indicaciones siendo estos los anticoagulantes más empleados en la actualidad en el mundo occidental. Los inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán, apixaban o edoxabán) y el inhibidor directo de la trombina o factor IIa (dabigatrán) constituyen los principales ACOD. Al contrario que los AVK, estos fármacos inhiben sus dianas terapéuticas (el factor Xa o la trombina) directamente y no a través de algún cofactor u otros mecanismos indirectos (Mateo *et al.*, 2013). Su farmacocinética predecible, fácil manejo, amplia ventana terapéutica y mejor perfil de eficacia y/o seguridad son las ventajas más relevantes en comparación con los anticoagulantes orales tradicionales. Los ACOD han demostrado una eficacia similar a las heparinas y a los AVK, tanto en la prevención del accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes con fibrilación auricular (FA), como en la prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso presentando una menor incidencia de hemorragia intracraneal y de mortalidad.

No obstante, existen ciertos tipos de pacientes en los que los ACOD no han demostrado eficacia y/o seguridad, están contraindicados o no han sido lo suficientemente probados. Ejemplos destacados son los pacientes con: válvulas protésicas cardíacas, síndrome antifosfolípido, disfunción hepática,

insuficiencia renal grave, peso extremo y expuestos a dispositivos médicos (catéteres venosos centrales o circuitos de hemodiálisis) o a superficies artificiales como en la terapia de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Por tanto, una alternativa anticoagulante más segura podría representar un importante avance en estos contextos patológicos (Muscente *et al.*, 2023).

“Existe evidencia demostrada de que los individuos con una deficiencia congénita del factor XI tienen un menor riesgo de eventos tromboticos con un riesgo mínimo o ausente de eventos hemorrágicos.”

Un nuevo enfoque, basado en la inhibición del factor XI de la coagulación, se encuentra actualmente en desarrollo para reducir el riesgo de hemorragia y mejorar la eficacia anticoagulante. El factor XI es una serina proteasa plasmática que se encuentra en la vía intrínseca de la cascada de la coagulación. Existe evidencia demostrada de que los individuos con una deficiencia congénita del factor XI tienen un menor riesgo de eventos tromboticos con un riesgo mínimo o ausente de eventos hemorrágicos. Por el contrario, los episodios tromboticos aumentan considerablemente en presencia de niveles elevados del factor XI ya que, el factor XI media la amplificación de la trombina la cual es responsable de la expansión y crecimiento del trombo dentro de los vasos sanguíneos. Esto sugiere que el factor XI puede no ser esencial para la hemostasia fisiológica y que su deficiencia o inhibición podría tener un efecto protector contra la formación excesiva de coágulos en los eventos tromboticos (Greco *et al.*, 2023).

El factor XI podría ser una nueva diana anticoagulante que constituya un posible tratamiento en los contextos clínicos anteriormente mencionados, en los que los ACOD no parecen ser eficaces, y que podría aportar una mayor seguridad especialmente cuando existe un alto riesgo de hemorragia como ocurre en pacientes oncológicos, con FA o con un infarto de miocardio previo (Muscente *et al.*, 2023). Varios fármacos cuya diana es el factor XI se encuentran en desarrollo, incluyendo pequeñas moléculas, anticuerpos monoclonales y oligonucleótidos antisentido (Shoamanesh *et al.* 2022).

“El asundexian es una nueva molécula experimental, oral, reversible y selectiva contra el factor XIa que se encuentra en estudio para la prevención de eventos tromboembólicos.”

El asundexian es una nueva molécula experimental, oral, reversible y selectiva contra el factor XIa que se encuentra en estudio para la prevención de eventos tromboembólicos. Se han llevado a cabo 3 ensayos clínicos fase II, pertenecientes al estudio PACIFIC, que estudiaron la eficacia y seguridad de asundexian en pacientes con ACV, infarto agudo de miocardio y FA. Además, se están llevando a cabo 2 estudios

fase III, en los que se investiga el uso de asundexian para la prevención del ACV y el embolismo sistémico en pacientes con FA, y en la prevención del ACV isquémico sintomático recurrente en pacientes que han sufrido un ACV isquémico agudo no cardioembólico o un accidente isquémico transitorio (AIT) de alto riesgo.

El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión bibliográfica acerca del potencial terapéutico del asundexian (BAY2433334) para la prevención y tratamiento de patologías cardiovasculares. Se evaluaron sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como su perfil de eficacia y seguridad en distintas indicaciones como nueva alternativa anticoagulante.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se han revisado las bases de datos de Medline, Embase y Clinical Trials incluyendo artículos hasta diciembre de 2023. En las tres bases de datos se utilizó como descriptor de la intervención “asundexian” o “BAY2433334”.

Para la selección final de los artículos se aplicaron criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión fueron: ensayos clínicos exclusivos sobre asundexian en humanos y análisis secundarios de dichos ensayos. Los criterios de exclusión fueron: idioma distinto al español o al inglés, revisiones y estudios preclínicos.

Teniendo en cuenta estos criterios de inclusión y exclusión, se obtuvieron los siguientes resultados: 3 ensayos clínicos fase II, un subanálisis de uno de ellos y un artículo con 3 ensayos clínicos fase I en la base de datos de Medline; 2 ensayos clínicos fase I en la base de datos Embase; y un ensayo clínico fase I más 2 ensayos clínicos fase III en la base de datos Clinicaltrials.gov (véase Figura 1, pag. sig.).

RESULTADOS

Hemos obtenido 8 ensayos clínicos (5 en fase I y 3 en fase II) finalizados (más un subanálisis de uno de ellos) con resultados publicados, 1 ensayo clínico fase I finalizado sin resultados publicados y 2 ensayos clínicos fase III en proceso. Para el resumen de los resultados véase las Tablas 3 y 4.

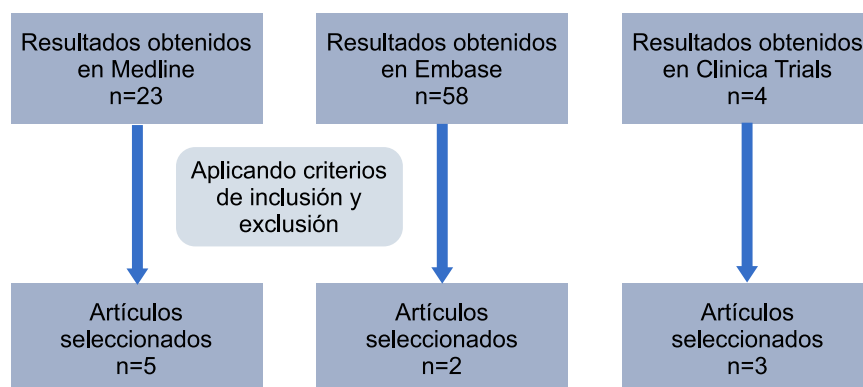


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos en las bases de datos empleadas.

Ensayos clínicos finalizados

Farmacocinética, farmacodinámica y seguridad del asundexian

Kubitza y colaboradores (2021) realizaron un ensayo clínico fase I en hombres sanos con una duración de 18 días. El ensayo se llevó a cabo en tres partes. En las partes A y B, el diseño fue aleatorizado, ciego simple y con escalada de dosis múltiples (25, 50 y 100 mg) y controlado con placebo; y se evaluó la seguridad, farmacocinética y farmacodinamia del asundexian después de una dosis única y de dosis múltiples. En la parte C, el diseño fue abierto y no aleatorizado; se evaluó la posible interacción entre el asundexian (25 y 75 mg) y el midazolam (7,5 mg), este último actuó como sustrato del CYP3A4. Para ello, se midió el área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática-tiempo y la concentración plasmática máxima (Cmax) del midazolam y de su metabolito (α -hidroximidazolam).

Tanto el AUC como la Cmax del asundexian aumentaron de forma proporcional a las dosis de 25 a 100 mg tanto en una dosis única (día+1) como en dosis múltiples (día+12). El tiempo hasta la concentración plasmática máxima (Tmax) fue de 3-4 horas y la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) fue de 15,8-17,8 horas después de dosis múltiples del asundexian, siendo ambos tiempos ligeramente inferiores después de una dosis única. El aclaramiento renal (CLR) del asundexian osciló entre 0,267-0,469 L/h para una dosis única y para dosis múltiples (véase tablas 1 y 2).

Tabla 1. Tabla representativa de los parámetros farmacocinéticos en plasma y en orina para una dosis única (día + 1) de tratamiento con BAY 2433334 (asundexian) en las partes A y B.

	BAY 2433334 25 mg OD n=9	BAY 2433334 50 mg OD n=9	BAY 2433334 100 mg OD n=9
AUC ($\mu\text{h L}^{-1}$)	6560	13.400	27.200
Cmax ($\mu\text{h L}^{-1}$)	358	675	1230
Tmax (h)	2.00	2.00	3.97
$t_{1/2}$ (h)	14.0	15.9	15.8
CL _R (Lh ⁻¹)	-	0.361	0.267

Abreviaturas: OD (once daily, una vez al día) AUC (área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo), CL_R (aclaramiento renal), C_{max} (concentración plasmática máxima), $t_{1/2}$ (vida media de eliminación), t_{max} (tiempo hasta C_{max}).

Tabla 2. Tabla representativa de los parámetros farmacocinéticos en plasma y en orina para una dosis única (día + 12) de tratamiento con BAY 2433334 (asundexian) en las partes A y B.

	BAY 2433334 25 mg OD n=9	BAY 2433334 50 mg OD n=9	BAY 2433334 100 mg OD n=8
AUC ($\mu\text{h L}^{-1}$)	6910	13.800	29.500
Cmax ($\mu\text{h L}^{-1}$)	507	963	1950
Tmax (h)	4.00	3.00	4.00
$t_{1/2}$ (h)	15.8	17.8	17.7
CL _R (Lh ⁻¹)	-	0.469	0.317

Abreviaturas: OD (once daily, una vez al día) AUC (área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo), CL_R (aclaramiento renal), C_{max} (concentración plasmática máxima), $t_{1/2}$ (vida media de eliminación), t_{max} (tiempo hasta C_{max}).

Tabla 3. Tabla resumen de los ensayos clínicos finalizado seleccionados con resultados publicados.

EC FINALIZADOS					
Población	Diseño del estudio	Intervención	Variables de evaluación	Resultados	Autor y año
N=1808 66% hombres 34% mujeres 67 años Pacientes con ACV	EC fase II de búsqueda de dosis, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Asudexian 10, 20, 50 mg o placebo además de terapia antiplaquetaria Duración: 26-52 semanas Vía admin.: V.O.	Eficacia: Síntomas de ACV isquémico o infarto cerebral encubierto detectado por RM Seguridad: Sangrado mayor o clínicamente relevante no mayor	Sin diferencias significativas en la reducción de los ACV isquémicos e infartos cerebrales encubiertos Sin diferencias significativas en la reducción del sangrado mayor o clínicamente relevante no mayor	Shoamanesh <i>et al.</i> (2022)
N=753 59% hombres 41% mujeres Pacientes con FA 73,7 años	EC fase II de búsqueda de dosis, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de doble simulación	Asudexian 20 mg y 50 mg (1 vez/día) Apixaban 5 mg (2 veces/día) Duración: 12 semanas Vía admin.: V.O.	Sangrado mayor o clínicamente relevante no mayor	↓ Sangrado en comparación con apixaban Inhibición del FXIa casi completa	Piccini <i>et al.</i> (2022)
N=1601 77% hombres 23% mujeres 68 años Pacientes tras un IAM	EC fase II de búsqueda de dosis, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego	Asudexian 10, 20, 50 mg o placebo (1 vez/día) Duración: 6-12 meses Vía admin.: V.O.	Eficacia: muerte CV, IM, ACV y trombosis por stent Seguridad: sangrado tipo 2, 3 y 5 según BARC	Sin diferencias significativas en los eventos isquémicos ni en el sangrado tipo 2, 3 y 5 según BARC Inhibición casi completa del FXIa	Rao <i>et al.</i> (2022)
N=1746 66% hombres 34% mujeres 67 años Pacientes con microhemorragias y RM interpretable	Análisis secundario al EC fase II (Shoamanesh <i>et al.</i> , 2022)	Asudexian 10, 20, 50 mg (1 vez/día) o placebo Duración: 11 meses Vía admin.: V.O.	Nuevas microhemorragias a largo plazo	↓ Microhemorragias	Balali <i>et al.</i> (2023)
Hombres sanos 18-45 años IMC ≥ 18.0 y ≤29.9 kg/m ²	EC fase I: Parte A: aleatorizado, ciego simple, controlado con placebo, con escalada de dosis múltiples 1 vez/día Parte B: similar a parte A, pero con 1 dosis de carga 2 veces al /día Parte C: no aleatorizado y abierto	Parte A y B: Dosis de 25, 50 y 100 mg de asundexian (1 vez/día), 25 mg de asundexian (2 veces/día) o placebo Parte C: Dosis de 25 o 75 mg de asundexian 1 vez/día; dosis únicas de 7,5 mg de midazolam Duración: 18 días Vía admin.: V.O.	Partes A y B: FC, FD y seguridad del asundexian Parte C: AUC y Cmax de midazolam y de α-hidroximidazolam	Dosis múltiples bien toleradas Perfil FC y FD predecible No inducción/inhibición del CYP3A4 clínicamente relevante	Kubitza <i>et al.</i> (2021)
Hombres caucásicos sanos 18-45 años	EC fase I: Parte 1: ciego simple, paralelo, controlado con placebo, con escalada de dosis	Parte 1: <u>Solución oral:</u> 5, 12,5 y 25 mg de asundexian <u>Comprimidos IR:</u> 25, 50, 100 y 15 mg de asundexian	Efectos adversos Parámetros FC Parámetros FD	Seguridad y tolerabilidad favorables ↑ Cmax y del AUC de los comprimidos IR	Thomas <i>et al.</i> (2021)
IMC 18-30 kg/m ²	Aleatorizado 4:1 Parte 2: abierto no controlado, con 2 grupos cruzados, de interacción con la comida, aleatorizado 1:1	Parte 2: <u>Comprimidos IR:</u> 25 mg (5x5 mg) Duración: 7-14 días Vía admin.: V.O.		↓ Cmax y del AUC tras desayuno alto en calorías Inhibición dosis-dependiente de la actividad del FXIa ↑ TTPa ↑ Dosis-dependiente del tiempo de coagulación (=) tiempo de sangrado con asundexian que con placebo	
Hombres sanos 18-45 años IMC 18-30 kg/m ²	3 EC fase I: abierto, secuencial y grupos cruzados	Ensayo1: 25 mg de asundexian + 200 mg itraconazol Ensayo2: asundexian + 120 o 240 mg verapamilo/400 mg fluconazol Ensayo 3: 50 mg de asundexian + 300 mg carbamazepina	Parámetros FC	↑ AUC y t _{1/2} (itraconazol y verapamilo) (=) AUC y t _{1/2} (fluconazol) ↓ AUC y t _{1/2} (carbamazepina)	Kanefendt <i>et al.</i> (2023)

Abreviaturas: EC ensayo clínico; ACV: accidente cerebrovascular; V.O.: vía oral; RM: resonancia magnética; ISTH: International Society on Thrombosis and Hemostasis; IAM: Infarto Agudo de Miocardio; FA: fibrilación auricular; CV: cardiovascular; MI: Myocardial Infarction; BARC: Bleeding Academic Research Consortium; IR: immediate release; FXIa: factor XI activado; TTPa: tiempo de tromboplastina activado; AUC: área bajo la curva; Cmax: concentración plasmática máxima; FC: farmacocinética; FD: farmacodinamia.

Tabla 4. Tabla resumen de los ensayos clínicos seleccionados que se encuentran en proceso o ya finalizados, pero sin resultados publicados.

EC EN PROCESO/FINALIZADOS SIN DATOS PUBLICADOS					
Participantes	Diseño	Objetivo	Intervención	Variables primarias de evaluación	Referencias EC
N=27 Hombres y mujeres >18 años Pacientes con disfunción hepática	EC fase I, no aleatorizado, paralelo y abierto Duración: 4 semanas	Estudiar la influencia de la disfunción hepática en la FC, FD, seguridad y tolerabilidad de asundexian	Asundexian oral	Cmax después de una sola dosis de asundexian AUC después de una sola dosis de asundexian	NCT05419635
N=1800 Hombres y mujeres >18 años Pacientes con FA	EC fase III, multicéntrico, internacional, aleatorizado, controlado con tratamiento activo, doble ciego, doble simulación, en paralelo y con 2 brazos	Comparar la eficacia y seguridad del asundexian con el apixaban en la prevención del ACV o embolismo sistémico en pacientes con FA	Asundexian oral 1 vez/día Apixaban oral 5 mg o 2,5 mg 2 veces/día	Tiempo hasta el primer ACV o embolismo sistémico Tiempo hasta el primer episodio de sangrado mayor según ISTH Tiempo hasta el primer episodio de ACV, embolismo sistémico o sangrado mayor según ISTH	NCT05643573
N=9300 Hombres y mujeres >18 años Pacientes con ACV	EC fase III, aleatorizado, en paralelo y ciego cuádruple Duración: 3-31 meses	Comparar asundexian con placebo en la prevención del ACV isquémico	Asundexian oral 1 vez/día oral	Tiempo hasta el primer ACV Tiempo hasta el primer sangrado mayor según ISTH	NCT05686070

Abreviaturas: FC: farmacocinética; FD: farmacodinamia; ACV: accidente cerebrovascular; ISTH: International Society on Thrombosis and Hemostasis.

El Tmax del midazolam fue de 0,6-0,75 horas, siendo este valor muy similar tanto para su metabolito como junto a la coadministración del asundexian. Tras una dosis única y con la coadministración del asundexian, el AUC de midazolam y de α -hidroximidazolam aumentó un 4.2% y un 4.4% respectivamente, mientras que, para dosis múltiples, se observó un aumento del 6.3% y 6.0% en el AUC de midazolam y α -hidroximidazolam, respectivamente. En cuanto a la seguridad del asundexian, no se registró ningún evento adverso grave, todos fueron leves (dolor de cabeza y nasofaringitis) y no se observaron efectos clínicamente relevantes en los signos vitales ni en el electrocardiograma.

Thomas y colaboradores (2021) publicaron otro ensayo clínico fase I que evaluó la seguridad, farmacocinética y farmacodinamia del asundexian en hombres sanos tras un periodo de 7 a 14 días. El ensayo se dividió en dos partes. En la parte 1, el diseño fue ciego simple, paralelo y los voluntarios fueron aleatorizados para recibir las dosis de 5 a 150 mg (como solución oral o comprimidos de liberación inmediata) de asundexian o placebo. En la parte 2, se realizó un estudio abierto, cruzado y no controlado donde los voluntarios recibieron comprimidos de 5 mg del asundexian tras un desayuno rico en calorías o en ayunas.

En la parte 1, el Tmax fue de 1 hora y de 2,5-4 horas tras administrar el asundexian en solución oral y en comprimidos de liberación inmediata, respectivamente. Se observó una alta biodisponibilidad para los

comprimidos de liberación inmediata de 5 mg del asundexian con un AUC del 89,5% y una Cmax del 86% en comparación con la solución oral. Asimismo, la concentración del asundexian aumentó de forma proporcional a la dosis al administrar tanto comprimidos de liberación inmediata como la solución oral.

En la parte 2, la administración del asundexian después de la ingesta del desayuno tuvo un efecto mínimo sobre su biodisponibilidad al observarse una disminución del 12,4% en su AUC y del 31,4% en su Cmax. Respecto a la absorción del asundexian, su Tmax aumentó de 2,5 horas en ayunas a 5 horas tras la ingesta del desayuno.

Por otro lado, también se evaluó la farmacodinamia del asundexian atendiendo a los parámetros de: tiempo de tromboplastina parcialmente activada (TTPa), inhibición de la actividad del factor XIa (FXIa), tiempo de coagulación sanguínea y tiempo de sangrado.

En cuanto al TTPa, este aumentó de forma rápida y dosis-dependiente tras la administración del asundexian respecto a placebo para todas las dosis del asundexian ensayadas. Todos los valores de TTPa fueron detectables de 12 a 24 horas después de la administración del asundexian y volvieron a valores basales a las 72 horas. Tras administrar el asundexian en ayunas, el TTPa aumentó de forma más rápida que tras el desayuno.

El efecto máximo del asundexian sobre la inhibición del factor XIa se observó aproximadamente 1 hora después de la administración de la solución oral y de 2 a 4 horas tras la administración de comprimidos de liberación inmediata. Además, hubo una reducción mayor o igual al 80% de la actividad del factor XIa durante las 24 horas posteriores a la administración de comprimidos de 50, 100 y 150 mg del asundexian. Asimismo, la inhibición de la actividad del factor XIa por el asundexian fue más rápida después de su administración en ayunas que después del desayuno.

Respecto a los efectos de asundexian sobre coagulación y el sangrado, hubo un aumento de forma dosis-dependiente en el tiempo de coagulación mientras que los tiempos de sangrado permanecieron constantes para todas las dosis y similares a placebo tras las 24 horas posteriores a la administración.

En cuanto a la seguridad, en la parte 1 el 22,9% de los participantes experimentaron al menos un evento adverso, de los cuales 6 se relacionaron con la administración del asundexian (disgeusia, extrasístoles ventriculares y náuseas). En la parte 2, el 37,5% de los participantes experimentaron al menos un evento adverso, de los cuales en 2 se relacionaron con la administración del asundexian (palpitaciones, vértigo y parestesia entre otros). No se observaron signos de hipersensibilidad, sangrado o trombocitopenia ni eventos adversos graves, muertes o hallazgos de relevancia clínica relacionados con la administración del asundexian.

Kanefendt y colaboradores (2023) realizaron 3 ensayos clínicos fase I en hombres sanos. Cada estudio investigó la farmacocinética del asundexian tras la administración de 3 fármacos inhibidores o inductores de la glucoproteína-P (Gp-P) y/o del CYP3A4.

En el estudio 1, al coadministrar el itraconazol (inhibidor combinado de la Gp-P y potente del CYP3A4), el AUC del asundexian aumentó un 103% (IC90%: 1,9-2,2) y a su vez hubo una prolongación de la vida media de eliminación del asundexian de 16 a 29 horas.

En el estudio 2, al coadministrar el verapamilo (inhibidor combinado de la Gp-P y moderado del CYP3A4), el AUC del asundexian aumentó un 75,6% (IC90%: 1,7-1,9) y su vida media de eliminación aumentó de 13,9 a 22,6 horas. La coadministración con fluconazol (inhibidor moderado del CYP3A4) tuvo un menor efecto tanto sobre el AUC de asundexian, con un incremento del 16,8% (IC90%: 1,1-1,2), como sobre su vida media de eliminación al aumentar de 13,9 a 15,5 horas.

En el estudio 3, al coadministrar la carbamazepina (inductor combinado de la Gp-P y del CYP3A4 moderado-potente), el AUC del asundexian disminuyó un 44,4% (IC90%: 0,5-0,6) y su vida media de eliminación disminuyó ligeramente de 14,4 a 11 horas.

Eficacia y seguridad del asundexian en el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico agudo no cardioembólico (PACIFIC-STROKE)

Dentro de los ACV isquémicos, los de origen no cardioembólico representan un 75% del total y tienen una recurrencia mayor al 6% un año después a pesar de un tratamiento médico óptimo (Shoamanesh *et al.*, 2022). Se denomina infarto cerebral encubierto al hallazgo de lesiones isquémicas pequeñas, frecuentemente documentadas mediante resonancia magnética (RM) cerebral, no asociadas a un evento clínico. En el ACV se observa una alta frecuencia de este tipo de infarto siendo un factor contribuyente de deterioro cognitivo, por lo que se deben implementar estrategias terapéuticas oportunas.

Shoamanesh y colaboradores (2022) realizaron un ensayo clínico fase II aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de búsqueda de dosis que incluyó a pacientes hospitalizados por un ACV agudo isquémico de origen no cardioembólico. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir asundexian de 10/20/50 mg por día o placebo de forma adicional a la terapia antiplaquetaria estándar y se les realizó una resonancia magnética (RM) dentro de las 72 horas previas a la aleatorización. Se analizó como objetivo primario de eficacia, la ocurrencia de ACV isquémico sintomático o de infarto cerebral encubierto detectado con una RM a las 26 semanas de seguimiento. Como objetivo primario de seguridad, se midieron los casos de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante de acuerdo con la escala ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis). Se incluyeron 1808 pacientes, de los cuales un 34% fueron mujeres y con una edad media de 67 años.

Respecto al objetivo primario de eficacia, la incidencia de casos se midió mediante la medida del riesgo relativo (RR) con su respectivo intervalo de confianza (IC). Los casos de ACV isquémico o de infarto cerebral encubierto se observaron en el 19% de los pacientes del grupo del asundexian 10 mg (RR=0,99, IC90% [0,79-1,24]), en el 22% de los pacientes del grupo del asundexian 20 mg (1,15, [0,93-1,43]) y en el 20% de los pacientes del grupo del asundexian 50 mg (1,06, [0,85-1,32]) frente al 19% del grupo placebo.

Respecto al objetivo primario de seguridad, los casos de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante se observaron en el 4% de los pacientes del grupo del asundexian de 10 mg, en el 3% de los pacientes del grupo del asundexian de 20 mg y en el 4% de los pacientes del grupo de el asundexian de 50 mg frente a un 2% de los pacientes del grupo placebo.

De forma adicional, se realizó un análisis post-hoc en pacientes que presentaban aterosclerosis además de haber sufrido un ACV. Este evaluó el efecto de cada dosis del asundexian en la ocurrencia de ataque isquémico transitorio (AIT). Los casos de AIT fueron de un 2% (RR=0,91, IC90% [0,44-1,87]), <1% (0,18,

[0,05-0,64]) y <1% (0,18, [0,05-0,65]) para las dosis del asundexian 10, 20 y 50 mg respectivamente, frente a un 2% para el grupo placebo. También se evaluó la variable combinada que midió la ocurrencia de AIT o de síntomas recurrentes de ACV isquémico, siendo de un 8% (0,92, [0,63-1,35]), un 6% (0,74, [0,49-1,12]) y un 5% (0,64, [0,41-0,98]) para las dosis del asundexian de 10, 20 y 50 mg respectivamente, frente a un 8% en placebo.

Microhemorragias cerebrales y el asundexian en el ACV isquémico no cardioembólico: Análisis secundario del estudio PACIFIC-STROKE

La enfermedad cerebrovascular de pequeños vasos es una patología que se puede manifestar en forma de infarto lacunar, alteración de la sustancia blanca o microsangrados subcorticales. Las microhemorragias cerebrales actúan como marcadores en los casos de enfermedad cerebral de pequeños vasos con riesgo de sangrado, estas microhemorragias predicen el riesgo de ACV isquémico y de hemorragia intracerebral (HIC). Existen dudas sobre el beneficio del tratamiento antitrombótico en pacientes con microhemorragias.

Balali y colaboradores (2023) realizaron un análisis secundario con el objetivo de investigar los efectos del asundexian en el desarrollo de nuevas microhemorragias. Los pacientes se aleatorizaron para recibir asundexian de 10/20/50 mg o placebo, en adición a terapia antiagregante estándar.

De los 1746 pacientes pertenecientes al estudio PACIFIC-STROKE (edad media 67 años; 34% mujeres) se seleccionaron los pacientes con RM interpretable tras 26 semanas (1507). Se produjeron nuevas microhemorragias en el 10,2% de los pacientes asignados a cualquier dosis del asundexian, en el 8,4% de los pacientes asignados la dosis de 50 mg del asundexian y en el 10,5% de los pacientes asignados a placebo. A su vez, las tasas de nuevas microhemorragias, de HTA y de HIC fueron menores en los pacientes con microhemorragias asignados al asundexian en relación con placebo.

Prevención de eventos adversos cardiovasculares posteriores a un infarto agudo de miocardio tras la administración de asundexian (PACIFIC-AMI)

Las guías clínicas recomiendan terapia antiagregante dual de aspirina más un inhibidor del receptor P2Y12 (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) durante los 12 meses posteriores a un infarto agudo de miocardio (IAM). Sin embargo, a pesar del uso de esta doble terapia, los pacientes siguen teniendo riesgo de IAM recurrente, ACV y muerte. La adición de terapia anticoagulante a la antiplaquetaria tiene un uso clínico limitado ya que el riesgo de hemorragia es mayor al beneficio de prevenir los eventos isquémicos.

Rao y colaboradores (2022) realizaron un ensayo clínico fase II aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de búsqueda de dosis, el cual incluyó a pacientes hospitalizados por un IAM con tratamiento con terapia antiagregante plaquetaria dual. Los pacientes se aleatorizaron al tratamiento con el asundexian de 10/20/50 mg por día o placebo de 6 hasta 12 meses. Además, se evaluó la farmacodinamia del asundexian mediante la medida del porcentaje de actividad del factor XIa para las dosis mencionadas.

Se incluyeron un total de 1601 pacientes con edad media de 68 años, siendo un 28% mujeres. El objetivo primario de eficacia midió el conjunto de casos de muerte cardiovascular, IAM, ACV o trombosis por stent, y el objetivo primario de seguridad midió los casos de sangrados tipo 2, 3 y 5 según escala BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*).

La variable de eficacia se observó en el 6,8%, 6% y 5,5% de los pacientes que recibieron el asundexian de 10, 20 y 50 mg respectivamente frente a un 5,5% de los pacientes que recibieron placebo. Mientras que la variable de seguridad se observó en el 7,6%, 8,1% y 10,5% de los pacientes que recibieron el asundexian de 10, 20 y 50 mg respectivamente frente al 9,0% de los pacientes que recibieron placebo y ningún paciente presentó sangrado BARC tipo 5 (mortal).

Respecto a la farmacodinamia, se observó una reducción de la actividad del factor XIa mayor del 70%, 80% y 90% para las dosis de 10, 20 y 50 mg del asundexian, respectivamente.

Seguridad del asundexian en comparación con apixaban en pacientes con fibrilación auricular (PACIFIC-AF)

Los pacientes con fibrilación auricular (FA) poseen un mayor riesgo de ACV debido a la formación de trombos cardíacos. Se recomienda el uso de anticoagulantes orales para el tratamiento de la FA, pero en ocasiones tienen un uso limitado debido al riesgo de sangrado.

Piccini y colaboradores (2022) realizaron un ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego, doble simulación y de búsqueda de dosis, que comparó la incidencia de sangrado de una dosis diaria de 20 mg y de 50 mg del asundexian frente a dos dosis diarias de 5 mg de apixaban en pacientes con FA, alto riesgo tromboembólico (CHA2DS2-VASc al menos de 2 en hombres y de 3 en mujeres) y con un riesgo alto de sangrado. El ensayo incluyó a 753 pacientes con una edad media fue de 73 años, de estos el 41% fueron mujeres, el 28,6% presentaban enfermedad renal crónica y el valor de CHA2DS2-VASc medio fue de 3,9.

La variable de estudio primaria se midió como el conjunto de casos de sangrados mayores y no mayores clínicamente relevantes según la clasificación ISTH durante 12 semanas. Además, se evaluó la

farmacodinamia del asundexian mediante la medida del porcentaje de actividad del factor XIa para las dosis mencionadas.

Los valores de incidencia (RR) para la variable combinada de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante fueron de 0,50 (IC90% [0,14-1,68]) con el asundexian de 20 mg (3 eventos), de 0,16 (0,01-0,99) con el asundexian de 50 mg (1 evento) y de 0,33 (0,09-0,97) para las dosis de 20 mg y 50 mg agrupadas (4 eventos) en comparación con apixaban (6 eventos).

Respecto a la farmacodinamia, el asundexian dio lugar a una inhibición de la actividad del FXIa del 90 % y del 94 % para las dosis de 20 y 50 mg, respectivamente.

Ensayos clínicos en proceso o finalizados sin datos publicados

Evaluación del asundexian en pacientes con reducción de la función hepática de leve a moderada

Se realizó un ensayo clínico fase I que estudió la influencia de la disfunción hepática en la farmacocinética, farmacodinamia, seguridad y tolerabilidad del asundexian en participantes con disfunción hepática de leve a moderada en comparación con participantes con función hepática normal. El diseño del ensayo fue no aleatorizado, paralelo y abierto. Como objetivo primario del ensayo se determinó la C_{max} y el AUC en sangre después de la administración de una sola dosis del asundexian. El ensayo incluyó a 27 pacientes mayores de 18 años y tuvo una duración de 4 semanas. Este ensayo finalizó en agosto del 2023 y sus resultados aún no han sido publicados. Se encuentra registrado en ClinicalTrials.gov (NCT05419635).

Asundexian para prevenir el accidente cerebrovascular (ACV) o embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular (FA) en comparación con apixaban

El OCEANIC-AF es un nuevo ensayo clínico fase III cuyo objetivo primario es evaluar la eficacia y seguridad del asundexian en comparación con el apixaban en la prevención del ACV o embolismo sistémico en pacientes con FA.

Sin embargo, desde noviembre de 2023, el ensayo ha dejado de reclutar pacientes debido a una menor eficacia del asundexian

en comparación con el apixaban. Este ensayo se encuentra registrado en ClinicalTrials.gov (NCT0564353).

Por otro lado, se ha iniciado un estudio observacional llamado OCEANIC-AFINA, vinculado al OCEANIC-AF, cuyo objetivo es evaluar la eficacia del asundexian para prevenir la trombosis en pacientes con FA y con una disfunción de la fibrinólisis endógena. Debido a la detención del ensayo OCEANIC-AF, este estudio observacional está siendo reevaluado para su continuación o cese.

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) isquémico en pacientes con un ACV anterior

Se encuentra en desarrollo el ensayo clínico fase III, OCEANIC-STROKE, que estudia si el asundexian es mejor que placebo para prevenir los ACV isquémicos en pacientes que recientemente han sufrido un ACV isquémico no cardioembólico o un accidente isquémico transitorio (AIT) de alto riesgo cuando se administra junto con tratamiento antiplaquetario estándar. Otro objetivo es comparar los casos de sangrado grave entre los grupos tratados con asundexian frente a los tratados con placebo. El ensayo estima incluir a 9300 pacientes mayores de 18 años a los que se les administra el asundexian o placebo una vez al día durante al menos 3 meses hasta 31 meses. Este ensayo, a diferencia del OCEANIC-AF (actualmente detenido), se encuentra activo y actualmente está reclutando pacientes. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT05686070).

DISCUSIÓN

El ensayo fase I de Kubitz y colaboradores (2022) determinó las características farmacocinéticas del asundexian. La vida media ($t_{1/2}$) fue larga (16-18 horas) por lo que se considera como pauta óptima de administración del asundexian una dosis única diaria, pauta cómoda para asegurar la adherencia del paciente con enfermedades crónicas y permitir la interrupción temporal de la anticoagulación antes de procedimientos quirúrgicos. El aclaramiento renal fue bajo siendo una vía minoritaria de eliminación, lo que supone una ventaja en pacientes con insuficiencia renal disminuida, no requiriendo a priori un ajuste posológico. Por otro lado, un estudio de balance de masas en humanos demostró que el asundexian se excreta principalmente por las heces (80,3%),

“La vida media ($t_{1/2}$) fue larga (16-18 horas) por lo que se considera como pauta óptima de administración del asundexian una dosis única diaria, pauta cómoda para asegurar la adherencia del paciente con enfermedades crónicas y permitir la interrupción temporal de la anticoagulación antes de procedimientos quirúrgicos.”

principalmente como producto de hidrólisis o como fármaco inalterado (Piel *et al.*, 2023). La absorción (AUC y Cmax) fue proporcional a la dosis, por lo que se deduce una farmacocinética lineal tiempo-independiente para el rango de dosis estudiado y tanto para una dosis única como para dosis múltiples, indicando además que no existen sistemas de saturación que limiten la absorción. Asimismo, el tiempo para llegar a la concentración máxima (Tmax) coincidió con el tiempo en alcanzar los valores máximos de inhibición del factor Xla (2-4 horas) lo que apunta hacia un inicio rápido de la acción anticoagulante.

En el ensayo fase I de Thomas y colaboradores (2022), se observó la bioequivalencia de los comprimidos de liberación inmediata con la solución oral, siendo esta adecuada y ventajosa frente a comprimidos en pacientes con problemas de deglución, con ostomías o sondas. El efecto de la ingesta de alimentos sobre la absorción fue mínimo, excepto un ligero retraso en el Tmax del asundexian, por lo que no existiría necesidad clínica de recomendar administrar con o sin comidas.

En cuanto a las interacciones a nivel hepático, en el ensayo fase I de Kubitz y colaboradores (2022), la administración del asundexian junto con el midazolam no mostró inhibición y/o inducción clínicamente relevante del CYP3A4. Además, dado que la eliminación hepática es mayoritaria por hidrólisis, se considera como poco probable la interacción del asundexian con otros fármacos debida una inducción o inhibición del CYP3A4. En los estudios fase I de Kanefendt y colaboradores (2023) la coadministración del itraconazol (inhibidor combinado de la Gp-P y del CYP3A4 potente) y del verapamilo (inhibidor combinado de la Gp-P y del CYP3A4 moderado) aumentó notablemente el AUC del asundexian y prolongó su vida media. Sin embargo, la inhibición del CYP3A4 moderada con el fluconazol no mostró efectos relevantes sobre el AUC ni en la vida media del asundexian. Estos resultados confirman que el metabolismo a través de CYP3A4 desempeña un papel minoritario en el aclaramiento del asundexian. A su vez, el aumento del AUC y de la vida media del asundexian observado tras la inhibición adicional de la Gp-P, además de la inhibición del CYP3A4 con itraconazol y verapamilo, sugiere una contribución relevante de la glucoproteína-P en la eliminación del asundexian.

“En los dos ensayos fase II, no se cumplieron los objetivos de eficacia, y se encontraron limitaciones para interpretar los resultados y excluir posibles beneficios: intervalos de confianza del 90%, intervalos amplios y potencia del estudio baja (tamaño muestral pequeño).”

En cuanto a la farmacodinamia de los ensayos fase I, el tiempo de tromboplastina parcialmente activado (TTPa) fue todavía detectable entre las 12 y 24 horas tras la administración del asundexian, lo que también apoya la dosificación de una dosis al día. También, el asundexian aumentó de forma dosis-dependiente el TTPa sin tener efectos significativos sobre el tiempo de protrombina (TP), lo que parece evidenciar su efecto inhibitorio específico sobre la vía intrínseca de la coagulación. Sin embargo, debido a que el asundexian prolonga el TTPa sin modificar el tiempo de protrombina (TP), no es posible calcular el INR a partir del TP, limitando su posible uso en contextos clínicos cuyo tratamiento anticoagulante requiera un INR específico (p.ej. válvulas cardiacas mecánicas). Por tanto, sería conveniente estudiar si es posible la monitorización del asundexian mediante la medida del TTPa.

No obstante, al tratarse de ensayos de fase I, estos presentan limitaciones inherentes a su diseño como un número reducido de participantes, siendo estos jóvenes y sanos, además de la exclusión de las mujeres del estudio. Es necesario realizar más estudios para poder generalizar los hallazgos a otras poblaciones, considerando además el sexo/género que permitan establecer posibles diferencias en la utilidad terapéutica del asundexian entre hombres y mujeres, tanto en términos de eficacia como de seguridad.

Eficacia de asundexian en el ACV no cardioembólico y en el IAM

El ensayo fase II de Shoamanesh y colaboradores (2022) evaluó la eficacia del asundexian en la prevención secundaria de infartos cerebrales, tanto los sintomáticos como los encubiertos, en pacientes con accidente cerebrovascular (ACV) isquémico no cardioembólico en adición a terapia antiplaquetaria. No se cumplió el objetivo de eficacia al no observarse una reducción de la variable combinada ACV isquémico sintomático e infarto cerebral encubierto de forma estadísticamente significativa en comparación a placebo. No obstante, este resultado se puede deber a que los infartos encubiertos representaron un 75% de los casos de la variable combinada y, según los autores, parece que el mecanismo de acción del asundexian carece de eficacia en este tipo de infartos. Habrá que ver si estudios fase III (como el OCEANIC-STROKE) con

mayor tamaño muestral pueden corroborar o no la reducción de casos de ACV isquémico en un tiempo de estudio adecuado.

Adicionalmente, se han realizado dos análisis post-hoc derivados de este ensayo fase II. En uno de ellos, la dosis de 50 mg del asundexian redujo de forma estadísticamente significativa los síntomas de ACV isquémico y de ataque isquémico transitorio (AIT) sin incrementar el riesgo de sangrado en pacientes que además presentaban aterosclerosis. En el otro análisis, más reciente, se incluyeron pacientes con infartos agudos grandes, múltiples o corticales. En estos pacientes, la dosis de 50 mg del asundexian redujo el riesgo de ACV isquémico o de infartos encubiertos (IC95%, 0,45-1,11) y de ACV isquémico recurrente o AIT (IC95%, 0,33-1,06), aunque no se evidenció dicha reducción en pacientes con infartos subcorticales pequeños (Smith *et al.*, 2024). Estos beneficios se deben interpretar con precaución al tratarse de análisis no planificados inicialmente dentro del ensayo original y con limitaciones en cuanto al diseño, los objetivos y el análisis estadístico.

Por otro lado, el ensayo fase II de Rao y colaboradores (2022) evaluó la eficacia del asundexian en la prevención de eventos aterotrombóticos posteriores a un IAM. Este objetivo de eficacia tampoco se consiguió al no observarse una reducción estadísticamente significativa de los eventos tromboticos tras la administración de las distintas dosis del asundexian ensayadas en adición a terapia antiplaquetaria y en comparación con placebo.

En estos dos ensayos fase II se encontraron limitaciones para interpretar los resultados de eficacia y excluir posibles beneficios: intervalos de confianza amplios (baja precisión) con una confianza del 90% (menor fiabilidad) y potencia del estudio baja (tamaño muestral pequeño). Por lo que ensayos fase III con mayor potencia estadística y precisión deberían solventar estas limitaciones.

Seguridad del asundexian en el ACV no cardioembólico, infarto miocárdico (IAM) y fibrilación auricular (FA)

En el ensayo fase II de Shoamanesh y colaboradores (2022) en pacientes con ACV isquémico no cardioembólico, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la variable combinada de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante en los grupos de tratados con el asundexian respecto a los tratados con placebo. Por el contrario, cabe destacar que sí se observó una reducción de las microhemorragias tras la administración del asundexian respecto a placebo en el análisis secundario realizado en el subgrupo de pacientes con RM interpretable (Balali *et al.*, 2023).

En el ensayo fase II de Piccini y colaboradores (2022) en pacientes con FA, las dosis de 20 y 50 mg del asundexian si redujeron los casos de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante de forma estadísticamente significativa en comparación con apixaban, aunque este

resultado presenta limitaciones por el corto periodo de seguimiento (12 semanas) y los intervalos de confianza amplios y cercanos al 1.

En el ensayo de Rao y colaboradores (2022) en pacientes que sufrieron un IAM previo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los casos de sangrado para ninguna de las dosis del asundexian administradas en combinación con terapia antiplaquetaria respecto a placebo. Sin embargo, como limitación del estudio se excluyeron a los pacientes con riesgo de hemorragia aumentado, que es donde se podría ver si los inhibidores del factor XIa como el asundexian podrían aportar mayor seguridad. Por tanto, se requieren más estudios que evalúen la seguridad del asundexian ya que los anticoagulantes actuales tienen un uso limitado cuando el riesgo de hemorragia es alto.

EC en marcha del asundexian y el futuro de la inhibición del factor XI como nueva diana anticoagulante

Se está estudiando la hipótesis de que la inhibición del factor XI podría disminuir el riesgo de hemorragia asociado al tratamiento anticoagulante al bloquear la trombosis sin alterar la formación de los coágulos sanguíneos necesarios del proceso de hemostasia.

El tratamiento anticoagulante puede ser necesario en pacientes con disfunción hepática. Aunque sin resultados publicados todavía, ha finalizado un ensayo clínico fase I cuyo objetivo fue evaluar cómo influye una menor funcionalidad hepática en la farmacocinética del asundexian en comparación con una función hepática normal. Respecto al ensayo fase III en pacientes con FA (OCEANIC-AF), este se ha detenido de forma prematura debido a una menor eficacia del asundexian en comparación con apixaban (Bayer, 2023) (véase enlace en la bibliografía). A pesar de ello, Bayer ha decidido continuar con el ensayo clínico fase III (OCEANIC-STROKE), que evalúa la eficacia del asundexian para prevenir episodios de ACV en pacientes con un ACV o un AIT previo, y además está reevaluando otras indicaciones en las que el asundexian podría emplearse como tratamiento antitrombótico.

Otros fármacos inhibidores del factor XI se encuentran también en desarrollo. Oligonucleótidos antisentido, anticuerpos monoclonales (abelacimab y osocimab) y la molécula oral milvexian, son otros de los fármacos inhibidores del factor XI. Estos han mostrado eficacia en la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a una artroplastia de rodilla, con un menor riesgo de sangrado postoperatorio en comparación a enoxaparina (Shoamanesh *et al.*, 2022). A su vez, milvexian fue seguro y bien tolerado en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (Perera y colaboradores, 2022). No obstante, se necesitan más datos acerca de la eficacia de los inhibidores del factor XI en poblaciones especiales (niños o ancianos) así como en pacientes oncológicos, con insuficiencia renal o con válvulas cardíacas. Asimismo, se necesita mayor

evidencia de los efectos de la asociación de inhibidores del factor XI con otros fármacos y del efecto de las diferentes dosis de los inhibidores del factor XI sobre el tiempo de tromboplastina parcialmente activado (TTPa) que permitan la monitorización de este parámetro (Li T *et al.*, 2022).

Como conclusión de los estudios fase II, el asundexian podría ser efectivo y seguro en la prevención del ACV isquémico no cardioembólico y de los eventos adversos cardiovasculares posteriores a un IAM. A dosis altas y en combinación con antiplaquetarios, el asundexian no incrementó el sangrado ni los eventos isquémicos de forma significativa respecto a placebo, quedando pendiente demostrar la eficacia respecto al tratamiento convencional en estudios fase III.

Teniendo en cuenta que los ensayos clínicos finalizados hasta ahora se encontraban en fase II, cuyos objetivos son principalmente determinar la seguridad y hallar la dosis óptima del asundexian, resulta imprescindible seguir obteniendo más información de ensayos clínicos fase III (como el OCEANIC-STROKE) con una población más amplia y representativa para establecer su posicionamiento clínico.

Igualmente, resulta necesario comparar la administración del asundexian frente a otros anticoagulantes de referencia (como los ACOD) para establecer de forma más precisa su eficacia y seguridad comparada, así como evaluar cuánto costaría evitar un evento hemorrágico adicional con el asundexian respecto a los ACOD mediante el cálculo del número necesario a tratar (NNT), lo cual ayudaría a posicionar de forma más precisa el lugar que el asundexian podría ocupar dentro de la terapia anticoagulante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baena-Díez JM, Vidal-Solsona M, Byram A, González-Casafont I, Ledesma-Ulloa G, Martí-Sans N. The epidemiology of Cardiovascular disease in primary care. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63: 1961-9.
2. Balali P, Hart RG, Smith EE, Saad F, Colorado P, Lemmens R, *et al.* Cerebral microbleeds and el asundexian in non-cardioembolic ischemic stroke: Secondary analyses of the PACIFIC-STROKE randomized trial. *Int J Stroke.* 2023;0.
3. Bayer. A Multicenter, International, Randomized, Active Comparator-controlled, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group, 2-arm, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of the Oral FXIa Inhibitor El asundexian (BAY 2433334) With Apixaban for the Prevention of Stroke or Systemic Embolism in Male and Female Participants Aged 18 Years and Older With Atrial Fibrillation at Risk for Stroke. *Clinicaltrials.gov*; 2023. Report No.: NCT05643573.
4. Bayer. A Multicenter, International, Randomized, Placebo Controlled, Double-blind, Parallel Group and Event Driven Phase 3 Study of the Oral FXIa Inhibitor El asundexian (BAY 2433334) for the Prevention of Ischemic Stroke in Male and Female Participants Aged 18 Years and Older After an Acute Non-cardioembolic Ischemic Stroke or High-risk TIA. *Clinicaltrials.gov*; 2023. Report No.: NCT05686070.
5. Bayer. Investigation of the Influence of Hepatic Impairment on Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of El asundexian in Participants With Mild or Moderate Hepatic Impairment Compared to Participants With Normal Hepatic Function. *Clinicaltrials.gov*; 2023. Report No.: NCT05419635.
6. Fernández JAP, Panizo E, Pegenaute C, Villamediana RL. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. *Revista de medicina de la Universidad de Navarra.* 2009;53(1):19-23.
7. Flórez, J, Sedano M.C. *Farmacología humana.* Elsevier, Barcelona, 2014, pp 723-246
8. Greco A, Laudani C, Spagnolo M, Agnello F, Faro DC, Finocchiaro S, Legnazzi M, Mauro MS, Mazzone PM, Occhipinti G, Rochira C, Scalia L, Capodanno D. Pharmacology and Clinical Development of Factor XI Inhibitors. *Circulation.* 2023; 147(11):897-913.

9. Guerrero B, López M. Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. *Investigación Clínica*. 2015; 56(4): 432-54.
10. Kanefendt F, Brase C, Jungmann N, Fricke R, Engelen A, Schmitz S. Pharmacokinetics of el asundexian with combined CYP3A and P-gp inhibitors and an inducer: Target in vitro and in vivo studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2023
11. Kubitzka D, Heckmann M, Distler J, Koehel A, Schwers S, Kanefendt F. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of BAY 2433334, a novel activated factor XI inhibitor, in healthy volunteers: A randomized phase 1 multiple-dose study. *British J Clinical Pharmacol*. 2022; 88(7): 3447-62
12. Li T, Liu J, Wu W. Factor XI, a potential target for anticoagulation therapy for venous thromboembolism. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9:975767.
13. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 13:33-41.
14. Moya-Rodríguez RM, Montero Balosa MC. Anticoagulantes clásicos. *FAP*. 2012; 10(2): 50-4.
15. Muscente F, De Caterina R. The new in anticoagulation: factor XI inhibitors. *European Heart Journal Supplements*. 2023; 25: B65-8.
16. Perera V, Abelian G, Li D, Wang Z, Zhang L, Lubin S, Bello A, Murthy B. Single-Dose Pharmacokinetics of Milvexian in Participants with Normal Renal Function and Participants with Moderate or Severe Renal Impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2022; 61(10): 1405-16.
17. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, Fox KAA, Oldgren J, Jones WS, Gorog DA, Durdil V, Viethen T, Neumann C, Mundl H, Patel MR. Safety of the Oral Factor XIa Inhibitor Asundexian Compared with Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation (PACIFIC-AF): a Multicentre, Randomised, Double-blind, Double-dummy, Dose-finding Phase 2 Study. *The Lancet*. 2022; 399(10333): 1383-90.
18. Piel I, Engelen A, Lang D, Schulz SI, Gerisch M, Brase C, Janssen W, Fiebig L, Heitmeier S, Kanefendt F. Metabolism and Disposition of the Novel Oral Factor XIa Inhibitor Asundexian in Rats and in Humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2023;48(4): 411-425.
19. Rao SV, Kirsch B, Bhatt DL, Budaj A, Coppolecchia R, Eikelboom J, James SK, Jones WS, Merkely B, Keller L, Hermanides RS, Campo G, Ferreira JL, Shibasaki T, Mundl H, Alexander JH. A Multicenter, Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Dose-Finding Trial of the Oral Factor XIa Inhibitor Asundexian to Prevent Adverse Cardiovascular Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2022;146(16): 1196-206.
20. Shoamanesh A, Mundl H, Smith EE, Masjuan J, Milanov I, Hirano T, Agafina A, Campbell B, Caso V, Mas JL, Dong Q, Turcani P, Christensen H, Ferro JM, Veltkamp R, Mikulik R, De Marchis GM, Robinson T, Lemmens R, Stepien A, Greisenegger S, Roine R, Csiba L, Khatri P, Coutinho J, Lindgren AG, Demchuk AM, Colorado P, Kirsch B, Neumann C, Heenan L, Xu L, Connolly SJ, Hart RG. Factor XIa inhibition with Asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet*. 2022; 400(10357): 997-1007.
21. Smith EE, Shoamanesh A, Xu L, Heenan L, Saad F, Colorado P, Chen CH, Lemmens R, De Marchis GM, Caso V, Masjuan J, Hirano T, Milanov I, Campbell BCV, Mas JL, Connolly SJ, Mundl H, Hart RG; PACIFIC-Stroke Steering Committee and Investigators. Effect of the Factor XIa Inhibitor Asundexian According to Baseline Infarct Pattern and on MRI Covert Infarct Outcomes. *Stroke*. 2024
22. Thomas D, Kanefendt F, Schwers S, Unger S, Yassen A, Boxnick S. First evaluation of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of BAY 2433334, a small molecule targeting coagulation factor XIa. *J Thromb Haemost*. 2021; 19(10): 2407-16
23. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-1347.
24. OCEANIC-AF study stopped early due to lack of efficacy: <https://www.bayer.com/media/en-us/oceanic-af-study-stopped-early-due-to-lack-of-efficacy>

GLP-1 agonists in type 2 diabetes mellitus and beyond

Carla Valéria Vieira Guillarducci ¹, Sabrina Calil Elias ^{1,2}, Wilson C. Santos ^{1,3*}

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

² Programa de Pós-Graduação em Administração e Gestão da Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

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

PRESENTACIÓN

La patogénesis de la diabetes mellitus de tipo 2 (DMT2) es un proceso complejo que aún no se conoce en su totalidad. El tratamiento de la DMT2 incluye la intervención dietética y la modificación del estilo de vida para promover la pérdida de peso, junto con la farmacoterapia para combatir la hiperglucemia y optimizar parámetros metabólicos como la presión arterial y los lípidos, y la cirugía metabólica. La intervención farmacológica sobre las hormonas incretinas **peptido 1 similar al glucagón (GLP-1)** y **polipeptido insulino-trópico dependiente de la glucosa (GIP, antes conocido como polipeptido inhibidor gástrico)** ha aportado importantes resultados beneficiosos para los pacientes con DMT2 y obesidad.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0003-4934-1853>,
cguillarducci@id.uff.br

RESUMEN

La intervención farmacológica sobre las hormonas incretinas GLP-1 y GIP para el tratamiento de la diabetes y también de la obesidad se ha estudiado exhaustivamente en los últimos años. Las investigaciones han señalado que los fármacos pueden actuar sobre la diana como agonistas y mejorar así la respuesta glucémica en pacientes que no pueden lograr el control con otras intervenciones. Las investigaciones sobre agonistas duales y triples de GLP-1 y GIP y también para la mejora de la respuesta del glucagón han demostrado que son fármacos prometedores en un futuro próximo para ayudar mejor a los pacientes de esas enfermedades graves. En el presente artículo analizamos algunos avances que se están produciendo en el abordaje de la DMT2 y la obesidad.

ABSTRACT

The pharmacological intervention on the incretin hormones GLP-1 and GIP for the management of diabetes and also obesity has been exhaustively studied in the past few years. Investigations have pointed out that the drugs can act on the target as agonists and then improving the glycaemic response in patients that cannot achieve control with other interventions. The researches on dual and triple agonists of GLP-1 and GIP and also for the improvement of glucagon response have shown that they are promising drugs in the near future for better helping the patients of those severe diseases. In the present article we discuss some advances that are being made in the approach for T2DM and obesity.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0001-9971-094X>,
wsantos@id.uff.br
Rua Mário Viana,
523 – Santa Rosa,
Niterói, RJ, Brasil,
CEP 22.241-000

*Author for
correspondence

1. INTRODUCTION

The incretin concept has been made progress in the last decades, since gut hormones are recently been used as targets for the development of drugs for diseases with large numbers of patients, such as diabetes and obesity for instance. Although nowadays the lights are casted on two major peptides, namely GIP (originally “gastric inhibitory polypeptide,” later renamed “glucose-dependent insulinotropic polypeptide”) and GLP-1 (“glucagon-like peptide 1,” now in its truncated (7–36) form), gastrointestinal endocrinology cannot just be summed up to those two important peptides (Rehfeld, 2018). In a perspective historic, it’s important to remember that the seminal research and the very elegant results from the investigation by Bayliss and Starling (1902) first described the connection between the pancreas, the gut and incretin hormones in the early twentieth century and they probably have settled the basis for the future comprehension of the gastrointestinal physiology and endocrinology.

Nevertheless, the definition of incretin includes any gut hormone which under physiological circumstances stimulates or contributes to the stimulation of the secretion of pancreatic hormones such as insulin, glucagon, pancreatic polypeptide (PP), and pancreatic somatostatin.

The interest in developing the class of compounds that is called GLP-1 agonists arose after pioneers works from some laboratories that have identified several highly conserved glucagon-like peptides (GLPs) (Unger *et al.*, 1966; Samols *et al.* 1966). Such molecules were related in structure to glucagon, a pancreatic peptide hormone that regulates carbohydrate, fat, and protein metabolism. Early Investigations on novel glucagon-like peptides have described that they are processed from the glucagon prohormones (Bell *et al.*, 1983). The decoding of the glucagon gene has uncovered two glucagon-like peptides encoded in proglucagon, the glucagon precursor polypeptide, both expressed in the gut. One of these peptides, glucagon-like peptide I, is processed from proglucagon into at least two forms, 37 amino acids GLP-1 (1-37), and 31 amino acids GLP-1 (7-37). Indeed, Drucker *et al.* (1987) have reported that GLP-1 (7-37) increases cAMP levels (dose range: 50 pM–5 nM), insulin mRNA transcripts (25mM) and insulin release (25mM) in rat insulinoma cells. Experimental purification from gut extracts has demonstrated that GLP-1 is also synthesized in a truncated (7-36) form (Mojsov *et al.*, 1986). Interestingly, the GLP-1 (7-36) was demonstrated to, in slightly supraphysiological doses, stimulate insulin secretion, lower glucagon concentrations, and normalize elevated fasting plasma glucose concentrations in type II diabetic patients (Nathan *et al.*, 1992; Nauck *et al.*, 1993). Wettergren *et al.* (1993) have infused intravenously synthetic truncated GLP-1 in patients in a plasma concentration of 110 +/- 14 pmol/L. They have shown that the infusion peptide has reduced the postprandial gastric acid secretion, the gastric emptying rate, and the postprandial trypsin and lipase outputs. Considering the postprandial insulin and glucagon concentrations and blood glucose

levels, results have implied a significant reduction in glucose concentration, therefore indicating that GLP-1 stimulated insulin secretion and inhibited glucagon secretion. Authors have concluded that truncated GLP-1 acts as a physiological inhibitor of gastric and pancreatic functions in humans. Hvidberg *et al.* (1994) have infused synthetic GLP-1 at rates of 25 and 75 pmol/kg/h into healthy volunteers after an overnight fast and measured plasma concentrations of glucose, insulin, and glucagon and glucose turnover. During the infusions Authors have reported significantly results for a decrease in plasma glucose level, a decrease in plasma glucagon level, a reduction in glucose rate of appearance and an increase in glucose clearance. Authors have concluded for a potential role of GLP-1 in the control of hepatic glucose production and glucose clearance through its effects on the pancreatic gluco regulatory hormones. Notably, Creutzfeldt *et al.* (1996), have performed experiments in fasting type-1 diabetic patients tested by intravenously infused GLP-1(7-36 amide) at concentration 1.2 pmol/kg/min or placebo; they have measured the glucagon and plasma glucose and also C-peptide. Authors have concluded that GLP-1 lowered fasting glycemia also in type-1 diabetic patients by reducing glucagon plasma concentration.

2. DEVELOPMENT OF GLP-1 AGONISTS

Once the physiological role for the incretins GIP and GLP-1 in regulating glycemia was disclosed, it turned indispensable to find a pharmaceutical dosage form for the incretins that could bring to patients a medicine with pharmacokinetic and pharmacodynamic suitable characteristics, since the short half-life of the native GLP-1 limited its therapeutical potential (Deacon *et al.*, 1995). The very first GLP-1 receptor agonist approved for clinical use was exenatide (synthetic exendin-4) (Nielsen *et al.*, 2004), a peptide originally isolated from *Heloderma suspectum* lizard venom (Eng *et al.* 1992). In mammals, exendin-4 is resistant to degradation by dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) and has a much longer plasma half-life than GLP-1, which is degraded by DPP-IV with a half-life of less than 2 min. Exendin-4 and GLP-1 share many gluco regulatory actions that the known pancreatic GLP-1 receptor may mediate (figure 1); interestingly, when they were added together to insulinoma-derived cells, they showed a synergistic effect on rising intracellular AMPc concentration (Goke *et al.*, 1993).

Among several approaches employed for the development of GLP-1 agonists to extend the half-life of native GLP-1, the albumin binding was applied in the development of the human GLP-1 analog liraglutide once daily and, subsequently, semaglutide once weekly (Knudsen and Lau, 2019). The albumin binding approach has been extensively studied to improve the pharmacokinetic properties of small peptides, such as the extending of their half-lives (Dennis *et al.*, 2002). For instance, using such method Jonassen *et al.* (2012) have demonstrated an improvement of the time-action profile for insulin degludec, with a duration of blood-glucose lowering action extended beyond 42 h.

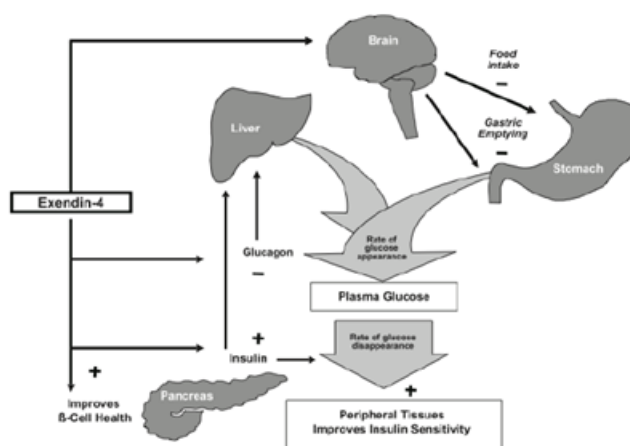


Figure 1. Extracted from: Göke R, et al., 1993. (see reference list for full citation). Theoretical overview of the mechanisms of action for exendin-4 (exenatide).

In their drug discovery program, Knudsen and Lau (2019) employed human GLP-1 as the starting point for experiments aimed at increasing the intravenous half-life of GLP-1 beyond that which could be obtained with dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) stabilization as prior demonstrated by Deacon *et al.*, 1998. Their strategy was based on fatty-acid derivatization to prepare analogs that could reversibly bind to albumin and, thereby, protect the peptide from both DPP-IV degradation. Using such approach, they have performed numerous experiments and they have attained important results that were made available in plenty of publications (i.e., Knudsen *et al.*, 2000). Such results have allowed them to select liraglutide as the first GLP-1-based analog suitable for once-daily (OD) dosing. In the sequence of their investigation, they have searched for an effective GLP-1 analog that could be administered once weekly, to avoid the inconvenience of daily administration and to improve the therapeutic for the patients. The original idea was to build up a molecule that could act as an agonist on GLP-1R with suitable potency to cause a reduction in glucose blood concentration but at the same time without spoiling the binding characteristics to albumin, not impairing the desired pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) profile (Knudsen and Lau, 2019). In the screening program, Authors have tested abundantly substituted GLP-1 and liraglutide analogs in diverse in vivo and in vitro experimental protocols to achieve the semaglutide molecule (figure 2).

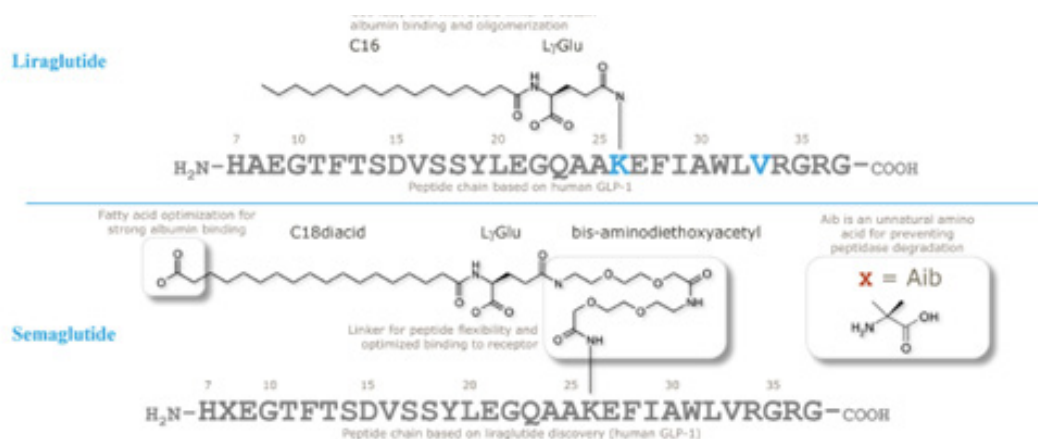


Figure 2. Extracted from Knudsen LB and Lau J (2019) (see reference list for full citation). Chemical structures of liraglutide and semaglutide.

Liraglutide and semaglutide are now well established compounds to treat type 2 diabetes. They both are long-acting GLP-1R agonists that have PD effects for 24 h/day (Degn *et al.*, 2004; Jensen *et al.*, 2017). Liraglutide was developed for OD administration, with a dose of up to 1.8 mg, whereas semaglutide is available as once week (OW) injection of up to 1.0 mg. Liraglutide is additionally approved for the treatment of obesity, at a dose of 3.0 mg (Pi-Sunyer *et al.*, 2015). To its turn, once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg is also approved as an adjunct to a reduced calorie diet and increased physical activity for chronic weight management in adults with an initial Body Mass Index of ≥ 30 or ≥ 27 kg/m² in the presence of ≥ 1 weight-related comorbid condition (Bergman *et al.*, 2023). Furthermore, oral semaglutide was the first oral glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist approved for the treatment of adults with T2D. Semaglutide has been co-formulated with the absorption enhancer sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate to improve bioavailability. Oral semaglutide has been shown to have efficacy and safety profiles similar to those of other GLP-1R agonists (Kane *et al.*, 2022). Besides, several recent clinical trials have shown that the drugs can also reduce the symptoms of heart failure and the risk of heart attack and stroke. For all those entirely results the periodic Science has named GLP-1 drugs the breakthrough of the Year (Frankel, 2023).

3. DEVELOPMENT OF DUAL OR TRIPLE AGONIST

Nauck *et al.* (1993) have demonstrated that in humans healthy volunteers the combination of GIP and GLP-1 led to B-cell responses that were significantly higher than those with either hormone alone. GIP and GLP-1 can interact in an additive manner in normal man. The GIP and GLP-1 receptor agonism were described by Finan *et al.* (2013) who developed an unimolecular dual agonist of GIP and GLP-1 receptors, referred to as a “twincretin”. Coskun *et al.* (2018) have developed a dual GIP and GLP-1 receptor agonist, LY3298176, that later was named tirzepatide. The molecule was formulated as a synthetic linear peptide containing 39 amino acids, based on the native GIP sequence. It is attached to a 20-carbon fatty diacid moiety, which binds to albumin, prolonging its half-life to 5 days and thus enabling once weekly dosing. Tirzepatide has a comparable GIP receptor binding affinity to native GIP and five times lower GLP-1 receptor affinity than that of native GLP-1. Similar to the others the GLP-1 Receptor Agonist (RA) tirzepatide is also administered subcutaneously. The reported clinical trials for the drug have shown its efficacy, safety and tolerability in humans in placebo controlled studies and also in active comparators, such as GLP-1 RAs (dulaglutide and semaglutide), long-acting insulin analogues (glargine and degludec) or short-acting insulin analogue (lispro) (Min and Bain, 2020). The degree of HbA1c reduction and weight reduction observed in pre-clinical, phase 1 and 2 clinical trials has not previously been observed in diabetes clinical trials. Furthermore, the side effect profile is comparable to that of a GLP-1 receptor agonist. The most frequently observed adverse events were related

to the gastrointestinal system. Nausea, diarrhea, and vomiting were the most common adverse reactions. The reduced appetite was also reported as a noted adverse event.

Recently, Urva *et al.* (2022) have described the LY3437943 molecule. It is a 39 amino acid single peptide conjugated to a C20 fatty diacid moiety that possesses agonist activity at the glucagon, GIP, and GLP-1 receptors. LY3437943, later named retatrutide, is less potent at the human glucagon and GLP-1 receptors compared with native glucagon and GLP-1, and more potent at human GIP compared with native GIP and exhibits an extended pharmacokinetic half-life while providing desired pharmacological properties. The authors reported their results for a multiple-ascending dose phase 1 clinical trial, providing initial evidence of the safety and efficacy of the triple GLP-1, GIP, and glucagon receptor agonist LY3437943 in participants with type 2 diabetes.

Additionally, more recently phase 2 clinical trials for retatrutide have been conducted (Rosenstock *et al.*, 2023; Jastreboff *et al.*, 2023). In both trials the findings were consistent with the yet reported phase 1 clinical trials, i.e., once-weekly treatment with retatrutide resulted in substantial weight reduction at 24 and 48 weeks, with dose-dependent efficacy. Robust bodyweight reduction is increasingly recognized as a crucial component of type 2 diabetes treatment, which points to a promise of future pharmacological and therapeutic use for the molecule. The safety profile of retatrutide in the studies was consistent with that of tirzepatide and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes.

4. CONCLUSION

The GLP-1 RA's and the dual or triple agonists seems at least to add new understanding for the pathologies of diabetes and obesity. Nevertheless, despite the widespread use of these drugs, there are still few reports in the literature about adverse events and recommendations for use in specific situations.

REFERENCES

1. Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol.* (1902) 28:325–53. doi: 10.1113/jphysiol.1902.sp000920
2. Rehfeld JF (2018) The Origin and Understanding of the Incretin Concept. *Front. Endocrinol.* 9:387. doi: 10.3389/fendo.2018.00387
3. Roger H. Unger; Hermann Ketterer; Anna M. Eisentraut (1966). Distribution of immunoassayable glucagon in gastrointestinal tissues. *Metabolism*, 15(10), 865–867. doi:10.1016/0026-0495(66)90156-9
4. Samols, Ellis; Tyler, Jean; Megyesi, Clara; Marks, Vincent (1966). IMMUNOCHEMICAL GLUCAGON IN HUMAN PANCREAS, GUT, AND PLASMA. *The Lancet*, 288(7466), 727–729. doi:10.1016/S0140-6736(66)92982-5
5. Bell, G., Sanchez-Pescador, R., Laybourn, P. *et al.* Exon duplication and divergence in the human proglucagon gene. *Nature* 304, 368–371 (1983). <https://doi.org/10.1038/304368a0>

6. Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, Chick WL, Habener JF. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987 May;84(10):3434-8. doi: 10.1073/pnas.84.10.3434
7. Mojsov S, Heinrich G, Wilson IB, Ravazzola M, Orci L, Habener JF. Preproglucagon gene expression in pancreas and intestine diversifies at the level of post-translational processing. *J Biol Chem*. (1986) 261:11880-9.
8. Nathan DM, Schreiber E, Foge IH, Mojsov S, Habener JF: Insulinotropic action of glucagon-like peptide-1-(7-37) in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 15:270-276, 1992
9. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Hoist JJ, Ebert R, Creutzfeldt W: Pre- served incretin activity of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide (GIP) in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 91:301-307,1993
10. Creutzfeldt, W.O.C., Kleine, N., Willms, B., Ørskov, C., Holst, J.J., Nauck, M.A. Glucagonostatic Actions and Reduction of Fasting Hyperglycemia by Exogenous Glucagon-Like Peptide 1(7-36) amide in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 19 (6): 580 – 586, 1996. doi.org/10.2337/diacare.19.6.580
11. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes*. (1995) 44: 1126–31. doi: 10.2337/diab.44.9.1126
12. Loretta L. Nielsen; Andrew A. Young; David G. Parkes (2004). Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. , 117(2), 0–88. doi:10.1016/j.regpep.2003.10.028
13. Eng J, Andrews PC, Kleinman WA, Singh L, Raufman JP. Purification and structure of exendin-3, a new pancreatic secretagogue isolated from *Heloderma horridum* venom. *J Biol Chem*. 1990 Nov 25;265(33):20259-62. PMID: 1700785.
14. Göke R, Fehmann HC, Linn T, Schmidt H, Krause M, Eng J, Göke B. Exendin-4 is a high potency agonist and truncated exendin-(9-39)-amide an antagonist at the glucagon-like peptide 1-(7-36)-amide receptor of insulin-secreting beta-cells. *J Biol Chem*. 1993 Sep 15;268(26):19650-5. PMID: 8396143.
15. Knudsen LB and Lau J (2019) The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front. Endocrinol*. 10:155. doi: 10.3389/fendo.2019.00155
16. Dennis, M. S.; Zhang, M.; Meng, Y. G.; Kadkhodayan, M.; Kirchofer, D.; Combs, D.; Damico, L. A. (2002). Albumin Binding as a General Strategy for Improving the Pharmacokinetics of Proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 277(38), 35035–35043. doi:10.1074/jbc.m205854200
17. Ib Jonassen, Svend Havelund, Thomas Hoeg-Jensen, Dorte Bjerre Steensgaard, Per-Olof Wahlund, Ulla Ribel (2012). Design of the Novel Protraction Mechanism of Insulin Degludec, an Ultra-long-Acting Basal Insulin. , 29(8), 2104–2114. doi:10.1007/s11095-012-0739-z
18. Deacon, C., Knudsen, L., Madsen, K. *et al*. Dipeptidyl peptidase IV resistant analogues of glucagon-like peptide-1 which have extended metabolic stability and improved biological activity. *Diabetologia* 41, 271–278 (1998). <https://doi.org/10.1007/s001250050903>
19. Knudsen L.B., Per F. Nielsen, Per O. Huusfeldt, Nils L. Johansen, Kjeld Madsen, Freddy Z. Pedersen, Henning Thøgersen, Michael Wilken, and Henrik Agersø. Potent Derivatives of Glucagon-like Peptide-1 with Pharmacokinetic Properties Suitable for Once Daily Administration. *Journal of Medicinal Chemistry* 2000 43 (9), 1664-1669. DOI: 10.1021/jm9909645
20. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci*. 1993 Apr;38(4):665-73. doi: 10.1007/BF01316798. PMID: 8462365.
21. Hvidberg A, Nielsen MT, Hilsted J, Orskov C, Holst JJ. Effect of glucagon-like peptide-1 (proglucagon 78-107amide) on hepatic glucose production in healthy man. *Metabolism*. 1994 Jan;43(1):104-8. doi: 10.1016/0026-0495(94)90164-3. PMID: 8289665.
22. Degn K.B., Claus B. Juhl, Jeppe Sturis, Grethe Jakobsen, Birgitte Brock, Visvanathan Chandramouli, Joergen Rungby, Bernard R. Landau, Ole Schmitz; One Week's Treatment With the Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Derivative Liraglutide (NN2211) Markedly Improves 24-h Glycemia and α - and β -Cell Function and Reduces Endogenous Glucose Release in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes* 1 May 2004; 53 (5): 1187–1194. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.5.1187>
23. Jensen, Lene; Helleberg, Hans; Roffel, Ad; van Lier, Jan Jaap; Bjørnsdottir, Inga; Pedersen, Palle Jacob; Rowe, Everton; Derving Karsbøl, Julie; Pedersen, Mette Lund (2017). Absorption, metabolism and excretion of the GLP-1 analogue semaglutide in humans and nonclinical species. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104, 31–41. doi:10.1016/j.ejps.2017.03.020
24. Pi-Sunyer, X., Arne Astrup, Ken Fujioka, Frank Greenway, Alfredo Halpern, Michel Krempf, David C.W. Lau, Carel W. le Roux, Rafael Violante Ortiz, Christine Bjørn Jensen, John P.H. Wilding. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373:11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892
25. Bergmann NC, Davies MJ, Lingvay I, Knop FK. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes Obes Metab*. 2023; 25 (1): 18-35. doi:10.1111/dom.14863.
26. Kane MP, Triplitt CL, Solis-Herrera CD. Management of type 2 diabetes with oral semaglutide: Practical guidance for pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2021 ;78 (7): 556-567. doi: 10.1093/ajhp/zxaa413. Erratum in: *Am J Health Syst Pharm*. 2022; 79 (6): 512-513.
27. Frankel, J.C. Obesity meets its match. https://www.science.org/content/article/breakthrough-of-the-year-2023?utm_campaign=SciMag&utm_source=Twitter&utm_medium=ownedSocial#section_breakthrough
28. Nauck, M. A., E Bartels, C Orskov, R Ebert, W Creutzfeldt, Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 76, Issue 4, 1993, Pages 912–917, <https://doi.org/10.1210/jcem.76.4.8473405>
29. Finan B, Ma T, Ottaway N, Müller TD, Habegger KM, Heppner KM, Kirchner H, Holland J, Hembree J, Raver C, Lockie SH, Smiley DL, Gelfanov V, Yang B, Hofmann S, Bruemmer D, Drucker DJ, Pfluger PT, Perez-Tilve D, Gidda J, Vignati L, Zhang L, Hauptman JB, Lau M, Brecheisen M, Uhles S, Riboulet W, Hainaut E, Sebokova E, Conde-Knape K, Konkar A, DiMarchi RD, Tschöp MH. Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci Transl Med*. 2013; 5 (209): 209ra151. doi: 10.1126/scitranslmed.3007218. PMID: 24174327.
30. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, Alsina-Fernandez J, Urva S, Bokvist KB, Cui X, Briere DA, Cabrera O, Roell WC, Kuchibhotla U, Moyers JS, Benson CT, Gimeno RE, D'Alessio DA, Haupt A. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab*. 2018 Dec; 18: 3-14. doi: 10.1016/j.molmet.2018.09.009
31. Min, T. & Bain S. The Role of Tirzepatide, Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist, in the Management of Type 2 Diabetes: The SURPASS Clinical Trials. *Diabetes Ther*, 2020. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00981-0>
32. Urva S, Coskun T, Loh MT, Du Y, Thomas MK, Gurbuz S, Haupt A, Benson CT, Hernandez-Illas M, D'Alessio DA, Milicevic Z. LY3437943, a novel triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: a phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial. *Lancet*. 2022; 400 (10366): 1869-1881. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02033-5
33. Rosenstock, J. *et al*. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the U. *Lancet* 2023; 402: 529–44, 2023. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01053-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01053-X) SA
34. Jastreboff, A.M. *et al*. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial. *N Engl J Med* 2023;389:514-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2301972

Berdazimer, nuevo fármaco para el tratamiento del molusco contagioso, autorizado por la FDA

Mateo Ruiz Conca.

Fundación Teófilo Hernando.

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

El berdazimer, aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) el pasado 5 de enero de 2024, supone el primer y único fármaco de uso tópico para el tratamiento del molusco contagioso en pacientes mayores de un año, que puede ser aplicado en casa sin la ayuda de un profesional médico.

El molusco contagioso es una infección cutánea relativamente común, muy presente en la población pediátrica, pero también en adultos, especialmente en personas inmunocomprometidas (1). Esta enfermedad cutánea se caracteriza por la aparición de, generalmente, un grupo de pápulas redondeadas de color rosado, indoloras, que típicamente presentan un tamaño de 2-5 mm, y que pueden estar situadas en cualquier lugar de la epidermis, a excepción de palmas y plantas (2). La infección, que suele ser localizada y crónica, está provocada por el virus del molusco contagioso, un virus de ADN bicatenario perteneciente a la familia de los poxvirus. El único huésped de este virus es el ser humano, siendo altamente transmisible a través del contacto directo con la piel infectada de otras personas. En adultos a menudo se propaga por contacto sexual (3), si bien frecuentemente es contagiada por contacto no sexual, autoinoculación, o por fómites como toallas, juguetes u otros objetos (2,4).

El berdazimer es una sustancia polimérica que presenta una estructura de polisiloxano unida covalentemente a N-diaziodiolatos, los cuales liberan óxido nítrico (NO) mediante su exposición a un donador de protones, como el agua (5,6). El NO posee actividad antimicrobiana y antiviral de amplio espectro, que se ha atribuido a la S-nitrosilación de residuos de cisteína clave presentes en las proteínas virales (7). Sin embargo, el mecanismo de acción del fármaco ha sido descrito por la compañía comercializadora como desconocido (8).

Los datos de eficacia y seguridad del fármaco para su aprobación se han obtenido en un programa de ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, con grupos paralelos y control con vehículo. Estos ensayos, de fase III, fueron nombrados como

B-SIMPLE (Berdazimer Sodium In Molluscum Patients with LEsions), incluyéndose un total de 1598 pacientes (9). En el último de ellos, B-SIMPLE4 (NCT04535531), se incluyeron 891 personas con edades comprendidas entre los 11 meses y los 47,5 años de edad, que fueron asignadas al grupo de tratamiento con gel de berdazimer 10,3% (n=444) o al grupo placebo con gel vehículo (n=447), de forma aleatoria 1:1 (fármaco:vehículo). En ambos casos, los geles se administraron diariamente, una única vez al día, aplicándose como una fina capa en el lugar de las lesiones papulares, tanto en las reportadas inicialmente, como en las lesiones nueva aparición durante el transcurso del estudio. La duración del tratamiento fue de un mínimo de 4 y un máximo de 12 semanas, en función de la desaparición de las lesiones, momento de finalización de la administración del fármaco. Aunque el gel fue aplicado por los pacientes, independientemente del momento de desaparición de las lesiones, los pacientes considerados en el estudio realizaron visitas regulares de control médico en las semanas 2, 4, 8, 12 y 24 (6). Los resultados del ensayo clínico mostraron que después de 12 semanas de aplicación, las lesiones de molusco contagioso habían desaparecido completamente en el 32,4% de los pacientes que habían sido tratados con berdazimer gel tópico (10,3%), mientras que en el grupo de los pacientes tratados con el gel vehículo, solamente el 19,7% no presentaba síntomas de la enfermedad (P<0,001). Ninguno de los pacientes tratados con berdazimer mostró reacciones adversas graves, mientras que los efectos adversos leves más comunes fueron dolor y eritema en el sitio de aplicación del gel (10).

La aprobación de berdazimer llega sólo unos meses después que la agencia americana diera luz verde al primer tratamiento contra el molusco contagioso,

comercializado en EEUU como Ycanth® (11), constituido por una solución tópica basada en cantaridina al 0,7% (7mg/mL) (12), un compuesto terpenoide originalmente obtenido de la secreción defensiva de coleópteros de la familia Meloidae, y ampliamente utilizado (frecuentemente de forma errónea) a lo largo de la historia para diversos usos tanto dermatológicos como afrodisíacos (13). El medicamento Ycanth® fue autorizado para ser administrado únicamente por profesionales sanitarios, y debe ser aplicado exclusivamente en pacientes que hayan superado los dos años de edad (14).

Por tanto, tras la reciente aprobación de berdazimer por parte de la FDA (15), este nuevo fármaco es hasta la fecha el único disponible para el tratamiento de pacientes de entre uno y dos años, siendo también el único que puede ser administrado directamente por los pacientes, padres y madres, o en su caso los cuidadores, sin necesidad de desplazarse a la consulta médica para la aplicación del tratamiento (8). El fármaco será comercializado en EEUU bajo el nombre de Zelsuvmi® (berdazimer gel tópico, 10,3%), y se prevé que esté disponible a la venta entorno al próximo mes de junio de 2024 (8).

BIBLIOGRAFÍA

- Chen X, Anstey AV, Bugert JJ. Molluscum contagiosum virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(10):877–888. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70109-9.
- Meza-Romero R, Navarrete-Dechent C, Downey C. Molluscum contagiosum: an update and review of new perspectives in etiology, diagnosis, and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:373–381. doi: 10.2147/ccid.S187224.
- Edwards S, Boffa MJ, Janier M, *et al*. 2020 European guideline on the management of genital molluscum contagiosum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(1):17-26. doi:10.1111/jdv.16856.
- Leung AKC, Barankin B, Hon KLE. Molluscum contagiosum: an update. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2017;11(1):22–31. doi: 10.2174/1872213X11666170518114456.
- DrugBank (2024, Febrero). <https://go.drugbank.com/drugs/DB18712>.
- Browning JC, Enloe C, Cartwright M, *et al*. Efficacy and safety of topical nitric oxide-releasing berdazimer gel in patients with molluscum contagiosum: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2022;158(8):871-878. doi:10.1001/jamadermatol.2022.2721.
- Ward BM, Riccio DA, Cartwright M, Maeda-Chubachi T. The antiviral effect of berdazimer sodium on molluscum contagiosum virus using a novel in vitro methodology. *Viruses*. 2023;15(12):2360. doi: 10.3390/v15122360.
- LIGAND (Febrero, 2024). U.S. Food and Drug Administration Approves ZELSUVMI™ as a First-in-Class Medication for the Treatment of Molluscum Contagiosum. Press Releases 05/01/2024. <https://investor.ligand.com/news-and-events/press-releases/news-details/2024/U.S.-Food-and-Drug-Administration-Approves-ZELSUVMI-as-a-First-in-Class-Medication-for-the-Treatment-of-Molluscum-Contagiosum/default.aspx>.
- Sugarman JL, Hebert A, Browning JC, *et al*. Berdazimer gel for molluscum contagiosum: An integrated analysis of 3 randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(2):299-308. doi:10.1016/j.jaad.2023.09.066.
- Zelsuvmi Package Insert. LNHC Inc. 2023. (Febrero, 2024). <https://zelsuvmi.com/wp-content/uploads/2024/01/ZELSUVMI-Berdazimer-Topical-Gel-10.3.-Prescribing-Information-and-Instructions-for-Use.pdf>.
- Gupta AK, Mann A, Vincent K, Abramovits W. YCANHTM (Cantharidin) Topical Solution. *Skinmed*. 2023;21(5):360-363.
- Keam SJ. Cantharidin Topical Solution 0.7%: First Approval. *Paediatr Drugs*. 2024;26(1):95-100. doi:10.1007/s40272-023-00600-y.
- Moed L, Shwayder TA, Chang MW. Cantharidin revisited: A blistering defense of an ancient medicine. *Arch Dermatol*. 2001;137(10):1357–1360. doi:10.1001/archderm.137.10.1357.
- FDA. News and Events for Human Drugs (Febrero, 2024). FDA approves first treatment for molluscum contagiosum. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-first-treatment-molluscum-contagiosum>.
- FDA. New Drugs at FDA: CDER's New Molecular Entities and New Therapeutic Biological Products. (Febrero, 2024). Novel Drug Approvals for 2024. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2024>.

Aprobado el uso de la tirzepatida para el tratamiento de la obesidad

Marta Estalrich Soliveres.

Fundación Teófilo Hernando.

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

A finales de este año estará disponible en Estados Unidos la tirzepatida (Zepbound®), que ha obtenido la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el control crónico del peso.

La tirzepatida, un agonista de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y del polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), que actualmente está comercializada para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2, junto con cambios en la dieta y realización de ejercicio, obtuvo la aprobación por la agencia reguladora de Estados Unidos para su uso en tratamiento del control crónico del peso el pasado mes de noviembre (1). Se prevé que esté disponible comercialmente para finales de este año, en forma de plumas precargadas de dosis única, de administración semanal. El tratamiento tendrá un coste anual aproximado por paciente de 12.700 \$.

La seguridad y eficacia de la tirzepatida para el tratamiento del control del peso se demostró en los ensayos clínicos SURMOUNT. En un primer ensayo clínico aleatorizado (2), se evaluó la eficacia de la tirzepatida junto con una intervención intensiva en el estilo de vida, que incluyó la administración de una dieta baja en calorías, la realización de al menos 2.5 horas de actividad física por semana y terapia conductual. A pesar de ser considerada un "pilar en el control de la obesidad", los autores del estudio señalan que la efectividad general de esta intervención fue limitada, dado que solo una minoría de individuos logró una pérdida de peso significativa, siendo común la recuperación de peso. En el ensayo SURMOUNT-3, unos 600 participantes que ya habían perdido en promedio un 5% de su peso como parte de una intervención intensiva de 3 meses en el estilo de vida fueron asignados al azar para recibir tirzepatida o un placebo. Su índice de masa corporal (IMC) inicial antes de la intervención debía ser de 30 o más, o de 27 o más si tenían además una complicación relacionada con la obesidad, además de la diabetes. Tras 72 semanas de tratamiento, aquellos que recibieron

una dosis de 10 mg o 15 mg de tirzepatida perdieron un promedio del 18% de su peso corporal, mientras que los que recibieron un placebo recuperaron un 2.5% de su peso corporal. Si bien la eficacia de la tirzepatida quedó demostrada, persiste cierta incertidumbre sobre la cantidad de ejercicio o restricción calórica necesaria como coadyuvante. En octubre del pasado año, se presentaron los resultados del ensayo SURMOUNT-4 en la reunión de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes. En este ensayo, la administración de tirzepatida durante 88 semanas indujo una pérdida de peso corporal de un 26%, sin ninguna intervención intensiva en el estilo de vida. A pesar de la eficacia demostrada del fármaco, todavía quedan dudas sobre el efecto en la composición corporal. En el ensayo SURMOUNT-1 se observó que el 25% del peso perdido correspondía a masa corporal magra (masa libre de grasa), resultados comparables a los obtenidos con tratamientos convencionales para la obesidad, tanto basados en el estilo de vida como quirúrgicos (3). El perfil general de seguridad y tolerabilidad de tirzepatida fue similar al de otras terapias basadas en incretinas aprobadas para el tratamiento de la obesidad. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron gastrointestinales (náuseas, diarrea y estreñimiento).

Como punto débil de estos estudios es importante destacar que los adultos mayores están subrepresentados en los ensayos clínicos de tratamientos para la pérdida de peso, a pesar de su mayor riesgo de desarrollar sarcopenia. Además, preocupa el hecho de que las personas que logran perder peso de forma significativa y luego suspenden el tratamiento farmacológico tienden a recuperar peso, principalmente en forma de grasa, lo que puede

dificultar la pérdida de peso en futuros intentos. Los estudios muestran que las GLP-1 parecen ser más efectivas en el caso de las mujeres que en los hombres. Sin embargo, aún no está claro si hay diferencias en la respuesta según la edad, raza, etnia o peso inicial de las mujeres. Se requieren más estudios para evaluar a fondo las disparidades de género en los resultados a lo largo del tiempo. Se requieren estrategias multidisciplinarias para evaluar y supervisar a los pacientes con obesidad y es importante obtener medidas más precisas y exhaustivas. Se sugiere la inclusión de medidas adicionales de la composición corporal, como la circunferencia de la cintura o las exploraciones de absorciometría dual de rayos X (DXA), en los ensayos clínicos de nuevos medicamentos. Esto complementaría la evaluación del IMC (4).

En comparación con otros análogos de las incretinas, la tirzepatida ha demostrado una mayor reducción de peso respecto al conseguido con liraglutida y semaglutida. También ha mostrado un mejor régimen de dosificación, ya que la tirzepatida puede administrarse una vez a la semana, mientras que liraglutida y semaglutida generalmente requieren dosis diarias o semanales, lo que puede mejorar la adherencia al tratamiento en algunos pacientes. Además, al ser un agonista dual de GLP-1 y GIP, la tirzepatida actúa sobre múltiples vías metabólicas, lo que puede proporcionar beneficios adicionales en comparación con los agonistas no duales.

En resumen, la tirzepatida ha demostrado ser eficaz en la reducción del peso corporal, aunque persiste cierta incertidumbre sobre la cantidad de ejercicio o restricción calórica necesarios como coadyuvantes. Además, es necesario investigar el riesgo-beneficio-riesgo a largo plazo asociado a la pérdida de masa corporal magra, especialmente en personas mayores, en las que puede derivar en sarcopenia. Queda pendiente también la mejora en la monitorización de los pacientes tratados. Además, es importante tener en cuenta también que el tratamiento con tirzepatida requiere un uso a largo plazo y su precio actualmente es elevado, lo que puede dificultar el acceso para algunos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chen X, Anstey AV, Bugert JJ. Molluscum contagiosum virus i1. Abbasi J. FDA Green-Lights Tirzepatide, Marketed as Zepbound, for Chronic Weight Management. *JAMA*. 2023;330(22):2143–2144. doi:10.1001/jama.2023.24539
2. Wadden, T.A., Chao, A.M., Machineni, S. *et al.* Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med* 29, 2909–2918 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02597-w>
3. Ania M.J., Louis J.A, Nadia N.A *et al.* Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022; 387:205-216. Doi: 10.1056/NEJMoa2206038
4. Ruder K. Mounting Evidence Suggests That BMI Isn't the Only Measure Needed to Predict Mortality Risk. *JAMA*. 2023;330(6):490–491. doi:10.1001/jama.2023.13602

Enzalutamida para el tratamiento del cáncer de próstata recurrente

Estela Tébar Garcerán.

Fundación Teófilo Hernando.

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

Aproximadamente un tercio de los pacientes con cáncer de próstata experimentan recurrencia bioquímica (BCR) tras el tratamiento primario definitivo, con un mayor riesgo de metástasis y mortalidad. La enzalutamida, un antagonista del receptor androgénico, puede ser una alternativa a la terapia de privación androgénica convencional para el tratamiento del BCR.

El cáncer de próstata (CaP) es la neoplasia urogenital con mayor incidencia entre los varones y una de las principales causas de mortalidad por cáncer en hombres (1). Para los pacientes que presentan la enfermedad en estadios tempranos y de manera localizada, existen terapias como la prostatectomía radical o la radioterapia externa. No obstante, casi un tercio de los pacientes diagnosticados con CaP experimentan recurrencia bioquímica (BCR) 10 años después del tratamiento inicial definitivo, caracterizada por un aumento del antígeno prostático específico en suero (2,3). El BCR se asocia a un riesgo significativamente mayor de desarrollar metástasis. Entre el 24-34% de los pacientes diagnosticados desarrollan metástasis, siendo la terapia de privación androgénica el tratamiento estándar para el CaP avanzado. Sin embargo, se trata en gran medida de un tratamiento paliativo, ya que es frecuente el CaP metastásico resistente a la castración (4,5).

El CaP resistente a castración se asocia comúnmente con una mayor expresión del gen del receptor androgénico (RA). Este aumento de la expresión del gen es capaz de conferir resistencia frente a la terapia antiandrogénica en modelos de xenoinjerto de ratón. Los antagonistas del RA de primera generación, como la bicalutamida o la flutamida, muestran propiedades agonistas en modelos celulares con una mayor expresión del gen. La enzalutamida es un antagonista de segunda generación del RA que, a diferencia de lo que sucede con los de primera generación, se unen al RA con mayor afinidad relativa e inhiben varios pasos claves para su activación:

la translocación nuclear del RA activado, y por tanto, la unión del RA activado con el ADN que finalmente es quien induce la proliferación celular (6).

En el ensayo EMBARK (NCT02319837) se evaluó la eficacia del bloqueo del RA mediante enzalutamida sin castración médica concomitante en el tratamiento de BCR. En este ensayo de fase III, un total de 1068 pacientes fueron asignados al azar, en una proporción 1:1:1 para recibir: (a) enzalutamida (160mg) al día más leuprolida (22,5mg) cada 12 semanas (grupo de combinación, doble ciego); (b) placebo más leuprolida (22,5mg) cada 12 semanas (leuprolida sola, doble ciego); o (c) enzalutamida (160mg) en monoterapia una vez al día (grupo de monoterapia, abierto). El criterio de valoración principal fue la supervivencia en ausencia de metástasis mediante un seguimiento a los pacientes durante 5 años. Con respecto a la supervivencia en ausencia de metástasis, tanto el grupo de combinación, como enzalutamida sola fueron superiores a la leuprolida sola, proporcionando una perspectiva optimista sobre el uso de enzalutamida en pacientes con BCR. El perfil de seguridad de la enzalutamida coincidió con los efectos secundarios conocidos en pacientes con CaP avanzado, por lo que no se observaron nuevos efectos adversos (7). A pesar de estos resultados, no se evaluaron los niveles postratamiento de hormonas hipofisarias como la hormona luteinizante o la hormona foliculoestimulante, por lo que se desconocen los riesgos potenciales de estos cambios hormonales a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249.
2. Freedland, S. J., Humphreys, E. B., Mangold, L. A., Eisenberger, M., Dorey, F. J., Walsh, P. C., & Partin, A. W. (2005). Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*, 294(4), 433–439.
3. Kupelian, P. A., Buchsbaum, J. C., Elshaikh, M., Reddy, C. A., Zippe, C., & Klein, E. A. (2002). Factors affecting recurrence rates after prostatectomy or radiotherapy in localized prostate carcinoma patients with biopsy Gleason score 8 or above. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 95(11), 2302-2307.
4. Pound, C. R., Partin, A. W., Eisenberger, M. A., Chan, D. W., Pearson, J. D., & Walsh, P. C. (1999). Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 281(17), 1591–1597.
5. Boorjian, S. A., Thompson, R. H., Tollefson, M. K., Rangel, L. J., Bergstralh, E. J., Blute, M. L., & Karnes, R. J. (2011). Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *European urology*, 59(6), 893–899.
6. Tran, C., Ouk, S., Clegg, N. J., Chen, Y., Watson, P. A., Arora, V., Wongvipat, J., Smith-Jones, P. M., Yoo, D., Kwon, A., Wasielewska, T., Welsbie, D., Chen, C. D., Higano, C. S., Beer, T. M., Hung, D. T., Scher, H. I., Jung, M. E., & Sawyers, C. L. (2009). Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science (New York, N.Y.)*, 324(5928), 787–790.
7. Freedland, S. J., de Almeida Luz, M., De Giorgi, U., Gleave, M., Gotto, G. T., Pieczonka, C. M., Haas, G. P., Kim, C. S., Ramirez-Backhaus, M., Rannikko, A., Tarazi, J., Sridharan, S., Sugg, J., Tang, Y., Tutrone, R. F., Jr, Venugopal, B., Villers, A., Woo, H. H., Zohren, F., & Shore, N. D. (2023). Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*, 389(16), 1453–1465.

La zosurabalpina, el nuevo antibiótico contra las superbacterias

Natalia Martínez-Gil.

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

Un ensayo clínico en fase I está evaluando la seguridad y eficacia de zosurabalpina, un nuevo antibiótico que impide el transporte del lipopolisacárido a la membrana externa bacteriana. Esto supone un nuevo mecanismo de acción que aporta algo de optimismo en la lucha contra la resistencia a los antibióticos.

La resistencia a los antibióticos es un fenómeno complejo y extremadamente preocupante en el ámbito de la salud pública a nivel mundial. Este problema ha alcanzado proporciones alarmantes en las últimas décadas debido a diversos factores, como el uso indebido y excesivo de antibióticos y la transmisión de genes de resistencia entre diferentes tipos de bacterias. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la resistencia que exhiben las bacterias a los antibióticos varía geográficamente y puede mostrar tendencias temporales. En esta línea, la falta de acceso a servicios de salud de calidad, la presencia de comorbilidades y la exposición a entornos donde la transmisión de bacterias resistentes es más probable, son factores que contribuyen a estas diferencias (1). Las infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos resultan en aproximadamente 700.000 fallecimientos anuales a nivel mundial y se espera que para el año 2050 esta cifra aumente a más de 10 millones de defunciones por año (1). En el año 2017 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó por primera vez una lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos (2). Entre estas bacterias se encuentra *Acinetobacter baumannii* resistente a los carbapenems (del inglés, CRAB).

A. baumannii es un bacilo gramnegativo que se encuentra comúnmente en el medio ambiente y en entornos clínicos. Esta bacteria ha desarrollado diversos mecanismos de resistencia entre los que se incluyen enzimas capaces de hidrolizar antibióticos, así como cambios genéticos que modifican la diana de los fármacos, disminuyendo así su eficacia (3). Aunque puede formar parte de la microbiota de la piel y las mucosas en algunos individuos, causa infecciones oportunistas, especialmente en pacientes hospitalizados

con sistemas inmunitarios comprometidos (4,5). En un estudio de incidencia de infecciones en las Unidades de Cuidados Intensivos realizado en 75 países de los cinco continentes, la *A. baumannii* se posicionó como el quinto patógeno más prevalente (6). Considerando la alta mortalidad atribuida a la infección por *A. baumannii*, la búsqueda de fármacos que impidan su supervivencia ha centrado los esfuerzos de la comunidad científica.

Recientemente, los investigadores de la farmacéutica Roche en colaboración con la Universidad de Harvard han publicado en la revista Nature resultados prometedores obtenidos en modelos experimentales de infección por *A. baumannii*. En estos trabajos, los investigadores muestran el desarrollo de un nuevo antibiótico llamado zosurabalpina (7,8). La zosurabalpina está considerada una nueva clase de antibiótico: se trata de una pequeña molécula un péptido macrocíclico ligado (del inglés, MCP), que impide el correcto transporte del lipopolisacárido hacia la membrana externa bacteriana por inhibición del transportador LptB₂FGC. El lipopolisacárido es esencial para la formación de la membrana de estos microorganismos, por lo que la zosurabalpina actúa no sólo disminuyendo la supervivencia de la bacteria, sino también incrementando su vulnerabilidad frente a otros fármacos (7,8). Tras los excelentes resultados obtenidos en ratones y en cultivos celulares, este antibiótico ya se está probando en humanos mediante un ensayo clínico en fase I (NCT04605718). Este ensayo aportará datos sobre la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del fármaco.

Finalmente, es relevante destacar que este hallazgo tiene una trascendencia que va más allá del desarrollo de un nuevo antibiótico, puesto que abre la puerta al desarrollo de nuevos antibióticos frente a otras bacterias resistentes a los antimicrobianos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep.* 2020; 21(12):e51034.
2. Organización Mundial de la Salud. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. 27 de febrero de 2017. <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
3. Lee CR, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, *et al.* Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; 7:55.
4. Antunes LC, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathog Dis.* 2014; 71(3):292-301.
5. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Díaz-Martín A, Cisneros-Herreros JM, Cano ME, Gato E, *et al.* *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: Molecular epidemiology, clinical features and predictors of mortality. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016; 34(9):551-558.
6. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Otal J J, Insausti J, Cerdá E. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos: Informe evolutivo de los años 2003-2005. *Medicina Intensiva.* 2007; 31(1), 6-17.
7. Pahil K S, Gilman M S A, Baidin V, Clairfeuille T, Mattei T, Bieniossek C. *et al.* A new antibiotic traps lipopolysaccharide in its intermembrane transporter. *Nature.* 2024; 625, 572–577.
8. Zampaloni C, Mattei P, Bleicher K, Winther L, Thäte C, Bucher C. *et al.* A novel antibiotic class targeting the lipopolysaccharide transporter. *Nature.* 2024; 625, 566–571.

Capivasertib para el cáncer de mama avanzado y metastásico

Lorena Vidal Gil.

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

El pasado mes de noviembre de 2023, la agencia estadounidense del medicamento (Food and Drug Administration, FDA) aprobó el uso del fármaco capivasertib en combinación con el fármaco fulvestrant para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico (1-3).

El cáncer de mama es el tumor más común a nivel mundial (4) y, según datos clínicos, más de dos tercios de los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad expresan el receptor hormonal de estrógeno (RE-positivo) sin sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, por sus siglas en inglés) (5). La primera línea de tratamiento para esta enfermedad se basa en terapia endocrina, debido a su mayor actividad y tolerabilidad citotóxica que la quimioterapia. Sin embargo, casi todos los pacientes acaban desarrollando resistencia al tratamiento, lo que hace necesario la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas (6).

La vía de señalización PI3K/AKT es una de las rutas comúnmente activadas en cáncer de mama. AKT se encuentra implicada en la resistencia farmacológica y su sobreactivación ha sido asociada a una mala prognosis ya que se produce en aproximadamente el 50% de los casos RE-positivos y HER2 negativos. Esta sobreactivación de AKT produce mutaciones capaces de activar PIK3CA y/o producir la pérdida de función de PTEN, un regulador negativo de la vía PIK3/AKT (4-7). Por otro lado, AKT se ha visto activada en ausencia de alteraciones genéticas en pacientes con resistencia endocrina (6). Además, AKT juega un papel importante en proliferación celular, resistencia a apoptosis y neovascularización (5,8). Por tanto, la vía PIK3/AKT se postula como una diana terapéutica prometedora para el tratamiento del cáncer de mama (7).

El capivasertib (AZD5363), un compuesto derivado de la pirrolopirimidina, es un potente inhibidor selectivo de AKT, incluyendo sus 3 isoformas (AKT1, AKT 2, AKT 3) (5). Su mecanismo de acción se basa en la competencia de esta molécula con el ATP para acoplarse al sitio

de unión, evitando así su activación (7,8). La eficacia del fármaco fue demostrada en modelos preclínicos. *In vitro*, el fármaco mostró efecto antiproliferativo en líneas celulares de cáncer de mama (7,8). *In vivo*, como monoterapia o en combinación con el fármaco fulvestrant, un antiestrogénico que está comercializado desde el año 2002, inhibió el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjertos de ratón, incluidos modelos de cáncer de mama con RE-positivos y alteraciones en PIK3CA, AKT1 y PTEN (7).

El ensayo clínico en fase II (NCT01992952), aleatorizado, multicéntrico y doble ciego, destinado a evaluar la supervivencia y la seguridad, se realizó en Reino Unido. El estudio incluyó 140 mujeres postmenopáusicas con diagnóstico RE-positivo y HER2-negativo que presentaban metástasis o enfermedad avanzada inoperable y que habían sido tratadas previamente con inhibidores de la aromatasas. Las pacientes, aleatorizadas (1:1) recibieron tratamiento con inyecciones de fulvestrant 500 mg cada 28 días (con una dosis extra el día 15 del primer ciclo) en combinación con capivasertib 400mg (n=69) o placebo (n=71) de manera oral dos veces al día durante 4 días, seguidos de 3 días de descanso a partir del día 15 de tratamiento. El tratamiento combinado fulvestrant-capivasertib mostró una tasa de supervivencia final de 29,3 meses mientras que el tratamiento fulvestrant-placebo exhibió una supervivencia de 23,4 meses. 108 pacientes fallecieron durante el estudio, de las cuales únicamente un fallecimiento se produjo debido al tratamiento con capivasertib (5).

El ensayo clínico en fase III (NCT 04305496), aleatorizado, multicéntrico y doble ciego incluyó mujeres (pre y post-menopáusicas) y hombres con diagnóstico

RE-positivo y HER2-negativo que habían sido tratados previamente con inhibidores de aromatasas o inhibidores de ciclinas 4 y 6 de países diferentes (n=708). Los pacientes, aleatorizados (1:1) recibieron tratamiento con fulvestrant-capivasertib (n=355) o fulvestrant-placebo (n=353). El 40,8% de los pacientes incluidos en el estudio presentaban alteraciones en la vía AKT. Los pacientes tratados con la combinación farmacológica fulvestrant-capivasertib mostraron una supervivencia de 7,2 meses mientras que aquellos tratados con placebo sobrevivieron 3,6 meses. Los pacientes con alteraciones en AKT tratados con la combinación farmacológica mostraron una supervivencia 7,3 meses frente a 3,1 meses de los pacientes placebo (6). El estudio concluye que el tratamiento con fulvestrant-capivasertib aumenta de manera significativa, comparado con monoterapia con fulvestrant (8), produciéndose este aumento de supervivencia el grupo de pacientes que presentan tumores con alteraciones en la vía PI3KCA/AKT1/PTEN (2).

El capivasertib presenta una rápida absorción (Tmax ~ 1h-2h), la biodisponibilidad absoluta es del 29% y su vida media es de 8.3 horas (7). Es metabolizado principalmente por el hígado (8). La concentración plasmática es dosis dependiente (8) y su concentración en estado estacionario se alcanza el tercer y cuarto día de dosificación de cada semana, a partir de la segunda semana (7). Entre los efectos secundarios más frecuentes tras el tratamiento con capivasertib se encuentran la diarrea y erupciones cutáneas (2,6,7), aunque también se ha reportado hipertensión, neumonía, náuseas e hiperglucemia (6,7). La calidad de vida los pacientes tratados con fulvestrant-capivasertib no se vio modificada frente a los pacientes tratados con monoterapia de fulvestrant (6).

Actualmente, la combinación farmacológica de capivasertib y fulvestrant, comercializados por la empresa farmacéutica AstraZeneca como Truqap® y Faslodex® respectivamente, se encuentra bajo revisión en China, Japón y la Unión Europea (9).

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-capivasertib-fulvestrant-breast-cancer>
2. Mullard A. (2024). FDA approves first-in-class AKT inhibitor. *Nature reviews. Drug discovery*, 23(1), 9. <https://doi.org/10.1038/d41573-023-00202-w>
3. Bross, P. F., Cohen, M. H., Williams, G. A., & Pazdur, R. (2002). FDA drug approval summaries: fulvestrant. *The oncologist*, 7(6), 477–480. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.7-6-477>
4. Jones, R. H., Casbard, A., Carucci, M., Cox, C., Butler, R., Alchami, F., Madden, T. A., Bale, C., Bezececy, P., Joffe, J., Moon, S., Twelves, C., Venkitaraman, R., Waters, S., Foxley, A., & Howell, S. J. (2020). Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 21(3), 345–357. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30817-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30817-4)
5. Howell, S. J., Casbard, A., Carucci, M., Ingarfield, K., Butler, R., Morgan, S., Meissner, M., Bale, C., Bezececy, P., Moon, S., Twelves, C., Venkitaraman, R., Waters, S., de Bruin, E. C., Schiavon, G., Foxley, A., & Jones, R. H. (2022). Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 23(7), 851–864. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00284-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00284-4)
6. Turner, N. C., Oliveira, M., Howell, S. J., Dalenc, F., Cortes, J., Gomez Moreno, H. L., Hu, X., Jhaveri, K., Krivorotko, P., Loibl, S., Morales Murillo, S., Okera, M., Park, Y. H., Sohn, J., Toi, M., Tokunaga, E., Yousef, S., Zhukova, L., de Bruin, E. C., Grinsted, L., ... CAPItello-291 Study Group (2023). Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*, 388(22), 2058–2070. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214131>
7. <https://go.drugbank.com/drugs/DB12218>
8. Andrikopoulou, A., Chatzinikolaou, S., Panourgias, E., Kaparelou, M., Liontos, M., Dimopoulos, M. A., & Zagouri, F. (2022). "The emerging role of capivasertib in breast cancer". *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 63, 157–167. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.03.018>
9. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2023/truqap-approved-in-us-for-hr-plus-breast-cancer.html>

Continuidad del tratamiento con Tirzepatida para mantener la reducción de peso en adultos con obesidad

B. Fabio Mejías Fernández.

Médico Residente 1º de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa. Madrid, España.

La tirzepatida, un nuevo fármaco con actividad sinérgica agonista del receptor del péptido inhibidor gástrico y del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, recientemente aprobado por la Food and Drug Administration americana para el tratamiento de la diabetes mellitus y la obesidad, ha mostrado una reducción de peso sustancial de 20,9% de media. Varios ensayos han mostrado el efecto rebote en el peso al dejar distintos fármacos aprobados para la reducción del mismo pertenecientes a varias clases farmacológicas, con la consiguiente reducción de los beneficios cardiometabólicos. La tirzepatida es un fármaco prometedor para su uso a largo plazo por su perfil favorable en cuanto a efectos adversos y su baja probabilidad de efectos neuropsiquiátricos y cardiovasculares a largo plazo, un nuevo ensayo clínico apunta en esta dirección.

La obesidad se considera a día de hoy una enfermedad crónica, asociada al estilo de vida, cuya principal causa es un desbalance entre el consumo y el gasto calórico. Actualmente tiene una prevalencia en adultos del 16,5% en hombres y del 15,5% en mujeres en nuestro país (1) y es causa de una gran morbimortalidad asociada a la enfermedad cardiovascular en sus distintas formas, así como a la diabetes mellitus y sus complicaciones.

Si bien el primer nivel de tratamiento son cambios en el estilo de vida, la mayoría de pacientes no consiguen reducir su peso de una manera clínicamente significativa con medidas higiénico-dietéticas por lo que se tienen que usar fármacos, algunos de los cuales han demostrado una gran eficacia.

Desgraciadamente, la pérdida de peso tiende a revertirse con el tiempo. Se ha observado que la restricción calórica produce una reducción de los requerimientos energéticos basales y un aumento de la eficiencia en el uso de los recursos energéticos (2). Pero a su vez, se producen cambios neuroendocrinos en los niveles de leptina, insulina, tiroxina o el tono simpático, que tienden a restituir la masa de reserva energética previa para intentar mantener el equilibrio homeostático anterior (3).

Por este motivo, a pesar de los resultados positivos de los tratamientos farmacológicos aprobados para la obesidad, en la mayoría de los casos se produce un efecto rebote tras la retirada de los mismos. El problema

es que en muchos casos el perfil de efectos adversos pone en cuestión el tratamiento a largo plazo con dichos fármacos.

Un nuevo ensayo clínico aleatorizado, el SURMOUNT-4, ha demostrado resultados prometedores al respecto (4). El estudio, realizado por Louis J. Aronne y colaboradores en el Comprehensive Weight Control Center Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Weill Cornell Medicine, es un ensayo de retirada aleatorizado de fase III llevado a cabo en 70 centros de 4 países con una fase preliminar abierta de 36 semanas en la que los participantes recibieron dosis ascendentes semanales subcutáneas de tirzepatida según tolerancia y protocolo hasta alcanzar la dosis máxima tolerada (10 mg o 15 mg por vía subcutánea semanales) y una segunda parte aleatorizada 1:1 tirzepatida versus placebo semanal durante 52 semanas adicionales.

Se incluyeron un total de 783 adultos con un IMC mayor o igual a 30 o mayor o igual a 27 con al menos una complicación relacionada con el sobrepeso excluyendo la diabetes mellitus (a saber: hipertensión, dislipemia, apnea obstructiva del sueño y enfermedad cardiovascular). En la semana 36 un total de 670 participantes fueron aleatorizados 1:1 a seguir recibiendo la misma dosis de tirzepatida (n=335) o a placebo (n=335) durante 52 semanas. 113 participantes más habían sido excluidos debido principalmente a efectos adversos, desistimiento del paciente, pérdida del seguimiento o desviación del protocolo.

El objetivo principal fue el cambio porcentual del peso corporal entre la semana 36 (desde la aleatorización) y la semana 88 y su diferencia entre los brazos. Los objetivos secundarios fueron: la proporción de participantes que al final del estudio mantuvieron al menos el 80% de la reducción de peso alcanzada en la fase de inducción, el tiempo que tardaron durante la segunda parte del estudio en volver a alcanzar el 95% del peso del que partieron aquellos participantes que en la primera parte habían conseguido adelgazar al menos un 5%, la reducción absoluta de peso y circunferencia de la cintura durante la fase de doble ciego y la proporción de participantes que alcanzaron los umbrales del 5%, 10%, 15%, 20% y 25% de reducción de peso. Asimismo, como objetivos adicionales se analizaron los factores de riesgo cardiometabólicos en la segunda parte del ensayo. Finalmente, se evaluaron aspectos relacionados con la seguridad como los efectos adversos relacionados con el tratamiento y los efectos adversos graves durante todas las fases del estudio y un periodo de seguimiento adicional de seguridad.

De los 670 participantes que fueron aleatorizados, el 92,7% alcanzaron una dosis máxima tolerada de 15 mg y el 7,3% restante de 10 mg. 600 completaron el estudio, 25 de los cuales lo hicieron a pesar de haber abandonado el tratamiento o placebo. La principal causa de pérdida de datos fue por desistimiento y fue más común en el brazo placebo, principalmente por falta de eficacia. La mayoría de participantes aleatorizados fueron mujeres (70,6%), la edad media fue de 48 años, un peso de 107,3 Kg e IMC de 38,4.

Durante la fase abierta inicial se alcanzó una reducción de peso del 20,9% de media, en línea con estudios previos durante el desarrollo del fármaco. Los participantes que continuaron con tirzepatida alcanzaron en la semana 88 una reducción adicional de -5,5% [IC95%] mientras que aquellos en el grupo de placebo incrementaron su peso un 14% habiendo, por tanto, una diferencia de -19,4% (-21,2%; -17,7%) $p < 0,001$ (ver TABLA 1 más abajo). La proporción inicial de participantes que mantuvo al menos el 80% de la reducción de peso conseguida durante la fase de inducción fue del 89,5% en el brazo de tirzepatida frente al 16,6% en el brazo control. El riesgo de recuperar el 95% del peso basal se redujo en un 98% (HR 0.02 (0,01-0,05 $p < 0,01$) para los participantes que continuaron con tirzepatida.

Aún más, los participantes del brazo de tirzepatida mejoraron todos los biomarcadores cardiometabólicos incluyendo la hemoglobina A1c, glucosa en ayuno, niveles de insulina, fracciones de colesterol, triglicéridos, así como el IMC y la tensión arterial durante el periodo de aleatorización. Cabe destacar que un 54,5% de los participantes en el brazo de tirzepatida alcanzaron una reducción de al menos un 25% de su peso corporal frente a un 5,5% del brazo control ($p < 0,01$). Estos resultados se muestran en la TABLA 2 más abajo.

(TABLA 1)

	Media mínimos cuadrados (IC 95%)		Diferencia absoluta	
	Tirzepatina (n=335)	Placebo (n=335)	(IC 95%)	p-valor
Objetivo primario				
Cambio en el peso corporal semana 36-88, %	-5,5 (-6,8; -4,2)	14,0 (12,8; 15,2)	-19,4 (-21,2; -17,7)	<,001
Objetivos secundarios claves				
Cambio en el peso corporal sema 36-88, Kg	-4,7 (-5,7; -3,6)	11,1 (10,1;12,2)	-15,8 (-17,3; -14,3)	<,001
Cambio en la cintura de la semana 36 a la 88, cm	-4,3 (-5,3; -3,2)	7,8 (6,9; 8,8)	-12,1 (-13,5; -10,6)	<,001
Participantes que mantienen $\geq 80\%$ de la pérdida de peso del periodo de inducción en la semana 88 No (%)	300 (89,5)	55 (16,6)	44,0 (24,9; 77,5)	<,001
Participantes que consiguen una reducción de peso entre las semanas 0 y 88 de al menos:				
$\geq 5\%$	326 (97,3)	235 (70,3)	20,3 (7,7; 53,3)	<,001
$\geq 10\%$	309 (92,1)	155 (46,2)	26,1 (12,6; 54,1)	<,001
$\geq 15\%$	282 (84,1)	87 (25,9)	32,6 (16,4; 64,8)	<,001
$\geq 20\%$	233 (69,5)	42 (12,6)	46,1 (20,7; 102,9)	<,001
Cambio en el peso corporal de la semana 36 a la 64, %	-5,4 (-6,3; -4,6)	10,0 (9,0; 11,0)	-15,4 (-16,8; -14,1)	<,001
Objetivo exploratorio				
Participantes que alcanzan $\geq 25\%$ de reducción de peso de la semana 0 a la 88 No (%)	183 (54,5)	17 (5,0)	61,5 (25,9; 146,1)	<,001

Adaptado de: Louis J. Aronne y cols.

En cuanto a efectos adversos, durante la fase preliminar abierta, el 81,0% de los participantes experimentaron al menos 1 efecto adverso atribuible al fármaco sobre todo de naturaleza gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento) un 2% siendo considerados graves y con un 7% de participantes abandonando el tratamiento por los mismos.

En la fase ciega los efectos adversos fueron experimentados por un 60,3% en el brazo de tirzepatida frente a un 55,8% en el brazo control. Los más frecuentes fueron debidos a la infección por SARS-Cov2 (igual en ambos brazos) y efectos gastrointestinales, más frecuentes en el brazo del tratamiento. Un 3% de los participantes presentaron efectos adversos graves. Un 1,8% abandonó por EA el brazo de tirzepatida frente al 0,9% en el grupo placebo. No se registraron casos de pancreatitis ni de cáncer medular de tiroides. En esta fase también hubo dos casos de coledocistitis (uno en cada brazo) y tres casos de colecistitis aguda, todos ellos en el brazo control.

(TABLA 2)

	Estimador (IC 95%)		Diferencia absoluta (IC 95%)	p-
	Tirzepatida (n=335)	Placebo (n=335)		
Objetivos secundarios nales (semanas 0 a la 88)				
en Hemoglobina A1c, %	-0,57 (-0,60; -0,64)	-0,22 (-0,26; -0,18)	-0,34 (-0,39; -0,29)	
bio en glucosa en ayuno, mg/mL	-10,6 (-11,6; -9,6)	-1,7 (-2,8; -0,6)	-8,9 (-10,4; -7,4)	
o porcentual en insulina en ayuno, %	-54,1 (-57,2; -51,0)	-29,8 (-34,7; -24,9)	-34,6 (-40,6; -27,9)	
bio porcentual en niveles lipídicos, %				
Col. total	-5,0 (-6,6; -3,4)	2,2 (0,4; 4,0)	-7,0 (-9,3; -4,7)	
Col. no HDL	-11,5 (-13,5; -9,5)	-0,8 (-3,2; 1,6)	-10,8 (-13,7; -7,8)	
HDL	12,3 (10,2; 14,4)	9,4 (7,3; 11,5)	2,6 (-0,1; 5,4)	
LDL	-5,2 (-7,6; -2,8)	2,6 (-0,1; 5,3)	-7,6 (-10,9; -4,2)	
VLDL	-32,6 (-35,3; -29,9)	-15,6 (-19,2; -12,0)	-20,1 (-24,7; -15,3)	
Triglicéridos	-33,3 (-36,0; -30,6)	-15,3 (-18,9; -11,7)	-21,2 (-25,8; -16,4)	
ÁG. libres	-20,4 (-25,0; -15,8)	-9,7 (-15,2; -4,2)	-11,8 (-19,0; -4,1)	
bio en la Tensión Arterial, mmHg				
Sistólica	-9,3 (-10,5; -8,1)	-2,4 (-3,7; -1,1)	-6,9 (-8,7; -5,1)	
Diastólica	-5,5 (-6,4; -4,6)	-1,7 (-2,6; -0,8)	-3,8 (-5,1; -2,6)	

Adaptada de Louis J. Aronne y

Finalmente, durante el estudio se produjeron 3 muertes: la primera en la fase inicial abierta debido a neumonía por SARS-Cov2, 1 en el brazo de tirzepatida debido a insuficiencia cardíaca Congestiva y 1 en el brazo placebo debido a adenocarcinoma de colon.

Curiosamente el SURMOUNT-4 también identificó que los participantes en el brazo placebo, de media, no recuperaron su peso de base, sino que al final del mismo habían reducido su peso una media de 9,9% [IC 95%], posiblemente gracias al trabajo sobre el cambio de estilo de vida llevado a cabo durante el estudio como parte del protocolo en todos los participantes. Sin embargo, en el brazo de control no se mantuvieron respuestas tan sostenidas en las variables analíticas cardiometabólicas a pesar de la reducción significativa en el peso.

La tirzepatida se posiciona como un firme candidato para el tratamiento farmacológico a largo plazo de la obesidad con una reducción de peso muy significativa: el 54,5% de los participantes lograron una reducción igual o mayor al 25% de su peso corporal a las 88 semanas de tratamiento, con un perfil de efectos adversos bastante favorable. Los resultados de este ensayo clínico junto con posibles nuevos avances en futuros tratamientos para la obesidad que se abren con estas nuevas dianas terapéuticas abren la posibilidad a un control farmacológico de la obesidad a largo plazo más sencillo y con un perfil de seguridad bastante prometedor.

REFERENCIAS

1. INE. Encuesta Europea de Salud en España. [Internet]; 2020 [Citado 31 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926457058&p=%5C&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout
2. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, Leibel RL. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* 2017 Aug 1;38(4):267-296. doi: 10.1210/er.2017-00111. PMID: 28898979; PMCID: PMC5546881.
3. MacLean PS, Higgins JA, Giles ED, Sherk VD, Jackman MR. The role for adipose tissue in weight regain after weight loss. *Obes Rev.* 2015 Feb;16 Suppl 1(Suppl 1):45-54. doi: 10.1111/obr.12255. PMID: 25614203; PMCID: PMC4371661.
4. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, Ahmad NN, Zhang S, Liao R, Bunck MC, Jouravskaya I, Murphy MA; SURMOUNT-4 Investigators. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024 Jan 2;331(1):38-48. doi: 10.1001/jama.2023.24945. PMID: 38078870; PMCID: PMC10714284.

Ensayos clínicos a tener en cuenta en 2024

Rita Nogueiras Álvarez.

Unidad de Ensayos Clínicos. Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba. Vitoria-Gasteiz, España.

La revista Nature Medicine publicó a finales de 2023, como viene haciendo desde hace un tiempo cada vez que finaliza un año, un reportaje que recopila las impresiones de diferentes expertos sobre cuáles podrían ser los ensayos clínicos más prometedores del año 2024.

Este tipo de publicaciones resultan de interés ya que, además de presentar ensayos clínicos de diferentes áreas temáticas de investigación, permiten conocer novedosas intervenciones en salud.

La referencia bibliográfica del artículo mencionado es: Arnold C, Webster P. 11 clinical trials that will shape medicine in 2024. Nat Med. 2023 Dec;29(12):2964-2968.

RESUMEN

El objetivo de los ensayos clínicos es encontrar nuevos abordajes que sean seguros y eficaces para mejorar la detección, diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades.

Los ensayos clínicos son, por todo ello, una pieza clave en el avance de la investigación biomédica.

Desde hace unos años, la revista Nature Medicine elabora un reportaje al finalizar el año con aquellos ensayos clínicos que, según la opinión de diferentes expertos, podrían encontrarse entre los más destacados del año siguiente.

En el artículo que hace referencia a las predicciones para 2024 se encuentran ensayos clínicos de diferentes áreas, destacando: Oncología, Enfermedades Infecciosas o Salud Mental.

ABSTRACT

The goal of clinical trials is the discovery of new approaches to improve the detection, diagnosis, treatment and prevention of diseases in a safe and effective manner.

Clinical trials are therefore an essential cornerstone in biomedical research.

The Nature Medicine journal has been publishing for some years now a special end-of-year report describing those clinical trials that, according to the opinion of different experts, could be among the most outstanding ones for the following year.

The 2024 predictions include clinical trials from different areas, highlighting Oncology, Infectious Diseases and Mental Health.

1. Área de Cardiovascular: ensayo clínico en hipercolesterolemia familiar heterocigota

El VT-1001 es un ensayo clínico *first-in-human* fase 1b, abierto, de dosis única ascendente, que evaluará la seguridad de VERVE-101 administrado mediante infusión intravenosa a pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, enfermedad cardiovascular aterosclerótica e hipercolesterolemia no controlada (NCT05398029) [1]. Este ensayo clínico de edición de bases de ADN *in vivo* pretende demostrar que un tratamiento de edición de bases dirigido al gen *PCSK9* (VERVE-101) podría reducir el colesterol LDL de una forma mantenida.

La hipercolesterolemia familiar heterocigota se produce por mutaciones en el gen *PCSK9*. Este gen codifica la proteína receptora de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). La función de estas proteínas receptoras es eliminar el colesterol de la sangre a nivel hepático. En las personas con esta enfermedad, al disponer de una menor cantidad de receptores, se produce un incremento del colesterol LDL en sangre, lo cual favorece su depósito a nivel arterial y el desarrollo de placas de aterosclerosis. Aunque las estatinas pueden reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes, la mayoría no consigue niveles óptimos de colesterol LDL con un tratamiento crónico.

VERVE-101 utiliza una tecnología de edición de bases diseñada para interrumpir la expresión del gen *PCSK9* en el hígado y reducir la *PCSK9* circulante y el colesterol LDL en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida debida a hipercolesterolemia familiar heterocigota. Este estudio está diseñado para determinar la seguridad y el perfil farmacodinámico de VERVE-101 en esta población de pacientes.

2. Oncología médica: ensayos clínicos en cáncer de mama, melanoma y cáncer de pulmón

• Cáncer de mama: tratamiento de las metástasis cerebrales con un conjugado anticuerpo- fármaco

El DESTINY-Breast12 [2] es un ensayo clínico fase 3b/4, abierto, multicéntrico e internacional que evalúa la eficacia y seguridad de trastuzumab deruxtecán, un conjugado de anticuerpo-fármaco dirigido a HER2, en participantes con cáncer de mama HER2-positivo avanzado/metastásico, con o sin metástasis cerebrales, previamente tratado, cuya enfermedad ha progresado con regímenes previos basados en anti-HER2 y que no han recibido más de 2 líneas de terapia en el contexto metastásico (excluyendo tucatinib).

En una serie de estudios previos: estudios prospectivos de tamaño poblacional limitado y series de casos prospectivas realizadas en países individuales (así como en una población mixta de pacientes con metástasis cerebrales activas y estables en los estudios DESTINY-Breast01 [3-7], DESTINY-Breast02

[8-9] y DESTINY-Breast03 [4, 10-11]), se apreciaron respuestas beneficiosas en relación a la actividad de este tratamiento, lo que apoya la realización de esta investigación con un diseño más robusto.

En el DESTINY-Breast12 serán inscritos aproximadamente unos 500 participantes en 2 grupos (250 participantes en cada uno) según la presencia o ausencia de metástasis cerebrales al inicio del estudio. Tras la interrupción de la intervención del estudio, los participantes realizarán una visita de fin de tratamiento y serán objeto de seguimiento para evaluaciones de seguridad hasta 40 (+7) días después de la interrupción de la intervención. Se realizará un seguimiento de la supervivencia y de la duración del tratamiento con cualquier terapia que sea posteriormente prescrita tras la interrupción de la intervención cada 3 meses (\pm 14 días) desde la fecha del seguimiento de seguridad hasta que ocurra cualquiera de los siguientes eventos: muerte, retirada del consentimiento o final del estudio, tal y como se define en el protocolo.

Este ensayo clínico pretende ayudar a conocer cómo ejerce su función un conjugado de anticuerpo-fármaco a nivel intracraneal y, por tanto, obtener más información sobre cómo plantear el tratamiento de pacientes con metástasis cerebrales.

• Inmunoterapia para el melanoma

El tratamiento actual para el melanoma resecable en estadio III es el tratamiento adyuvante anti-PD-1, que mejora la supervivencia libre de recurrencia, pero un porcentaje considerable de pacientes sufre una recaída años después de la disección terapéutica de los ganglios linfáticos, y hasta la fecha no se ha observado ningún beneficio en lo referente a la supervivencia global.

NADINA [12] es un ensayo clínico internacional (Australia, Europa y Estados Unidos) de fase 3, aleatorizado, abierto, de dos brazos, en el que se plantea incluir 420 pacientes con melanoma cutáneo en estadio III (\leq 3 metástasis en tránsito) o melanoma primario desconocido.

El ensayo NADINA pretende comparar la eficacia del ipilimumab neoadyuvante más nivolumab con la del nivolumab adyuvante en el melanoma macroscópico en estadio III. Los pacientes serán aleatorizados 1:1.

Los pacientes del brazo experimental (brazo A) recibirán 2 ciclos de 80 mg de ipilimumab neoadyuvante más 240 mg nivolumab cada 3 semanas seguidos de una disección total de los ganglios linfáticos en la semana 6 y, si procede, resección de las metástasis.

Los pacientes del brazo control (brazo B) se someterán de manera inicial a una cirugía terapéutica estándar de disección total de los ganglios linfáticos acompañada

o no por una resección de las metástasis, seguida por 12 ciclos de 480 mg de nivolumab adyuvante cada 4 semanas.

Los pacientes con respuesta patológica parcial o sin respuesta del brazo A también recibirán 480 mg de nivolumab adyuvante cada 4 semanas durante 46 semanas (11 ciclos).

En caso de mutación *BRAF* V600E/K positiva, los pacientes del brazo A con una respuesta patológica parcial o nula (>10% de tumor viable) recibirán tratamiento con dabrafenib más trametinib adyuvante durante 46 semanas.

El criterio de valoración primario será la supervivencia libre de acontecimientos, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión a melanoma irreseccable en estadio III o melanoma estadio IV, melanoma recurrente, aparición de un nuevo melanoma primario o muerte debido al melanoma o al tratamiento.

También se tendrá en cuenta el punto de vista de los pacientes al preguntarles sobre sus resultados de salud o PROs (del término en inglés *Patient-Reported Outcomes*) y se realizarán cuestionarios de calidad de vida.

- **Cáncer de pulmón: empleo de inteligencia artificial (IA) y cribado por tomografías computarizadas (TC) para un diagnóstico precoz**

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad por cáncer en Europa [13].

Un ensayo controlado aleatorizado llevado a cabo en Reino Unido (LungIMPACT) está aplicando la IA a radiografías de tórax sospechosas en el momento de su realización [14]. El estudio emplea un algoritmo de aprendizaje profundo con certificación CE de clase IIa denominado qXR que ya se utiliza de forma rutinaria en la asistencia clínica en algunos NHS Trusts. El objetivo de este estudio prospectivo y multicéntrico es evaluar si el empleo de la IA para la lectura inmediata de radiografías sospechosas y la priorización de la lista de trabajo para la revisión inmediata permite acortar el tiempo hasta la realización de una tomografía computarizada (TC) y, por tanto, en el tiempo hasta el diagnóstico de cáncer de pulmón. En evaluaciones previas, se documentó que el informe inmediato de las radiografías de tórax por los radiólogos podía conllevar una diferencia sustancial, reduciendo casi a la mitad (de 63 a 32 días) el tiempo hasta el diagnóstico [15].

Por su parte, los resultados de dos ensayos controlados, aleatorizados y a gran escala (NELSON, ensayo holandés-belga de cribado [16-18]; NLST, en Estados Unidos [19-22]) han demostrado que el cribado del cáncer de pulmón mediante TC de baja dosis puede

hacer que la detección se realice en una fase más temprana y reducir la mortalidad por cáncer de pulmón en individuos de alto riesgo [23].

El ensayo 4-IN THE LUNG RUN [24] comparará si el cribado cada 2 años es tan eficaz para prevenir muertes por cáncer como las pruebas anuales en quienes no presentan anomalías en su primera TC. El ensayo someterá a cribado a 26.000 personas en varios países europeos. Si se consigue optimizar la implantación del cribado del cáncer de pulmón, se espera que muchas personas se beneficien rápidamente de esta tecnología de cribado de alta calidad y que otras se enfrenten a menos riesgos de los previstos, disminuyéndose también los costes sanitarios.

3. Enfermedades Infecciosas

- **Vacuna de células T contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**

Otra de las propuestas destacadas es VIR-1388-V101, un ensayo clínico de fase 1, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico en adultos de 18 a 55 años con buena salud general [25] que se está llevando a cabo en diferentes localizaciones de Estados Unidos y Sudáfrica. Su objetivo es evaluar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de VIR-1388, una vacuna para la prevención de la infección por VIH. La intervención es una vacuna vectorial contra el citomegalovirus (CMV), VIR-1388, que induce una respuesta inmunitaria intensa, específica y sostenida de las células T, potencialmente capaz de prevenir la adquisición del VIH. El diseño general del estudio incluye dos partes: la parte A y la parte B.

Mientras que la parte A será una fase inicial en la que se incluirá a un número limitado de personas que no presenten posibilidad de reproducción durante su participación y que sean seropositivas para CMV; en la Parte B se ampliará la inscripción a una población mayor de participantes seropositivos al CMV, incluidas personas en edad fértil, que deberán utilizar dos métodos anticonceptivos y se mantendrá un programa de vigilancia de la seguridad.

Existe un estudio opcional de seguimiento a largo plazo que prolongaría la participación en el estudio hasta 3 años después de la primera dosis.

- **Eficacia a largo plazo de la vacuna R21 contra la malaria**

Tal y como señala Adrian Hill [26], uno de los principales problemas de las vacunas contra la malaria y, una de las razones por las que se ha tardado más de 100 años en desarrollar una vacuna, es que se necesita una respuesta excepcionalmente elevada de anticuerpos para que la vacuna funcione.

Hasta la fecha se han probado 40 vacunas con el mismo antígeno derivado de la proteína del circumsporozoíto, pero sólo dos de ellas han demostrado una eficacia útil: RTS,S y R21 [27].

La eficacia de la vacuna RTS,S/ASO1 desciende del 55% a cerca del 30% a los 4 años de la vacunación [28-29], por lo que el seguimiento a largo plazo es crucial.

Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado de fase 3 con la vacuna R21/Matrix-M frente a la malaria en niños africanos [30].

Este ensayo clínico incluirá a 2.400 participantes en el régimen de vacunación estándar en Dande (Burkina Faso), Kilifi (Kenia) y Bagamoyo (Tanzania) y a otros 2.400 participantes en el régimen de vacunación estacional en Nanoro (Burkina Faso) y Bougouni (Malí). En cada grupo se administrará una dosis de refuerzo (cuarta) de la misma vacuna 12 meses después de la tercera dosis.

Los objetivos principales son evaluar la seguridad y la eficacia protectora de R21/Matrix-M frente al paludismo clínico causado por *Plasmodium falciparum*, en niños de 5 a 36 meses de edad que viven en una zona donde el paludismo es endémico, 12 meses después de finalizar el ciclo primario (tanto en el grupo donde se plantea el empleo del régimen de vacunación estándar como en el grupo donde se plantea el régimen de vacunación estacional).

4. Salud mental: ejemplos de ensayos clínicos en mujeres durante el postparto y en niños

- **Terapia para la depresión perinatal a través de una app**

El ensayo clínico THP-TA pretende evaluar el efecto de realizar un programa de intervención psicosocial llamado THP (del inglés *Thinking Healthy Program*) a través de una aplicación tecnológica o *app*. El THP es una intervención psicosocial recomendada por la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento de la depresión perinatal.

En el ensayo clínico THP-TA [31], que se realizará en zonas rurales de Pakistán, se comparará si la administración del THP por medio del uso de la *app* no es peor que la intervención realizada presencialmente por agentes de salud comunitarios [32-37] en el aumento de las tasas de remisión de la depresión perinatal a los 3 meses postparto. También se evaluará su efecto a los 6 meses postparto, su repercusión sobre la calidad de vida y el apoyo social y, además, se pretende evaluar el coste-efectividad del THP-TA.

El diseño de este ensayo facilitaría la prestación de una atención sanitaria mental adecuada y eficaz en aquellas regiones con escasez de profesionales formados, ya

que plantea que la *app* pueda ser manejada por una mujer de la misma comunidad sin experiencia previa en atención sanitaria. Los resultados de este ensayo clínico podrían estimular la innovación e investigación en el área de las enfermedades mentales graves, ofreciendo nuevas opciones para su tratamiento.

- **Modelo de intervención en salud mental infantil**

Los niños que han sufrido malos tratos y abandono corren un mayor riesgo de padecer problemas de salud mental y física en su etapa adulta. Independientemente de la gravedad de dichas experiencias, estos efectos negativos pueden invertirse en gran medida si estos niños son acogidos en hogares seguros a una edad lo suficientemente temprana. La incorporación en hogares de acogida puede ayudarles a recuperarse, pero se desconoce si para su desarrollo a largo plazo es preferible integrarlos en otras familias (de acogida o adoptivas) o devolverlos a sus familias biológicas.

El Método de Intervención de Nueva Orleans (NIM, del inglés *New Orleans Intervention Model*) para la Salud Mental Infantil interviene en aquellas familias que tienen un hijo que entra en acogida por sospecha de negligencia o malos tratos, realizando una evaluación estructurada de las relaciones familiares seguida de un tratamiento intensivo que pretende mejorar el funcionamiento familiar y la salud mental del niño. Si se consigue un cambio adecuado, se recomienda que el niño vuelva a su hogar; en caso contrario, se recomienda su adopción.

El Best Services Trial (BeST?-) [38] es un ensayo clínico aleatorizado y controlado que investiga la eficacia y la rentabilidad del NIM para la Salud Mental Infantil en comparación con los servicios sociales habituales en niños acogidos de 0 a 5 años que han sufrido malos tratos y que reciben atención en el Reino Unido.

5. Neurología: células madre para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

El ensayo clínico STEM-PD [39] de fase 1 investiga la seguridad y tolerabilidad de realizar un trasplante de células dopaminérgicas en el interior de la estructura cerebral del putamen a pacientes de entre 50 y 75 años con enfermedad de Parkinson moderada.

Entre las novedades que plantea este ensayo clínico, destaca el hecho de ser uno de los escasos estudios que emplean terapia con células madre humanas embrionarias en la enfermedad de Parkinson. Además, tal y como señala Malin Parmar en el artículo de *Nature Medicine* [26], mientras que en la mayoría de ensayos clínicos en enfermedad de Parkinson se estudia a pacientes de edad avanzada, los criterios de selección del STEM-PD permiten incluir a pacientes más jóvenes, que se encuentran en una fase más temprana de la enfermedad, lo que podría aumentar los potenciales beneficios de este tratamiento.

6. Empleo de aprendizaje automático (o *machine learning*) en el triaje de los pacientes de un servicio de Urgencias

MARS-ED es un ensayo clínico piloto prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, abierto y de no inferioridad para evaluar la asistencia que realiza aplicar un *score* de riesgo por los clínicos en el servicio de Urgencias [40].

En un reciente estudio retrospectivo realizado en el Maastricht University Medical Center, se introdujo un nuevo *score* de riesgo clínico, el RISKINDEX, que predecía la mortalidad a 31 días de los pacientes con sepsis que acudían al servicio de Urgencias. La herramienta fue desarrollada y evaluada en cuatro hospitales neerlandeses, incluyendo datos de más de 260.000 pacientes y más de 7 millones de resultados analíticos, observándose que el RISKINDEX superaba las predicciones realizadas por especialistas en Medicina Interna.

El objetivo del ensayo clínico MARS-ED es determinar la precisión diagnóstica, los cambios normativos y el impacto clínico del RISKINDEX como base para la realización posterior de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y a gran escala, ya que se desconoce en qué medida estos modelos de IA pueden tener un valor beneficioso cuando se aplican realmente en la práctica clínica.

REFERENCIAS

1. A Study of VERVE-101 in Patients With Familial Hypercholesterolemia and Cardiovascular Disease. ClinicalTrials.gov ID: NCT05398029. Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05398029> (acceso 15 de enero de 2024)
2. A Study of T-DXd in Participants With or Without Brain Metastasis Who Have Previously Treated Advanced or Metastatic HER2 Positive Breast Cancer (DESTINY-B12). ClinicalTrials.gov ID: NCT04739761. Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04739761> (acceso 15 de enero de 2024)
3. A Study of DS-8201a in Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab Emtansine (T-DM1). ClinicalTrials.gov ID: NCT03248492. Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03248492> (acceso 15 de enero de 2024)
4. Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, Henning JW, Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. *ESMO Open*. 2022;7(4):100553. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100553
5. Modi S. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: Plain language summary of the DESTINY-Breast01 study. *Future Oncol*. 2021;17(26):3415-3423. doi:10.2217/fon-2021-0427
6. Yin O, Iwata H, Lin CC, *et al*. Exposure-Response Relationships in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and Other Solid Tumors Treated With Trastuzumab Deruxtecan. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(4):986-996. doi:10.1002/cpt.2291
7. Modi S, Saura C, Yamashita T, *et al*. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610-621. doi:10.1056/NEJMoa1914510
8. DS-8201a in Pre-treated HER2 Breast Cancer That Cannot be Surgically Removed or Has Spread [DESTINY-Breast02]. ClinicalTrials.gov ID: NCT03523585. Información disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03523585> (acceso 15 de enero de 2024)
9. André F, Hee Park Y, Kim SB, *et al*. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2023 Dec 9;402(10418):2196]. *Lancet*. 2023;401(10390):1773-1785. doi:10.1016/S0140-6736(23)00725-0
10. DS-8201a Versus T-DM1 for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [DESTINY-Breast03] ClinicalTrials.gov ID: NCT03529110. Información disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03529110> (acceso 15 de enero de 2024)
11. Cortés J, Kim SB, Chung WP, *et al*. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1143-1154. doi:10.1056/NEJMoa2115022
12. Neoadjuvant Ipilimumab Plus Nivolumab Versus Standard Adjuvant Nivolumab in Macroscopic Stage III Melanoma (NADINA). ClinicalTrials.gov ID: NCT05497830. Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05497830> (acceso 15 de enero de 2024)

13. OECD/European Union (2022), Health at a Glance: Europe 2022: State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/507433b0-en> (acceso 15 de enero de 2024)
14. Does triage of chest X-rays with artificial intelligence shorten the time to lung cancer diagnosis: a randomised controlled trial. Información disponible en la web del registro ISRCTN (International Standard Randomised Controlled Trial Number): <https://www.isrctn.com/ISRCTN78987039> (acceso 15 de enero de 2024)
15. Woznitza N, Ghimire B, Devaraj A, *et al.* Impact of radiographer immediate reporting of X-rays of the chest from general practice on the lung cancer pathway (radioX): a randomised controlled trial. *Thorax* 2023;78:890-894.
16. Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ, Mali WP, Vliegthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging*. 2011 Oct 3;11 Spec No A(1A):S79-84. doi: 10.1102/1470-7330.2011.9020. PMID: 22185865; PMCID: PMC3266562.
17. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, *et al.* Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020;382(6):503-513. doi:10.1056/NEJMoa1911793
18. Duffy SW, Field JK. Mortality Reduction with Low-Dose CT Screening for Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):572-573. doi:10.1056/NEJMe1916361
19. American National Cancer Institute-sponsored National Lung Screening Trial (NLST). Información disponible en: <https://www.cancer.gov/types/lung/research/nlst> (acceso 15 de enero de 2024)
20. National Lung Screening Trial (NLST) Screening (NLST). ClinicalTrials.gov ID: NCT00047385. Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00047385> (acceso 15 de enero de 2024)
21. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, *et al.* Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409. doi:10.1056/NEJMoa1102873
22. National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, Galen B, Gareen IF, Gatsonis C, Goldin J, Gohagan JK, Hillman B, Jaffe C, Kramer BS, Lynch D, Marcus PM, Schnall M, Sullivan DC, Sullivan D, Zylak CJ. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology*. 2011 Jan;258(1):243-53. doi: 10.1148/radiol.10091808. Epub 2010 Nov 2. PMID: 21045183; PMCID: PMC3009383.
23. Wait S, Alvarez-Rosete A, Osama T, Bancroft D, Cornelissen R, Marušić A, Garrido P, Adamek M, van Meerbeeck J, Snoeckx A, Leleu O, Hult EH, Couraud S, Baldwin DR. Implementing Lung Cancer Screening in Europe: Taking a Systems Approach. *JTO Clin Res Rep*. 2022 Apr 22;3(5):100329. doi: 10.1016/j.jtocrr.2022.100329. PMID: 35601926; PMCID: PMC9121320.
24. 4-IN THE LUNG RUN: towards INdividually tailored INvitations, screening INtervals, and INtegrated co-morbidity reducing strategies in lung cancer screening. Información disponible en: <https://cordis.europa.eu/project/id/848294> (acceso 15 de enero de 2024)
25. To Investigate Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of VIR-1388 Compared With Placebo in Participants Without HIV. ClinicalTrials.gov ID: NCT05854381. Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05854381> (acceso 15 de enero de 2024)
26. Arnold C, Webster P. 11 clinical trials that will shape medicine in 2024. *Nat Med*. 2023 Dec;29(12):2964-2968. doi: 10.1038/s41591-023-02699-5. Erratum in: *Nat Med*. 2024 Jan 4;: PMID: 38062263.
27. Vacunas antipalúdicas (RTS,S y R21). Información disponible en la web de la Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/q-a-on-rt-s-s-malaria-vaccine>
28. Laurens MB. RTS,S/AS01 vaccine (Mosquirix™): an overview. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Mar 3;16(3):480-489. doi: 10.1080/21645515.2019.1669415. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31545128; PMCID: PMC7227679.
29. RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2015 Jul 4;386(9988):30]. *Lancet*. 2015;386(9988):31-45. doi:10.1016/S0140-6736(15)60721-8
30. R21/Matrix-M in African Children Against Clinical Malaria. ClinicalTrials.gov ID: NCT04704830. Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704830> (acceso 15 de enero de 2024)
31. Thinking Healthy Program-Technology Assisted (THP-TA) (THP-TA). ClinicalTrials.gov ID: NCT05353491. Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05353491> (acceso 15 de enero de 2024)
32. Rahman A, Malik A, Sikander S, Roberts C, Creed F. Cognitive behaviour therapy-based intervention by community health workers for mothers with depression and their infants in rural Pakistan: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Sep 13;372(9642):902-9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61400-2.
33. Sikander S, Ahmad I, Atif N, Zaidi A, Vanobberghen F, Weiss HA, Nisar A, Tabana H, Ain QU, Bibi A, Bilal S, Bibi T, Liaqat R, Sharif M, Zulfiqar S, Fuhr DC, Price LN, Patel V, Rahman A. Delivering the Thinking Healthy Programme for perinatal depression through volunteer peers: a cluster randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet Psychiatry*. 2019 Feb;6(2):128-139. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30467-X.
34. Fuhr DC, Weobong B, Lazarus A, Vanobberghen F, Weiss HA, Singla DR, Tabana H, Afonso E, De Sa A, D'Souza E, Joshi A, Korgaonkar P, Krishna R, Price LN, Rahman A, Patel V. Delivering the Thinking Healthy Programme for perinatal depression through peers: an individually randomised controlled trial in India. *Lancet Psychiatry*. 2019 Feb;6(2):115-127. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30466-8.
35. Rahman A, Akhtar P, Hamdani SU, Atif N, Nazir H, Uddin I, Nisar A, Huma Z, Maselko J, Sikander S, Zafar S. Using technology to scale-up training and supervision of community health workers in the psychosocial management of perinatal depression: a non-inferiority, randomized controlled trial. *Glob Ment Health (Camb)*. 2019 May 16;6:e8. doi: 10.1017/gmh.2019.7. eCollection 2019.
36. Maselko J, Sikander S, Turner EL, Bates LM, Ahmad I, Atif N, Baranov V, Bhalotra S, Bibi A, Bibi T, Bilal S, Biroli P, Chung E, Gallis JA, Hagaman A, Jamil A, LeMasters K, O'Donnell K, Scherer E, Sharif M, Waqas A, Zaidi A, Zulfiqar S, Rahman A. Effectiveness of a peer-delivered, psychosocial intervention on maternal depression and child development at 3 years postnatal: a cluster randomised trial in Pakistan. *Lancet Psychiatry*. 2020 Sep;7(9):775-787. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30258-3. Erratum In: *Lancet Psychiatry*. 2021 Jan;8(1):e1.
37. Vanobberghen F, Weiss HA, Fuhr DC, Sikander S, Afonso E, Ahmad I, Atif N, Bibi A, Bibi T, Bilal S, De Sa A, D'Souza E, Joshi A, Korgaonkar P, Krishna R, Lazarus A, Liaqat R, Sharif M, Weobong B, Zaidi A, Zulfiqar S, Patel V, Rahman A. Effectiveness of the Thinking Healthy Programme for perinatal depression delivered through peers: Pooled analysis of two randomized controlled trials in India and Pakistan. *J Affect Disord*. 2020 Mar 15;265:660-668. doi: 10.1016/j.jad.2019.11.110. Epub 2019 Nov 23.
38. Effectiveness and Cost-effectiveness of the New Orleans Intervention Model for Infant Mental Health (BeST?-). ClinicalTrials.gov ID: NCT02653716. Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02653716> (acceso 15 de enero de 2024)
39. A Trial to Determine the Safety and Tolerability of Transplanted Stem Cell Derived Dopamine Neurons to the Brains of Individuals With Parkinson's Disease (STEM-PD). ClinicalTrials.gov ID: NCT05635409. Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05635409> (acceso 15 de enero de 2024)
40. Machine Learning for Risk Stratification in the Emergency Department (MARS-ED) (MARS-ED). ClinicalTrials.gov ID: NCT05497830. Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05497830> (acceso 15 de enero de 2024)

Formación médica continuada en competencias transversales: dos décadas de experiencia en cursos de formación para profesionales sanitarios*

Fèlix Bosch¹ y Antoni Esteve².

¹ Facultad de Medicina, Universidad de Vic – Universidad Central de Cataluña, Vic (Barcelona). Exdirector de la Fundación Dr. Antonio Esteve (Barcelona).

² Presidente de AdSalutem, Instituto del Sueño (Barcelona). Expresidente de la Fundación Dr. Antonio Esteve (Barcelona).

RESUMEN

La educación médica continuada es esencial en todas las ciencias de la salud. Como institución científica sin ánimo de lucro que trabaja en el campo de la farmacología, la Fundación Dr. Antoni Esteve ha organizado diversos cursos para formar postgraduados y profesionales sanitarios en competencias transversales clave que no están suficientemente cubiertas en los grados biomédicos. Se analiza y comparte la amplia experiencia en el desarrollo e impartición de cursos de formación centrados en habilidades transversales organizados durante las últimas dos décadas. Desde 2004, la Fundación diseña cursos para que profesionales de la salud desarrollen competencias en las cinco áreas esenciales siguientes: elaboración de proyectos de investigación, escritura de artículos científicos; realización de presentaciones orales, interacción con los periodistas, y preparación de vídeos científicos. Todos los cursos son eminentemente prácticos. Al final de cada edición, los participantes completan un cuestionario de satisfacción anónimo (escala Likert 0-5). Desde 2004 hasta 2022, se organizaron 214 ediciones de dichos cursos: 189 (88%) ediciones presenciales y 25 (12%) en línea. Los cursos formaron a 6.260 profesionales (70% mujeres) en 47 ciudades diferentes. Un total de 4.325 (70%) asistentes a los cursos completaron el cuestionario de satisfacción que dio como resultado una media de satisfacción general de 4,7 sobre 5. Uno de los cursos de referencia durante estos años ha sido “Cómo redactar un artículo científico”, con 71 ediciones (55 presenciales y 16 en línea). Como conclusión, los profesionales de la salud que asistieron a estos cursos quedaron muy satisfechos. Se podría destacar que instituciones sin ánimo de lucro como la Fundación Dr. Antonio Esteve, pueden contribuir a la formación médica continuada en ciencias de la salud, sobre todo en competencias transversales que quedan fuera de los planes de estudio estándar universitarios.

Dirección para correspondencia:
felix.bosch@umedicina.cat

**Artículo redactado a partir de la ponencia presentada en la Annual Conference for the European Association of Faculties of Pharmacy (EAFP, 2023): Sustainability in Pharmacy, Pharmacy Practice and Pharmacy Education; que tuvo lugar en Valencia del 17 al 19 de Mayo de 2023.*

https://adeit-estaticos.econgres.es/21_EAFP/Scientific-programme.pdf

PALABRAS CLAVE

Competencias transversales; farmacología; formación médica continuada.

SUMMARY

Continuing medical education is essential in all the health sciences. As a non-profit scientific institution working in the field of pharmacology, the Dr Antonio Esteve Foundation has organized various courses to train postgraduates and health professionals in key soft competences that are insufficiently covered in biomedical degree programmes. Here we analyse and share such as vast experience in developing and delivering training courses targeting in soft skills over the last two decades. Since 2004, the Foundation has designed workshops for health professionals to develop competency in five essential tasks: preparing study protocols, writing scientific papers, delivering oral presentations, interacting with journalists, and preparing scientific videos. All workshops are eminently practical. Participants complete anonymous satisfaction questionnaires (Likert scale 0–5) at the end of each iteration. From 2004 through 2022, the Foundation held 214 iterations of the courses to teach these five tasks: 189 (88%) were face-to-face and 25 (12%) in online format. Courses trained 6,260 (70% women) health professionals in 47 cities. 4,325 (70%) of them completed the satisfaction questionnaire, and the mean overall course satisfaction score was 4.7 of 5. One of the reference courses during these years has been “How to write a scientific paper”, with 71 iterations (55 in-person and 16 online). As a conclusion, health professionals attending these courses were highly satisfied. Non-profit institutions like the Dr. Antonio Esteve can contribute to continuing medical education in the health sciences by focusing on essential soft competences that fall outside standard university curricula.

KEYWORDS

Continuing medical training; pharmacology; soft competencies

“En las disciplinas científicas es muy necesaria la formación en lo que se denominan competencias transversales”.

“Las competencias transversales no están suficientemente cubiertas en la mayoría de los grados universitarios en torno a la biomedicina”.

INTRODUCCIÓN

La formación continuada es fundamental en muchas disciplinas científicas donde no son excepción la farmacología ni las ciencias biomédicas en general. Varios autores se han planteado cuáles eran las principales necesidades formativas por parte de profesionales sanitarios (Giménez *et al.*, 2009). Algunas de las competencias que se reclaman son específicamente sanitarias, pero también es muy necesaria la formación en lo que se denominan competencias transversales. Ante ello, desde una institución sin ánimo de lucro y de referencia en farmacología, como es la Fundación Dr. Antonio Esteve (www.esteve.org), se decidió diseñar y organizar cursos para formar tanto a graduados, postgraduados, como profesionales de la salud (Bosch y Serés, 2010). Esta formación se ha priorizado en aquellas competencias transversales que podrían considerarse clave y que, desafortunadamente, no están suficientemente cubiertas en la mayoría de los grados universitarios en torno a la biomedicina (Succi y Canovi, 2022). A continuación, se revisa la experiencia

de la Fundación Dr. Antonio Esteve en el desarrollo e impartición de estos cursos de formación en competencias transversales durante las dos últimas décadas.

CARACTERÍSTICAS DE LOS CURSOS DE FORMACIÓN

Desde 2004, entre otras actividades que no se incluyen en este artículo, la Fundación Dr. Antonio Esteve ha diseñado e impartido diversos cursos de formación en cinco competencias transversales básicas (tabla 1): 1. Cómo preparar proyectos de investigación; 2. Cómo escribir artículos científicos; 3. Cómo realizar presentaciones orales; 4. Cómo interactuar con los medios de comunicación; y 5. Cómo preparar videos científicos. Estos cursos se han impartido por todo el territorio español, alguno de ellos incluso en el extranjero, con la participación de entre dos y cuatro diferentes formadores por curso y en diversos formatos: en inglés y español, presenciales (de 16 horas de docencia, intensivas en 2 días de duración, mañana y tarde) y en línea (síncronos o asíncronos).

Tabla 1. Características de los cursos sobre competencias transversales organizados desde la Fundación Dr. Antonio Esteve durante las dos últimas décadas.

Título abreviado de los cursos de formación ^a	Ediciones	Idioma de impartición ^b	Asistentes al curso
	n - % (n presenciales/n en línea)	n	n
Cómo preparar proyectos de investigación	17 - 7,9 (17/0)	17 ESP	421
Cómo escribir artículos científicos	85 - 39,7 (67/18)	70 ESP o 15 ING	3.533
Cómo realizar presentaciones orales	15 - 35,0 (70/5)	40 ESP o 29 ING	1.542
Cómo interactuar con los medios de comunicación	21 - 9,8 (21/0)	21 ESP	459
Cómo preparar vídeos científicos	16 - 7,5 (14/2)	16 ESP	305
Totales	214 (189/25)	170 ESP/44 ING	6.260

^a En la tabla aparecen los títulos abreviados de los diferentes cursos de formación. Se pueden consultar información más completa de los cursos en el enlace: <https://www.esteve.org/actividades/cursos/>

^b Se especifica cuando los cursos se han impartido en castellano (ESP) o en inglés (ING).

Todos los cursos son eminentemente prácticos y se han diseñado para grupos de un máximo de 30 personas por edición (los presenciales). Es clave co-organizarlos desde la Fundación Dr. Antonio Esteve en colaboración con otras instituciones. Para valorar la opinión de los asistentes respecto estas actividades formativas, al final de cada edición, los participantes completan anónimamente un cuestionario de satisfacción según una escala Likert (de entre 0-5).

VEINTE AÑOS DE EXPERIENCIA

Tal como recoge la tabla 1, entre 2004 y 2022 se organizaron 214 ediciones de cursos de formación: 189 (88,3%) presenciales y 25 (11,7%) en línea. La mayoría se impartieron en castellano (n=170, 79,4%). En estos cursos se formó a un total de 6.260 profesionales de la salud (70% mujeres), pertenecientes a muy diversas disciplinas (principalmente medicina, farmacia, biología y enfermería).

El número de cursos y de ediciones fue creciendo con el paso del tiempo a medida que se iban diseñando nuevas modalidades formativas, en función de las necesidades que las instituciones colaboradoras proponían al

equipo científico de la Fundación. Inicialmente, entre 2004 y 2006 se organizaron 3 ediciones de cursos al año, alcanzándose el máximo número de ediciones en 2019, con un total de 25. Como consecuencia de ello y tal como refleja la figura 1, el número de asistentes a estos cursos también creció entre 2004 hasta 2015, cuando se introdujo el primer curso en línea (sobre redacción científica, en castellano) que contribuyó al incremento en el número de asistentes mucho más manifiesto (entre 2016 y 2019). En el 2020 y como consecuencia de la pandemia por COVID-19 se produjo un retroceso en el número de ediciones y de asistentes. Esta circunstancia obligó a diseñar más cursos en formato en línea (en 2016

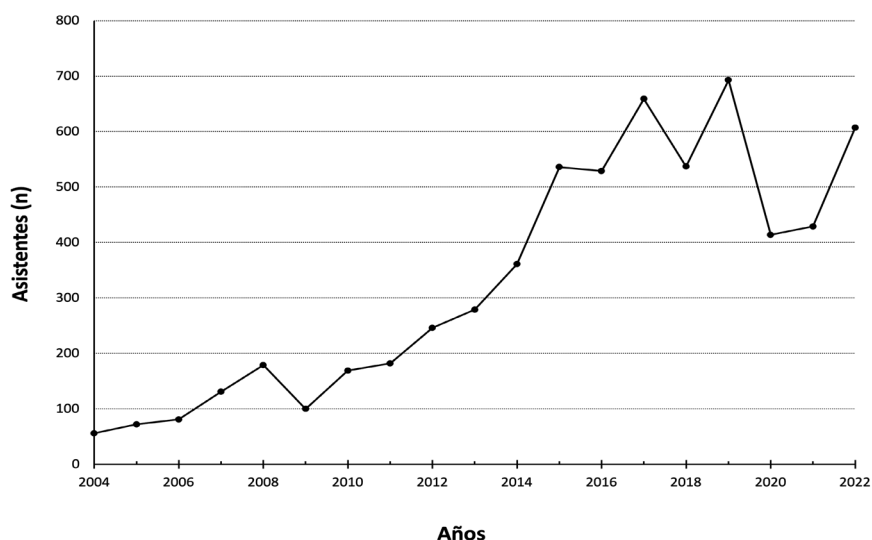


Figura 1. Número de asistentes a los cursos de formación por año, desde 2004 hasta 2022. Incluye tanto las ediciones presenciales como las en línea de los diferentes cursos.

Tabla 2. Tipo de instituciones que junto a la Fundación Dr. Antonio Esteve han participado en la co-organización de los cursos de formación^a.

- Escuelas profesionales
- Fundaciones científicas
- Hospitales y otros centros de atención médica
- Instituciones gubernamentales
- Instituciones vinculadas con los medios de comunicación
- Institutos y centros de investigación
- Sociedades y asociaciones científicas
- Universidades, facultades o departamentos

^aSe acordaban las condiciones de cada edición de los cursos con cada una de estas instituciones, lo que ha permitido ofrecer este tipo de formación en 47 ciudades diferentes (40 en territorio español y 7 en el extranjero).

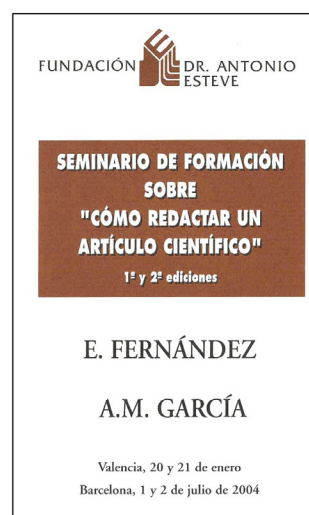


Figura 2. Portada del tríptico divulgativo de la primera edición del curso "Cómo redactar un artículo científico" que tuvo lugar en Valencia el mes de enero de 2004. Esta edición iniciaba los cursos de formación en competencias transversales que se han organizado desde entonces, que ha sido y es un curso de referencia para la Fundación Dr. Antonio Esteve.

"La colaboración entre instituciones ha permitido ofrecer estos cursos de formación en 47 ciudades diferentes".

se ofrecía un curso en línea y en 2019 ya se disponía de cuatro) que, a partir de 2021, permitió recuperar progresivamente tanto el número de ediciones como de asistentes anuales. Salvo alguna excepción, las ediciones de los cursos de formación se han llevado a cabo con la colaboración de diferentes instituciones (tabla 2). En cada edición, la Fundación acordaba las condiciones, lugar, fechas y financiación con cada una de estas instituciones. Ello ha permitido ofrecer cursos de formación en 47 ciudades diferentes durante estas dos décadas, 40 en todo el territorio español y 7 en el extranjero.

Respecto al grado de satisfacción general con los cursos de formación expresada por los asistentes al finalizar cada edición y a partir de 4.325 cuestionarios recogidos (69,1% de respuestas sobre el total de asistentes), se alcanzó una puntuación media de 4,7 sobre 5. Estas puntuaciones variaron muy poco entre las diferentes modalidades de cursos (véase tabla 3).

Tabla 3. Grado de satisfacción con los cursos de formación expresado por los asistentes a través del cuestionario de evaluación cumplimentando al final de cada edición.

Cursos de formación ^a	Grado de satisfacción general con el curso Puntuación media (IC 95%) ^b
Cómo preparar proyectos de investigación	4,43 (4,29 - 4,57)
Cómo escribir artículos científicos	4,56 (4,43 - 4,69)
Cómo realizar presentaciones orales	4,81 (4,78 - 4,84)
Cómo interactuar con los medios de comunicación	4,74 (4,63 - 4,85)
Cómo preparar vídeos científicos	4,64 (4,55 - 4,73)
Totales	4,66 (4,60 - 4,72)

^a En la tabla aparecen los títulos abreviados de los diferentes cursos de formación. Se pueden consultar información más completa de los cursos en el enlace: <https://www.esteve.org/actividades/cursos/>

^b Al final de cada edición de los cursos, los participantes completan anónimamente un cuestionario de satisfacción según una escala Likert (de entre 0-5). Los datos se presentan como media (IC 95%)

"Entre 2004 y 2022 la Fundación Dr. Antonio Esteve ha organizado 214 ediciones de cursos de formación en competencias transversales y ha formado a más de seis mil profesionales de diversas disciplinas biomédicas".

EL CASO ESPECÍFICO DEL CURSO DE REDACCIÓN CIENTÍFICA

En enero de 2004 se inició en la ciudad de Valencia la primera edición del curso de formación en habilidades transversales bajo el título “Cómo redactar un artículo científico” (véase el tríptico de divulgación en la figura 2). Impartido por la Dra. Ana M. García (Departamento de Salud Pública y Medicina Preventiva, Universidad de Valencia) y el Dr. Esteve Fernández (ICO-IDIBELL, Universidad de Barcelona) se ha convertido en el curso de referencia para la Fundación Dr. Antonio Esteve, con 55 ediciones presenciales y 16 ediciones en línea hasta la actualidad. Supone el curso con un mayor número de ediciones y participantes y que ha generado mayor número de comunicaciones orales y publicaciones que describen los contenidos y la experiencia de estos años. Más adelante, se añadió una nueva docente al curso de formación, la Dra. Carmen Vives-Cases (Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Alicante).

En Fernández *et al.* (2018) se describen los primeros diez años de experiencia con el curso, donde además de la satisfacción de los participantes se incluye también su opinión sobre las competencias adquiridas. Los resultados fueron muy positivos. Cuatro años más tarde, se puso en marcha un proyecto (Serés *et al.*, 2022) para evaluar de forma objetiva el incremento de competencias tras la realización del curso, donde se compara el formato presencial con el formato en línea. Este estudio se encuentra actualmente finalizando la fase de reclutamiento.

REFLEXIONES GENERALES

La formación en competencias transversales debería ser considerada también parte fundamental en el contenido de los diferentes grados universitarios. En este artículo se han presentado y revisado cinco modalidades de cursos de formación sobre competencias transversales organizados desde la Fundación Dr. Antonio Esteve en colaboración con otras instituciones. La Fundación, que este año cumple su cuadragésimo aniversario, ha centrado siempre sus actividades en torno a la farmacología y, durante las dos últimas décadas, ha organizado estos cursos que han permitido formar a más de seis mil profesionales de diversas disciplinas biomédicas. A parte de estos cursos, la Fundación ha organizado otros de más específicos que no corresponderían a formación en competencias transversales, como son los cursos para miembros de comités de ética o cursos sobre estrategias docentes.

El éxito conseguido con los cursos y el progresivo incremento en el número de asistentes constituye una clara evidencia de la necesidad de este tipo de formación. Además, los profesionales de la salud que asistieron a los cursos los valoraron muy positivamente, fuesen en formato intensivo presencial o en formato en línea. Uno de los aspectos clave a destacar, es la necesidad de colaboración entre instituciones a la hora de organizar

estas actividades formativas. La Fundación Dr. Antonio Esteve diseña y prepara los cursos, pero son el resto de instituciones que contribuyen a la financiación, coorganización y aseguran la inscripción de los asistentes. Ello implica que el equipo de la Fundación se desplace a las diferentes ciudades donde se encuentran las otras instituciones. Esta labor, la podrían desarrollar también otras instituciones sin ánimo de lucro similares a la Fundación.

Por otro lado, la pandemia por la COVID-19 también supuso oportunidades de mejora en la formación biomédica. Se ha demostrado que los formatos en línea pueden ser también una alternativa compaginable con los cursos presenciales. Lo que en el momento de la pandemia supuso una adaptación forzada, desde entonces se ha convertido en una oportunidad formativa más. Además, otra ventaja de los formatos en línea asíncronos, es que admiten la inclusión de muchos más asistentes a los cursos. Por lo tanto, los convierte en más eficientes.

Como conclusión, es evidente que este tipo de formación en competencias transversales se irá incorporando progresivamente a la formación de los grados universitarios, sin embargo, mientras ello no ocurra de forma completa y oficial, las alternativas que se presentan en este artículo son una posible solución para contribuir a la formación de los profesionales que trabajan en áreas de la salud.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al resto de miembros de la Fundación Dr. Antonio Esteve el haber organizado y llevado a cabo todas las ediciones de los cursos que se incluyen en este artículo. También se quiere reconocer el papel clave de todos los docentes, de los centros coorganizadores, de los profesionales de dichos centros que hicieron posible las diversas ediciones y, por último, pero no menos importantes, todas las personas que asistieron a los cursos y cumplimentaron las correspondientes encuestas de satisfacción.

REFERENCIAS

1. Bosch F, Serés E. Demanda de formación en profesionales sanitarios. *Educ Med.* 2010; 13(3):145-7.
2. Fernández E, García AM, Serés E, Bosch F. Students' satisfaction and perceived impact on knowledge, attitudes and skills after a 2-day course in scientific writing: a prospective longitudinal study in Spain. *BMJ Open* 2018;8:e018657.
3. Giménez Gómez N, Pedrazas López D, Medina Rondón E, Dalmau Juanola D. Formación en investigación: autopercepción de los profesionales sobre sus necesidades. *Med Clin (Barc)*, 2009; 132:112-7.
4. Serés E, Fernández E, García AM, Vives-Cases C, Bosch F. Evaluación de competencias en redacción científica tras dos modalidades diferentes de cursos de formación: protocolo del Estudio SCRIU-B. *Gaceta Sanitaria.* 2022; 36:188-92.
5. Succi C, Canovi M. Soft skills to enhance graduate employability: comparing students and employers' perceptions. *Stud High Educ.*, 2020; 45:9:1834-47.

La felicidad no está en el pasado ni en el futuro. Es hoy

Esta poesía se publicó en el volumen 1, pp 80-81, del "Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM", en abril de 2015. La edición de este libro se apoyó y gestionó por la Fundación Teófilo Hernando y forma parte del objetivo de la Fundación para contribuir a la recuperación del humanismo en la educación médica. La poesía se titula "La felicidad no está en el pasado ni en el futuro. Es hoy"; la escribió Santa Teresa de Calcuta y la comentó Adriana Vañó Garrido-Arroquia, cuando era estudiante de tercer curso de medicina de la UAM.

La felicidad no está en el pasado ni en el futuro. Es hoy (Santa Teresa de Calcuta)

La felicidad no está ni en el pasado ni en el futuro, es hoy.

La cosa más fácil, equivocarse.

El obstáculo más grande, el miedo.

El error mayor, abandonarse.

La raíz de todos los males, el egoísmo.

La distracción más bella, el trabajo.

La peor derrota, el desaliento.

Los mejores profesores, los niños.

La primera necesidad, comunicarse.

Lo que nos hace más feliz, ser útiles a los demás.

El misterio más grande, la muerte.

El peor defecto, el malhumor.

La persona más peligrosa, la mentirosa.

La mayor satisfacción, el deber cumplido.

El sentimiento más ruin, el rencor.

El mejor remedio, el optimismo.

El regalo más bello, el perdón.

El resguardo más eficaz, la sonrisa.

Lo imprescindible, el hogar.

La ruta más rápida, el camino correcto.

La sensación más grata, la paz interior.

La fuerza más potente del mundo, la fe.

Las personas más necesarias, los padres.

La cosa más bella de todas, el amor.

Comentario:

Posiblemente todos a medida que leemos estas líneas vamos dándonos cuenta de la verdad que esconden. Pero, si sabemos que la sensación más grata es la paz, el peor defecto el malhumor, el error mayor abandonarse, ¿Por qué seguimos teniendo momentos de no tener paz? ¿Por qué nos levantamos por las mañanas y llegamos a la Universidad o al hospital de ese malhumor? ¿Por qué nos abandonamos en la rutina de estudiar a todas horas si sabemos que el trato con las personas, que al fin y al cabo es nuestra vocación, es algo que se practica fuera del aula? No quiero alargarme diciendo cosas que ya sabemos. Simplemente dejo esta poesía para reflexionar como amamos, como es nuestra sonrisa de todos los días, cuanto tiempo le dedicamos a la familia, al hogar, a los padres, cuantas veces creemos que el suspenso es una derrota cuando en verdad la mayor derrota es el desaliento que tantas veces nos provoca, cuantas veces intentamos ser útiles a los demás y con ello ser felices. Solo lo planteo como un reto. PIENSA PIENSA PIENSA, y ve que descubres. ¿Te atreves?

Adriana Vañó Garrido-Arroquia
(3^{er} Curso)

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.



6-SUBIDÓN DE ADRENALINA

Octubre de 2019

El otro día pasé una agradable tarde con mis alumnos del Máster en Investigación y Comercialización del Medicamento (MICOM). Dibujé la fórmula de la adrenalina en la pizarra y les pregunté qué sabían de esta prodigiosa molécula. Unos recordaron el término “subidón de adrenalina”, otros la utilización de esta hormona en anuncios de coches con motores preparados para la alta velocidad y otros recordaron vagamente el estrés.

Pero la adrenalina no interviene en el moderado estrés de la vida cotidiana; las constantes basales que aseguran la homeostasia del organismo a lo largo de las 24 horas del día las regula la noradrenalina, que se libera en las terminaciones nerviosas del sistema nervioso simpático e inerva profusamente corazón y vasos, ojo y pulmón, fibra muscular lisa no vascular, hígado y aparato genitourinario y, prácticamente, todos los órganos de la economía.

La adrenalina se comporta con más fiereza. Por eso está firmemente atrapada en las 15.000 vesículas que tiene cada una de las células cromafines alojadas en la médula del par de glándulas suprarrenales que coronan nuestros riñones. Si no fuera así, la adrenalina liberada incontroladamente podría producir una arritmia cardíaca mortal. Ante un serio conflicto, una amenaza, un violento ejercicio, una situación de miedo o incertidumbre, las vesiculitas que la almacenan se fusionan con la membrana plasmática y, por un poro que se abre en milisegundos, arrojan la adrenalina al torrente circulatorio, que la lleva a todos los órganos en segundos. Allí, combinándose con los receptores adrenérgicos alfa y beta, va a ocasionar una repentina

aceleración del latido cardíaco, un asombroso aumento de la fuerza de contracción del corazón, una drástica elevación de presión arterial para oxigenar bien los tejidos y, curiosamente, una vasoconstricción en lechos arteriales dérmicos y gastrointestinales y una vasodilatación en lechos arteriales del músculo esquelético, desviando la sangre de los primeros al segundo. La adrenalina circulante también moviliza glucosa del hígado, al tiempo que dilata los bronquios para llevar más oxígeno a los tejidos, al tiempo que dilata las pupilas para aumentar la agudeza visual. Esta vasta y bien orquestada respuesta, controlada desde el cerebro pero interpretada por la médula suprarrenal, pone al conjunto del organismo en tensión para reaccionar ante el conflicto con dos opciones, luchar o huir, en suma, para sobrevivir. En 1932, el fisiólogo estadounidense Walter Cannon definió esta reacción como la “respuesta de lucha o huida”.

¿Tiene la adrenalina alguna aplicación farmacológica?, pregunté a mis alumnos. Algunos respondieron que quizás podría funcionar en la resucitación cardiorrespiratoria. Hace tres días, una amiga excelente internista, me contaba que un familiar de 82 años tuvo un infarto de miocardio, con una taquicardia ventricular. En la sala de espera recibió la noticia de que había tenido un paro cardíaco. En su testamento vital había decidido donar sus órganos, y por ello, los familiares pensaron en poner en marcha el papeleo correspondiente. En eso, la noticia del fallecimiento de la paciente se cambió por la de su resucitación. La adrenalina hizo su trabajo. Y la paciente celebraba su centenario, 18 años después de aquel episodio. Les conté también el episodio de shock anafiláctico por una picadura de abeja, que sufrió un amigo nefrólogo, y del que se recuperó milagrosamente gracias a la adrenalina.

Preguntas de estudio

6.1. La adrenalina (elija la opción **incorrecta**):

- a. Disminuye la frecuencia cardiaca
- b. Produce broncodilatación
- c. Aumenta la presión arterial
- d. Moviliza glucosa del hígado
- e. Produce midriasis

Correcta: **a**. Al contrario; la adrenalina acelera el corazón por activar los receptores adrenérgicos beta-1 cardiacos.

6.2. Receptores adrenérgicos que median los efectos de la adrenalina (seleccione el **incorrecto**):

- a. Taquicardia (beta 1)
- b. Efecto inotrópico positivo (beta 1)
- c. Broncodilatación (beta 2)
- d. Movilización de glucosa desde el glucógeno hepático (alfa 2)
- e. Vasoconstricción en lecho esplácnico (alfa 1)

Correcta: **d**. Esta opción es falsa, ya que este efecto metabólico de la adrenalina está mediado por receptores beta adrenérgicos.

6.3. El shock anafiláctico es una reacción alérgica aguda, producida por antibióticos (particularmente del grupo de las penicilinas), por una picadura de abeja o por alimentos. ¿Cómo actúa la adrenalina y cómo se administra al paciente que se encuentra en esta situación de emergencia? (elija la opción **incorrecta**)

- a. La adrenalina produce broncodilatación mediada por receptores beta 2 adrenérgicos.
- b. Ello permea la vía respiratoria para que llegue más oxígeno a los órganos.
- c. Produce también vasoconstricción en lechos arteriales bronquiales mediada por receptores adrenérgicos alfa.
- d. Ello detiene la extravasación de plasma desde la luz vascular al alveolo.
- e. En estos casos, la adrenalina se administra por vía oral con una jeringa cargada.

Correcta: **e**. La jeringa precargada con 1 mg/mL de adrenalina está preparada para inyectarla subcutáneamente y mejor intravenosamente (si se puede coger un vaso); por vía oral, al no absorberse, no ejercería efecto alguno.

7- CENTENARIA FENITOÍNA

Diciembre 2019

La difenilhidantoína (fenitoína para los amigos) se sintetizó en 1908 por el alemán Heinrich Biltz. En 1923, la compañía Parke-Davis también la sintetizó en Detroit, EEUU, en el marco de un programa de desarrollo de barbitúricos sedantes. Al comprobar que la fenitoína carecía de dichos efectos, los químicos orgánicos Dox y Thomas la arrojaron a las llamas de la oscuridad.

En 1937, Tracy Putnam y Hiram Houston Merritt, recibieron siete compuestos barbitúricos que habían solicitado a los químicos de Parke-Davis. Con gran sorpresa, observaron que uno de ellos, la fenitoína, a pesar de carecer de efectos sedantes, desplegaba pronunciados efectos anticonvulsivantes en un modelo animal de epilepsia. Un año después, estos investigadores publicarían el primer estudio clínico en 142 pacientes epilépticos, descubriendo los notables efectos antiepilépticos de fenitoína, particularmente en el grand mal.

Durante décadas se creyó que el mecanismo de la contundente acción anticonvulsivante de la fenitoína era su “efecto estabilizador de las membranas” neurales, que es como no decir nada; incluso en la edición de 1985 del Goodman y Gilman no se mencionan sus efectos bloqueantes de canales de sodio y calcio. Su mecanismo de acción aún se desconoce, y hay acuerdo en que la fenitoína es un bloqueante de canales iónicos de amplio espectro, con indicaciones en epilepsia y arritmias cardíacas. La Edición de 2018 del Goodman y Gilman dice que a concentraciones terapéuticas la fenitoína actúa selectivamente sobre los canales de sodio, estabilizando su estado inactivado. A dosis más altas bloquea también los canales de calcio.

Hay una curiosa indicación colateral derivada de un conocido efecto adverso de la fenitoína, la hipertrofia gingival. Este efecto estimuló la investigación dermatológica enfocada al potencial efecto cicatrizante de la fenitonina. Por ello se estudió en la cicatrización de heridas, en varias enfermedades inflamatorias de la piel y en la epidermolisis bullosa. Aunque incierta, se cree que su eficacia se debe a la inhibición de la excesiva síntesis de colágeno, sin que se conozca la diana sobre la que actúa.

[Ver más en J.M.K. Hessenling y D.J. Kopsky, *J Neurol*, 2017, DOI 10.1007/S00415-17-8391-5]

Preguntas de estudio

- 7.1. Molecularmente, la fenitoína es un derivado barbitúrico pero carece de efectos sedantes (V)
- 7.2. La fenitoína ejerce sus efectos anticonvulsivantes debido a sus efectos sedantes (F)
- 7.3. La fenitoína es más eficaz antiepiléptico en el petit mal, en comparación con el grand mal. (F)
- 7.4. El mecanismo de la acción antiepiléptica de fenitoína se relaciona con su capacidad de estabilizar los canales de sodio en su conformación inactivada. (V)
- 7.5. Precisamente, este efecto sobre canales de sodio es la base mecanicista de su utilización en arritmias cardíacas. (V)
- 7.6. La hiperplasia gingival es un efecto colateral típico de la fenitoína (V)
- 7.7. De este efecto adverso se dedujo su indicación en la epidermolisis bullosa. (V)

8- BOCA SECA

Diciembre de 2019

La afinidad de un fármaco por un determinado subtipo de receptor tiene interés clínico, sin duda. Por ejemplo, la atropina reconoce a los cinco subtipos de receptores muscarínicos. Por tanto bloqueará los efectos de la acetilcolina sobre los mismos, a saber: contracción del iris (produce midriasis y dificultad para la acomodación visual), contracción del músculo liso intestinal (produce estreñimiento), contracción del músculo detrusor de la vejiga de la orina (disminuye la urgencia de orinar en la vejiga hiperactiva), secreción bronquial (la bloquea) o la secreción de saliva (la bloquea), entre otras muchas funciones del parasimpático. Parece meridianamente claro que si pretendemos bloquear con atropina una determinada función colinérgica mediada por un subtipo de receptor muscarínico, por ejemplo, la contracción de la vejiga para disminuir la urgencia urinaria y la nocturia, los efectos colaterales serán cuantiosos (estreñimiento, sequedad de mucosas, dificultad para la acomodación visual). Por ello, la industria farmacéutica ha hecho esfuerzos para encontrar moléculas anticolinérgicas más selectivas a nivel de un determinado subtipo de receptor colinérgico.

Tal es el caso del anticolinérgico solifenacina, que se diseñó para bloquear con mayor afinidad los receptores muscarínicos M3 del músculo detrusor de la vejiga urinaria. Sobre la base de esta selectividad, se pretendía eliminar los efectos colaterales de un fármaco “todo receptor” como la atropina. Les cuento un caso que pone en duda la selectividad receptorial de la solifenacina.

Con la idea de disminuir el número de mis despertares nocturnos para ir al baño a vaciar mi vejiga, mi urólogo me recomendó que tomara solifenacina; así lo hice, aunque por poco tiempo. Continué despertándome con cierta frecuencia, con un síntoma añadido: las mucosas de mi boca estaban secas, como acorchadas, una sensación harto desagradable que me obligaba a beber agua varias veces durante la noche. Recordé entonces que la selectividad de los fármacos por ciertos subtipos de receptores (en este caso los muscarínicos) en un concepto relativo ya que, a la postre y dependiendo de la dosis y de la variabilidad individual, esa pretendida selectividad se merma considerablemente. En mi caso, mi boca seca con la “selectiva” solifenacina, lo explica todo.

Preguntas de estudio

- 8.1- La atropina es el clásico bloqueante de los receptores muscarínicos en general (V)
- 8.2.-La solifenacina tiene gran selectividad por los receptores muscarínicos del subtipo M3, sin que afecte a los otros receptores del grupo (F).
- 8.3.- Esta pretendida selectividad de la solifenacina se ha aprovechado para su utilización en casos de vejiga hiperactiva, para mitigar la frecuencia y urgencia urinaria (V).
- 8.4.-Cuando se utiliza para tratar la vejiga hiperactiva, la solifenacina no produce los efectos colaterales mediados por otros receptores muscarínicos en distintos órganos. (F)
- 8.5.- Sin embargo, la solifenacina bloquea, además de los M3, otros receptores muscarínicos, produciendo una molesta sequedad de boca (xerostomía). (V)

9- ANABOLIZANTES Y AGRESIVIDAD

Enero de 2020

La deficiencia androgénica es la indicación principal de los esteroides androgénicos anabolizantes. También se han utilizado en el tratamiento de ciertas formas de anemia aplásica, en el prurito secundario a ictericia en el cáncer terminal o en la osteoporosis posmenopáusica. Pero es el abuso de esta medicación (testosterona, oximetolona, nandrolona, metenolona, fluoximesterona, estanozolol) la que ocasiona más problemas sanitarios, por su alto consumo en grandes dosis y sus efectos adversos.

En un instructivo y curioso libro de farmacología forense (R.E. Ferner, Oxford University Press, 1995), leo algunos casos judiciales asociados a agresiones realizadas por sujetos que consumen estos anabolizantes para mejorar el rendimiento en atletas. Ello se puso de manifiesto cuando en la final de los 100 metros lisos en los Juegos Olímpicos de 1988, Ben Johnson ganó la prueba ayudado por los esteroides androgénicos. El abuso de los anabólicos está bastante extendido en el público en general, con el fin de incrementar la masa muscular. A costa, claro está, de llamativos efectos adversos irreversibles, en mujeres la virilización y en hombres la impotencia e infertilidad. Y en ambos sexos, un mayor riesgo de hipertensión, isquemia coronaria e ictus.

En el citado libro se presentan tres casos de conducta agresiva asociados al consumo continuado de andrógenos anabolizantes, de los que he seleccionado uno de celos patológicos. Se trata de un portero de discoteca de 29 años, que había sido boxeador. Tomaba andrógenos anabolizantes por vía oral e intramuscular, para sentirse psíquicamente mejor. Al principio sintió un incremento de la libido, que luego disminuyó paulatinamente.

Una noche volvió a casa y acusó a su novia de haber estado con otro hombre mientras él se encontraba en el trabajo. Ella le dijo que había estado todo el tiempo en casa, pero él la golpeó repetidamente en la cara con un cenicero y le asestó una puñalada en el pecho. La novia sobrevivió tras practicarle cirugía torácica y cirugía plástica para arreglarle la cara. Curiosamente, la novia decidió casarse con el agresor cuando estaba en prisión, por lo que se retiraron los cargos de asesinato. La defensa argumentó que la crisis de celos y la agresividad fueron consecuencia de los andrógenos anabolizantes. El juicio no se celebró nunca pues el agresor murió de un disparo antes del mismo.

Preguntas de estudio

- 9.1- El uso de andrógenos anabolizantes está permitido en ciertos deportes. (F)
- 9.2.-Los esteroides andrógenos están indicados médicamente en hombres con un déficit androgénico. (V)
- 9.3.- Los anabolizantes androgénicos se utilizan para incrementar la masa muscular (V).
- 9.4.-Los esteroides androgénicos pueden incrementar la libido inicialmente, pero más tarde la inhiben. (V)
- 9.5.- El aumento de la agresividad es efecto adverso característico de los andrógenos anabolizantes. (V)
- 9.6.- Aunque el aumento de la agresividad es deseable en deportes de alta competición, ello puede desembocar en violencia, como en el caso clínico-forense presentado. (V)

10- ANTICOLINESTERÁSICOS

Enero de 2020

En el texto "Aids to Pharmacology" (Churchill Livingstone, Londres, 1986), Howard Rogers y Roy Spector presentan una sucinta farmacología, yo diría que telegráfica, para ayudar con esquemas, diagramas, tablas y listados, a los estudiantes de medicina a preparar los exámenes de esta materia. En la introducción dan una serie de consejos al estudiante, tanto para el examen escrito tipo test como para el oral. Una de las preguntas tiene el clásico directo y claro estilo de frases cuyo contenido hay que tildar de verdadero (V) o falso (F).

Reza así:

Las acciones de anticolinesterásicos tipo fisostigmina:

- A- No se afectan por atropina
- B- Son similares a las de acetilcolina
- C- Bloquean las acciones del curare
- D- Bloquean las acciones del suxametonio
- E- No se afectan por el propranolol

¿Se atreven a poner las letras V o F delante de cada una de las frases? Yo sí, aunque juego con ventaja porque tengo delante el didáctico "Rang y Dale" de Farmacología. Veamos.

Frase A. La atropina es el clásico y potente bloqueante de los receptores muscarínicos; al inhibirse la acetilcolinesterasa por fisostigmina, las concentraciones sinápticas de acetilcolina se incrementarán, y también sus efectos gastrointestinales (aumento del peristaltismo y de las secreciones, pongo por caso). Luego la atropina sí que bloqueará estas acciones indirectas de la fisostigmina. Luego a la opción A podemos ponerle una F, ya que está formulada en sentido negativo ("no se afectan").

Frase B. Esta es más que cierta; de hecho, a los inhibidores de la acetilcolinesterasa se les conoce también como parasimpaticomiméticos de acción indirecta. Indirecta porque ellos, por sí mismos, no estimulan los receptores muscarínicos y nicotínicos. Pero al inhibir la enzima que degrada la acetilcolina (con la velocidad del rayo de luz, decía Sir Henry Dale), la acetilcolina aumenta en las sinapsis y también sus efectos. Es muy bonito ver cómo la fisostigmina aumenta la contracción del diafragma inducida por la estimulación del nervio frénico y la consiguiente liberación de acetilcolina en la placa motora. U observar cómo una paciente con miastenia gravis aumenta su fuerza muscular cuando se le administra fisostigmina.

Frase C. ¿Por qué la fisostigmina tendría que antagonizar la drástica acción relajante muscular del curare?. Bueno, esta frase se merece una V ya que la respuestas se infiere de los razonamientos anteriores: más acetilcolina en la placa motora (por estar inhibida la acetilcolinesterasa) significa que podrá desplazar al curare de los receptores nicotínicos y antagonizar así sus efectos paralizantes del músculo esquelético. Para entender esta pregunta debe recordarse que el curare es un bloqueante neuromuscular de tipo competitivo.

Frase D. Bloquea los efectos del suxametonio. Esta afirmación es más sutil que la anterior. Para entenderlo, debemos recordar que el suxametonio es un bloqueante neuromuscular no competitivo. En otras palabras, se une a los receptores nicotínicos de la placa motora y ocasiona una despolarización; de hecho, el suxametonio es un agonista nicotínico que, sin embargo, se utiliza clínicamente como relajante muscular. ¿Cómo puede ser, se preguntarán, que un agonista nicotínico relaje el músculo? Pues sí, lo hace: produce un bloqueo por despolarización (y desensibilización de los receptores nicotínicos). Este bloqueo no puede revertirlo la fisostigmina ya que la acetilcolina en exceso nada puede hacer con su receptor nicotínico desensibilizado y con un músculo ya despolarizado. La pregunta se merece una F.

Frase E. Esta opción es excesivamente fácil. Siempre que sepamos que el propranolol es un bloqueante beta-adrenérgico y que nada tiene que ver con los receptores colinérgicos, claro está. Pues que la frase está formulada negativamente ("no se afectan") podemos escribir una V sin riesgo de equivocarnos.

¡Qué bonita es la farmacología cuando nos permite aplicar el razonamiento científico, que es casi siempre!

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
BALEARs



IdISBa



Chiesi
People and ideas for innovation in healthcare

LV Laboratorios Viñas
desde 1911

almirall
feel the science

farmaindustria

M GRUPO
MENARINI