

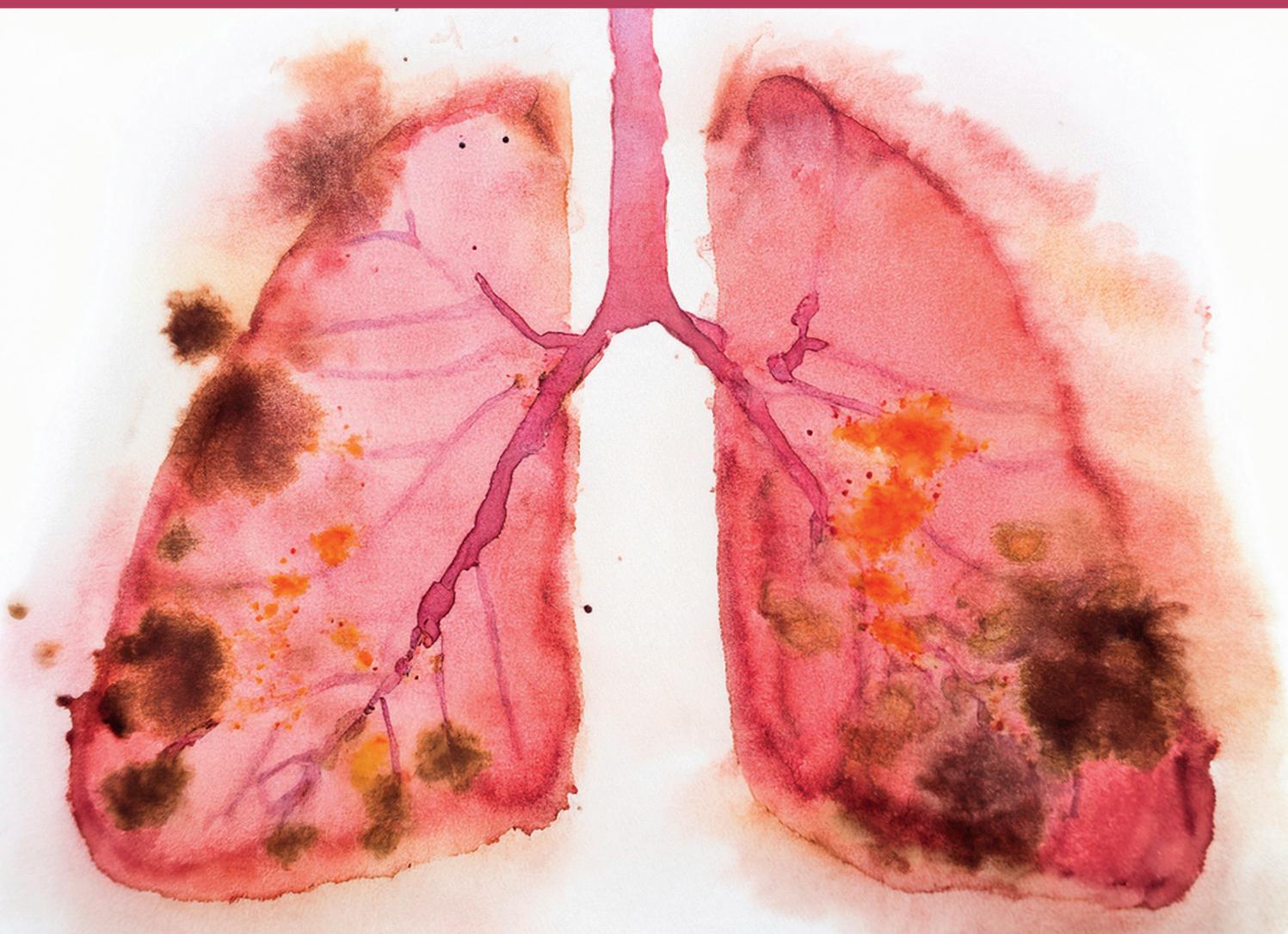
*actualidad en*  
***farmacología***  
***y terapéutica***

***aft***

AÑO 2025  
VOL.23 Nº2  
REVISTA  
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

**Innovative horizons in tuberculosis management:  
tackling drug resistance through advanced  
pharmacotherapies**



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA  
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO



Fundada en 1996 en honor al adelantado de la farmacología española, Teófilo Hernando, la **Fundación Teófilo Hernando (FTH)** tiene como propósitos fundamentales el **avance en la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos**, así como la **formación de personal investigador y de profesionales de la industria farmacéutica**. Bajo el liderazgo de su fundador y presidente, el profesor Antonio García García, la FTH se ha consolidado como un referente en farmacología.

Hemos participado en **más de 500 proyectos** de investigación preclínica y clínica, otorgado **más de 200 contratos pre y posdoctorales**, formado a **más de 1.200 alumnos** y desarrollado **más de 1.000 actividades** de divulgación científica y humanización de la medicina.

## INVESTIGACIÓN

### Investigación preclínica y clínica

Desarrollamos investigaciones traslacionales y colaboramos en estudios de desarrollo preclínico de nuevas entidades químicas con potencial farmacoterápico.

Ofrecemos servicios de investigación clínica como CRO con amplia experiencia en el diseño y gestión de ensayos clínicos en fases I a IV.

## DOCENCIA

### Másteres, cursos de especialización y formación online

Diseñamos y gestionamos programas de formación. Másteres en Madrid y Barcelona avalados por conocidas universidades. Contamos con Formación *in company* y Servicio de empleo y prácticas.

#### Programas máster

- Investigación y comercialización del medicamento
- Monitorización y coordinación de ensayos clínicos
- Industria farmacéutica

#### Cursos

- Gestión administrativa de ensayos clínicos, Farmacovigilancia, Project Management, BPC y GMP

## EDICIONES FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Publicamos obras de divulgación científica y académica para acercar la ciencia, la medicina, la farmacología y el humanismo a la sociedad. Desarrollamos proyectos literarios y de comunicación corporativa en colaboración con otras entidades.

## ENCUENTROS MÉDICO-CIENTÍFICOS

Contamos con décadas de experiencia en la organización y gestión de eventos de carácter científico y divulgativo.



## actualidad en farmacología y terapéutica

### CONSEJO DE REDACCIÓN DIRECTOR

Antonio García García  
c.e. [antonio.garcia@ifth.es](mailto:antonio.garcia@ifth.es)

### REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan  
c.e. [luis.gandia@uam.es](mailto:luis.gandia@uam.es)

### CONSEJO DE REDACCIÓN

Adrián Girona Martínez  
c.e. [adrian.girona@uam.es](mailto:adrian.girona@uam.es)  
Antonio Rodríguez Artalejo  
c.e. [artalejo@ucm.es](mailto:artalejo@ucm.es)  
Ana María Sahagún Prieto  
c.e. [a.sahagun@unileon.es](mailto:a.sahagun@unileon.es)  
Félix Bosch Llonch  
c.e. [felix.bosch@umedicina.cat](mailto:felix.bosch@umedicina.cat)  
Jorge Fuentealba Arcos (Chile)  
c.e. [jorgefuentealba@udec.cl](mailto:jorgefuentealba@udec.cl)  
Julio Cortijo Gimeno  
c.e. [julio.cortijo@uv.es](mailto:julio.cortijo@uv.es)  
Raquel Abalo Delgado  
c.e. [aquel.abalo@urjc.es](mailto:aquel.abalo@urjc.es)  
Valentín Ceña Callejo  
c.e. [valentin.cena@gmail.com](mailto:valentin.cena@gmail.com)  
Victoria E. Maneu Flores  
c.e. [vmaneu@ua.es](mailto:vmaneu@ua.es)  
Wilson da Costa Santos (Brasil)  
c.e. [wsantos@id.uff.br](mailto:wsantos@id.uff.br)

### DISEÑO Y PUBLICIDAD

Arturo García de Diego  
c.e. [arturo.garcia@ifth.es](mailto:arturo.garcia@ifth.es)  
**SECRETARÍA**

María Fagoaga Torija  
c.e. [maria.fagoaga@ifth.es](mailto:maria.fagoaga@ifth.es)

### DIFUSIÓN

Estrella García de Diego  
c.e. [estrella.garcia@ifth.es](mailto:estrella.garcia@ifth.es)



*Fundación*  
Española de Farmacología

### FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

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



### FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

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

#### Junta Directiva de la SEF

##### Presidente:

Antonio Rodríguez Artalejo

##### Vicepresidente:

Ricardo Borges Jurado

##### Secretaría:

Lucía Núñez Fernández

##### Tesorera:

María Dolores Viña Castelao

##### Vocales:

Beatriz Artalejo Ortega, Ana María Sahagún Prieto,  
Raquel Abalo Delgado, Carmen Montesinos Mezquita,  
M. Julia García Fuster.

#### Junta Directiva del IFTH

##### Directora:

Manuela García López

##### Doctor secretario:

Luis Gandía Juan

##### Director Gerente:

Arturo García de Diego

##### Vocales:

Antonio García García  
Francisco Abad Santos

JUNTAS  
DIRECTIVAS

#### FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Consejo de Patronato

##### Presidente:

Antonio Rodríguez Artalejo

##### Vicepresidente:

Ricardo Borges Jurado

##### Secretaría:

Lucía Núñez Fernández

##### Tesorera:

María Dolores Viña Castelao

##### Vocales:

Valentín Ceña Callejo  
María Jesús Sanz Ferrando  
Luis Ángel Gómez Casajús

#### 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:

Luis Gandía Juan  
José María Arnaiz Poza  
Paloma Hernando Helguero  
Francisco Abad Santos  
Josep Vergés Milano  
Juan Luis Steegmann  
Joan Soriano Ortiz  
Rafael León Martínez  
Juan Antonio Vargas Núñez  
José Antonio Gutiérrez Fuentes

FUNDACIONES

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

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

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

Los costes de maquetación y edición electrónica de AFT se cubren a partes iguales por la FEF/SEF y la FTH. Además, la FTH 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

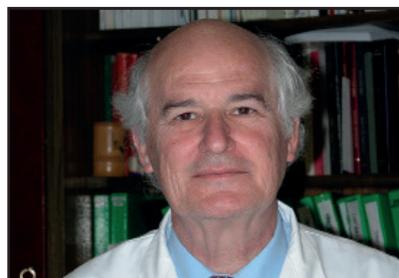
*aft*

AÑO 2025  
VOL.23 Nº2  
REVISTA  
TRIMESTRAL

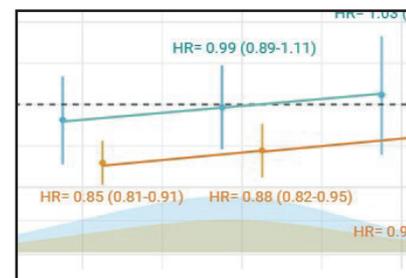
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA



81



84



95

esora titular de universidad		Requiere una acreditación.
esora adscrito/a de universidad (CU)	LP (funcionario/a universidades públicas)	Doctorado acreditación.
esora emérito/a	LT (entre 3 y 5 años) y compaginable con jubilación.	Previa categoría y CU en función universidad.
esora honorífico/a	Honorífico, sin contrato.	Reconocimiento institucional.

Incluyen las principales categorías académicas existentes actualmente en España en función de cada comunidad autónoma, cada universidad y en función de tratarse de un título de grado o de doctorado.

107



132

**Hazte Socio de la SEF**

**SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

**DATOS PERSONALES**

NOMBRE \_\_\_\_\_

DOMICILIO \_\_\_\_\_

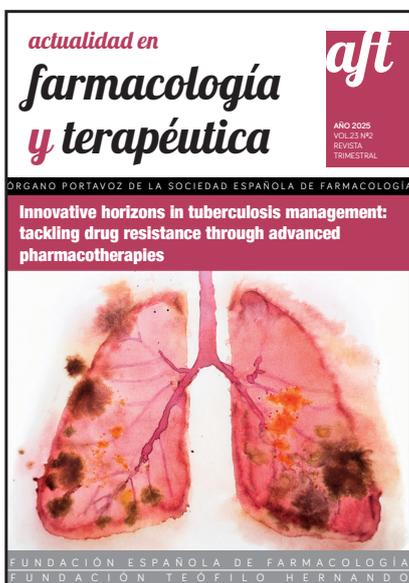
LICENCIATURA/GRADO: \_\_\_\_\_ AÑO DOCTORADO \_\_\_\_\_

POBLACIÓN \_\_\_\_\_ CÓDIGO POSTAL \_\_\_\_\_

TELÉFONO \_\_\_\_\_ CORREO-E \_\_\_\_\_

138

**90. Innovative Horizons in Tuberculosis Management: Tackling Drug Resistance Through Advanced Pharmacotherapies**



# Vol 23 Nº2

# Índice

# Junio 2025

## 81. EDITORIAL DEL PRESIDENTE

De la máquina de trovar y la Farmacología

## 84. EDITORIAL DEL DIRECTOR

Escribir un libro

## 88. EDITORIAL INVITADO

La Revisión 2024 de la Declaración de Helsinki

## 90. REVISIONES EN FARMACOTERAPIA

Innovative Horizons in Tuberculosis Management

## 95. FARMACOEPIDEMIOLOGÍA

Eficacia de los medicamentos utilizados para la diabetes tipo 2: interacciones entre la edad y el sexo

## 101. ENSAYOS CLÍNICOS COMENTADOS

Un paso más en el tratamiento de la obesidad: tirzepatida, análisis del ensayo clínico SURMOUNT-3

## 101. DOCENCIA EN FARMACOLOGÍA

Necesidad de promover la docencia entre los profesionales de la farmacología: una perspectiva desde la farmacología clínica

## 113. FRONTERAS EN FARMACOTERAPIA

113. CTEXLI®

115. ENCELTOTM®

117. EXBLIFEP®

119. FITURISAN®

121. Gepotidacina (BLUJEPA®)

123. Mirdametinib (GOMEKLI®)

125. Seladelpar (LIVDELZI® o LYVDELZI®)

## 128. FARMACOVIGILANCIA

## 132. CASOS CLÍNICOS FARMACOTERÁPICOS

132. Asesinar con morfina

133. Sospecha de asesinato con lidocaína

134. Autoexperimento con debrisoquina

135. Una florista intoxicada con nicotina transdérmica

136. El jugador y la dopamina

## 137. EL FÁRMACO Y LA PALABRA

## 138. HAZTE SOCIO DE LA SEF

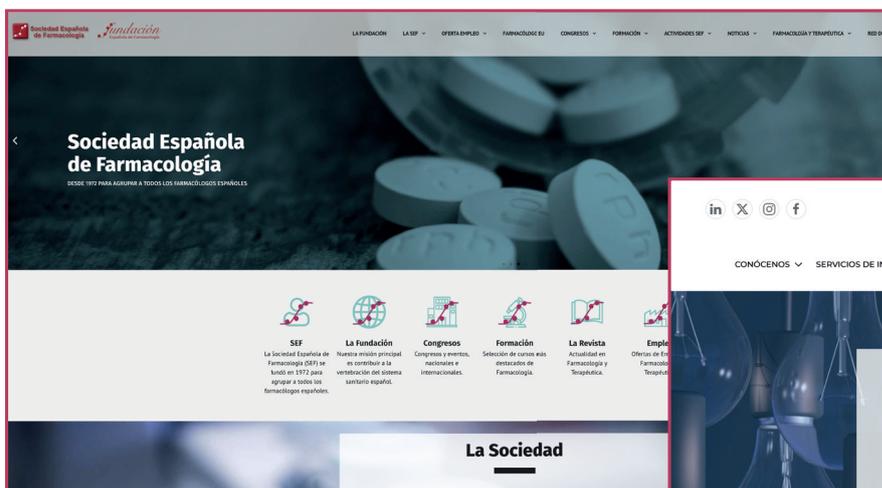
## 139. NORMAS PARA LOS AUTORES

# Descárguese en formato electrónico la revista



# actualidad en farmacología y terapéutica

Puede realizar la descarga desde las direcciones web [www.socesfar.com](http://www.socesfar.com) y [www.ifth.es](http://www.ifth.es)





**Antonio Rodríguez  
Artalejo**

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

## De la máquina de trovar y la Farmacología

**Mairena.**— ¿Qué augura usted, amigo Meneses, sobre el porvenir de la lírica?

**Meneses.**— Pronto el poeta no tendrá más recurso que enfundar su lira y dedicarse a otra cosa. (...) el polo intelectual del sentimiento, que está en el corazón de cada hombre, empieza a no interesar, y cada día interesará menos.  
(...)

**Mairena.**— ¿Qué hacer, Meneses?

**Meneses.**— Esperar a los nuevos valores. Entretanto, como pasatiempo, simple juguete, yo pongo en marcha mi arístón\* poético o máquina de trovar. Mi modesto aparato no pretende sustituir ni suplantar al poeta (aunque puede con ventaja suplir al maestro de retórica), sino registrar de manera objetiva el estado emotivo, sentimental de un grupo humano...

**Mairena.**— ¿Y en qué consiste el mecanismo de ese arístón poético o máquina de cantar?

**Meneses.**— Es muy complicado, y, sin auxilio gráfico, sería difícil de explicar. Además, es mi secreto.

### **Antonio Machado**

Cancionero apócrifo

(\*) Instrumento musical de manubrio

Ochenta años antes de la irrupción de la inteligencia artificial generativa (IA), Antonio Machado, del que este año se cumple el sesquicentenario de su nacimiento, concibió una máquina capaz de crear poemas. En su *Cancionero apócrifo* atribuye poemas y reflexiones propias a personajes ficticios como Juan de Mairena y Jorge Meneses, que en este caso critica la mecanización del arte, en particular de la poesía como forma de expresión de la subjetividad humana.

La IA aspira a replicar los procesos cognitivos humanos poniendo el énfasis en la capacidad para aprender, adaptarse y resolver problemas. Sin duda, de alguna manera, ya lo ha logrado y, además, lo hace humanizándose ante nuestros ojos;

por ejemplo, cuando la utilizamos para mantener en tiempo real una conversación de forma indistinguible de la que tendríamos con una persona. Algún programa de IA, incluso, ofrece la posibilidad de generar respuestas rápidas o lentas, quizás inspirándose en el título del famoso libro *“Thinking, Fast and Slow”*, de Daniel Kahneman, donde se explica cómo nuestros modos de pensar influyen en la toma de decisiones. Aunque ni la IA ni la inteligencia humana (IH) están libres de sesgos, parece claro que en el caso de los humanos las prisas son peores consejeras.

El camino de la IA no sido fácil ni rápido. Prescindiendo de los precursores más remotos (en nuestro medio suele mencionarse a Ramon

Llull y a Leonardo Torres Quevedo) o menos distantes, como Alan Turing (para muchos, el padre de la IA), la historia comienza en 1956 en el Dartmouth College (New Hampshire, EE.UU.), donde John McCarthy, entonces profesor ayudante en esa institución, Claude Shannon (Laboratorios Bell) y Marvin Minsky (Universidad de Harvard) se reunieron para redactar la propuesta de un “Summer research project in artificial intelligence” partiendo de la idea de que cualquier aspecto de la inteligencia humana podría ser modelizado en una máquina. El proyecto, financiado por la Fundación Rockefeller, se desarrolló durante el verano de ese año en el que la IA, un término acuñado por McCarthy, vino a convertirse en la ciencia encargada de verificar tan ambiciosa hipótesis. Dos décadas de intenso trabajo en el desarrollo de la IA llevó a los investigadores a concluir que seguían careciendo de las máquinas y conocimientos necesarios para emular la mente humana, decayendo el optimismo que había alumbrado a la nueva disciplina. Se inicia entonces el llamado “invierno de la IA”, en el que se renuncia a lograr una IA de propósito general (IA fuerte), equivalente en capacidades a la IH, y se opta por la investigación de aspectos específicos (IA débil o específica) como la visión por ordenador, el reconocimiento de la voz, el procesamiento del lenguaje natural, el aprendizaje automático o el aprendizaje profundo. Utilizando un símil arquitectónico, se concentraron los esfuerzos en la elaboración de los ladrillos con los que construir pequeños edificios que finalmente habrían de permitir alzar la catedral de una IA fuerte. Se dice que son tres los pilares que han hecho posible el éxito de esa estrategia y el auge actual de las IA específicas: el incremento exponencial de la capacidad de cómputo en las últimas décadas (el hardware), la mejora algorítmica o de la capacidad para codificar y procesar la información de forma útil (el software) y la disponibilidad de grandes volúmenes de datos en formato digital. A ellos deben añadirse dos factores de índole socioeconómica necesarios en cualquier proceso de cambio acelerado: las enormes inversiones realizadas por las megacompañías tecnológicas y una buena aceptación social.

Son tres también las ramas principales de la IA: la simbólica, la subsimbólica y la generativa.

La primera emplea reglas lógicas, símbolos y grafos para representar el conocimiento. Ello la hace particularmente eficaz para integrar datos, deducir datos nuevos, razonar con información incompleta o contradictoria y explicar los resultados. La inteligencia subsimbólica emplea el aprendizaje automático y destaca por su capacidad para aprender generando patrones y modelos numéricos a partir de grandes volúmenes de información. Ofrece los mejores resultados a la hora de recomendar contenidos o noticias de forma personalizada, realizar predicciones (económicas, meteorológicas, etc.) o diagnosticar enfermedades a partir de imágenes. Finalmente, la IA generativa utiliza el aprendizaje profundo basado en redes de neuronas artificiales de muchas capas para producir también a partir de grandes cantidades de datos de imágenes, videos o textos, nuevas imágenes, videos o textos. De ahí, el ingente consumo de recursos (hardware, tiempo y energía) que su implementación conlleva y la natural fascinación que su uso produce, en parte debida a la ficción de interactuar con una inteligencia auténticamente humana.

La agregación de estas formas de IA específica constituye en la actualidad la manera más inmediata de lograr una IA general. Son difícilmente minusvalorables los beneficios de las aplicaciones de semejante tecnología, pero también los riesgos de un uso inadecuado de la misma. La generación de informaciones falsas, el empleo indiscriminado de sistemas de tecnovigilancia o la fabricación de armas autónomas son algunos ejemplos que demandan una regulación que limite su uso para desinformar, recortar las libertades o causar destrucción sin control alguno.

Hoy ya nada es ajeno a la IA. Tampoco la Farmacología, que va camino de reescribirse como Farmacología IA. No es posible identificar tarea alguna de un farmacólogo o una etapa en la I+D de un medicamento en la que no quepa implicar a la IA.

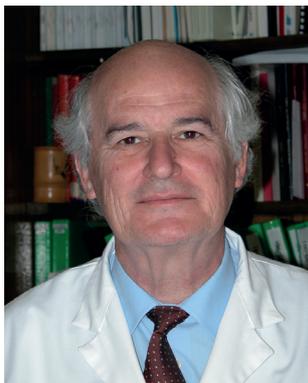
El desarrollo de herramientas basadas en la IA para predecir la estructura terciaria de las proteínas, diseñar proteínas no existentes en la naturaleza y definir las interacciones entre ellas y con ligandos farmacológicos motivó la concesión en el año 2024 del Premio Nobel

de Química a David Baker (Universidad de Washington) y a Demis Hassabis y John M. Jumper (Google DeepMind). Ello ha supuesto un salto cualitativo en la biología estructural y la posibilidad de acelerar el desarrollo de nuevos fármacos, no solo por la rapidez con la que los programas informáticos ofrecen resultados sino también por el hecho de acotar la experimentación química y biológica a sus predicciones. Programas como AlphaFold2 (2020), desarrollado por Demis Hassabis y John M. Jumper y basado en redes neuronales profundas, y ESMFold (2022), que emplea modelos de lenguaje, destacan respectivamente por su precisión y rapidez para predecir la estructura tridimensional de una proteína a partir de su secuencia de aminoácidos; por su parte, AlphaFold3 (2024), también desarrollado por Hassabis y Jumper, emplea sistemas de difusión similares a los utilizados para la generación de imágenes y ha superado a la versión anterior por su capacidad para predecir interacciones proteína-proteína (complejos multiméricos e interacción ligando-proteína). Las aportaciones de David Baker, relacionadas con el software Rosetta (1998) y el diseño computacional de proteínas, posibilitan la obtención de nuevas estructuras proteicas con funciones nuevas. Ciertamente, que estas capacidades se complementan y se integran en las nuevas versiones de estos programas favoreciendo tanto la determinación de las características moleculares de las dianas farmacológicas como la selección de los ligandos. La IA es de utilidad también en la identificación de posibles dianas farmacológicas tras analizar múltiples características genotípicas y fenotípicas de los pacientes y detectar asociaciones entre ellas. En ocasiones, determinadas propiedades o efectos de los fármacos pueden también ser relacionadas con las características genotípicas o fenotípicas de los pacientes, lo que posibilita su reposicionamiento para nuevas indicaciones. Allí donde hay datos, la IA puede ser de provecho, lo que explica el valor creciente de los datos de salud de las poblaciones y la importancia de ordenarlos, codificarlos, almacenarlos y hacerlos interoperables y accesibles. Incluso, cuando hay escasez de datos (p. ej., en las enfermedades raras) es posible utilizar la IA para generar datos sintéticos que complementen los reales. Los datos contienen información que la IA transforma en

conocimiento, aunque no siempre podamos saber cómo lo hace. Y el conocimiento, a su vez, se puede aplicar a nuevos conjuntos de datos para predecir, por ejemplo, las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de los nuevos compuestos o plantear nuevas rutas de síntesis química o formulaciones farmacéuticas de los mismos. Cada vez es mayor el número de compuestos que alcanzan la fase clínica con una mayor proporción de información de origen computacional y menor de procedencia experimental, incluida la relacionada con los ensayos en animales. Ello aumenta la eficiencia del proceso y acorta los tiempos de desarrollo, hasta el punto de que son numerosas las empresas que han encontrado en la IA aplicada al desarrollo preclínico de medicamentos un prometedor nicho de mercado. La IA también se usa en la investigación clínica para la identificación de los subgrupos de pacientes que más puedan beneficiarse de un nuevo tratamiento o en la conformación de grupos control o, incluso, en la creación de gemelos virtuales en los que modelizar el efecto de un nuevo tratamiento. Sin duda, la IA va a modificar los tiempos y las etapas de la I+D de medicamentos. Ojalá, también abarate los precios y facilite el acceso a las innovaciones terapéuticas. Propiciaría así una revolución tecnológica que se tradujese en un verdadero avance social.

Con sus altas capacidades, la IA es, no obstante, una mera herramienta en manos del hombre. Hace bastantes años, uno de mis maestros, el Prof. Pedro Sánchez García, decía que una computadora podría ponerle voz a una oración, pero nunca rezar. Algo similar pensaba Antonio Machado al referirse a la máquina de trovar. La IA carece de consciencia, intencionalidad y sentimientos. Somos pues los hombres los que debemos poner el alma cuando la utilizemos.

Antonio Rodríguez Artalejo  
[artalejo@ucm.es](mailto: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.

Comento aquí la edición de un libro con tintes autobiográficos, que la editorial de la Fundación Teófilo Hernando acaba de publicar.

## Escribir un libro

**Acabo de publicar un libro con tintes autobiográficos cuyo contenido versa mayoritariamente sobre educación médica y ciencia fisiofarmacológica. He simultaneado siempre mis tareas universitarias con la escritura de opúsculos cortos: reflexiones sobre educación y cultura, noticias sobre avances farmacoterápicos, ideas sobre la filosofía y la práctica científica, apuntes sobre la organización y financiación de la investigación, la ilusión de crear, la emoción de descubrir, los grandes creadores de nuevo conocimiento y su ejemplo, entre otros temas. No se me había ocurrido dar forma de libro a estas ideas hasta que, en una de nuestras tertulias gastronómicas y culturales, tres buenos amigos médicos me animaron a hacerlo: el profesor José María Pajares García, el profesor Ricardo Moreno Otero y el profesor Amaro García Díez, catedráticos de medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y jefes de servicio del madrileño Hospital Universitario de La Princesa, competentes clínicos y excelentes investigadores. Escribieron un meditado prólogo a mi libro, que les agradezco.**

En la concepción del libro cometí la veleidad de hacer unos comentarios sobre mis orígenes en un pueblo agrícola murciano, Molina de Segura. Las fábricas conserveras de mi pueblo, allá por los años de 1960, y la agricultura, eran el destino natural para los jóvenes de mi pueblo. A veces la suerte, con la ayuda de algún alma inquieta, redirigen ese destino natural hacia otra dirección. Estudié por libre el ingreso y el bachillerato elemental en una escuela particular de un maestro con ideas republicanas, cuya escuela pública le fue arrebatada por los «nacionales» tras la desgraciada Guerra Civil. Don José María Tomás Mellado, que así se llamaba, fue un día a ver a mi padre, Antonio García Garrigós y le comentó que yo valía para estudiar; le pidió encarecidamente

que me apoyara para que siguiera estudiando el bachillerato superior, el preuniversitario y una carrera universitaria. A pesar de la muy precaria situación económica por la que mi familia pasaba entonces, mi padre escuchó el mensaje de mi maestro. Y, gracias a ello, aquí estoy.

Una parte del libro la dedico a contar algunas estrategias innovadoras en educación médica, como la creación del Minicongreso de Farmacología y los seminarios basados en problemas. En la UAM viví con pasión el Minicongreso de Farmacología, una actividad original en el campo de la educación médica. Hoy oigo aquí y allá ciertas actividades que, en diversas universidades de dentro y fuera de España remedan nuestro

Luego comento la creación de dos innovadoras actividades en educación médica, el Minicongreso de los Estudiantes de Medicina y los seminarios basados en la solución de problemas médico-terapéuticos.

Minicongreso y buscan el desarrollo del pensamiento crítico en el futuro médico, con la participación del alumno en el proceso de su propio aprendizaje. Pero en 1977, cuando los profesores del Departamento de Farmacología de Medicina de la UAM dimos vida al primer Minicongreso, no existían precedentes. Durante las 35 ediciones que viví antes de mi jubilación, el Minicongreso de cada primavera henchía mi alma y mi corazón con la juventud y la creatividad sin límites de nuestros estudiantes aspirantes a convertirse en buenos médicos. Fuimos afortunados porque la Facultad incorporara el Minicongreso a una nueva asignatura creada al albur de las reformas de Bolonia: Introducción a la Investigación Biomédica. Los profesores del Departamento, que tantos esfuerzos hicimos apoyando nuestros 35 Minicongresos de Farmacología, respiramos tranquilos porque, en años sucesivos, esta nueva asignatura garantizaba la organización y celebración del Minicongreso, que todavía hoy pervive y se hace realidad a finales de cada curso académico, organizado y catalizado por cada departamento de ciencias básicas en turno rotatorio.

Los seminarios que impartíamos en farmacología básica (tercer curso) y en farmacología clínica (quinto curso) estaban orientados en una dirección parecida a la del Minicongreso, es decir, contribuir al desarrollo del pensamiento crítico del alumno del que queríamos hacer un buen médico. ¿Y qué es el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad sino un proceso de razonamiento que entronca con el método científico? Por eso, nuestros seminarios estaban fundamentados en la solución de un problema, bien relacionado con el laboratorio (los grandes descubrimientos farmacológicos, el mecanismo de acción de los fármacos en el contexto

de la fisiopatología) o con el enfermo (un niño con asma, un paciente con esquizofrenia). Pasé horas deliciosas con aquella veintena de alumnos que el Departamento me «prestaba» cada año para disfrutar de aquellas horas de discusiones intrigantes y apasionadas en torno a un problema médico.

Pero aquellas variadas vivencias docentes alcanzaban su culmen cuando en la exposición de cada problema farmacoterápico, el alumno introducía una poesía que declamaba y comentaba. Recuerdo una experiencia hartamente emotiva que ocurrió en los 5 minutos últimos de una de mis clases. Dos alumnos del Grupo de Teatro de la Facultad se prestaron a teatralizar la afamada escena del sofá, del «Don Juan Tenorio» de José Zorrilla, la declaración de amor de don Juan («¿No es cierto ángel de amor / que en esta apartada orilla / más pura la luna brilla / y se respira mejor?») y la respuesta de doña Inés («¡Oh! Callad por compasión, que oyéndoos me parece que mi cerebro enloquece y me quema el corazón. Tal vez poseéis, don Juan, un misterioso amuleto que a vos me atrae en secreto como irresistible imán. No, don Juan, en poder mío resistirte no está ya: yo voy a ti como va sorbido al mar ese río»). Un aplauso cerrado culminó tamaño acontecimiento poético, protagonizado por nuestros estudiantes futuros médicos. La poesía como herramienta docente, para contribuir siquiera modestamente, a una visión más humanizada de nuestra deshumanizada medicina del siglo XXI. Esta actividad poética cristalizó en la creación del Grupo de Poesía de la Facultad de Medicina de la UAM, en un Concurso Anual de Poesía y en la publicación de 5 volúmenes con el título de «Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM»; los 2.000 ejemplares de cada volumen se distribuían gratuitamente a todos

La utilización de la poesía en mis actividades docentes me ha proporcionado momentos y experiencias de gran calado.

los estudiantes de Medicina. Estas actividades, apoyadas por la Fundación Teófilo Hernando y la propia Facultad de Medicina, estaban en la línea de uno de los objetivos de la Fundación: contribuir a la humanización de la moderna medicina altamente tecnificada.

Otra parte del libro la dedico a analizar la naturaleza de la práctica científica, a los desafíos que presenta para la mente del investigador y a las emociones que despiertan los grandes, medianos y pequeños descubrimientos. Esta actividad se refleja en la segunda parte del subtítulo: «la emoción de descubrir». Un documento de la Academia de Ciencias de los Estados Unidos comienza con una introducción que, en su primer párrafo, cuenta la atractiva historia del joven científico Tracy Sonneborn. Reza así:

*«Una noche de 1937, Tracy Sonneborn se quedó tarde en su laboratorio de la Universidad John Hopkins haciendo un experimento que le obsesionaba. Mezcló sobre el portaobjetos del microscopio dos especies de paramecios y se puso a mirarlos pacientemente. Por entonces, varios investigadores intentaban abordar el estudio de la genética de organismos unicelulares protozoarios. Para ello hacía falta establecer las condiciones precisas para que dos tipos de paramecios formaran una especie de puente por el que pudieran intercambiar material genético.*

*Sonneborn llevaba un tiempo experimentando con varias parejas de paramecios para ver si lograba su conjugación en distintos medios. Mezclaba distintas especies una y otra vez hasta que, a altas horas de aquella noche, su última pareja de paramecios comenzó a formar agregados y a conjugarse entre sí. Continuó unos minutos contemplando*

*esta espectacular reacción, como él mismo la denominaría días después, y presa de una excitación rayana en el delirio buscó por los laboratorios a algún colega para compartir con él tamaño acontecimiento. No encontró a nadie. Corrió al vestíbulo del edificio en que trabajaba y, literalmente, arrastró hacia su microscopio al vigilante para que observara aquél extraordinario fenómeno de la conjugación entre paramecios, tantos años perseguido y ahora revelado por vez primera al joven biólogo. Ignoro la reacción del vigilante, pero seguro que sería de inquietud ante la posibilidad de que Sonneborn hubiera perdido el juicio».*

Me ha quedado un libro de cierto volumen, 550 páginas distribuidas en 52 capítulos. Lo ha editado Estrella García de Diego en la Fundación Teófilo Hernando. Pensaba yo en un título más convencional, algo así como «Relatos Académicos». Pero mi editora pensó que sería más atractivo (e intrigante) darle el título del capítulo 45, «Sin piedras no hay arco». Es un símil que hago comparando cada uno de los logros científicos con las piedras de un arco; se me ocurrió cuando leí una conversación ficticia entre Marco Polo y Kublai Khan, allá por el siglo XIII, que Ítalo Calvino puso en el preámbulo de una sección de su imaginativo libro, «Las ciudades invisibles». Dicha conversación reza así: «Marco Polo describe cada piedra de un puente.

—Pero ¿cuál es la piedra que sostiene el puente?— pregunta Kublai Khan.

—El puente no se sostiene por esta o aquella piedra— responde Marco Polo—, sino por la línea del arco que forman todas ellas.

Kublai Khan guarda silencio y reflexiona. Más tarde añade:

—¿Por qué me hablas de las piedras?  
Es solo el arco lo que me importa.

Polo responde:

—Sin piedras no hay arco.»

En el libro hago un paragón entre cada una de las piedras del arco y cada descubrimiento científico, más o menos importante; sin los descubrimientos pequeños no habrían sido posibles los medianos ni los grandes. En el arco que sostiene el puente, todas las piedras son importantes; si se quita una, el arco se viene abajo. De forma similar, el bellissimo arco de la ciencia necesita de todos los descubrimientos parciales para mostrar su esplendor.

El subtítulo del libro contiene dos elementos importantes: «La ilusión de crear, la emoción de descubrir». La emoción de descubrir la ilustro más arriba con el ejemplo de Sonneborn y con otros varios ejemplos y experiencias que describo a lo largo de los capítulos. La ilusión de crear se refiere a todas las actividades a las que mis decenas de colaboradores y yo hemos dado vida a lo largo de medio siglo: dos fundaciones, un foro de jóvenes investigadores, dos redes de científicos, técnicas docentes innovadoras, publicaciones científicas de alto impacto, másteres de formación de personal investigador en I+D del medicamento, cursos de verano, decenas de tesis doctorales...

La idea de Estrella García de crear una editorial de la Fundación Teófilo Hernando ha sido firmemente apoyada por el director de la Fundación, Arturo García de Diego. Han tenido el atrevimiento de crear una editorial que ya ha colaborado en la edición de algunos libros con enfoques médicos y humanísticos y ahora se han atrevido a editar el libro que hoy comento, «Sin piedras no hay arco. La ilusión de

crear, la emoción de descubrir», que se puede adquirir en Amazon o desde la propia página de la Fundación Teófilo Hernando. Los ingresos que genere se utilizarán íntegramente para apoyar los tres fines que vertebran la Fundación, a saber: investigación preclínica y clínica, formación de personal investigador en I+D del medicamento y fomento de las humanidades en educación médica. Además, creemos que este libro podría inspirar el deseo de dedicarse a la bellissima carrera de la ciencia y la academia a algunos jóvenes. Así pues, les animo a regalar un ejemplar a un joven estudiante o doctorando; con ello estarán fortaleciendo o animando una vocación por la ciencia y, además, impulsarán el cumplimiento y desarrollo de los fines de la Fundación Teófilo Hernando.

Antonio García García  
[antonio.garcia@ifth.es](mailto:antonio.garcia@ifth.es)

El libro “Sin piedras no hay arco. La ilusión de crear, la emoción de descubrir” puede despertar el amor por la ciencia y la educación de los jóvenes lectores.

# La Revisión 2024 de la Declaración de Helsinki: Ética Moderna para la Investigación Médica

**Antía Gómez Fernández**

Adjunta de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Princesa

---

**Desde su adopción en 1964, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) ha servido como referencia fundamental en la ética de la investigación médica con seres humanos. Su evolución periódica responde a los cambios en la práctica de la investigación y en los valores bioéticos que emergen con el tiempo. La revisión de octubre de 2024 representa un paso significativo hacia la modernización de la regulación ética en un contexto de avances tecnológicos y nuevos paradigmas en la investigación biomédica.**

---

Uno de los cambios más relevantes en esta revisión es la inclusión explícita de principios éticos aplicables a los estudios con inteligencia artificial y big data en la investigación clínica. Con el creciente uso de algoritmos de aprendizaje automático para analizar grandes volúmenes de datos médicos, se ha hecho necesario reforzar los principios de transparencia, explicabilidad y protección de la privacidad de los participantes. Además, se ha subrayado la importancia del consentimiento informado en estos estudios, asegurando que los participantes comprendan los procesos algorítmicos que pueden influir en su tratamiento o diagnóstico.

Se ha producido un cambio terminológico significativo: el término “sujetos” ha sido reemplazado por “participantes” al referirse a las personas involucradas en la investigación. Este ajuste lingüístico refuerza la autonomía y el papel activo de los individuos en los estudios clínicos, en línea con un enfoque más centrado en el respeto y la autodeterminación de los participantes.

Asimismo, la revisión enfatiza la equidad en la investigación clínica, promoviendo el acceso equitativo a los beneficios de la investigación en poblaciones históricamente marginadas. Este enfoque responde a una preocupación creciente sobre la representatividad en los ensayos clínicos y la distribución justa de los avances médicos a nivel global. En este sentido, se han fortalecido las disposiciones sobre el acceso posensayo a intervenciones médicas beneficiosas, garantizando que los participantes en entornos de bajos recursos no sean excluidos del acceso a nuevos tratamientos. También se han incorporado lineamientos sobre la justicia en la selección de participantes, evitando la explotación de poblaciones vulnerables. Otro aspecto innovador de la revisión de 2024 es la mayor regulación sobre el consentimiento informado en entornos digitales. La proliferación de ensayos descentralizados y el uso de plataformas digitales para la captación de participantes han llevado a la necesidad de establecer directrices más rigurosas para

garantizar que el consentimiento sea libre, informado y comprendido adecuadamente por los participantes, especialmente en investigaciones con poblaciones vulnerables. En este contexto, se han establecido requisitos específicos para asegurar que los participantes tengan acceso a explicaciones claras sobre los riesgos y beneficios de su participación.

La revisión también introduce un enfoque más robusto sobre la supervisión ética en estudios multicéntricos y transfronterizos. Se enfatiza la necesidad de revisiones éticas duales en investigaciones internacionales, asegurando el cumplimiento de normativas tanto locales como globales. Esto cobra especial relevancia en la era de la globalización de la investigación médica, donde ensayos clínicos pueden involucrar múltiples jurisdicciones con estándares regulatorios diferentes.

A raíz de crisis globales como la pandemia de COVID-19, se han establecido protecciones éticas específicas para equilibrar la seguridad de los participantes con la urgencia de la investigación en situaciones de emergencia sanitaria. Se han reforzado las disposiciones sobre la necesidad de protocolos adaptativos y revisiones éticas aceleradas que no comprometan la seguridad ni los principios fundamentales de la investigación médica. Finalmente, la revisión refuerza el papel de la supervisión ética continua durante la investigación. Se reconoce la necesidad de una evaluación ética dinámica que no solo tenga lugar antes de iniciar el estudio, sino que se mantenga durante todo su desarrollo, asegurando que los riesgos y beneficios sean reevaluados de manera continua. Además, se han introducido disposiciones para garantizar la sostenibilidad ambiental en la investigación médica, promoviendo prácticas que minimicen el impacto ecológico de los ensayos clínicos.

En conclusión, la revisión de la Declaración de Helsinki de 2024 refleja un esfuerzo por adaptar la regulación ética de la investigación médica a un mundo en constante cambio. Con un enfoque en la equidad, la tecnología, la sostenibilidad y la protección de los derechos de los participantes, esta actualización reafirma el compromiso de la comunidad médica y científica con una investigación ética y responsable. Al mismo tiempo,

establece una base más sólida para enfrentar los desafíos emergentes en el ámbito de la investigación biomédica, asegurando que la ética continúe siendo el pilar central del desarrollo médico.

## Referencias

1. Bibbins-Domingo K, Brubaker L, Curfman G. The 2024 Revision to the Declaration of Helsinki: Modern Ethics for Medical Research. *JAMA*. 2025 Jan 7;333(1):30-31. doi: 10.1001/jama.2024.22530. PMID: 39425945.
2. Boyuan Wen, Guochao Zhang, Chang Zhan, Chen Chen, Hang Yi, The 2024 revision of the Declaration of Helsinki: a modern ethical framework for medical research, *Postgraduate Medical Journal*, Volume 101, Issue 1194, April 2025, Pages 371–382, <https://doi.org/10.1093/post-mj/qgae181>
3. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. *JAMA*. 2025;333(1):71–74. doi:10.1001/jama.2024.21972
4. Resneck JS Jr. Revisions to the Declaration of Helsinki on Its 60th Anniversary: A Modernized Set of Ethical Principles to Promote and Ensure Respect for Participants in a Rapidly Innovating Medical Research Ecosystem. *JAMA*. 2025 Jan 7;333(1):15-17. doi: 10.1001/jama.2024.21902. PMID: 39425954.

# Innovative Horizons in Tuberculosis Management: Tackling Drug Resistance Through Advanced Pharmacotherapies

Jaime Alex M. Silva Filho<sup>1</sup> & Wilson C. Santos<sup>2,3</sup>

**1 Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, , Niterói, RJ, Brasil.**

**2 Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, Niterói, RJ, Brasil.**

**3 Instituto Teófilo Hernando, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.**

## Resumen

La farmacología de los fármacos utilizados para tratar la tuberculosis resistente representa un pilar fundamental en la lucha contra las cepas multirresistentes (MDR) y extremadamente resistentes (XDR). El artículo presentado explora los avances recientes en estrategias terapéuticas, incluyendo el desarrollo de medicamentos de segunda línea y agentes innovadores, que ofrecen un renovado optimismo para una intervención eficaz. Se hace hincapié en la comprensión de la eficacia de los fármacos, los perfiles de seguridad y el diseño de terapias combinadas óptimas adaptadas a las necesidades individuales de cada paciente. Además, se destaca la importancia de la colaboración global, la inversión continua en investigación y la innovación tecnológica como pilares esenciales para abordar el creciente desafío de la resistencia a la tuberculosis. Las futuras orientaciones se centran en mejorar la accesibilidad al tratamiento, optimizar los regímenes farmacológicos y fomentar el desarrollo de soluciones sostenibles que se ajusten a los patrones de resistencia en evolución, prometiendo un impacto transformador en los esfuerzos de salud global contra la tuberculosis.

## Palabras clave

Tuberculosis, tuberculosis resistente, TB-DR.

## Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

## Summary

The pharmacology of drugs used to treat resistant tuberculosis represents a critical cornerstone in the battle against multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) strains. The presented article explores recent progress in therapeutic strategies, including the development of second-line medications and innovative agents, which offer renewed optimism for effective intervention. Emphasis is placed on understanding drug efficacy, safety profiles, and the design of optimal combination therapies tailored to individual patient needs. Furthermore, the importance of global collaboration, continued investment in research, and technological innovation is underscored as essential pillars for addressing the escalating challenge of tuberculosis resistance. Future directions focus on enhancing accessibility to treatment, optimizing drug regimens, and fostering the development of sustainable solutions that align with evolving resistance patterns, promising a transformative impact on global health efforts against tuberculosis.

## Key words

Tuberculosis, resistant tuberculosis, TB-DR.

## Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

## Introduction

### Historical Context

*Mycobacterium tuberculosis* is the main etiologic agent of Tuberculosis (TB), historically referred to as the 'white plague', which precipitated considerable global mortality throughout the 19th century. However, in the early beginning of the mid-20th century, a marked reduction in tuberculosis prevalence and associated fatalities was observed, particularly in industrialized nations. The reported decrease was mainly attributed to ameliorations in socioeconomic conditions and living standards (Saavacool, 1986). Furthermore, the introduction of streptomycin, para-amino salicylic acid (PAS), and the availability of isoniazid marked the start of the contemporary period of effective treatment for the ailment in the mid-1940s. Subsequently, with the advent of 'short-course' treatment, the curative potential for tuberculosis was realized. Despite the continued widespread prevalence of tuberculosis in developing nations such as India during the late 1970s, a prevailing optimism existed within developed countries regarding the potential elimination of tuberculosis as a significant public health concern (Sharma SK, Mohan A, 2013).

The early 1980s witnessed a global resurgence of tuberculosis, primarily due to the emergence of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Several factors in low-income countries, including increased poverty, uncontrolled urbanization, and the destabilization of healthcare infrastructure and tuberculosis control programs, also contributed to the resurgence (Bloom, 1992; CDC, 1992; RossMan & MacGregor 1995). Furthermore, in the early 1990s, an outbreak of a drug-resistant tuberculosis strain in New York resulted in an 80% mortality rate among affected patients. The co-infection of HIV and tuberculosis, along with the spread of drug-resistant tuberculosis, severely aggravated the situation, prompting the World Health Organization (WHO) to declare tuberculosis a global emergency in 1993 (Natarajan A. *et al.*, 2020).

The latter portion of the 1990's years was marked by the reemergence of drug-resistant tuberculosis (DR-TB), including rifampicin resistant TB (RR-TB) and

multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), characterized by resistance to Rifampicin and Isoniazid, which has presented a significant threat (Sharma SK, Mohan A., 2006; Central TB Division, 2012). The first decade of the 21st century has been ravaged by extensively drug-resistant TB (XDR-TB), defined as MDR-TB plus resistance to at least one drug from each of the two important classes of second-line agents, fluoroquinolones (levofloxacin or moxifloxacin) and injectables drugs namely amikacin, capreomycin or kanamycin (Dheda K *et al.*, 2010; Sharma SK, Mohan A, 2013; Seung KJ *et al.*, 2015). Recently, concern has been expressed regarding the occurrence of extremely drug-resistant TB (XXDR-TB), super XDR-TB, totally drug-resistant TB (TDR TB) from some parts of the world (Migliori GB *et al.*, 2007; Velayati AA, Masjedi MR *et al.*, 2009; Velayati AA, Farnia P. *et al.*, 2009).

The WHO currently does not recognize the term "totally drug-resistant" for TB, as it lacks a clear definition. Consequently, such cases are classified as XDR-TB by the WHO, primarily due to the technical challenges and limitations associated with *in vitro* drug susceptibility testing (DST). A consensus on appropriate methods, critical drug concentrations for resistance definition, and the reliability and reproducibility of results for conventional DST has been established only for the drugs that define MDR-TB and XDR-TB (WHO, 2008a). The reproducibility and reliability of DST for other second-line drugs have not yet been established and require further correlation with clinical treatment responses. Therefore, the WHO advises against using these latter results to guide treatment decisions (WHO, 2008b).

In 2015, an estimated 10.4 million people developed TB, including 580.000 with MDR-TB or rifampicin-resistant TB (RR-TB), and 1.4 million died from the disease. However, it is noteworthy that despite these scenarios, approximately 6.1 million new tuberculosis cases were documented during that same period, indicating a substantial issue of underreporting (WHO, 2016). While an estimated 10.8 million individuals globally contracted tuberculosis in 2023, an increase from 10.7 million in 2022, the annual number of those developing multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) remained relatively stable between 2020 and 2023, following a gradual decline

from 2015 to 2020. In 2022, an estimated 410,000 individuals worldwide developed MDR/RR-TB. While the treatment success rate for those diagnosed with MDR/RR-TB has shown consistent improvement, it continues to be critically low. This rate reached 63%, an increase from 60% in 2019 and 50% in 2012 (WHO, 2024).

MDR/RR-TB continues to emerge and proliferate due to two primary factors: suboptimal management of tuberculosis treatment and direct interpersonal transmission. The majority of individuals afflicted with tuberculosis achieve remission through a six-month treatment regimen, provided with sufficient support. However, improper or erroneous administration of anti-tuberculosis medications, the utilization of ineffective drug formulations (including monotherapy, substandard pharmaceuticals, or inadequate storage conditions), and premature cessation of treatment can induce drug resistance. This resistance subsequently facilitates transmission, particularly within densely populated environments such as correctional facilities and healthcare institutions. Patients suffering from pulmonary tuberculosis are capable of disseminating the disease via expectoration, sternutation, or mere vocalization. Infection can be acquired by inhaling a minimal quantity of these microorganisms (WHO, 2024).

### Pharmacological Therapy

Comprehensive drug susceptibility testing is paramount to identify resistance to specific antitubercular medications, thereby guiding the choice of effective drugs. This is often complemented by an assessment of prior exposure to TB medicines, as previous treatment failures or incomplete courses can influence subsequent resistance patterns and the likelihood of successful treatment. A detailed patient history, encompassing comorbidities, allergies, and tolerance to various medications, is also crucial. Beyond the individual patient, the drug-resistance profile of close contacts can inform treatment decisions, particularly in cases where transmission within a household or community is suspected. This epidemiological link can help predict potential resistance patterns in the patient (WHO, 2024a).

Age plays a significant role, as certain drugs may have different safety or efficacy profiles in pediatric versus adult populations. The extent of pulmonary TB disease, including the presence of cavitation or extensive lung involvement, can influence the duration and intensity of treatment required. Furthermore, the localization of extrapulmonary TB lesions, such as those affecting the bones, joints, central nervous system, or lymph nodes, may necessitate specific drug penetration properties or longer treatment durations due to the inherent challenges in achieving therapeutic drug concentrations in these sites (Golden MP, Vikram HR, 2005; Moule MG, Cirillo JD, 2020; Vishnu Sharma M *et al.*, 2022; WHO, 2024a).

The WHO's emphasis on individualized treatment underscores the complexity of managing MDR/RR-TB, highlighting the need for a comprehensive assessment of each patient's unique circumstances to optimize treatment outcomes and minimize the risk of further resistance development (WHO, 2024a).

For patients diagnosed with MDR/RR-TB who have no documented fluoroquinolone resistance and have not previously undergone second-line drug treatment, a 9-month all-oral regimen is recommended. This regimen includes bedaquiline (administered for six months) in conjunction with levofloxacin/moxifloxacin, ethionamide, ethambutol, high-dose isoniazid, pyrazinamide, and clofazimine. The latter six drugs are administered for an initial four months, with the potential for extension to six months if sputum smear positivity persists. This initial phase is succeeded by a five-month treatment period comprising levofloxacin/moxifloxacin, clofazimine, ethambutol, and pyrazinamide. Ethionamide may be substituted by a two-month course of linezolid (WHO, 2016a; WHO, 2024a). However, pregnancy was an exclusion criterion for the shorter MDR-TB treatment regimen studies. Two of the core components of the shorter MDR-TB regimens – the injectable agent and ethionamide (or prothionamide) – are usually contraindicated in pregnancy. Interrupting these medicines from the shorter MDR-TB treatment regimen could seriously compromise its effectiveness (WHO, 2016a). A 9-month regimen with linezolid instead of ethionamide shall be used in pregnant women, unlike the regimen with ethionamide (WHO, 2022).

Conversely, for patients diagnosed with MDR/RR-TB who do not meet the criteria for, or have not achieved a favorable therapeutic outcome from, the aforementioned 6-month or 9-month regimens, or whose TB disease is attributable to *M. tuberculosis* strains exhibiting XDR-TB, or who demonstrate intolerance to pivotal therapeutic components, extended individualized regimens represent viable treatment modalities for RR-TB or MDR-TB. These regimens typically extend over a duration of 18 months or more and may be either standardized or tailored, incorporating the pharmaceuticals listed in Chart 1. Such regimens are generally formulated to include a minimum complement requisite of second-line anti-tuberculosis agents, chosen based upon their presumed efficacy, which is inferred from the patient's medical history or drug-resistance profiles. For individuals afflicted with RR-TB or MDR-TB, a regimen encompassing at least five efficacious anti-TB drugs during the intensive phase is recommended (WHO, 2016a; WHO, 2024a).

This therapeutic approach mandates the inclusion of pyrazinamide and four critical second-line drugs: one from Group A, one from Group B, and a minimum of two from Group C. In instances where the prescribed minimum of effective drugs cannot be attained as delineated above, an agent from Group D2 and supplementary agents from Group D3 may be incorporated to achieve a total of five. Furthermore, for patients with RR-TB or MDR-TB, it is advised that the regimen be supplemented with high-dose isoniazid and/or ethambutol (WHO, 2016a; WHO, 2024a).

In 2022, the World Health Organization (WHO) issued a conditional recommendation for a 6-month treatment regimen consisting of bedaquiline, pretomanid, linezolid (600 mg), and moxifloxacin (BPaLM) for patients diagnosed with multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). This regimen is designated as the preferred option for the majority of patients afflicted with this condition. This recommendation prioritizes BPaLM over the previously employed 9-month or extended 18-month regimens. Drug susceptibility testing (DST) for fluoroquinolones is strongly advised for individuals with MDR/RR-TB. While the initiation of BPaLM should not be postponed pending DST results, these results should subsequently guide the decision regarding the reten-

tion or cessation of moxifloxacin from the regimen. In cases of confirmed fluoroquinolone resistance, BPaL (excluding moxifloxacin) should be commenced or maintained. However, this recommendation does not apply to pregnant and breastfeeding women owing to limited evidence on the safety of pretomanid (WHO, 2022; WHO, 2024a). Thus for pregnant women, it is recommended that a longer individualized regimen be used which can allow the inclusion of four or more effective second-line TB medicines with no known teratogenic properties.

**Chart 1.** Medicines recommended for the treatment of RR-TB and MDR-TB.

Groups	Drugs
<b>Group A. Fluoroquinolones</b>	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin
<b>Group B. Second-line injectable agents</b>	Amikacin Capreomycin Canamycin (Streptomycin)*
<b>Group C. Other core second-line agents</b>	Ethionamide/prothionamide Cycloserine/terizidone Linezolid Clofazimine
<b>Group D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regimen)</b>	<b>D1</b> Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid
	<b>D2</b> Bedaquiline Delamanid
	<b>D3</b> <i>p</i> -aminosalicylic acid Imipenem–cilastatin Meropenem Amoxicillin-clavulanate

(Adapted from WHO, 2016a).

\*For the treatment of RR-TB and MDR-TB, streptomycin is included as a substitute for second-line injectable agents when aminoglycosides or capreomycin cannot be used and susceptibility is highly likely. In the absence of susceptibility testing, streptomycin is not indicated.

## CONCLUSION

In conclusion, the pharmacology of drugs used to treat resistant tuberculosis underscores the complexity of combating this challenging disease. Advances in drug development, such as second-line medications and novel therapeutic agents, have provided hope for treating multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis. These efforts demand careful attention to drug efficacy, safety profiles, and optimal combination therapies to ensure successful outcomes while minimizing adverse effects. As resistance continues to evolve, it is imperative that ongoing research, global cooperation, and innovation pave the way for more effective, accessible, and sustainable solutions to combat tuberculosis resistance worldwide.

## References

- Savacool JW. Philadelphia and the White Plague. *Trans Stud Coll Physicians Phila.* 1986 Sep;8(3):147-81. PMID: 3532445
- Bloom BR. Tuberculosis. Back to a frightening future. *Nature.* 1992 Aug 13;358(6387):538-9. doi: 10.1038/358538b0. PMID: 1501708.
- CDC, Centers For Disease Control and Prevention. tuberculosis morbidity—united states, 1992. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, v. 42, n. 36, p. 696- 697,703-704, 1993.
- RossMan, M. d.; MacGregor, R. Introduction and brief history. 1. ed. Philadelphia: McGraw-Hill, 1995.
- Natarajan A, Beena PM, Devnikar AV, Mali S. A systemic review on tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2020 Jul;67(3):295-311. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.02.005. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32825856.
- Sharma SK, Mohan A. Tuberculosis: From an incurable scourge to a curable disease - journey over a millennium. *Indian J Med Res.* 2013 Mar;137(3):455-93. PMID: 23640554; PMCID: PMC3705655.
- Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. *Wkly Epidemiol Rec.* 2006 Nov 10;81(45):430-2. English, French. PMID: 17096498.
- Sharma SK, Mohan A. Multidrug-resistant tuberculosis: a menace that threatens to destabilize tuberculosis control. *Chest.* 2006 Jul;130(1):261-72. doi: 10.1378/chest.130.1.261. PMID: 16840411.
- Central TB Division. Revised National Tuberculosis Control 11. Programme. Guidelines on Programmatic Management of Drug Resistant TB (PMDT) in India. New Delhi: Central TB Division, Directorate General of Health Services, Ministry of Health and Family Welfare; 2012.
- Migliori GB, Loddenkemper R, Blasi F, Raviglione MC. 125 14. years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic?. *Eur Respir J* 2007; 29 : 423-7.
- Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, Tabarsi P, Ghanavi J, 15. Ziazarifi AH, et al. Emergence of new forms of totally drug resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran. *Chest* 2009; 136 : 420-5.
- Velayati AA, Farnia P, Masjedi MR, Ibrahim TA, Tabarsi P, 16. Haroun RZ, et al. Totally drug-resistant tuberculosis strains: evidence of adaptation at the cellular level. *Eur Respir J* 2009; 34 : 1202-3.
- WHO, World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva: WHO, 2016.
- WHO, World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. Genova: WHO, 2024.
- Dheda K, Warren RM, Zumla A, Grobusch MP. Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management challenges. *Infect Dis Clin North Am.* 2010 Sep;24(3):705-25. doi: 10.1016/j.idc.2010.05.001. PMID: 20674800.
- Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Apr 27;5(9):a017863. doi: 10.1101/cshperspect.a017863. PMID: 25918181; PMCID: PMC4561400.
- WHO (2008a) Policy guidance on drug susceptibility testing (DST) of second-line anti-tuberculosis drugs. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO\\_HTM\\_TB\\_2008.392\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_HTM_TB_2008.392_eng.pdf).
- WHO (2008b) Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, Emergency update 2008. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf).
- WHO, World Health Organization. Tuberculosis: Multidrug-resistant (MDR-TB) or rifampicin-resistant TB (RR-TB). 2024a. [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/tuberculosis-multidrug-resistant-tuberculosis-\(mdr-tb\)](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/tuberculosis-multidrug-resistant-tuberculosis-(mdr-tb))
- WHO, World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016a. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549639>
- Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician.* 2005 Nov 1;72(9):1761-8. PMID: 16300038.
- Moule MG, Cirillo JD. Mycobacterium tuberculosis Dissemination Plays a Critical Role in Pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Feb 25;10:65. doi: 10.3389/fcimb.2020.00065. PMID: 32161724; PMCID: PMC7053427.
- Vishnu Sharma M, Arora VK, Anupama N. Challenges in diagnosis and treatment of tuberculosis in elderly. *Indian J Tuberc.* 2022;69 Suppl 2:S205-S208. doi: 10.1016/j.ijtb.2022.10.001. Epub 2022 Oct 22. PMID: 36400510.
- WHO, World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129>

# Eficacia de los medicamentos utilizados para la diabetes tipo 2: interacciones entre la edad y el sexo

Diana María Mérida.

<sup>1</sup>Fundación Teófilo Hernando, 28290, Las Rozas de Madrid, Madrid, España.

## Introducción

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) requiere un enfoque integral que combine cambios en el estilo de vida, educación del paciente y tratamiento farmacológico. Entre los medicamentos de primera línea se encuentran la metformina, reconocida por su bajo costo y eficacia en la reducción de complicaciones microvasculares y eventos cardiovasculares, y las sulfonilureas. Cuando estos agentes no logran un control adecuado, puede ser necesario añadir otros fármacos o incluso insulina<sup>1</sup>.

En este contexto, medicamentos más recientes como inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4i), los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) y los agonistas del receptor péptido similar al glucagón-1 (GLP1ra) han demostrado ser eficaces, aunque con un costo significativamente mayor. La selección del tratamiento debe basarse en múltiples factores individuales, incluyendo el riesgo de hipoglucemia, la presencia de enfermedad cardiovascular o renal, la función hepática y renal, la tolerabilidad, y el contexto económico y social del paciente. Las guías actuales, como las de la *American Diabetes Association* (ADA), enfatizan la necesidad de individualizar la terapia según las metas clínicas de cada paciente, ya sea control glucémico, reducción de peso o prevención de eventos cardiovasculares<sup>2</sup>.

Dado este enfoque personalizado, surge la pregunta de si factores como la edad o el sexo influyen en la eficacia de estos tratamientos. En este artículo se resume un metaanálisis en red publicado en marzo de 2025 por un grupo de investigadores en Reino Unido<sup>3</sup>, que evaluó precisamente este tema: si existen diferencias en la eficacia de los SGLT2, GLP1ra y DPP4i en función del sexo y la edad del paciente. Al final de este artículo se incluye una breve discusión interpretativa de los resultados más relevantes del metaanálisis original, con el fin de destacar sus implicancias clínicas.

**Nota:** para facilitar la interpretación de los resultados se incluyen figuras adaptadas del artículo original. Las ilustraciones fueron adaptadas en BioRender.

## 2. LISTADO DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Definición
AAG	Acontecimientos Adversos Graves
ADA	American Diabetes Association
ATC	Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DPP4i	Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4
GLP1ra	Agonistas del receptor péptido similar al glucagón-1
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de Confianza
MACE	Major adverse cardiovascular events
RCTs	Ensayos Clínicos Aleatorizados
SGLT2	Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

### 3. METAANÁLISIS EN RED

El metaanálisis es una técnica estadística que permite combinar los resultados de múltiples estudios originales para obtener un estimado conjunto del efecto de una intervención<sup>4</sup>. Esta metodología tiene como principal ventaja el aumento de la precisión y la potencia estadística, al reunir datos provenientes de estudios con distintos tamaños muestrales y poblaciones diversas. Sin embargo, una limitación importante del metaanálisis tradicional es que solo puede incorporar estudios que comparen intervenciones específicas de manera directa, es decir, aquellas que han sido enfrentadas entre sí dentro de los ensayos clínicos<sup>5</sup>.

Para superar esta limitación, surge el metaanálisis en red (network meta-analysis), una técnica que amplía el enfoque tradicional al permitir la combinación de evidencia directa (comparaciones realizadas dentro de los estudios) con evidencia indirecta (estimada a partir de comparaciones con un comparador común). Gracias a este enfoque, es posible evaluar la eficacia comparativa de múltiples tratamientos, incluso si no han sido comparados directamente entre sí en ningún estudio<sup>6</sup>.

Este método ha adquirido especial relevancia en el campo de la epidemiología clínica, donde a menudo existen múltiples intervenciones terapéuticas para una misma condición. Así, esta herramienta se convierte en una estrategia poderosa para sintetizar la evidencia disponible y orientar recomendaciones basadas en comparaciones más integrales entre opciones terapéuticas.

## 4. RESUMEN DEL ARTÍCULO

### 4.1 Objetivo y métodos

Este metaanálisis en red tuvo como objetivo evaluar si la edad y el sexo influyen en la eficacia de los SGLT2i, GLP-1 y los DPP4i. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (RCTs) que respondieran a la siguiente pregunta de investigación formulada según el esquema PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome):

Población	Adultos ( $\geq 18$ años) con diagnóstico de DM2
Intervención	SGLT2i, GLP1ra o DPP4i
Comparador	Placebo o tratamiento activo alternativo
Outcome (resultados)	Reducción en los niveles de hemoglobina glicosilada o en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE por sus siglas en inglés), definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal

### 4.2 Extracción de datos y análisis estadístico

La información sobre los medicamentos utilizados y su Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC) fue extraída en formato de texto desde el registro *clinicaltrials.gov* y artículos científicos publicados. Los datos de eficacia en términos de HbA1c se obtuvieron tanto de *clinicaltrials.gov* como de documentos clínicos. La información sobre sexo y edad basal de los participantes se extrajo exclusivamente de publicaciones científicas. Los datos sobre MACE fueron recopilados mediante extracción manual desde los documentos originales.

La distribución del sexo y la edad se resumió a partir de datos individuales cuando estuvieron disponibles o mediante datos agregados publicados. Para el metaanálisis en red de HbA1c, los ensayos clínicos se agruparon según el contexto terapéutico en monoterapia, terapia doble o terapia triple. En el caso del análisis de MACE, se incluyeron todos los ensayos clínicos en conjunto, independientemente del tipo de terapia utilizada. Se excluyeron los grupos de tratamiento que evaluaban combinaciones de dos o más fármacos del mismo grupo de interés.

Los SGLT2i, GLP1ra o DPP4i y la metformina fueron categorizados individualmente según el principio activo y la dosis. La insulina fue tratada como una única categoría. Para el análisis de HbA1c se emplearon modelos de regresión lineal, utilizando los valores basales como covariables y aplicando el método del último valor observado para imputar datos faltantes. Para el análisis de MACE se utilizaron modelos de regresión de Cox, con el grupo placebo como categoría de referencia. No se aplicaron ajustes formales por comparaciones múltiples.

### 4.3 Resultados

#### 4.3.1 Características de los estudios

Se identificaron un total de 687 ensayos clínicos, de los cuales se incluyeron 601 en el metaanálisis (Figura 1). De estos, 498 estudios proporcionaron datos agregados, abarcando un total de 303.311 participantes, y 103 estudios contaban con datos individuales, correspondientes a 92.182 participantes. En los estudios que reportaron resultados para HbA1c, la proporción de hombres fue consistentemente superior a la de mujeres. La edad de los participantes se distribuyó principalmente en el rango de 40 a 80 años.

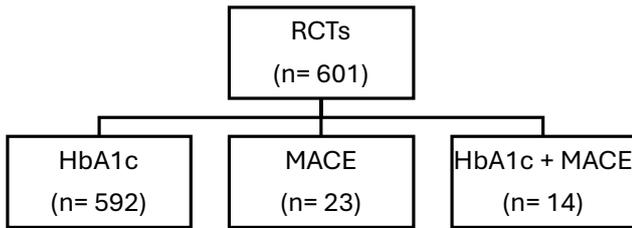


Figura 1. Ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis en red.

### 4.3.2 Principales efectos de los tratamientos

#### HbA1c

En términos generales, tanto en monoterapia como en terapia doble y triple, los tres grupos farmacológicos (SGLT2i, GLP1ra y DPP4i) demostraron reducciones de HbA1c que oscilaron entre -0,5% y -1,5% en comparación con placebo. A nivel de principio activo, los fármacos que mostraron mayores reducciones absolutas de HbA1c en cada categoría terapéutica fueron los siguientes (orden descendente de eficacia) (Tabla 1):

Tabla 1. Fármacos con mayor eficacia en la reducción de HbA1c según tipo de terapia		
Monoterapia <sup>a</sup>	Terapia doble <sup>b</sup>	Terapia triple <sup>c</sup>
Tirzepatida (dosis s/d)	Liraglutida 0.9 mg	Semaglutida 1 mg
Semaglutida (dosis s/d)	Gemigliptina 50 mg	Semaglutida 0.5 mg
Ipragliflozina 50 mg	Albiglutida 30 mg	Semaglutida 14 mg
Ertugliflozina 15 mg	Ertugliflozina 15 mg	Liraglutida 0.6 mg
Ertugliflozina 5 mg	Prusogliptina 100 mg	Liraglutida 3 mg

s/d: dosis no especificada en el artículo original. <sup>a</sup> El medicamento en estudio (SGLT2i, GLP1ra o DPP4i) se administra sin ningún otro medicamento antidiabético. <sup>b</sup> El medicamento en estudio (SGLT2i, GLP1ra o DPP4i) se administra junto con un segundo medicamento antidiabético. <sup>c</sup> El medicamento en estudio (SGLT2i, GLP1ra o DPP4i) se administra junto con dos o más medicamentos antidiabéticos.

#### Eventos cardiovasculares

En el análisis del riesgo de MACE, los inhibidores de SGLT2i y los agonistas del receptor GLP1ra mostraron una reducción significativa del riesgo en comparación con placebo. Por el contrario, los inhibidores de DPP4i no evidenciaron un efecto significativo sobre este desenlace.

### 4.3.3 Interacciones entre edad, sexo y eficacia en la reducción de HbA1c

#### a. Reducción de HbA1c: interacción edad-tratamiento

Se observaron diferencias en la eficacia de los tratamientos según la edad de los participantes, con patrones distintos entre las clases farmacológicas (Tabla 2).

- *SGLT2i*: La eficacia fue mayor en pacientes más jóvenes. Se evidenció una menor reducción de HbA1c con el incremento de la edad, tanto en monoterapia como en terapia doble y triple. Por cada 30 años adicionales de edad, la reducción fue 0,24 %, 0,17 % y 0,25 % menor, respectivamente.
- *GLP1ra*: A diferencia de los SGLT2i, los GLP1ra mostraron mayor eficacia en personas de mayor edad. En monoterapia y terapia doble, se observó un incremento en la reducción de HbA1c de 0,18 % y 0,24 %, respectivamente, por cada 30 años adicionales.
- *DPP4i*: Solo en el contexto de terapia doble se observó una mejor respuesta en personas mayores, con una reducción adicional de HbA1c de 0,09 % por cada 30 años de incremento en la edad.

#### b. Reducción de HbA1c: interacción sexo-tratamiento

En general, no se observaron diferencias significativas en la eficacia entre hombres y mujeres. Sin embargo, en el caso de los inhibidores de SGLT2i, se detectó una ligera mayor reducción de HbA1c en hombres bajo esquema de terapia triple, con una diferencia de -0,09 % respecto a las mujeres (Tabla 2).

Tabla 2. Eficacia de GLP1ra, SGLT2i y DPP4i en la reducción HbA1c según edad y sexo			
	GLP1ra	SGLT2i	DPP4i
<b>Interacción edad-tratamiento</b>	Mejor eficacia en edades avanzadas (monoterapia y doble)	Mejor eficacia en edades tempranas (monoterapia, doble y triple)	Mejor eficacia en edades avanzadas (terapia doble)
<b>Interacción sexo-tratamiento</b>	No hubo diferencias significativas en la eficacia según el sexo	Mejor eficacia en hombres (mínima diferencia)	No hubo diferencias significativas en la eficacia según el sexo

**c. Reducción del riesgo de MACE: interacción edad-tratamiento**

- SGLT2i: Se observó una mayor eficacia en personas de edad avanzada. En el contexto de terapia triple, la reducción del riesgo de MACE aumentó en un 24 % por cada 30 años adicionales de edad (Tabla 3).
- GLP1ra: A diferencia de los SGLT2i, los GLP1ra mostraron una menor eficacia con el aumento de la edad, evidenciando una reducción menos pronunciada del riesgo cardiovascular en personas mayores.
- DPP4i: No se identificaron diferencias significativas en la eficacia según la edad.

**d. Reducción del riesgo de MACE: interacción sexo-tratamiento**

En el caso de los inhibidores de DPP4, se observó una mayor reducción del riesgo de MACE en mujeres que en hombres. No obstante, esta diferencia se atenuó al excluir el único ensayo clínico que aportaba datos individuales, lo que sugiere una posible influencia desproporcionada

de dicho estudio. Para los GLP1ra y los SGLT2i, no se evidenciaron diferencias significativas en la eficacia según el sexo (Tabla 3).

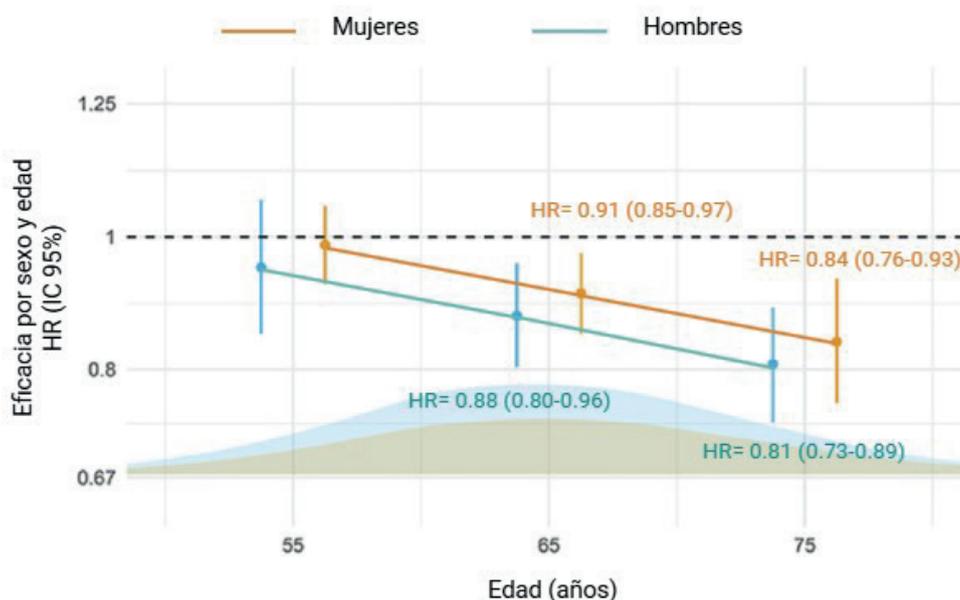
**4.3.4 Efectos específicos de la edad y del sexo en los ensayos clínicos para MACE**

**a. SGLT2i**

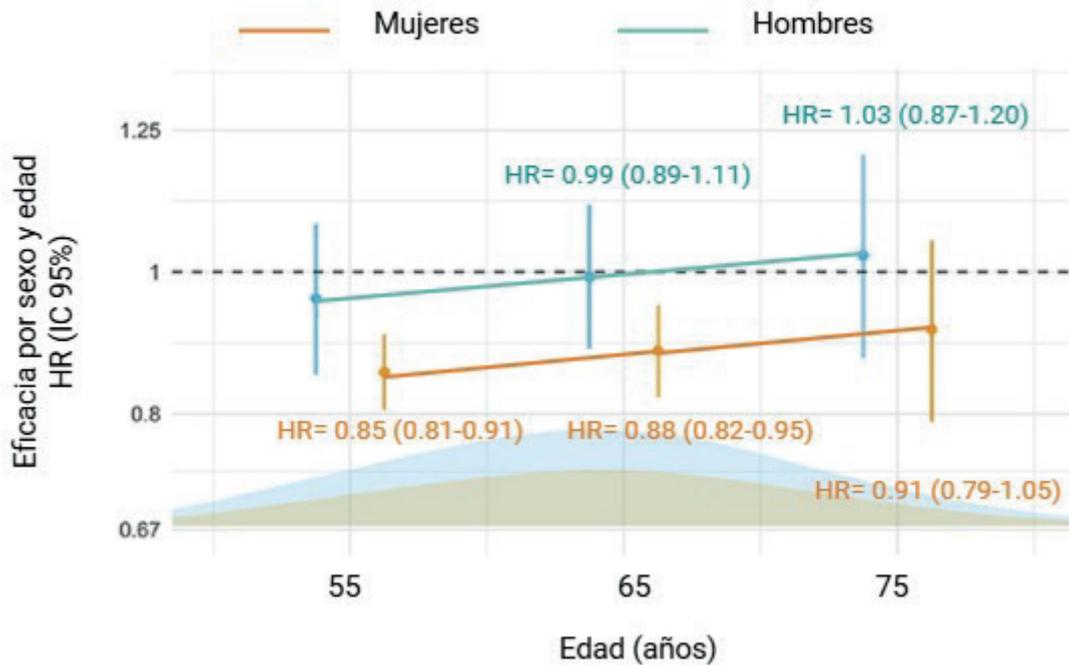
Para este análisis se incluyeron 8 RCTs, con un total de 58.820 participantes. Los inhibidores de SGLT2 demostraron una mayor eficacia en la reducción del riesgo de MACE en personas de edad avanzada, independientemente del sexo. La magnitud del beneficio aumentó progresivamente con la edad, observándose una diferencia absoluta de 7 puntos porcentuales en la reducción del riesgo entre los 65 y los 75 años, tanto en hombres como en mujeres. No se detectaron asociaciones significativas en el grupo de 55 años (Figura 2).

A nivel de principio activo, la sotagliflozina (200 mg) y la canagliflozina (100 mg) se asociaron con reducciones significativas en el riesgo de MACE.

Tabla 3. Eficacia de GLP1ra, SGLT2i y DPP4i en la reducción del riesgo de MACE según edad y sexo (terapia triple)			
	GLP1ra	SGLT2i	DPP4i
Interacción edad-tratamiento	Mejor eficacia en edades tempranas	Mejor eficacia en edades avanzadas	Efecto nulo
Interacción sexo-tratamiento	No hubo diferencias significativas en la eficacia según el sexo	No hubo diferencias significativas en la eficacia según el sexo	Mejor eficacia en mujeres



**Figura 2.** Eficacia de los SGLT2i en la reducción del riesgo de MACE, según edad y sexo. Fuente: *Adaptado de Hanlon P, et al., Figura 3 del artículo original.*



**Figura 3.** Eficacia de los GLP1ra en la reducción del riesgo de MACE, según edad y sexo. Fuente: Adaptado de Hanlon P, et al., Figura 3 del artículo original.

#### b. GLP1ra

Para este análisis se incluyeron 9 ensayos RCTs con un total de 64.234 participantes. Se observó una reducción significativa del riesgo de MACE en mujeres de 55 y 65 años, siendo más pronunciada en el grupo de 55 años. En los hombres, en cambio, no se identificaron reducciones estadísticamente significativas del riesgo (Figura 3).

A nivel de principio activo, los fármacos que se asociaron con una reducción significativa del riesgo de MACE fueron la efpeglenatida (4–6 mg), la semaglutida (14 mg) y la albiglutida (30 mg).

#### c. DPP4i

Para este análisis se incluyeron 6 RCTs, con un total de 53.761 participantes. Los resultados para los DPP4i indicaron una reducción significativa en el riesgo de MACE con el incremento de la edad, independientemente del sexo. Sin embargo, al analizar los datos por principio activo, ninguno de los medicamentos mostró efectos estadísticamente significativos, lo que sugiere un efecto global nulo sobre el riesgo de MACE.

#### 4.3.5 Evaluación de la seguridad de los SGLT2i, GLP1ra y DPP4i

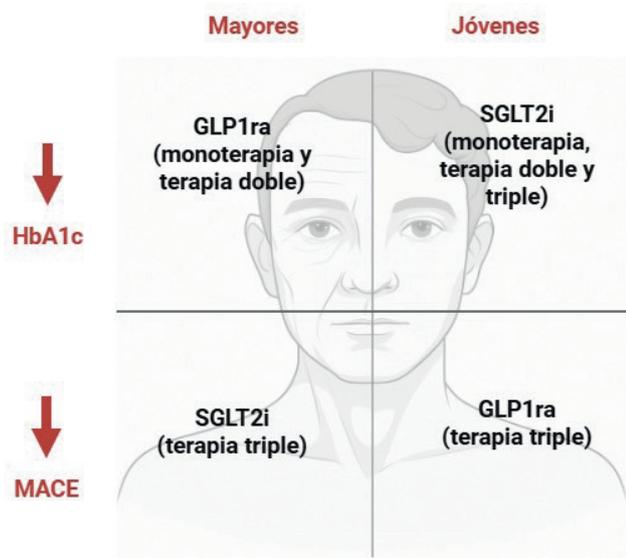
No se observaron interacciones significativas entre la edad o el sexo y el tratamiento en relación con los eventos adversos, en ninguna de las clases farmacológicas evaluadas. En particular, no se identificaron asociaciones entre edad o sexo y la ocurrencia de acontecimientos adversos graves (AAG), efectos gastrointestinales, hipoglicemia o infecciones urinarias.

Las muertes fueron eventos poco frecuentes en todos los ensayos analizados. Tampoco se observaron interacciones significativas entre edad, sexo y tratamiento en relación con la mortalidad no cardiovascular.

## 5. DISCUSIÓN

Según los autores, este estudio surgió ante la escasa información disponible en las guías clínicas sobre cómo adaptar el tratamiento en función del sexo y la edad, en parte debido a la baja representación de mujeres y personas mayores en los ensayos clínicos. Esto plantea preguntas relevantes para la práctica clínica: ¿Qué tratamiento ofrece mayores beneficios en pacientes de edad avanzada? ¿Cuál es el más adecuado en mujeres?

Los resultados de este metaanálisis en red permiten abordar parcialmente estas cuestiones. No obstante, antes de elegir un tratamiento, es fundamental definir con claridad el objetivo terapéutico prioritario. La Figura 4 resume los hallazgos significativos del estudio respecto a la eficacia de los tratamientos en función de la edad y el objetivo terapéutico.



**Figura 4.** Eficacia de GLP1ra y SGLT2i en la reducción de HbA1c y el riesgo de MACE según edad y objetivo terapéutico

En pacientes mayores, los GLP1ra mostraron una mayor eficacia en la reducción de HbA1c, mientras que los SGLT2i evidenciaron una protección cardiovascular más marcada. En contraste, en personas más jóvenes, los SGLT2i fueron más eficaces para el control glucémico y los GLP1ra mostraron un mayor beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares.

Estos hallazgos refuerzan la necesidad de individualizar el tratamiento según la edad y el perfil clínico del paciente. En adultos mayores cuyo objetivo principal sea el control glucémico, los GLP1ra podrían considerarse una opción preferente, siempre considerando el riesgo cardiovascular, tolerabilidad y comorbilidades. Por otro lado, la mayor cardioprotección observada con los SGLT2i cobra especial importancia en personas de edad avanzada, donde la incidencia de MACE es más elevada, lo que sugiere que este grupo etario podría obtener un beneficio cardiovascular más notable con esta clase farmacológica.

En cuanto a la reducción del riesgo de MACE, los GLP1ra fueron más eficaces en mujeres entre 55 y 65 años, mientras que los SGLT2i demostraron mayor eficacia en ambos sexos entre los 65 y 75 años. En este contexto, cuando el objetivo clínico principal sea la cardioprotección, los SGLT2i podrían ofrecer ventajas superiores a los GLP1ra, especialmente en pacientes mayores.

Por último, respecto al sexo, se observó que los SGLT2i se asociaron a una mayor reducción de HbA1c en contexto de terapia triple, y que los DPP4i mostraron una reducción significativa del riesgo de MACE en mujeres. Sin embargo, la mayoría de las interacciones entre tratamiento y sexo no alcanzaron significación estadística, lo cual indica que la evidencia aún es insuficiente para afirmar si existe una diferencia clínicamente relevante entre hombres y mujeres. Esto sugiere que, al momento de elegir el tratamiento, la edad podría tener un impacto mayor que el sexo biológico en la eficacia terapéutica.

## Bibliografía

1. World Health Organization. HEARTS D: diagnosis and management of type 2 diabetes [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2025 Jun 10]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/331710>
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(Suppl 1):S181–S206. doi: 10.2337/dc25-S009
3. Hanlon P, Butterly E, Wei L, Wightman H, Almazam SAM, Alsallumi K, et al. Age and sex differences in efficacy of treatments for type 2 diabetes: a network meta-analysis. *JAMA*. 2025 Mar 25;333(12):1062–73. doi: 10.1001/jama.2024.27402. PMID: 39899304; PMCID: PMC11791772.
4. Caballero L. Metaanálisis en red: una herramienta útil en la evaluación comparativa de intervenciones sanitarias. *Rev Esp Salud Pública*. 2014;88(3):279-81.
5. Molina Arias Manuel. El metaanálisis en red. *Rev Pediatr Aten Primaria* [Internet]. 2016 Sep [citado 2025 Jun 11]; 18( 71 ): 279-282. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322016000300021&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322016000300021&lng=es).
6. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Dias S, Jackson D, et al. Network Meta-analysis (NMA) for decision-making: Reflections on the current state and considerations for the future. *J Clin Epidemiol*. 2024 May 23;169:111610. doi: 10.1016/j.jclinepi.2024.111610.

# Un paso más en el tratamiento de la obesidad: tirzepatida, análisis del ensayo clínico SURMOUNT-3

Vidal Arreba Blanco, Patricia Guaita Medina, Cayetana Tobía Sanz.

Facultad de Medicina, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid.

## Contexto clínico y características del fármaco

La prevalencia creciente de obesidad, que ya alcanza los 880 millones de personas según la OMS en 2022 (1), y los recientes descubrimientos farmacológicos al respecto, así como el estudio de los múltiples mecanismos por los que el exceso de tejido adiposo genera enfermedad, han hecho que las alternativas terapéuticas para el tratamiento de esta enfermedad estén a la orden del día.

Hasta hace poco, los cambios de estilo de vida se consideraban la piedra angular en el tratamiento de la obesidad. Sin embargo, el principal problema que se presenta es que estas medidas terapéuticas sólo consiguen, en la mayoría de los casos, reducir el peso entre un 5-8%, resultando insuficiente para el óptimo control de la enfermedad (2). Por otra parte, se contaba con otra alternativa terapéutica para el tratamiento de la obesidad: la cirugía bariátrica. Las indicaciones de las diferentes opciones quirúrgicas (bypass gástrico en Y de Roux, manga gástrica...) se plantean a pacientes con un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> o en formas menos graves de obesidad (IMC 35-40 kg/m<sup>2</sup>) con comorbilidades graves asociadas. Sin embargo, esto conlleva muchos efectos secundarios, siendo una opción muy invasiva que tampoco garantiza el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo.

Es por ello por lo que en los últimos tiempos se ha intentado buscar opciones farmacológicas para tratar de lograr un mejor control de la obesidad. En concreto, la tirzepatida surge dentro de la corriente de análogos de GLP-1 y similares. Está basado en la semaglutida, agonista de GLP-1 combinado con un agonista de GIP. Ambos receptores (GLP-1 y GIP) están presentes en las células endocrinas  $\alpha$  y  $\beta$  del páncreas, corazón, vasos sanguíneos, leucocitos, intestino y riñón (los receptores GIP también están presentes en los adipocitos). La localización más importante es el cerebro, donde actúan en núcleos implicados en la regulación del apetito (3).

En este contexto, los estudios SURMOUNT son un grupo de 5 ensayos clínicos donde se evaluó la eficacia de la tirzepatida en distintos supuestos. El que nos ocupa ahora mismo, SURMOUNT 3 (4), trató de evaluar la eficacia de la tirzepatida en adultos con obesidad (IMC  $> 30$ ) y sobrepeso (IMC  $> 27$ ) con, al menos, alguna comorbilidad relacionada con el peso, como complemento a medidas de estilo de vida frente a placebo. El fármaco de este estudio, tirzepatida, es el de más reciente autorización para el tratamiento de la obesidad en nuestro país.

## Diseño y métodos

El ensayo es un estudio en fase 3 multicéntrico (62 centros en EEUU, Argentina y Brasil), aleatorizado, con grupos paralelos, doble ciego y controlado con placebo.

Se dividió en cuatro etapas fundamentales: la primera consistía en una fase de 2 semanas donde se preseleccionaba a los candidatos al estudio. La segunda etapa estaba basada en una modificación intensiva del estilo de vida durante 12 semanas en la que se instaba a los participantes a hacer dieta (las mujeres de 1200 kcal/día, los hombres de 1500 kcal/día), 150 minutos de ejercicio a la semana, y 8 sesiones donde se trabajaban los cambios en el estilo de vida de los participantes, impartidas por personal cualificado. En la tercera se administró el tratamiento a los par-

participantes durante 72 semanas. Finalmente, la cuarta etapa fue de seguimiento de la seguridad postratamiento durante 4 semanas más. Una de las partes más importantes del ensayo es la segunda etapa, dado que, tras esas 12 semanas de modificación de hábitos de vida de los pacientes, solamente pudieron continuar con el ensayo aquellos que hubieran conseguido una reducción de más del 5% de peso.

El objetivo principal del ensayo era medir la reducción del peso como variable intermedia para determinar la utilidad de la tirzepatida en la reducción de eventos cardiovasculares (variable directa). Es posible demostrar de una manera indirecta la reducción de muerte cardiovascular porque se ha demostrado mediante multitud de ensayos clínicos (5) que la obesidad es una variable intermedia adecuada para estimar el desarrollo de eventos cardiovasculares porque está en algún punto fisiopatológico del desarrollo de la enfermedad, es un marcador pronóstico de la misma, la mejoría en esta variable repercute directamente sobre la principal, y se puede usar en la práctica clínica.

Por otra parte, dentro del ensayo no solamente miden la reducción de peso (primera variable intermedia) para demostrar disminución de la variable principal, sino que además dada la correlación de la obesidad con otros factores de riesgo cardiovascular como la diabetes, también miden el aumento de control de los índices glucémicos cuando baja el peso. Esto aporta más fuerza a la asociación entre dicha variable intermedia y la principal, dado que además de la asociación que existe entre ambas, también se puede llegar a la variable principal por otras variables intermedias.

En el ensayo se evalúan dos variables principales (variables coprimarias): el porcentaje de cambio en el peso (variable cuantitativa), y los participantes que consiguen una reducción de más del 5% de peso (variable cualitativa), así como otras variables secundarias. Son variables objetivas, intermedias, y simples, además, son clínicamente relevantes porque se relaciona directamente con los eventos cardiovasculares y también se trata de parámetros que le importan directamente al paciente.

Por otra parte, los dos sesgos más importantes en todo ensayo clínico se han evitado en este

caso: no encontramos sesgo de asignación dado que es un estudio aleatorizado, y tampoco hay sesgo de evaluación porque se trata de un estudio enmascarado. Sin embargo, otros sesgos que podríamos encontrar son el **sesgo de confirmación** (se está buscando información que favorecen datos que confirman las hipótesis de los investigadores, ignorando evidencia contradictoria, lo que podría estar respaldado por el creciente y casi incuestionable auge de los análogos de GLP-1).

Finalmente, otro sesgo que podríamos encontrar en el ensayo es el **sesgo de medición**, que se da cuando encontramos errores con respecto a la medición de los resultados, ya sea por instrumentos inadecuados o interpretación subjetiva. En este estudio se ha clasificado principalmente por el índice de masa corporal (IMC, kg/m<sup>2</sup>), que es un criterio con limitaciones, dado que no informa de la distribución de la grasa corporal, no diferencia entre masa magra y masa grasa, siendo un mal indicador en sujetos de baja estatura, edad avanzada, musculados, con retención hidrosalina o gestantes. Esto podría suponer que los resultados no se interpreten correctamente en estos colectivos.

## Resultados

Las características demográficas y clínicas tras la aleatorización, así como la reducción de peso y cambios cardiometabólicos en el periodo previo a la aleatorización, fueron similares entre el grupo de tirzepatida y el grupo de placebo. En cuanto a esta reducción de peso durante el periodo de *lead-in*, fue del 6,9% del peso corporal y se acompañó de una disminución de PAS y PAD, disminución de HbA1c y glucosa e insulina en ayunas. Hubo además una mejoría media de todos los niveles lipídicos, excepto de HDL y ácidos grasos libres.

Para el análisis de los resultados en la semana 72 se utilizaron dos estimaciones (TRE y eficacia) para evaluar la eficacia del tratamiento desde diferentes perspectivas y se tuvieron en cuenta los eventos intercurrentes de manera diferente. Para la variable “porcentaje de cambio de peso según la estimación del régimen de tratamiento” (TRE), el cambio medio en la semana 72 fue de -18,4%

con tirzepatida y +2,5% con placebo. Tirzepatida era superior al placebo con una diferencia del tratamiento relativa estimada en -20,8% (IC 95% -23,2; -18,5; P<0.001). El cambio medio en el peso corporal según la estimación de eficacia fue de -21,1% con tirzepatida y +3.3% con placebo. La diferencia de tratamiento estimada fue de -24,5 puntos porcentuales (IC del 95%: -26,1; -22,8; P < 0,001) para tirzepatida versus placebo.

Para la otra variable coprimaria (“participantes que consiguieron una reducción de más del 5% de peso”) según el TRE, hasta la semana 72, fueron el 87,5% (251) en el grupo de tirzepatida en comparación con el 16,5% (48) en el grupo de placebo. OR: 34,6 (IC 95% 19,2,62,6); P<0,001. Según la estimación de eficacia, el 94,4% (268) de los participantes en el grupo de tirzepatida tuvieron una reducción adicional de peso corporal de ≥5 % de la aleatorización en comparación con el 10.7% (31) en el grupo de placebo (OR 130,4 (IC del 95 %: 70,0, 242,8 ); p < 0,001).

En relación con las variables secundarias como son el porcentaje de pacientes que consiguieron una reducción del 10, 15 y 20%, o el cambio de peso según la estimación de eficacia para tirzepatida en comparación con el placebo viene reflejado en la Figura 1.

Otras variables secundarias importantes como son “el porcentaje de pacientes que a las 72 semanas mantuvieron al menos el 80% del peso corporal perdido durante el periodo inicial de *lead-in*” o “la disminución de la circunferencia adicional” también mostraron resultados estadísticamente significativos en favor de tirzepatida en comparación con el placebo.

Si nos fijamos en el protocolo (6), casi todas las variables que incluyeron los autores en la publicación fueron registradas anteriormente en el mismo. Sin embargo, la variable “porcentaje de pacientes que perdieron un 25% de peso” que vemos incluido en el ensayo no aparece en el protocolo. Es una variable que no fue definida pero que es coherente con el resto de los resultados obtenidos.

### Discusión y conclusión

Los autores concluyen que tirzepatida produce una reducción adicional significativa en adultos con sobrepeso u obesidad tras un periodo inicial de pérdida de peso con métodos intensivos de intervención en el estilo de vida.

Pero, ¿son finalmente válidos los resultados de este ensayo clínico? Para responder, comenzamos con el análisis de las fortalezas y limitaciones, así como de los criterios de inclusión y exclusión. Es un estudio con un buen tamaño muestral, donde más de un tercio eran hombres y más de la mitad hispanos, siendo similar a la población general española. Si bien, la muestra está restringida geográficamente a América del Norte y del Sur, con una población predominantemente blanca. Esto limita la generalización de los hallazgos a otras etnias y poblaciones. Además, se permitió realizar ajuste de dosis. Así, se maximiza la tolerabilidad y se reflejan estrategias de ajuste de dosis que pueden ser relevantes para la práctica clínica habitual.

Uno de los principales factores limitantes de este ensayo clínico es la fase previa de selección. Y es que el 17,5% de los participantes que no perdieron al menos el 5% del peso inicial en la intervención intensiva en el estilo de vida no fueron asignados al azar a recibir medicación. Por ello, la exclusión de estos participantes puede haber

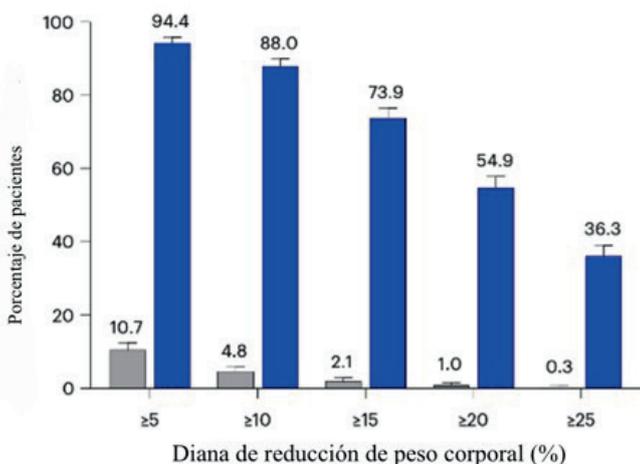


Figura 1: Comparativa de tirzepatida (en azul) vs placebo (en gris) del porcentaje de pacientes que consiguen una reducción del 5, 10, 20 y 25% de peso corporal según la estimando de eficacia. Figura modificada de: Wadden TA, et al. (4)

dado como resultado una pérdida de peso media mayor con tirzepatida que la que se habría observado si se hubieran incluido los que no respondieron al estilo de vida. Es decir, puede ser que la magnitud del cambio esté sobreestimada por la exclusión de los no respondedores. Esto además pone de manifiesto la necesidad de ensayos que estudien la respuesta a los medicamentos contra la obesidad en las personas que no tuvieron éxito con la intervención intensiva en el estilo de vida, pues el hecho de no responder a los cambios en el estilo de vida condiciona la indicación del fármaco. No se está probando el fármaco en las personas que podrían ser candidatos a él.

La fase de *lead-in* además constituye el criterio de exclusión más restrictivo. Una posible explicación a este criterio es que los investigadores quisieran seleccionar a pacientes cumplidores y responsables. Así, además de sobreestimar los resultados compromete la generalización, pues entre las personas que recibirán el fármaco puede que haya una mayor frecuencia de no cumplidores.

Es muy importante fijarse en las características de la población estudiada pues de esto dependerá en gran parte la aplicabilidad de los resultados, condicionando así la indicación final del fármaco. Respecto a la raza, la población es similar a la población española pero no es realmente generalizable a personas de raza no blanca. Además, los resultados son aplicables a personas con obesidad o sobrepeso complicado, no siendo generalizable a personas con grados más bajos de sobrepeso, como podrían ser las personas con un IMC de 25 a 29 sin comorbilidades que no responden a los cambios en el estilo de vida. En definitiva y teniendo en cuenta estos condicionantes, los resultados son bastante generalizables.

Finalmente, cabe preguntarse si los beneficios a obtener compensan los riesgos y el coste del fármaco. Esto requiere un análisis y reflexión profundos.

Respecto a los **beneficios**, los autores en la discusión ponen sus resultados en relación con los de los fármacos o técnicas alternativas. Comparando resultados de ensayos clínicos equivalentes, parece que es más eficaz que liraglutida (ensayo *SCALE-MAINTENANCE*) o semaglutida,

pues consigue una mayor reducción de peso con menos visitas de seguimiento y control de la intervención en el estilo de vida. También parece más eficaz que orlistat, fármaco que no consiguió una reducción adicional a la conseguida con la mejora de los hábitos. De hecho, los pacientes ganaron al menos un tercio del peso que habían perdido. Sin embargo, lo más llamativo de este fármaco es que los resultados son similares a los obtenidos con la técnica de cirugía bariátrica de gastrectomía en manga. También produce una mejora en los factores de riesgo cardiovascular y en los hábitos de vida. Disminuye el apetito, hecho que favorece la adherencia a la dieta; además produce una mejora en la autopercepción física, lo que hace que los pacientes se sientan con más energía para hacer actividad física. Por tanto, los beneficios observados parecen muy prometedores.

En relación a los **riesgos**, el perfil de seguridad es similar al observado en ensayos anteriores de tirzepatida (serie *SURMOUNT*) así como con el perfil de los agonistas del receptor GLP-1 en pacientes con obesidad o sobrepeso. Los efectos adversos más frecuentes fueron los efectos gastrointestinales leves-moderados. La mayoría transitorios y coincidiendo con el aumento de la dosis.

Se ha observado, al comparar los resultados de este ensayo con los del *SURMOUNT-1*, que los efectos adversos son algo mayores cuando se combinan este tipo de fármacos con la intervención intensiva en el estilo de vida. Además, ocurre lo mismo con semaglutida y liraglutida. Se cree que la restricción calórica podría conducir a una reducción del GLP-1 y otras hormonas de saciedad, lo cual intensificaría los efectos adversos. A pesar de que el perfil de seguridad parece aceptable, en el momento de publicación de este ensayo no existían datos de morbimortalidad cardiovascular a largo plazo. Pero hoy se conoce que el fármaco parece seguro en pacientes con insuficiencia cardíaca (7).

Respecto a los **costes**, el análisis depende de la perspectiva. Para los pacientes que no cumplan con los criterios de financiación, es un fármaco objetivamente caro. Para el Servicio Nacional de Salud podría ser más barato si se compara con los costes que conlleva la cirugía bariátrica a corto y largo plazo. También, como ahora veremos, se reducen los costes de seguimiento frente a

las medidas conservadoras, pero se necesitan datos de estudios farmacoeconómicos para conocer con exactitud esta variable.

Por tanto, en general, parece que los efectos son claramente beneficiosos, siendo el fármaco anti-obesidad que más reducción de peso consigue, con efectos adversos leves y con la limitación del precio para los consumidores. Gracias a los beneficios comentados anteriormente, especialmente al efecto de reducción en la ingesta y aumento de predisposición a realizar ejercicio físico, el uso de este fármaco reduciría la intensidad y la frecuencia del seguimiento a los cambios de hábitos de vida. Esto constituye una gran diferencia respecto a las visitas semanales y seguimiento diario de la ingesta que se necesitaba para inducir una pérdida de peso clínicamente significativa.

Es importante preguntarse **si influyen los cambios en el estilo de vida o si, por el contrario, la reducción del peso se explica solo por la acción farmacológica**. Los resultados de este ensayo sugieren que se maximizaría la reducción de la pérdida de peso tratando a los pacientes tras una primera fase de intervención en el estilo de vida. Esto ocurre de forma similar en el ensayo clínico equivalente para liraglutida (*SCALE-MAINTENANCE*). Si bien, se vio que la reducción de peso en este ensayo en el periodo de 72 semanas con el fármaco a la máxima dosis tolerada tras un periodo previo de *lead-in* fue similar a la reducción observada en *SURMOUNT-1*, donde no hubo intervenciones en el estilo de vida, a dosis 10 mg o 15 mg (sin intervenciones del estilo de vida).

Además, los autores apuntan que lo que se había sugerido de que la terapia secuencial produce un beneficio adicional en reducción del peso queda en entredicho por algunos estudios pre-clínicos que demuestran que la restricción calórica por sí misma no aborda la fisiología subyacente a la regulación del peso y la grasa y que la medicación para la obesidad tiene el mismo efecto final sin importar que haya habido una restricción calórica previa a la medicación. Esto implica que la reducción global de peso del 24,3% podría representar el efecto total del fármaco incluso sin una fase intensiva de modificación del estilo de vida. Por tanto, ¿se podría eliminar el cambio en el estilo de vida y tratar a estas personas únicamente con el fármaco, teniendo en cuenta que

además esto intensifica los efectos secundarios? Esta cuestión abre una posibilidad de tratamiento controvertida, pues se estarían obviando los beneficios de seguir unos hábitos saludables.

**Otro factor a tener en cuenta es el mantenimiento del efecto a largo plazo.** Es decir, cuánto tiempo de tratamiento se necesita para que el efecto en la pérdida de peso sea duradero. Se realizó *SURMOUNT-4*, donde tras una fase de 36 semanas de tratamiento con tirzepatide se aleatoriza a los pacientes en dos grupos (tirzepatide y placebo) y se les sigue durante 52 semanas (88 semanas en total) (8). En la semana 88, los participantes que mantuvieron el tratamiento con tirzepatida durante todo el estudio redujeron su peso corporal desde el inicio en un 25,8%, mientras que aquellos que recibieron placebo tras el periodo inicial con tirzepatida experimentaron una recuperación ponderal, con pérdidas de peso al final del estudio del 9,9%. Esto pone de manifiesto la necesidad de continuar con la farmacoterapia para prevenir la recuperación ponderal y garantizar el mantenimiento de la reducción de peso, es decir, es necesario un tratamiento crónico y mantenido en el tiempo.

En el informe de posicionamiento terapéutico (9), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS, concluye que, a falta de estudios directos comparando tirzepatida con otros agonistas del receptor de GLP-1, no es posible establecer una superioridad clara entre las opciones farmacológicas para la pérdida de peso. Pero, sitúan a la tirzepatida, combinada con una dieta baja en calorías y un incremento en la actividad física, como una opción de tratamiento para el control del peso tras fracasos con cambios en hábitos dietéticos y ejercicio.

Con todo esto, a pesar de existir factores a considerar ya comentados, parece que tirzepatida es una gran opción para el tratamiento de la obesidad. Para aumentar el grado de seguridad, habrá que esperar a conocer los resultados del ensayo de no inferioridad *SURMOUNT 5* (tirzepatida vs semaglutida) y a los resultados del ensayo de dosis de mantenimiento *SURMOUNT-MAINTAIN*. También sería interesante demostrar la disminución de la mortalidad y de la mejora en la calidad de vida a través de variables directas, así como la seguridad a largo plazo.

## Referencias

Organización Mundial de la Salud (OMS). World Health Statistics 2024: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals [Internet]. Ginebra: OMS; 2024 [citado el 15 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/world-health-statistics-2024>

Jensen, M. D. et al. Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. *Obesity* 2014; 22: i–xvi.

Cegla J, Jones B, Tharakan G, Mina A, Bloom SR, Troke RC. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:129. doi:10.3389/fendo.2020.00129.

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* 2023; 29: 2909–18. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02597-w>

Cameron AJ, Magliano DJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Carstensen B, Alberti KG, et al. The influence of hip circumference on the relationship between abdominal obesity and mortality. *Int J Epidemiol* 2012;41 (2):484-94.

Eli Lilly and Company. Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly Versus Placebo After an Intensive Lifestyle Program in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-3). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04657016

Editores CardioTeca. Tirzepatida resultados positivos en estudio SUMMIT, insuficiencia cardiaca preservada y obesidad. CardioTeca. 18 de agosto de 2024. Disponible en: <https://www.cardioteca.com/noticias-tirzepatide/5937-tirzepatida-resultados-positivos-en-estudio-summit-insuficiencia-cardiaca-preservada-y-obesidad.html>

Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;331(1):38–48. doi:10.1001/jama.2023.24945

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tirzepatida (Mounjaro®) en diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. Madrid: AEMPS; 2024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-305-Mounjaro-tirzepatida.pdf>

## ¿Sabías que ....?

PONER FRASE

# Necesidad de promover la docencia entre los profesionales de la farmacología: una perspectiva desde la farmacología clínica\*

Fèlix Bosch<sup>1</sup>, Antonio Portolés<sup>2</sup>, Encarnación Blanco<sup>3</sup> y Antònia Agustí<sup>4#</sup>.

1. Comisión de Docencia de la Sociedad Española de Farmacología (SEF); Facultad de Medicina, Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya, Vic, Barcelona.
2. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos; Departamento de Farmacología y Toxicología, Universidad Complutense Madrid. SCReN-Spanish Clinical Research Network, Madrid.
3. Departamento de Farmacología y Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga; Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina (IBIMA Plataforma Bionand), Málaga.
4. Presidenta de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC). Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron; Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.

# Correspondencia: Dra. Antònia Agustí. Correo electrónico: antonia.agusti@vallhebron.cat

\*Reflexiones a partir del webinar “Carrera Docente en Farmacología Clínica” organizado por la Junta de la Sociedad Española de Farmacología Clínica, el día 3 de abril de 2025, en el que se presentaron dos ponencias (Antonio Portolés y Encarnación Blanco) y a la que, en línea, asistieron un total de 50 personas.

La farmacología es una asignatura fundamental en la formación de los profesionales sanitarios. Como ha ocurrido en la mayoría de disciplinas médicas, la formación en farmacología ha evolucionado notablemente en las últimas décadas, adaptándose a los avances científicos y a las nuevas necesidades clínicas<sup>1,2,3</sup>. En nuestro país, se han publicado diversas experiencias sobre iniciativas de innovación educativa en este ámbito<sup>4</sup>.

A pesar del papel clave de farmacólogos/as clínicos/as en el conocimiento, uso racional de medicamentos y la seguridad del paciente, la participación de estos/as profesionales en la docencia universitaria sigue siendo limitada<sup>5</sup>. Esta escasa proyección docente de los profesionales y de la especialidad responde, en parte, a la falta de un adecuado reconocimiento estructural en universidades y hospitales, lo que puede comprometer la calidad de la formación de las futuras promociones médicas<sup>6</sup>.

Para visibilizar la problemática de la limitada proyección docente de la Farmacología Clínica y para motivar a los profesionales de este campo a participar activamente en la docencia médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) organizó un webinar informativo y de debate sobre el tema. La iniciativa pretendía fomentar la reflexión, intercambiar experiencias y promover una mayor integración de la Farmacología Clínica como especialidad en los ámbitos universitarios y asistenciales. A través de dos ponencias se revisaron los principales puestos académicos que ofrecen nuestras universida-

des, así como los criterios actuales para acceder a la acreditación académica para avanzar en la carrera docente universitaria. A continuación, se resumen las ponencias y los puntos de debate surgidos durante el webinar.

## Cómo orientar la carrera docente universitaria

Como ocurre con la mayoría de las especialidades médicas, la Farmacología Clínica se fundamenta en actividades tanto asistenciales, como docentes o de investigación. En función de sus preferencias y oportunidades, cada profesional opta por una o varias de estas alternativas. En este sentido, este artículo pretende fomentar, por tratarse de una necesidad, la vocación docente entre profesionales de la Farmacología Clínica. Para ello, en primer lugar, cabe recordar que la docencia universitaria sigue una vía paralela a la formación asistencial y que, esta formación asistencial, implica la adquisición de competencias que permitan incorporarse a la docencia reglada, sea en universidades públicas o privadas. Algunas de las competencias relacionadas con el ám-

bito de conocimiento de la Farmacología Clínica permiten desarrollar habilidades tanto en comunicación científica como en docencia.

Además, la experiencia demuestra que la docencia de la farmacología, tanto básica como clínica, no se circunscribe únicamente al grado en medicina, sino que también se extiende a los grados en odontología, enfermería o biomedicina, entre otros. Adicionalmente, el profesional de la Farmacología Clínica dispone también de competencias para impartir docencia sobre metodología de la investigación en estos u otros grados universitarios.

Una vez obtenido el grado en medicina, con o sin especialidad, los profesionales asistenciales pueden iniciar su formación académica al igual como ocurre con el resto de las titulaciones. Sin embargo, cabe recordar que los requisitos académicos que se exigen son completamente independientes de los objetivos alcanzados con la formación médica elegida. Ello puede llevar a contradicciones y a situaciones anómalas, como ocurre con la Farmacología Clínica, cuando es impartida por otros profesionales que no disponen de la especialidad ni de experiencia suficiente en el ámbito de los fármacos. Ello es principalmente consecuencia de que la adjudicación de estos cargos se realiza desde diferentes instituciones: por un lado, las responsabilidades académicas dependen de instancias universitarias y, por otro, las responsabilidades asistenciales dependen de consejerías o ministerios de salud.

Volviendo a los requisitos académicos y para aquellas personas menos familiarizadas en el tema, en la tabla 1 se resumen las categorías académicas existentes en España y sus principales características. Dichas categorías reflejan las posibilidades de progresión en la carrera docente universitaria. Como se observa en la tabla 1, actualmente nos encontramos en un período de transición debido a la reciente implementación de la nueva normativa que regula el sistema universitario<sup>7</sup> y debido a los cambios realizados en el sistema de acreditación de la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación<sup>8</sup>. Algunas categorías académicas que existían hasta ahora se encuentran en periodo de extinción con la introducción de la nueva normativa.

Para finalizar este apartado, conviene añadir que, independientemente de la formación de los distintos profesionales, el acceso a estas cate-

gorías docentes dependerá en última instancia de diversos factores adicionales. Entre ellos, se pueden citar el haber obtenido la correspondiente acreditación, la disponibilidad de plazas en los departamentos universitarios, la disponibilidad de plazas en los servicios asistenciales para el caso de las plazas vinculadas y la superación de los correspondientes concursos de plazas para acceder a las diferentes categorías. Por otro lado, en las universidades privadas pueden producirse adjudicaciones de plazas académicas siguiendo criterios propios. Como ejemplo de una iniciativa interesante se puede destacar el Programa María Castellano Arroyo en Andalucía. Su intención es ofrecer a médicos residentes de último año o que hayan finalizado la residencia recientemente, un contrato como Facultativo Especialista de Área durante 6 años con una dedicación asistencial (50%) y docente e investigadora (50%), que les permita orientar su esfuerzo y dedicación hacia la asistencia, investigación y la docencia, y les oriente a su vez hacia la acreditación como Profesor Permanente Laboral Vinculado. Esta figura está dirigida a áreas clínicas especialmente necesitadas de profesorado y busca a su vez garantizar el relevo generacional y la traslación rápida entre conocimiento generado y práctica clínica<sup>10</sup>.

Por lo tanto y como puede observarse, la trayectoria académica no es ni fácil ni rápida; sin embargo, es crucial que los jóvenes profesionales de la farmacología la conozcan, la consideren entre sus opciones de desarrollo profesional y sean conscientes de las responsabilidades que conlleva.

### Requisitos para la acreditación universitaria

En la LOSU, todas las plazas de profesorado permanente contratado se denominan genéricamente como Profesor Permanente Laboral o PPL (a diferencia de los funcionarios/cuerpos docentes universitarios, que son Titular y Catedrática/o). Pero cada Comunidad Autónoma puede mantener o crear nuevas figuras docentes que respondan a esa denominación genérica, lo que justifica la existencia de algunas diferencias entre Comunidades. Como se ha comentado previamente, la carrera docente universitaria implica superar diversas barreras. Una de ellas es sin duda la necesaria acreditación, una certificación oficial imprescindible para alcanzar las categorías de cuerpos docentes universitarios de Pro-

Tabla 1. Principales categorías académicas existentes en España y sus características.<sup>a</sup>

CATEGORÍA ACADÉMICA	TIPO DE CONTRATO	REQUISITOS ACADÉMICOS	ATRIBUCIONES	VINCULACIÓN ASISTENCIAL
<b>Colaborador/a</b> <i>O colaborador/a honorífico/a, profesor/a colaborador/a docente</i>	Honorífico, sin contrato. Reconocimiento variable en función de cada universidad.	Dependen de cada universidad.	Participación en docencia y posibilidad de dirección o co-dirección de Trabajos de Fin de Grado (TFG).	Opcional <sup>b</sup>
<b>Profesor/a asociado/a</b> <i>O profesora/a asociado/a médico Y AS CIS (Concierto con las Instituciones Sanitarias)</i>	Contrato laboral temporal (LT)	Experiencia profesional y se suele exigir doctorado.		
<b>Profesor/a ayudante doctor/a</b> <sup>c</sup>	LT	Doctorado. Acreditación no siempre requerida.	Docencia limitada y colaboración en investigación.	No, pero está en estudio su vinculación
<b>Profesor/a lector/a</b>	LT	Doctorado y acreditación (en función de la comunidad autónoma y universidad).	Docencia e investigación.	Opcional <sup>b</sup>
<b>Profesor/a contratado/a doctor/a (PCD)</b> <sup>d</sup>	Contrato laboral permanente (LP)			
<b>Profesor/a permanente laboral (PPL)</b>	LP	Sustituye al PCD. Requiere doctorado y acreditación.		
<b>Profesor/a titular de universidad (PTU)</b>	LP (funcionario/a universidades públicas)	Doctorado y acreditación.	Docencia, investigación y gestión académica. Se añade liderazgo para el CU	
<b>Catedrático/a de universidad (CU)</b>				
<b>Profesor/a emérito/a</b>	LT (entre 3 y 5 años) y compaginable con jubilación.	Previa categoría de PTU y CU en función de cada universidad.	Docencia e investigación.	No
<b>Profesor/a honorífico/a</b>	Honorífico, sin contrato.	Reconocimiento institucional.		

<sup>a</sup> Se incluyen las principales categorías académicas existentes actualmente en España, si bien pueden darse algunas diferencias en función de cada comunidad autónoma, cada universidad y en función de tratarse de universidad pública o privada. La reciente implementación de la nueva normativa<sup>7,9</sup> modifica de manera substancial esta clasificación, por lo que en algunas categorías se especifica que están en extinción.

<sup>b</sup> Con especial interés para los/las farmacólogos/as clínicos/as, estas figuras docentes contemplan su vinculación asistencial.

<sup>c</sup> Según la LOSU (2023) para optar a esta categoría no se requiere acreditación, pero la figura docente se mantiene.

<sup>d</sup> Categoría extinguida.

fesor/a Titular y Catedrático/a de Universidad, procedimiento recogido en el Programa Academia de la ANECA<sup>11</sup>. Es muy conveniente conocer los criterios de evaluación y los requisitos mínimos de referencia de los méritos y competencias requeridos para obtener dicha acreditación. Hay que tener también en cuenta que existen criterios específicos por áreas del conocimiento, adaptados a cada disciplina. Para el caso de la Farmacología, donde se incluye la Farmacología Clínica, actualmente la acreditación depende de la comisión de evaluación “C6-ciencias biomédicas”. No se descarta, sin embargo, que pudiera ser evaluada más adelante por una comisión de “especialidades sanitarias”, más acorde con el componente asistencial de la especialidad.

A continuación, sin ánimo de excesiva exhaustividad, se comentan los principales apartados que se valoran y puntúan para la acreditación en esas dos categorías académicas funcionariales.

La acreditación para **Profesor/a Titular de Universidad** (PTU), según la ANECA, requiere cumplir ciertos criterios académicos y profesionales, siempre partiendo de poseer el título de doctor. Se evalúan, por un lado, méritos y competencias de investigación, transferencia e intercambio del conocimiento y, en otro bloque, los de docencia. En el ámbito de la investigación, para la evaluación de las publicaciones se han incluido indicadores, no sólo de relevancia científica, sino también de impacto social (antes se centraban exclusivamente en el factor de impacto del *Journal Citation Report*), y a la producción científica se unen la participación en proyectos financiados y las contribuciones significativas al avance del conocimiento. La transferencia de conocimiento incluye colaboraciones con empresas, patentes y la divulgación científica. Se valoran también las estancias en otras universidades o centros de investigación. En docencia, se analiza la experiencia y la calidad en enseñanza universitaria, la innovación pedagógica y la tutorización docente. Además, en cada uno de los dos bloques se pueden sumar y valorar otros méritos en un apartado que incluiría aportaciones de naturaleza distinta a los preespecificados en los diversos apartados. La evaluación se realiza mediante un sistema de puntuación (véanse criterios y puntuaciones en la tabla 2, apartados 1 y 2), donde se requiere alcanzar un mínimo para obtener la acreditación solicitada.

La acreditación para **Catedrático/a de Universidad** (CU) según ANECA requiere cumplir criterios

específicos al igual que para PTU pero con un grado de exigencia mayor, que ponga de manifiesto una trayectoria consolidada en investigación y docencia y un mínimo de ocho años como doctor (véanse los parámetros y puntuaciones en la tabla 2, apartados 1, 2 y 3). Se requiere un nivel superior en competencias docentes y de investigación. Una novedad es que, a diferencia de lo que ocurre en la categoría de PTU, para la acreditación de CU se reconoce explícitamente en un tercer bloque de méritos la capacidad de liderazgo consolidada (apartado 3 de la tabla 2), con participación en comisiones científico-técnicas, en redes internacionales, actividades de gestión universitaria y contribución al desarrollo institucional. Dicho liderazgo se valora tanto en aspectos docentes como en investigación, e incluye la dirección de proyectos y grupos, el impacto internacional y los reconocimientos académicos.

A diferencia de lo que ocurría en acreditaciones anteriores, tanto para PTU como para CU, ahora se tiende a realizar una evaluación mucho más cualitativa. De esta manera, los criterios de acreditación se equilibran más con las valoraciones cuantitativas que prevalecían previamente. Así, las métricas utilizadas hasta ahora, se compensan con la posibilidad de defender las competencias y los méritos de la candidatura mediante un formato de texto narrativo. Asimismo, se reconocen las actividades con relevancia e impacto social, además de las contribuciones a la ciencia abierta. También se ha mejorado ostensiblemente la gestión de la documentación en las solicitudes de la acreditación, limitándose el número de contribuciones que el solicitante debe seleccionar en cada uno de los bloques, siendo la información mucho más fácil de cumplimentar y con menos trámites burocráticos para avalar la trayectoria académica. Otro punto a destacar con la nueva normativa de acreditación, reside en la evaluación de los méritos de divulgación científica. Se reconocen también otras participaciones docentes no regladas realizadas en instituciones no académicas; se valora la variedad de participación en diferentes grados, a diferentes niveles docentes (pre y postgrado) y la calidad de la docencia. También se tienen en cuenta las evaluaciones de los alumnos, proyectos de innovación docente, cursos de formación recibidos, formación docente que se imparte, iniciativas docentes presentadas en congresos y tutorizaciones, por parte de tutores/as clínicos/as o colaboradores/as docentes, que participan en prácticas y rotatorios.

**Tabla 2. Criterios de evaluación y requisitos mínimos de referencia de los méritos y competencias requeridos para obtener la acreditación por parte de ANECA.<sup>a</sup>**

<b>1. ACTIVIDAD INVESTIGADORA, DE TRANSFERENCIA E INTERCAMBIO DEL CONOCIMIENTO (PTU y CU)<sup>b</sup></b>	<b>Min.<sup>c</sup></b>	<b>Max.<sup>c</sup></b>
	<b>50</b>	<b>100</b>
1.1. Proyectos y contratos de investigación y de transferencia e intercambio del conocimiento	0	30
1.1.1. Proyectos	0	30
1.1.2. Contratos	0	10
1.2. Resultados y difusión de la actividad investigadora y de transferencia e intercambio del conocimiento	30	40
1.2.1. Actividad investigadora	30	40
1.2.2. Transferencia e intercambio de conocimiento y actividad profesional	0	20
1.2.3. Divulgación científica	0	10
1.3. Estancias en universidades y centros de investigación	0	10
1.4. Otros méritos <sup>d</sup>	0	10
<b>2. ACTIVIDAD DOCENTE (PTU y CU)<sup>b</sup></b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>
	<b>50</b>	<b>100</b>
2.1. Experiencia docente	25	45
2.1.1. Dedicación docente	25	35
2.1.2. Pluralidad, interdisciplinariedad y complejidad docente	0	6
2.1.3. Recursos educativos	0	5
2.1.4. Actividades de formación a lo largo de la vida	0	5
2.2. Calidad de la actividad docente e innovación	5	40
2.2.1. Calidad de la actividad docente	5	15
2.2.2. Proyectos de innovación docente	0	20
2.2.3. Formación para la mejora docente recibida	0	15-5 <sup>e</sup>
2.2.4. Formación para la mejora docente impartida	0	5-15 <sup>e</sup>
2.3. Tutorización docente	0-5 <sup>e</sup>	15
2.3.1. Tutorización reglada	0	15
2.3.2. Otros tipos de tutorización (no incluida en encargo docente)	0	15
2.4. Otros méritos <sup>d</sup>	0	10
<b>3. LIDERAZGO (CU)<sup>b</sup></b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>
	<b>50</b>	<b>100</b>
3.1. Dirección de equipos docentes y de investigación	0	30
3.2. Dirección de Tesis Doctorales y Trabajos Fin de Máster	10	30
3.3. Liderazgo en el ámbito de la dirección y gestión universitaria y científica	0	30
3.4. Reconocimientos y responsabilidad en organizaciones científicas y comités científico-técnicos	0	10
3.5. Otros méritos <sup>d</sup>	0	10

<sup>a</sup> Cuadro resumen simplificado de ANECA<sup>9</sup>.

<sup>b</sup> Los criterios son los mismos para PTU (Profesor/a Titular de Universidad) y para CU (Catedrático/a de Universidad), si bien únicamente se valora el liderazgo de forma explícita para la acreditación de CU.

<sup>c</sup> Puntuaciones mínimas (Min.) y máximas (Max.) exigidos por la ANECA para cada competencia.

<sup>d</sup> Otros méritos de carácter opcional, cuyas puntuaciones se suman a los de apartados anteriores, pero que en ningún caso podrán superarse el máximo de 100 puntos por bloque de competencias.

<sup>e</sup> Puntuaciones que varían para la acreditación de PTU (hasta 15 puntos para docencia recibida y hasta 5 puntos para docencia impartida y 0 de mínimo en la tutorización docente) y para CU (hasta 5 puntos para docencia recibida y hasta 15 puntos para docencia impartida; y 5 puntos como mínimo para la tutorización docente).

Aunque el webinar se centró en las figuras de funcionariado (PTU y CU), se recuerda que existe la posibilidad de acreditación para otras figuras, como es el personal contratado y los profesores de Universidad Privada<sup>12</sup>.

### Algunas reflexiones generales

Desde el ámbito de la Farmacología Clínica se desea fomentar e incentivar la participación de los jóvenes profesionales en la docencia de esta disciplina en las facultades de Medicina y Ciencias de la Salud. La docencia, junto con la investigación y la asistencia, no solo es compatible, sino que constituye un pilar fundamental en la formación de los futuros profesionales sanitarios, y debe ser promovida como un componente estratégico del desarrollo académico y profesional.

Durante el webinar organizado por la Sociedad Española de Farmacología Clínica, ponentes y asistentes debatieron distintas propuestas para reforzar la presencia y el futuro de la Farmacología Clínica. A continuación, se recogen los principales mensajes y necesidades comentadas:

- Se debería reforzar la presencia de la Farmacología Clínica en los planes de estudio de las facultades de medicina.
- Es preciso concienciar al estudiantado de medicina sobre la importancia de esta disciplina en su formación médica.
- Es necesario dar a conocer la especialidad de Farmacología Clínica como una salida profesional con futuro entre los/las estudiantes de medicina.
- La trayectoria académica no es ni fácil ni rápida, pero es una posibilidad dentro de la trayectoria profesional de profesionales de la Farmacología.
- Es importante insistir en la compatibilidad entre docencia, asistencia e investigación, poniendo en valor modelos profesionales que integran estas tres áreas.
- Se debería fomentar la participación en la docencia desde un principio, tanto a profesionales de la medicina en general como a los residentes de Farmacología Clínica.
- Se debe animar a los profesionales del ámbito de la Farmacología a prepararse y competir por plazas docentes en la universidad.
- Es necesario impulsar la presencia de farmacólogos/as clínicos/as en la enseñanza de la farmacología en las universidades españolas.
- Resulta imprescindible asegurar el relevo generacional entre el profesorado que actualmente imparte asignaturas de Farmacología en la universidad.

Aunque impulsar vocaciones docentes no es la única vía para mejorar la situación de la docencia en Farmacología Clínica, sí representa una necesidad clave y una estrategia para asegurar el futuro de la especialidad. Con este webinar y el presente artículo, desde la Sociedad Española de Farmacología Clínica se espera contribuir, al menos en parte, a este objetivo.

### Referencias

1. Flexner A. The Flexner report: medical education in the United States and Canada – a report to the Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching [Internet]. New York: Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching; 1910.
2. Baños JE, Reverte M, Bosch F. Teaching of pharmacology in the 21st century: new challenges and opportunities. *Trends Pharmacol Sci.* 2002;23(6):294–296. doi: 10.1016/S0165-6147(02)02018-7.
3. Engels F. Pharmacology education: reflections and challenges. *Eur J Pharmacol.* 2018;833:392–5. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.06.032.
4. Baños JE, Blanco-Reina E, Bellido-Estévez I, Bosch F, Cabello MR, Cambra-Badii I et al. Beyond lectures and practical courses: Teaching pharmacology using imaginative pedagogical tools. *Pharmacol Res.* 2024 Apr;202:107130. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107130. Epub 2024 Mar 4. PMID: 38447748.
5. Guilding, C., Kelly-Laubscher, R., & White, P. (2024). The future of pharmacology education: a global outlook. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 17(2), 115–118.
6. Sjöqvist F. Development of clinical pharmacology as a medical speciality in Europe - the roles of WHO, IUPHAR and EACPT. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;115(2):172-8. doi: 10.1111/bcpt.12278. Epub 2014 Jun 21. PMID: 24888309.
7. Ley Orgánica del Sistema Universitario (LOSU). Ley Orgánica 2/2023, de 22 de marzo, del Sistema Universitario. Boletín Oficial del Estado, núm. 70, de 23 de marzo de 2023. p. 32663-32755.
8. Real Decreto 678/2023, de 18 de julio, por el que se regula la acreditación estatal para el acceso a los cuerpos docentes universitarios y el régimen de los concursos de acceso a plazas de dichos cuerpos. Boletín Oficial del Estado. 18 de julio de 2023.
9. Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación (ANECA). Criterios de evaluación y requisitos mínimos de referencia de los méritos y competencias requeridos para obtener la acreditación. 20 de marzo de 2024.
10. Servicio Andaluz de Salud. Programa María Castellano Arroyo [Internet]. Sevilla: Junta de Andalucía; 2021 [citado 2025 jun 11].
11. Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación (ANECA). Programa ACADEMIA de Acreditación para el acceso a los cuerpos docentes universitarios [Internet, Sede Electrónica]. Madrid: ANECA; 2025a [citado 2025 jun 11].
12. Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación (ANECA). Evaluación del profesorado contratado: normativa del PEP [Internet, Sede Electrónica]. Madrid: ANECA; 2025b [citado 2025 jun 11].

# CTEXLI® aprobado recientemente por la FDA como tratamiento para la xantomatosis cerebrotendinosa en adultos.

Marta Estalrich Soliveres.

Colaboradora del grupo de Farmacología y Fisiología de las Enfermedades Neurodegenerativas (FARMAFISEN).

*La xantomatosis cerebrotendinosa (XCT) es una enfermedad metabólica rara, que suele pasar desapercibida en sus primeras etapas debido a la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas. Sin embargo, el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado son fundamentales para evitar complicaciones neurológicas graves e irreversibles.*

La xantomatosis cerebrotendinosa (XCT) es una enfermedad rara de origen autosómico recesivo causada por mutaciones en el gen *CYP27A1*, que codifica la enzima esterol 27-hidroxilasa, esencial para la conversión del colesterol en ácidos biliares como el ácido quenodeoxicólico (CDCA) y el ácido cólico (1). La deficiencia de CDCA provoca la pérdida de retroregulación del colesterol 7- $\alpha$ -hidroxilasa (*CYP7A1*), lo que conlleva una síntesis descontrolada de ácidos biliares atípicos y una acumulación progresiva de lípidos en diversos tejidos, incluidos el cerebro, el cristalino y los tendones, contribuyendo al desarrollo de xantomas tendinosos (2–6).

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad puede pasar desapercibida en sus primeras fases debido a la gran variabilidad en su presentación. En la infancia pueden aparecer diarrea persistente e ictericia colestásica neonatal, que en algunos casos pueden requerir trasplante hepático. En etapas posteriores, como la niñez o adolescencia, es frecuente la aparición de cataratas, mientras que en la adolescencia tardía o edad adulta pueden desarrollarse xantomas tendinosos. Tanto en formas de inicio infantil como en adultos, es común observar disfunción neurológica progresiva, manifestada por ataxia cerebelosa, signos piramidales y extrapiramidales, dificultades de aprendizaje, discapacidad intelectual, trastornos del movimiento, alteraciones conductuales y psiquiátricas, demencia, neuropatía periférica y convulsiones (6,7). También pueden

presentarse complicaciones como enfermedad coronaria precoz u osteoporosis (4).

La prevalencia estimada de la XCT en población caucásica es de aproximadamente 1:50.000, especialmente en portadores de la mutación R362C del gen *CYP27A1*. (8). Sin embargo, esta cifra podría estar subestimada debido a la heterogeneidad clínica, que dificulta su diagnóstico. En un estudio retrospectivo con 56 pacientes, aquellos que fueron diagnosticados y tratados antes de los 24 años mostraron una resolución de los síntomas neurológicos ya existentes y no desarrollaron nuevas manifestaciones durante el seguimiento (7). Esto refuerza la importancia del diagnóstico precoz y del inicio temprano del tratamiento para prevenir discapacidades a largo plazo y mejorar el pronóstico.

El tratamiento de elección actualmente es el chenodiol, un ácido biliar que actúa reemplazando los niveles deficientes de CDCA y regulando negativamente la enzima *CYP7A1*, lo que contribuye a restaurar parcialmente el equilibrio en la síntesis de ácidos biliares (9). En este contexto, la reciente aprobación por parte de la FDA en febrero de 2025 del fármaco Ctexli®, formulado con chenodiol, representa un importante avance terapéutico (10). Esta decisión complementa la autorización ya concedida por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2017 al fármaco huérfano Leadiant®, también basado en CDCA, para su comercialización en la Unión Europea con la misma indicación (11).

Ctexli® se administra por vía oral y presenta una mediana de Tmax de 3 horas (rango 0,5–8 h). Su farmacocinética está marcada por un metabolismo hepático de primer paso, con una alta fijación a proteínas plasmáticas (cerca del 98 %) y un volumen aparente de distribución en estado estacionario de 0,36 L/kg. El aclaramiento total aparente en pacientes con XCT se ha estimado en 20 L/h. Entre los efectos adversos más frecuentes destacan la diarrea, cefalea, dolor abdominal, estreñimiento, hipertensión, debilidad muscular e infecciones respiratorias altas. En caso de hepatotoxicidad, se recomienda interrumpir el tratamiento (9).

A pesar de los avances terapéuticos actuales, los estudios preclínicos continúan explorando nuevas alternativas. En modelos murinos transgénicos de XCT, la administración intravenosa de vectores virales adenoasociados que expresan el gen *CYP27A1* dirigidos al hígado ha logrado restaurar completamente el metabolismo alterado, mostrando incluso mayor eficacia que el tratamiento con chenodiol (12,13).

En resumen, la reciente aprobación de Ctexli® por la FDA marca un avance significativo en el tratamiento de la XCT, una enfermedad rara y compleja cuyo diagnóstico precoz y tratamiento temprano son fundamentales para prevenir el deterioro neurológico progresivo. El uso de chenodiol permite restaurar parcialmente la vía metabólica alterada. Además, los avances en terapia génica abren una vía prometedora hacia tratamientos más eficaces, mientras que la necesidad de una mayor concienciación sobre esta patología sigue siendo clave para evitar su infra-diagnóstico.

## Bibliografía

- Gallus, G. N., Dotti, M. T., & Federico, A. (2006). Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the *CYP27A1* gene. In *Neurological Sciences* (Vol. 27, Issue 2, pp. 143–149). <https://doi.org/10.1007/s10072-006-0618-7>
- Höflinger, P., Hauser, S., Yutuc, E., Hengel, H., Griffiths, L., Radelfahr, F., Howell, O. W., Wang, Y., Connor, S. L., Duell, P. B., DeBarber, A. E., Martus, P., Lütjohann, D., Griffiths, W. J., & Schöls, L. (2021). Metabolic profiling in serum, cerebrospinal fluid, and brain of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Journal of Lipid Research*, 62. <https://doi.org/10.1016/J.JLR.2021.100078>
- Koyama, S., Sekijima, Y., Ogura, M., Hori, M., Matsuki, K., Miida, T., Harada-Shiba, M., Ishibashi, S., Yokoyama, S., Shimano, H., Yokote, K., Bujo, H., Yamashita, S., Tsukamoto, K., Hayashi, T., Ikewaki, K., Gotoda, T., Dobashi, K., Miyamoto, Y., ... Murano, T. (2021). Cerebrotendinous xanthomatosis: Molecular pathogenesis, clinical spectrum, diagnosis, and disease-modifying treatments. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 28(9), 905–925. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17055>
- Ribeiro, R. M., Vasconcelos, S. C., Lima, P. L. G. de S. B., Coelho, E. F., Oliveira, A. M. N., Gomes, E. de A. B. M., Mota, L. de A., Radtke, L. S., Carvalho, M. dos S., Araújo, D. A. B. S., Pinheiro, M. S. N., Gama, V. C. de V., Júnior, R. M. M., Braga Neto, P., & Nóbrega, P. R. (2023). Pathophysiology and Treatment of Lipid Abnormalities in Cerebrotendinous Xanthomatosis: An Integrative Review. In *Brain Sciences* (Vol. 13, Issue 7). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/brainsci13070979>
- Skrede, S., Bjorkhem, I., Buchmann, M. S., Hopen, G., & Fausa, O. (1985). A novel pathway for biosynthesis of cholestanol with 7 $\alpha$ -hydroxylated C27-steroids as intermediates, and its importance for the accumulation of cholestanol in cerebrotendinous xanthomatosis. *Journal of Clinical Investigation*, 75(2), 448–455. <https://doi.org/10.1172/JCI111719>
- Islam, M., Hoggard, N., & Hadjivassiliou, M. (2021). Cerebrotendinous Xanthomatosis: diversity of presentation and refining treatment with chenodeoxycholic acid. In *Cerebellum and Ataxias* (Vol. 8, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40673-021-00128-2>
- Stelten, B. M. L., Huidekoper, H. H., van de Warrenburg, B. P. C., Brilstra, E. H., Hollak, C. E. M., Haak, H. R., Kluijtmans, L. A. J., Wevers, R. A., & Verrips, A. (2019). Long-term treatment effect in cerebrotendinous xanthomatosis depends on age at treatment start. *Neurology*, 92(2), E83–E95. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006731>
- Lorincz, M. T., Rainier, S., Thomas, D., & Fink, J. K. (n.d.). Cerebrotendinous Xanthomatosis Possible Higher Prevalence Than Previously Recognized. <http://archneur.jama-network.com/>
- FDA. Full Prescribing Information CTEXLI. [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).
- FDA Approves First Treatment for Cerebrotendinous Xanthomatosis, a Rare Lipid Storage Disease. (2025, February 21). FDA News Release.
- Informe Público Europeo de Evaluación para Ácido quenodesoxicólico Leadiant. (2017). European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/chenodeoxycholic-acid-leadiant>
- Lumbreras, S., Ricobaraza, A., Baila-Rueda, L., Gonzalez-Aparicio, M., Mora-Jimenez, L., Uriarte, I., Bunuales, M., Avila, M. A., Monte, M. J., Marin, J. J. G., Cenarro, A., Gonzalez-Aseguinolaza, G., & Hernandez-Alcoceba, R. (2021). Gene supplementation of *CYP27A1* in the liver restores bile acid metabolism in a mouse model of cerebrotendinous xanthomatosis. *Molecular Therapy Methods and Clinical Development*, 22, 210–221. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.07.002>
- Nóbrega PR, Bernardes AM, Ribeiro RM, Vasconcelos SC, Araújo DABS, Gama VCV, Fussiger H, Santos CF, Dias DA, Pessoa ALS, Pinto WBVR, Saute JAM, de Souza PVS, & Braga-Neto P. (2022). Cerebrotendinous Xanthomatosis: A practice review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Front Neurol*, 23;13:1049850. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1049850>

## ENCELTO™: primer tratamiento aprobado para la telangiectasia macular tipo 2.

Mateo Ruiz-Conca.

Universidad de Alicante, Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología.  
Universidad Europea de Valencia, Faculty of Health Sciences.

*La FDA aprobó en marzo de 2025 el uso de ENCELTO™ (revakinagene taroretcel-lwey), convirtiéndose en la primera terapia autorizada para la telangiectasia macular tipo 2, una enfermedad degenerativa de la retina hasta ahora sin opciones terapéuticas.*

La telangiectasia macular tipo 2 (MacTel tipo 2) es una enfermedad neurodegenerativa y vascular de la retina que afecta principalmente la mácula. Su fisiopatología se caracteriza por una combinación de degeneración neuroglial, pérdida de células fotorreceptoras, alteraciones vasculares retinianas (incluyendo telangiectasias perifoveales) y una disminución de la densidad capilar. La enfermedad suele presentarse de manera bilateral y progresiva en adultos de entre 40 y 70 años, con síntomas como visión borrosa, metamorfopsias y dificultad para leer o reconocer rostros. Se estima que la prevalencia de MacTel tipo 2 es de aproximadamente 0,1 % en la población general, aunque esta cifra podría estar subestimada. Su curso crónico y la ausencia de tratamientos aprobados hasta ahora han motivado una intensa investigación para frenar su progresión y preservar la visión (1–3).

En este sentido, el recientemente aprobado ENCELTO™, desarrollado por Neurotech Pharmaceuticals, se basa en una innovadora tecnología de terapia génica mediante

células encapsuladas. El tratamiento consiste en un implante quirúrgico intravítreo que contiene células del epitelio pigmentario de la retina modificadas genéticamente para secretar de forma continua el factor neurotrófico ciliar humano recombinante (rhCNTF), una proteína que favorece la supervivencia de los fotorreceptores (4). Este enfoque permite una liberación sostenida del agente terapéutico, con el potencial de ofrecer beneficios clínicos duraderos sin necesidad de tratamientos repetitivos (5,6). Estos implantes han demostrado ser duraderos, ya que se han documentado dispositivos explantados hasta 14,5 años después de su implantación que continuaban liberando niveles terapéuticos de rhCNTF, lo que respalda su durabilidad (7).

La aprobación por parte de la FDA se fundamenta en dos estudios clínicos de fase 3, NTMT-03-A (NCT03316300) y NTMT-03-B (NCT03319849), de diseño aleatorizado, doble ciego y controlado con procedimiento simulado. Ambos estudios, con una duración de 24 meses, evaluaron la eficacia del

implante midiendo la tasa de pérdida de la zona elipsoide en la retina (EZ), un biomarcador estructural clave de degeneración de fotorreceptores. En el estudio NTMT-03-A, los pacientes tratados con ENCELTO™ presentaron una reducción del 56,4 % en la progresión de la pérdida de la zona EZ en comparación con el grupo control ( $p < 0,0001$ ). Por su parte, en NTMT-03-B se observó una reducción del 29,2 % ( $p = 0,021$ ). Respecto al perfil de seguridad de ENCELTO™, se han reportado efectos adversos oculares leves o moderados, incluyendo hemorragia conjuntival, sensación de cuerpo extraño, dolor ocular, miosis, hiperemia conjuntival y visión borrosa, la mayoría de ellos relacionados con el procedimiento quirúrgico. Se registraron eventos adversos graves en menos del 7 % de los pacientes, sin señales de toxicidad sistémica. Por otro lado, el medicamento está contraindicado en pacientes con infecciones oculares activas o sospechadas, así como en aquellos con hipersensibilidad conocida al medio Endo-SFM utilizado en su formulación (8,9).

Se espera que ENCELTO™ esté disponible comercialmente en Estados Unidos a partir de junio de 2025. Su llegada representa un avance importante no solo en el tratamiento de la telangiectasia macular, sino también en el desarrollo de terapias génicas de liberación prolongada para enfermedades oftalmológicas degenerativas. Este hito terapéutico no solo ofrece una opción esperanzadora para una población sin alternativas previas, sino que también marca el inicio de una nueva era en la farmacología ocular de precisión.

## Bibliografía

1. Kedarisetti KC, Narayanan R, Stewart MW, Reddy Gurram N, Khanani AM. Macular Telangiectasia Type 2: A Comprehensive Review. *Clin Ophthalmol*. 2022 Oct 10;16:3297-3309. doi: 10.2147/OPTH.S373538. PMID: 36237488; PMCID: PMC9553319.
2. Klein R, Blodi BA, Meuer SM, Myers CE, Chew EY, Klein BE. The prevalence of macular telangiectasia type 2 in the Beaver Dam eye study. *Am J Ophthalmol*. 2010 Jul;150(1):55-62.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2010.02.013. PMID: 20609708; PMCID: PMC2901890.
3. Bayón-Porras RM, Pascual-Camps I, Plaza-Laguardia C, Gallego-Pinazo R. Idiopathic macular telangiectasia type 2: Prevalence and a morphometric and phenotypic study. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2018 Mar;93(3):105-112. English, Spanish. doi: 10.1016/j.oftal.2017.08.004. Epub 2017 Nov 14. PMID: 29150217.
4. Neurotech's ENCELTO™ (revakinagene taroretcel-lwey) Approved by the FDA for the Treatment of Macular Telangiectasia Type 2 (MacTel) [Internet]. Cumberland (RI): Neurotech Pharmaceuticals; 2025 Mar 6 [cited 2025 Jun 7]. Available from: [https://www.neurotechpharmaceuticals.com/wp-content/uploads/Neurotech\\_Press-Release\\_BLA\\_Approval\\_FINAL.pdf](https://www.neurotechpharmaceuticals.com/wp-content/uploads/Neurotech_Press-Release_BLA_Approval_FINAL.pdf)
5. Sieving PA, Caruso RC, Tao W, Coleman HR, Thompson DJ, Fullmer KR, et al. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for human retinal degeneration: phase I trial of CNTF delivered by encapsulated cell intraocular implants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 May 16;103(10):3896-901.
6. Liao DS, Grossi FV, El Mehdi D, et al. Ciliary neurotrophic factor for geographic atrophy in age-related macular degeneration: A randomized trial. *Ophthalmology*. 2019 May;126(5):703-710.
7. Kauper KA, Banin E, Holtzman NG, et al. Long-term survival and continuous delivery of recombinant human ciliary neurotrophic factor by encapsulated cell technology in retinal degenerations. *Exp Eye Res*. 2012 Apr;98:58-66.
8. ClinicalTrials.gov. A Phase 3, Randomized, Masked, Controlled, Multicenter Study of NT-501 for Macular Telangiectasia Type 2 (MacTel) – NTMT-03-A. Identifier: NCT03316300. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03316300>
9. ClinicalTrials.gov. A Second Phase 3 Study of NT-501 for Macular Telangiectasia Type 2 – NTMT-03-B. Identifier: NCT03319849. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03319849>.

# La FDA y la EMA aprueban EXBLIFEP® para tratar infecciones urinarias complicadas.

Miguel Valverde Urrea.

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

*El nuevo antibiótico, una combinación de cefepima y enmetazobactam, ha sido autorizado en 2024 para combatir infecciones urinarias causadas por bacterias multirresistentes en adultos.*

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son altamente prevalentes, con hasta 250 millones de casos anuales en todo el mundo (1). Son frecuentes en personas con diabetes, inmunosupresión, disfunción medular o sondas urinarias, y se estima que afectan al 40–50 % de las mujeres y al 5 % de los hombres a lo largo de su vida. Solo en Estados Unidos, su carga económica superó los 3.500 millones de dólares en 2015 (2).

Por otro lado, el tratamiento se ha vuelto cada vez más complejo debido al aumento de cepas bacterianas multirresistentes, especialmente *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, productoras de enzimas como  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (ESBL), que inactivan muchos antibióticos. Como consecuencia, el uso de carbapenémicos se ha generalizado, lo que ha favorecido la aparición de resistencias a numerosos fármacos. Esta situación ha generado una necesidad urgente de alternativas terapéuticas eficaces que permitan reducir la dependencia de los antibióticos de último recurso (3).

En respuesta a esta necesidad, se ha desarrollado Exblifep®, una combinación de cefepima —una cefalosporina de cuarta generación con actividad frente a bacterias Gram negativas— y enmetazobactam, un inhibidor de  $\beta$ -lactamasas tipo sulfonado. Esta formulación permite restaurar la eficacia de cefepima frente a cepas multirresistentes, gracias a la capacidad de enmetazobactam para inhibir enzimas ESBL (4). Su administración por vía intravenosa fue autorizada por la FDA y la EMA en 2024 para el tratamiento de infecciones urinarias complicadas causadas por bacterias multirresistentes.

En el ensayo clínico ALLIUM de fase 3, aleatorizado y doble ciego, se estudió la eficacia del Exblifep® en pacientes adultos con ITU complicadas, incluyendo pielonefritis (5). Para ello, 520 pacientes fueron tratados con este nuevo fármaco y 521 fueron tratados con una combinación de piperacilina-tazobactam, tratamiento estándar actual para las ITU, pero que carece de eficacia ante muchas cepas multirresistentes. Los resultados mostraron que el grupo tratado con Exblifep®

cumplió los criterios de no inferioridad frente a piperacilina-tazobactam; además mostró superioridad para el criterio de respuesta completa (curación clínica y erradicación microbiológica) en la visita de test de curación (79,2 % vs 58,9 %), con una diferencia del 21,2 % respecto al grupo piperacilina-tazobactam. La tasa de curación clínica también fue superior, con un 92,5 % respecto al 88,9 % del grupo tratado con piperacilina-tazobactam. Los resultados son más llamativos en pacientes que presentaban alguna cepa bacteriana productora de ESBL, donde el grupo tratado con Exblifep® tuvo una tasa de respuesta del 74 % respecto al 52 % del grupo tratado con piperacilina-tazobactam. Las especies de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y el complejo *Enterobacter* fueron significativamente más sensibles a Exblifep® que a la combinación piperacilina-tazobactam.

A pesar de la efectividad del medicamento, el 50 % de los pacientes sufrieron algún efecto adverso, aunque estos fueron leves o moderados, por lo que la discontinuación del tratamiento se produjo tan solo en el 1,7 % de los pacientes. Los efectos adversos más frecuentes fueron alteraciones en la función hepática (hasta el 11,4 %), diarrea, cefaleas o flebitis.

Los resultados obtenidos con el tratamiento de este nuevo medicamento han superado con creces el beneficio respecto al riesgo, por lo que actualmente existe un ensayo clínico en fase II (NCT05826990) en proceso de reclutamiento, para ampliar el uso de la combinación de fármacos a pacientes pediátricos. Este esfuerzo por extender su uso a la población pediátrica refuerza el interés clínico por una combinación que ya ha demostrado resultados prometedores en adultos.

Exblifep® ofrece una alternativa eficaz para el tratamiento de infecciones urinarias complicadas causadas por bacterias multirresistentes, incluidas cepas productoras de ESBL. Su combinación de cefepima y en-

metazobactam ha demostrado superioridad frente a tratamientos estándar y un perfil de seguridad aceptable. A corto plazo, se consolida como una opción prometedora para reducir el uso de carbapenémicos y contener la expansión de resistencias.

## Bibliografía

1. Mama, M., Manilal, A., Gezmu, T., Kidanewold, A., Gosa, F. y Gebresilasie, A. (2018). Prevalence and associated factors of urinary tract infections among diabetic patients in Arba Minch Hospital, Arba Minch province, South Ethiopia. *Turkish journal of urology*, 45(1), 56.
2. Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M. y Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*, 13(5), 269–284.
3. Tamma, P. D. y Rodríguez-Baño, J. (2017). The use of noncarbapenem  $\beta$ -lactams for the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase infections. *Clinical Infectious Diseases*, 64(7), 972–980.
4. European Medicines Agency. Cefepime/enmetazobactam: EU prescribing information. 2024. <https://www.ema.europa.eu/>. Acceso 05 junio 2025
5. Kaye, K. S., Belley, A., Barth, P., Lahlou, O., Knechtle, P., Motta, P. y Velicitat, P. (2022). Effect of cefepime/enmetazobactam vs piperacillin/tazobactam on clinical cure and microbiological eradication in patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis: a randomized clinical trial. *Jama*, 328(13), 1304-1314.

# FITURISAN, el RNA pequeño de interferencia aprobado por la FDA para el tratamiento de la hemofilia A y B.

Lorena Vidal Gil.

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

*En marzo de 2025, el fármaco fiturisan, un RNA pequeño de interferencia, comercializado bajo el nombre de Qfitlia®, fue aprobado por la agencia estadounidense del medicamento (Food and Drug Administration, FDA) para el tratamiento episódico y profiláctico de pacientes con hemofilia A y B.*

La hemofilia es un trastorno genético hereditario, ligado al cromosoma X, que causa hemorragias debido a deficiencias en los factores de la cascada de coagulación. Esta enfermedad se clasifica principalmente en dos tipos, atendiendo al factor de coagulación que se encuentra afectado, hemofilia A y B. La hemofilia A presenta deficiencia en el factor VIII mientras que la hemofilia B se caracteriza por deficiencia en el factor de coagulación IX (1, 2) produciendo ambas una generación inadecuada de trombina (2), una enzima clave en el proceso de coagulación. Este déficit de factores de coagulación provoca un sangrado excesivo después de una lesión y/o cirugía, así como hemorragias espontáneas que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes (3).

Hasta la fecha, el tratamiento de primera línea para prevenir y controlar hemorragias en pacientes con esta patología ha consistido en la terapia de reemplazo basada en suplementar a los pacientes los factores de coagulación de los que carecen (1–3). Sin embargo, este tratamiento presenta grandes limitaciones como la necesidad de frecuentes administraciones intravenosas que afectan a la adherencia de los pacientes al tratamiento, el desarrollo de inhibidores plasmáticos capaces de neutralizar la acción del fármaco y su alto coste de producción (1, 4).

Fiturisan es un RNA pequeño de interferencia (siRNA, por sus siglas en inglés) que ha sido

recientemente aprobado para el tratamiento episódico o profiláctico de pacientes a partir de 12 años con hemofilia A y B que presenten o no anticuerpos neutralizantes (5, 6). Este fármaco actúa inhibiendo la síntesis de antitrombina, una proteína plasmática anticoagulante que regula negativamente la formación de trombina, necesaria para la correcta coagulación (7). Dicho de otro modo, este siRNA promueve de manera indirecta una mayor síntesis de trombina, favoreciendo la formación del coágulo tras un evento hemorrágico.

Estudios clínicos en fase 1, demostraron una reducción de los niveles de antitrombina y un incremento de la producción de trombina de manera dosis dependiente. Estudios clínicos en fase II, con inyección subcutánea mensual de 50 y 80 mg del fármaco, mostraron consistencia en los bajos niveles de antitrombina y un pico de producción de trombina. Sin embargo, debido a dos eventos trombóticos tras la administración del fármaco, uno de los cuales produjo la muerte por trombosis cerebral de un paciente en 2017, la empresa responsable del desarrollo farmacológico decidió suspender el estudio.

Tras revisar todos los protocolos de actuación, el porcentaje de producción de antitrombina y los niveles de los factores de coagulación, el estudio fue retomado incluyendo una serie de modificaciones que fueron aprobadas por la FDA

(8, 9). Estas modificaciones incluyeron la modificación de la dosis farmacológica, así como la frecuencia de las inyecciones (3, 8, 9). Durante los ensayos clínicos en fase 3, se observó una reducción significativa del número de sangrados espontáneos en el grupo tratado comparado con el grupo control, incluyendo aquellos pacientes que habían desarrollado anticuerpos neutralizantes frente a factores de coagulación (8). Además, esta reducción del número de sangrados fue también significativamente menor en pacientes tratados con fitusiran que en aquellos pacientes a los que se les administro la terapia de reemplazo con factores de coagulación (10).

Actualmente, el fármaco debe ser suministrado por vía subcutánea a una concentración inicial de 50 mg cada dos meses con la finalidad de disminuir el riesgo trombótico. Además, esta concentración debe ser revisada y ajustada en función de los niveles de antitrombina del paciente (8). La dosis y la frecuencia de las inyecciones se ajustarán utilizando la prueba diagnóstica complementaria INNOVANCE Antithrombin, aprobada por la FDA, diseñada exclusivamente para monitorear la concentración de antitrombina (3), que debe encontrarse entre un 15-35% (10), con el fin de reducir tanto el riesgo de hemorragias como el de una coagulación sanguínea excesiva (3). Además, antes del inicio del tratamiento deberá medirse la actividad de la antitrombina y queda terminantemente desaconsejada su administración si esta actividad es inferior el 60%. Tras el inicio del tratamiento, los pacientes pueden continuar con la profilaxis mediante factores de coagulación o agentes de baipás por un máximo de 7 días, debiendo ser retirados después de este periodo (11).

Los efectos secundarios más comunes del fármaco incluyen infecciones virales, síntomas de resfriado común (nasofaringitis) e infecciones bacterianas, aunque también podría producir toxicidad hepática y enfermedades de la vesícula biliar. Además, el prospecto farmacológico incluye una advertencia sobre la posibilidad de eventos trombóticos adversos (3,11).

Este fármaco para el tratamiento de la hemofilia fue aprobado por la FDA como medicamento huérfano y mediante la vía rápida (Fast Track) para esta indicación (3).

## Bibliografía

1. Lu, D., Dou, F., & Gao, J. (2025). Fitusiran: The first approved siRNA therapy for hemophilia via reducing plasma antithrombin levels. *Drug discoveries & therapeutics*, 19(2), 131–132. <https://doi.org/10.5582/ddt.2025.01031>
2. Peyvandi, F., Garagiola, I., & Abbattista, M. (2023). Fitusiran in haemophilia: a breakthrough drug with many unknowns. *Lancet (London, England)*, 401(10386), 1400–1401. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00514-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00514-7)
3. U.S. Food and Drug Administration. (2024, May 29). FDA approves novel treatment for hemophilia A or B with or without factor inhibitors. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-treatment-hemophilia-or-b-or-without-factor-inhibitors>
4. Young, G., Srivastava, A., Kavakli, K., Ross, C., Sathar, J., You, C. W., Tran, H., Sun, J., Wu, R., Poloskey, S., Qiu, Z., Kichou, S., Andersson, S., Mei, B., & Rangarajan, S. (2023). Efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B with inhibitors (ATLAS-INH): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 401(10386), 1427–1437. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00284-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00284-2)
5. Beninger P. (2025). Qfitlia (fitusiran). *Clinical therapeutics*, S0149-2918(25)00127-4. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2025.04.008>
6. Mullard A. (2025). FDA approves siRNA drug for haemophilia prophylaxis. *Nature reviews. Drug discovery*, 24(5), 322. <https://doi.org/10.1038/d41573-025-00066-2>
7. Young, G., Lenting, P. J., Croteau, S. E., Nolan, B., & Srivastava, A. (2023). Antithrombin lowering in hemophilia: a closer look at fitusiran. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*, 7(4), 100179. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100179>
8. Peyvandi, F., Garagiola, I., & Abbattista, M. (2023). Fitusiran in haemophilia: a breakthrough drug with many unknowns. *Lancet (London, England)*, 401(10386), 1400–1401. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00514-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00514-7)
9. Hemophilia Federation of America. (s.f.). La FDA levanta la suspensión clínica sobre fitusiran. Recuperado el 10 de junio de 2025, de <https://www.hemophiliefed.org/es/fda-lifts-clinical-hold-on-fitusiran/>
10. Drugs.com. (s.f.). Qfitlia – History. Recuperado el 10 de junio de 2025, de <https://www.drugs.com/history/qfitlia.html>
11. Drugs.com. (2025, 1 de abril). Qfitlia: Información sobre la prescripción. <https://www.drugs.com/pro/qfitlia.html>

# Gepotidacina (BLUJEPA®): nueva opción terapéutica oral aprobada por la FDA para infecciones del tracto urinario no complicadas.

Eva Tudurí.

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante

*Con un mecanismo de acción novedoso, este nuevo antibiótico de la clase triazaacenaftileno ofrece una alternativa terapéutica valiosa frente a las infecciones urinarias, especialmente en el escenario actual de creciente resistencia bacteriana.*

Las infecciones del tracto urinario (ITU) representan algunas de las infecciones bacterianas más frecuentes a nivel global, y se clasifican en complicadas o no complicadas según la presencia de factores que alteren la anatomía o la función del tracto urinario. Las ITU no complicadas afectan a personas sanas que no presentan alteraciones estructurales ni neurológicas a nivel urinario, e incluyen infecciones del tracto inferior (como la cistitis) y superior (como la pielonefritis), mientras que las ITU complicadas ocurren en presencia de condiciones que alteran la funcionalidad del tracto urinario o debilitan los mecanismos de defensa del organismo (1). Se estima que el 50 – 60 % de las mujeres sufrirá al menos una ITU no complicada a lo largo de su vida frente al 12% de los hombres (2,3). En la gran mayoría de los casos estas infecciones son causadas por *Escherichia coli* aunque otros microorganismos también pueden producirlas (4). El tratamiento antibiótico es esencial para el manejo de las ITU, sin embargo, el aumento global de resistencias antimicrobianas compromete cada vez más su eficacia. Es por ello que existe la necesidad de desarrollar nuevas alternativas terapéuticas que combinen eficacia clínica y perfiles de seguridad adecuados frente a aquellos patógenos resistentes a los tratamientos actuales.

La gepotidacina es un nuevo antibiótico desarrollado por GSK que pertenece a la clase de

los triazaacenaftilenos y ha sido recientemente aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de ITU no complicadas en mujeres y en niñas a partir de los 12 años. Actúa como inhibidor selectivo de la replicación del ADN bacteriano al unirse específicamente a las subunidades GyrA de la ADN girasa y ParC de la topoisomerasa IV (5,6). Su actividad in vitro se extiende a un amplio espectro de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, incluyendo cepas con resistencia a fluoroquinolonas mediada por mutaciones en estas dianas enzimáticas.

La eficacia y seguridad de la gepotidacina administrada por vía oral para el tratamiento de ITU no complicadas ha sido comparada con la de la nitrofurantoína en dos ensayos clínicos en fase III, EAGLE-2 (NCT04020341) y EAGLE-3 (NCT04187144), en los que participaron un total de 3.137 mujeres de 217 centros médicos pertenecientes a 15 países (7,8). Los dos ensayos fueron aleatorizados, multicéntricos, de grupos paralelos, doble ciego y con doble simulación, con la principal diferencia de que en EAGLE-2 se recogieron datos farmacocinéticos (concentraciones urinarias y plasmáticas de gepotidacina), y en EAGLE-3 se realizaron electrocardiogramas. Los criterios de inclusión de las participantes comprendían: edad  $\geq 12$  años, peso corporal

≥40 Kg, presentar dos o más síntomas o signos clínicos de cistitis (disuria, urgencia urinaria, frecuencia urinaria, dolor abdominal bajo) con inicio en las 96 h anteriores, y con nitrito urinario y/o piuria. En ambos ensayos clínicos los participantes fueron aleatorizadas en los siguientes grupos de tratamiento: gepotidacina (1.500 mg dos veces al día), nitrofurantoína (100 mg dos veces al día), y placebo. La duración del tratamiento fue de 5 días para todos los grupos.

El objetivo principal fue evaluar la eficacia combinada (clínica y microbiológica) de la gepotidacina versus la nitrofurantoína; en ambos ensayos clínicos la gepotidacina demostró no inferioridad, alcanzando además superioridad estadísticamente significativa en EAGLE-3. El criterio de éxito terapéutico se definió como la resolución completa de los síntomas junto con una reducción de la población bacteriana en orina a <1.000 UFC/mL. En EAGLE-2, Blujepa® alcanzó un éxito terapéutico del 50,6% (162/320) en comparación con el 47,0% (135/287) observado con nitrofurantoína. La diferencia ajustada por covariables fue del 4,3% (IC 95%: -3,6 a 12,1). Por su parte, en EAGLE-3, Blujepa® alcanzó un éxito terapéutico del 58,5% (162/277) frente al 43,6% (115/264) de la nitrofurantoína, con una diferencia ajustada del 14,6% (IC 95%: 6,4 a 22,8). Los efectos adversos más comunes producidos por la gepotidacina incluyen diarrea y náuseas, reportados por el 14,5% y el 10,6% de los participantes, respectivamente, en EAGLE-2, y por el 18,3% y el 8,1% en EAGLE-3. En cuanto a la nitrofurantoína, el principal efecto adverso fueron las náuseas, presentes en el 3,8 – 4,4% de los pacientes de ambos ensayos.

En conclusión, los resultados de los ensayos EAGLE-2 y EAGLE-3 posicionan a la gepotidacina como una alternativa terapéutica eficaz y segura para el tratamiento de las ITU no complicadas, demostrando no solo no inferioridad frente a la nitrofurantoína, sino también superioridad clínica significativa en uno de los estudios. Blujepa® presenta un mecanismo de acción innovador, capaz de inhibir la ADN girasa y la topoisomerasa IV, lo que la convierte en una opción valiosa en el contexto actual de aumento de resistencias antimicrobianas. Aunque presenta una mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales (como diarrea y náuseas) en comparación con nitrofurantoína, su perfil de seguridad sigue siendo manejable.

## Bibliografía

1. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015 May 13;(5):269–84.
2. Brumbaugh AR, Mobley HL. Preventing urinary tract infection: Progress toward an effective *Escherichia coli* vaccine. Vol. 11, *Expert Review of Vaccines*. 2012. p. 663–76.
3. Wagenlehner FME, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Koves B, Kranz J, Pilatz A, et al. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. Vol. 17, *Nature Reviews Urology*. Nature Research; 2020. p. 586–600.
4. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance Study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): Implications for Empiric Therapy. *Eur Urol*. 2008 Nov;54(5):1164–78.
5. Gibson EG, Bax B, Chan PF, Osheroff N. Mechanistic and structural basis for the actions of the antibacterial gepotidacin against staphylococcus aureus gyrase. *ACS Infect Dis*. 2019 Apr 12;5(4):570–81.
6. Bax BD, Chan PF, Eggleston DS, Fosberry A, Gentry DR, Gorrec F, et al. Type IIA topoisomerase inhibition by a new class of antibacterial agents. *Nature*. 2010 Aug 19;466(7309):935–40.
7. ClinicalTrials.gov. Comparative Study to Evaluate Efficacy and Safety of Gepotidacin to Nitrofurantoin in Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection (UTI) [Internet]. [cited 2025 Jun 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04187144?intr=NCT04187144&rank=1>
8. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Gepotidacin in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection (UTI) [Internet]. [cited 2025 Jun 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04020341?intr=NCT04020341&rank=1>.

# Mirdametinib (GOMEKLI®), el reposicionamiento de fármacos nos brinda el único tratamiento para adultos con neurofibromas plexiformes asociados a neurofibromatosis tipo 1.

Adrián Gironda-Martínez.

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

*La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el 11 de febrero de 2025 el uso de mirdametinib (Gomekli®), un inhibidor oral selectivo de MEK1/2, para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (a partir de los 2 años) con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) que presentan neurofibromas plexiformes sintomáticos no susceptibles de resección quirúrgica. Esta aprobación marca un hito significativo, ya que hasta ahora las opciones terapéuticas eran limitadas y predominantemente quirúrgicas, con frecuentes complicaciones y recurrencias.*

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad genética autosómica dominante con una prevalencia estimada de 1 por cada 3000 nacimientos. Se caracteriza por mutaciones en el gen *NF1*, que codifica la proteína neurofibromina, un regulador negativo de la vía RAS/MAPK. La pérdida de función de esta la neurofibromina favorece la proliferación celular descontrolada, especialmente en las células de Schwann, lo que da lugar a tumores benignos llamados neurofibromas (1–3). Entre ellos, los neurofibromas plexiformes (NP) son particularmente problemáticos: afectan hasta al 50 % de los pacientes, se desarrollan en nervios periféricos profundos y pueden causar dolor crónico, deformidades, déficits neurológicos y compromiso funcional severo. Su manejo ha estado centrado en la resección quirúrgica, pero la complejidad anatómica, el riesgo de complicaciones y la alta tasa de recurrencia hacen que en muchos casos no sea viable (1,2, 4).

La llegada de terapias dirigidas ha abierto una nueva etapa en el tratamiento de la NF1. Inhibidores de MEK como selumetinib ya habían sido aprobados previamente en población pediátrica, y ahora mirdametinib se posiciona como el primer tratamiento oral aprobado también para adultos con NP sintomáticos (5,6). Mirdametinib es un inhibidor selectivo de MEK1 y MEK2,

interrumpiendo la señalización aberrante de la vía RAS/MAPK asociada a la proliferación tumoral en NF1. La molécula fue descrita por primera vez por Pfizer, y estaba siendo inicialmente desarrollada para tratar distintos tipos de cáncer (de mama, de pulmón, de colon y melanoma). Pfizer decidió discontinuar su desarrollo después de superar la fase I en humanos, debido a una supuesta falta de eficacia, sumado a que AstraZeneca estaba desarrollando selumetinib, que parecía tener mejor perfil. Gracias a la intervención de la *Children's Tumor Foundation*, Pfizer transfirió todos los derechos a la empresa SpringWorks Therapeutics, que procedió a reposicionar la molécula en el campo de la NF1, y que ha sido la responsable de su desarrollo y aprobación (7,8).

La aprobación de Gomekli® se basa en los resultados positivos del ensayo clínico de fase IIb ReNeu (NCT03962543), que incluyó a 114 pacientes con NP no resecables (58 adultos y 56 pediátricos). Los participantes recibieron mirdametinib por vía oral en ciclos de tres semanas seguidas de una semana de descanso. El criterio principal fue la tasa de respuesta objetiva (ORR), definida como una reducción de al menos un 20 % en el volumen del tumor según resonancia magnética, confirmada por revisión independiente. En adultos, la ORR fue del 41 %

(IC 95 %: 29–55), mientras que en niños alcanzó el 52 % (IC 95 %: 38–65). La mediana de reducción de volumen tumoral fue del 41 % en adultos y del 42 % en pediátricos, y una proporción significativa de pacientes experimentó respuestas profundas (> 50 % de reducción). Las respuestas fueron duraderas, con tasas de mantenimiento a 12 meses del 88 % en adultos y del 90 % en niños. Además, se observaron mejoras clínicas relevantes, incluyendo reducción del dolor y mejoras funcionales reportadas por los propios pacientes (9).

En cuanto a la seguridad, los efectos adversos fueron mayoritariamente manejables. Los más frecuentes ( $\geq 25$  %) fueron erupción cutánea, diarrea, náuseas, vómitos, fatiga y dolor musculoesquelético. En población pediátrica también se reportaron dolor abdominal, cefalea y disfunción ventricular izquierda. En general, los eventos adversos de grado  $\geq 3$  fueron poco comunes (16 % en adultos, 25 % en pediátricos), y los casos graves incluyeron aumento de creatinina, neutropenia y algunas toxicidades oculares. La mayoría se controló con suspensión temporal o ajuste de dosis (9).

Mirdametinib recibió el 11 de febrero de 2025 la aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) después de haber recibido designación de revisión prioritaria, vía rápida (fast track) y medicamento huérfano (6). En Europa, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) emitió en mayo de 2025 una opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) para su autorización condicional, y se espera una decisión definitiva por parte de la Comisión Europea en el tercer trimestre del año (10).

Con la aprobación de Gomekli®, los pacientes con NF1, tanto adultos como niños, disponen ahora de una opción terapéutica oral que no solo reduce el tamaño de los tumores, sino que mejora su calidad de vida. Este avance representa una mejora significativa frente a la limitada eficacia y viabilidad de las intervenciones quirúrgicas, y amplía el horizonte de tratamiento para una enfermedad crónica y compleja. La vigilancia poscomercialización será clave para confirmar su perfil de seguridad a largo plazo y evaluar su integración con otras terapias dirigidas en investigación.

## Bibliografía

1. Rasmussen S. A. y Friedman J. M. *NF1 Gene and Neurofibromatosis 1*. *American Journal of Epidemiology*. **151**(1), 33–40, (2000).
2. Prada C. E., *et al.* Pediatric Plexiform Neurofibromas: Impact on Morbidity and Mortality in Neurofibromatosis Type 1. *The Journal of Pediatrics*. **160**(3), 461–467, (2012).
3. Ferner R. E. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *The Lancet Neurology*. **6**(4), 340–351, (2007).
4. Miller D.T. *et al.* Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics*. **143**(5), e20190660, (2019).
5. FDA approves selumetinib for neurofibromatosis type 1 with symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas. *FDA* <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-selumetinib-neurofibromatosis-type-1-symptomatic-inoperable-plexiform-neurofibromas>
6. FDA approves mirdametinib for adult and pediatric patients with neurofibromatosis type 1 who have symptomatic plexiform neurofibromas not amenable to complete resection. *FDA* <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-mirdametinib-adult-and-pediatric-patients-neurofibromatosis-type-1-who-have-symptomatic>
7. Foundation CT. IT'S A GO! NF's NEXT BIG WIN! Children's Tumor Foundation. <https://www.ctf.org/news/its-a-go-nfs-next-big-win/>
8. How a scrapped Pfizer drug became a winner for SpringWorks | PharmaVoice <https://www.pharmavoice.com/news/shelved-drug-pfizer-springworks-fda/745810/>
9. Moertel C.L. *et al.* ReNeu: A Pivotal, Phase IIb Trial of Mirdametinib in Adults and Children With Symptomatic Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma. *JCO*. **43**(6), 716–729, (2025).
10. Ezmekly | European Medicines Agency (EMA) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ezmekly>

# Seladelpar (LIVDELZI® o LYVDELZI®): una alternativa secundaria de tratamiento para personas con colangitis biliar primaria que no responden eficazmente al ácido ursodexosicólico (UDCA).

Regla María Medina Gali.

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

*El medicamento Seladelpar (actualmente comercializado como Livdelzi o Lyvdelzi), un medicamento dirigido al tratamiento de la Colangitis biliar primaria, recibió la aprobación de la FDA el mes de agosto 2024, y meses más tarde en febrero 2025 a nivel europeo, la Comisión Europea también concedió la autorización de uso del mismo, todo esto teniendo en cuenta la evidencia de un beneficio bioquímico significativo, marcado por la reducción de la fosfatasa alcalina (ALP) y el prurito.*

La colangitis biliar primaria (CBP) es una hepatopatía autoinmunitaria caracterizada por destrucción progresiva de los conductos biliares intrahepáticos que ocasiona colestasis, cirrosis e insuficiencia hepática. Estos conductos son los encargados de transportar la bilis fuera del hígado para ser almacenada en la vesícula biliar. Como sabemos la principal función de la bilis es ayudar en la digestión de las grasas y la eliminación de toxinas. Cuando estos conductos se dañan y se destruyen, y la bilis se acumula en el hígado, promoviendo el efecto conocido como colestasis, y produciendo inflamación y fibrosis (cicatrización). Con el tiempo, esto puede conducir al desarrollo de una cirrosis y fallo hepático. Ahora bien, las causas que podrían promover la aparición de una CBP, no se conocen de forma exacta, pero se cree que hay una combinación de: factores genéticos, factores ambientales, trastornos autoinmunes (1,2).

En etapas tempranas, puede no haber síntomas de la enfermedad, pero con el paso del tiempo pueden aparecer: fatiga intensa (síntoma más común); picazón (prurito); ojos y

boca secos (puede asociarse con síndrome de Sjögren); ictericia (piel y ojos amarillos, en etapas avanzadas) y dolor en la parte superior derecha del abdomen. El diagnóstico se basa en análisis de sangre, y detección de elevación de fosfatasa alcalina (ALP) y presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) (en el 90-95% de los casos). Además, una confirmación en casos dudosos a través de biopsia hepática y pruebas de imagen puede descartar otras causas (2,3).

La prevalencia de la CBP varía según la región geográfica, el sexo y el grupo étnico, pero en general es considerada una enfermedad poco frecuente (aunque no extremadamente rara). En Europa y América del Norte oscila entre 15 y 50 casos por cada 100.000 habitantes. Algunos estudios en países como el Reino Unido, Canadá o Suecia han encontrado prevalencias más altas, hasta 90 por 100.000 en ciertas áreas. Por su parte en Asia y América Latina, la prevalencia suele ser menor, en rangos de 1 a 20 por 100.000, aunque en estos casos se cree que la enfermedad está infradiagnosticada (3,4).

En relación con el pronóstico de la enfermedad, podemos plantear que, con tratamiento adecuado, muchos pacientes podrían vivir décadas sin desarrollar complicaciones graves. Sin embargo, sin tratamiento, la enfermedad puede progresar a cirrosis y fallo hepático (4).

Hasta la fecha no hay cura total para la enfermedad, pero hace unos años el tratamiento para ralentizar la progresión iba dirigido fundamentalmente al uso del Ácido ursodesoxicólico (UDCA), como forma principal para mejorar el flujo biliar. Siendo el UDCA el único fármaco aprobado actualmente por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de primera línea de la CBP (3,5,6). Sin embargo, hasta un 40% de los pacientes tratados con ácido ursodesoxicólico presentan un nivel persistentemente elevado de fosfatasa alcalina, bilirrubina o ambos, lo que presagia una progresión de la enfermedad (3,5,6). En estos casos se proponía utilizar además el ácido obeticólico, pero este compuesto promueve la aparición de prurito y efectos adversos superiores comparados con el placebo (7). Es por esto que en los últimos años han surgido tratamientos adicionales aprobados por la FDA para esta enfermedad; y ente caso encontramos Seladelpar (conocido comercialmente como Livdelzi® o Lyvdelzi®) un fármaco aprobado para el tratamiento de la CPB que activa selectivamente PPAR $\delta$  (8).

Seladelpar es un potente y selectivo agonista de PPAR $\delta$ , diseñado para modular múltiples procesos hepáticos clave en la CBP. PPAR $\delta$  es único entre los isotipos de PPAR, con una amplia expresión en células que desempeñan un papel clave en la patobiología de la CBP: hepatocitos, colangiocitos, células de Kupffer y células estrelladas (9-11). A nivel molecular, la molécula se une al receptor nuclear PPAR $\delta$ , activando la transcripción de genes implicados en metabolismo lipídico, estrés oxidativo, inflamación y fibrosis hepática. Por ejemplo, induce expresión de FGF21, que a su vez activa la vía JNK y reduce la expresión de CYP7A1,

la enzima limitante de la síntesis de ácidos biliares, disminuyendo así la producción endógena de dichos ácidos (12). Este efecto de supresión de CYP7A1 se ha demostrado en modelos animales y hepatocitos humanos sin requerir la vía clásica de FXR/SHp, lo que resalta un mecanismo independiente y complementario al UDCA. Al reducir la síntesis y acumulación de ácidos biliares, Seladelpar atenúa la colestasis y el estrés citotóxico hepatocitario, aliviando síntomas como el prurito y mejorando marcadores bioquímicos (12,13).

En resumen, seladelpar ejerce una acción terapéutica multifacética en CBP: disminuye la colestasis, reduce inflamación, protege contra daño oxidativo y previene progresión fibrogénica, todo ello mediante modulación transcripcional de genes diana a través de PPAR  $\delta$  y señales mediadas por FGF21/JNK. Este enfoque fisiológico y molecular explica su eficacia clínica frente a UDCA y otros agonistas PPAR menos selectivos (9-13).

Como ya mencionamos anteriormente la aprobación de Seladelpar, tanto EE. UU. como en Europa ha posibilitado la utilización de un medicamento con eficacia probada en para el tratamiento de la CBP en adultos con respuesta insuficiente o intolerancia al UDCA. En ambas jurisdicciones, la aprobación se fundó en la evidencia de un beneficio bioquímico significativo, marcado por la reducción de la fosfatasa alcalina (ALP) y el prurito, aunque en EE. UU. se condicionó a un estudio confirmatorio. Es por esto que existen ensayos clínicos que avalan estos resultados.

El estudio RESPONSE (registro clínico NCT04620733, EudraCT 2020 004348 27) fue un ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, en el que participaron 193 pacientes adultos con CBP no respondedora o intolerante a UDCA (4). Tras 12 meses de tratamiento con Seladelpar 10 mg/día frente a placebo, el 61,7 % de los pacientes alcanzó la respuesta bioquímica

compuesta (ALP  $<1,67 \times$  LSN, reducción  $\geq 15\%$  y bilirrubina total normal), comparado con el 20 % en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Además, el 25 % de los tratados consiguieron la normalización completa de la ALP (0 % en placebo) (4).

El prurito también mostró una mejora significativa: una reducción media de  $-3,2$  puntos en la escala NRS frente a  $-1,7$  en placebo (diferencia de  $-1,5$ ;  $p = 0,005$ ), un descenso clínicamente relevante en pacientes con prurito moderado-grave. Estos resultados fueron publicados en *New England Journal of Medicine*, consolidando el valor clínico del fármaco y sentando las bases para su aprobación regulatoria (4).

Debemos tener en cuenta, además, que en EE. UU. la FDA condicionó la aprobación al lanzamiento de un ensayo confirmatorio para demostrar eficacia clínica real, no solo bioquímica. Así nació el estudio AFFIRM (NCT06051617), un ensayo aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado en pacientes con CBP y cirrosis compensada, iniciado en septiembre de 2023 y estimado a completarse en agosto de 2030. Su objetivo principal es medir impacto en supervivencia global y prevención de descompensación hepática (14). Actualmente recluta en EE. UU., sin datos preliminares publicados.

Tras su aprobación europea en febrero de 2025, Seladelpar está autorizado para su comercialización en España. Sin embargo, su incorporación al SNS y cobertura pública aún no se ha formalizado.

En conclusión, Seladelpar es un agonista PPAR $\delta$  de nueva generación diseñado para llenar un vacío terapéutico en la CBP, especialmente en no respondedores al UDCA. Su aprobación regulatoria se apoyó en sólidas evidencias bioquímicas y clínicas (Ensayo RESPONSE), aunque queda por confirmar su impacto a largo plazo sobre la supervivencia y evolución hepática (Ensayo AFFIRM).

## Bibliografía

1. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019;69:394-419.
2. Lleo A, Wang G-Q, Gershwin ME, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis. *Lancet* 2020;396:1915-26. <https://doi.org/10.1016/>
3. Galoosian A, Hanlon C, Zhang J, Holt EW, Yimam KK. Clinical updates in primary biliary cholangitis: trends, epidemiology, diagnostics, and new therapeutic approaches. *J Clin Transl Hepatol* 2020; 8: 49-60.
4. G. M. Hirschfield, "A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis," *New England Journal of Medicine* 390 (2024): 783–794. DOI: 10.1056/NEJMoa2312100
5. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48:871-7.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-72.
7. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 631-43.
8. Kamata S, Honda A, Ishikawa R, et al. Functional and structural insights into the human PPAR $\alpha/\delta/\gamma$  targeting preferences of anti-NASH investigational drugs, lanifibranor, seladelpar, and elafibranor. *Antioxidants (Basel)* 2023;12:1523.
9. Xia X, Jung D, Webb P, et al. Liver X receptor  $\beta$  and peroxisome proliferator activated receptor  $\delta$  regulate cholesterol transport in murine cholangiocytes. *Hepatology* 2012; 56:2288-96.
10. Iwaisako K, Haimerl M, Paik Y-H, et al. Protection from liver fibrosis by a peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  agonist. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(21): E1369-E1376.
11. Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Red Eagle A, et al. Alternative M2 activation of Kupffer cells by PPAR $\delta$  ameliorates obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab* 2008;7:496-507.
12. Kouno T, Liu X, Zhao H, Kisseleva T, Cable EE, Schnabl B. Selective PPAR $\delta$  agonist seladelpar suppresses bile acid synthesis by reducing hepatocyte CYP7A1 via the fibroblast growth factor 21 signaling pathway. *J Biol Chem* 2022; 298: 102056.
13. Bowlus CL, Galambos MR, Aspinall RJ, et al. A phase II, randomized, open label, 52-week study of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2022;77:353-64.
14. ClinicalTrials.gov. Long-term study of seladelpar in PBC with compensated cirrhosis (AFFIRM) [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2023 [cited 2025 Jun 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06051617>.

# Riesgo de sobredosificación accidental en población pediátrica con risperidona solución oral.

Nota informativa MUH (FV), 01/2025, de 11 de abril de 2025.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa de que se han notificado casos de sobredosis accidental con risperidona solución oral.

El Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), del que forma parte la AEMPS, ha llevado a cabo una revisión de las notificaciones de errores de medicación y sobredosis accidental con risperidona solución oral en niños y adolescentes debidas a errores en la interpretación de las jeringas o pipetas que acompañan a este medicamento.

La risperidona<sup>(1)</sup> está indicada, en población pediátrica, en el tratamiento sintomático a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente en los trastornos de la conducta en niños a partir de 5 años y en adolescentes con trastorno del desarrollo intelectual en los que la gravedad de la agresión u otros comportamientos perturbadores requieran tratamiento farmacológico. Debido a las dosis recomendadas en esta población, la solución oral se utiliza frecuentemente.

La causa más frecuente de sobredosificación accidental fue la interpretación errónea de los decimales en los dosificadores, con la consiguiente administración de 10 veces la dosis pautada, lo que puede deberse a que estos contengan volúmenes muy superiores a las dosis pediátricas (entre 0,25 y 1,5 ml), así como a la variabilidad entre los diferentes dosificadores.

Los síntomas de sobredosis incluyen somnolencia, sedación, taquicardia, hipotensión, síntomas extrapiramidales, prolongación del intervalo QT y convulsiones. La mayoría de los casos notificados fueron graves (un 74%) y aparecieron en niños con una edad media de 8,8 años (3-15 años).

Tras esta revisión del PRAC, se van a reforzar los mensajes sobre el manejo de los dispositivos para pacientes y cuidadores en el prospecto de estos medicamentos ara minimizar este riesgo, lo que incluye las siguientes recomendaciones:

- Se recomienda a los profesionales sanitarios, en particular los farmacéuticos, que proporcionen instrucciones claras a los pacientes y cuidadores sobre el uso correcto de los dosificadores. Los profesionales sanitarios deben instruir a los pacientes y cuidadores en el uso correcto de los dosificadores e informarles de los signos y síntomas de sobredosis con risperidona y de la necesidad de buscar atención médica inmediata si aparecen o se confirma una sobredosis.
- Para pacientes y cuidadores: No utilice un dosificador diferente al facilitado con el medicamento; Siga las instrucciones de uso indicadas en el prospecto. Preste atención al medir una dosis pequeña, por ejemplo, en soluciones de 1 mg/ml, para administrar 0,25 mg es preciso medir 0,25 ml (un cuarto de mililitro); para 0,5 mg es preciso medir 0,5 ml (medio mililitro)
- Los pacientes deben buscar atención médica inmediata en caso de sobredosis o si aparecen signos o síntomas compatibles.

## Bibliografía

1. Medicamentos comercializados en España que contienen risperidona solución oral: Risperdal 1mg/ml solución oral y risperidona 1mg/ml solución oral EFG.

# La AEMPS informa de las nuevas recomendaciones para minimizar el riesgo de ideación suicida en pacientes tratados con finasterida.

Nota informativa MUH (FV), 02/2025, de 9 de mayo de 2025.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa de que se han notificado casos de ideación suicida en pacientes tratados con finasterida oral, principalmente en aquellos que reciben tratamiento para la alopecia androgénica masculina. La frecuencia de este efecto adverso se considera desconocida, ya que no se puede estimar a partir de los datos disponibles. Actualmente, la información de producto (ficha técnica y prospecto) de estos medicamentos ya incluye advertencias sobre alteraciones del estado de ánimo, como la ideación suicida, y la recomendación de interrumpir el tratamiento y acudir al médico en caso de aparición de estos síntomas.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), del que forma parte la AEMPS, ha revisado el riesgo de ideación suicida y suicidio asociado al uso de finasterida y dutasterida, ambos inhibidores de la 5-alfa-reductasa. La evaluación ha incluido los medicamentos indicados para el tratamiento de la alopecia androgénica (finasterida oral 1 mg<sup>[1]</sup> y finasterida tópica<sup>[2]</sup>) y de la hiperplasia prostática benigna (finasterida 5 mg<sup>[3]</sup> y dutasterida 0,5 mg<sup>[4]</sup>).

Como resultado de esta evaluación, se confirma el riesgo de ideación suicida en pacientes tratados con finasterida, especialmente en aquellos que la utilizan para la alopecia androgénica. Adicionalmente, se han notificado casos de disfunción sexual en pacientes tratados con finasterida de 1 mg que podrían contribuir al desarrollo de síntomas depresivos, incluida la ideación suicida. En caso de presentar disfunción sexual se aconseja acudir al médico, y valorar la suspensión del tratamiento.

En relación con dutasterida, los datos disponibles no permiten confirmar una relación causal con la ideación suicida; sin embargo, debido a su mecanismo de acción similar, se considera un posible efecto de clase en los inhibidores

de la 5-alfa reductasa.

Por otro lado, la revisión de seguridad no identificó evidencia que asocie la ideación suicida con el uso de finasterida tópica, por lo que no se introducirán modificaciones en la información del producto.

Estas conclusiones de la evaluación realizada por el PRAC, deberán ser ratificadas por el Grupo de Coordinación (CMDh, por sus siglas en inglés) de la EMA, del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas.

La información actualizada se incorporará a la ficha técnica (información para profesionales sanitarios) y al prospecto (información para la ciudadanía) de los medicamentos que contienen finasterida, que se podrán consultar en el Centro de Información *Online* de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Como medida adicional, se incluirá una tarjeta de información para el paciente en todos los envases de finasterida 1 mg para informar sobre los riesgos de alteraciones del estado de ánimo y la disfunción sexual, indicando cómo actuar en cada caso.

Se recomienda a los profesionales sanitarios y a los pacientes, seguir las indicaciones que se exponen a continuación:

## **Información para pacientes**

- Finasterida puede causar cambios en el estado de ánimo, depresión o pensamientos suicidas. Si nota algún cambio en su estado de ánimo, suspenda el tratamiento y contacte con su médico.
- Si experimenta síntomas de disfunción sexual, como menor deseo sexual, dificultades para mantener una erección o problemas en la eyaculación, informe a su médico, ya que estos efectos podrían causar cambios en el estado de ánimo.

- Lea atentamente el prospecto y la tarjeta de información para el paciente, incluida en el envase. Ambos contienen información importante sobre cómo usar el medicamento de forma segura.
- No se ha encontrado relación entre el tratamiento con finasterida tópica o con dutasterida y pensamientos suicidas. En cualquier caso, si está tomando dutasterida y experimenta cambios en el estado de ánimo, depresión o pensamientos suicidas, consulte con su médico.

### **Información para profesionales sanitarios**

- Se ha observado una asociación entre el uso de finasterida oral y la ideación suicida, especialmente en la formulación de 1 mg para alopecia androgénica. Para minimizar este riesgo, se recomienda que los profesionales sanitarios:
- Adviertan a los pacientes en tratamiento con finasterida oral para la alopecia androgénica que suspendan el tratamiento y consulten con un profesional sanitario si experimentan síntomas como estado de ánimo deprimido, depresión o ideación suicida.
- En algunos pacientes tratados con finasterida oral se ha notificado disfunción sexual, lo que podría contribuir a la aparición de alteraciones del estado de ánimo, incluida la ideación suicida. Aconseje a los pacientes consultar con su médico si presentan disfunción sexual, y valore la suspensión del tratamiento.
- Informe a los pacientes tratados con dutasterida de que, aunque no exista evidencia suficiente para confirmar una relación causal con la ideación suicida, se considera un posible efecto de clase. Aconsejeles que busquen asesoramiento profesional si experimentan alteraciones en el estado de ánimo.

### **Bibliografía**

1. Medicamentos comercializados en España que contienen finasterida 1 mg: Propecia y finasterida 1 mg EFG.
2. Aloicare 2,275 mg/ml solución para pulverización cutánea.
3. Medicamentos comercializados en España que contienen finasterida 5 mg: Proscar, Biturol 5 mg/5 mg y finasterida 5 mg EFG.
4. Medicamentos comercializados en España que contienen dutasterida: Avidart 0,5 mg, Duodart 0,5 mg/0,4 mg, dutasterida 0,5 mg EFG y dutasterida/ tamsulosina hidrocloreuro 0,5 mg/0,4 mg.

# La AEMPS informa de una reacción adversa ocular muy infrecuente en pacientes tratados con semaglutida

Nota informativa MUH (FV), 03/2025, de 9 de junio de 2025.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa del riesgo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA) en pacientes tratados con semaglutida, principio activo de los medicamentos Ozempic, Rybelsus y Wegovy, utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha revisado el riesgo de desarrollar NOIANA, condición ocular que puede causar pérdida de visión repentina, asociado al uso de semaglutida.

Durante esta revisión se evaluaron los datos de ensayos clínicos y preclínicos, notificaciones de sospechas de reacciones adversas y bibliografía científica, concluyéndose que el tratamiento con semaglutida se asocia con un riesgo de desarrollar esta afección. La frecuencia de aparición es muy rara, pudiendo afectar a 1 de cada 10.000 personas de acuerdo con los datos de los ensayos clínicos.

Como resultado de esta revisión, los datos de varios estudios epidemiológicos de gran tamaño mostraron que el tratamiento con semaglutida en adultos con diabetes mellitus tipo 2 se asocia a un aumento del riesgo de desarrollar NOIANA de aproximadamente el doble en comparación con las personas no expuestas a este tratamiento. Esto corresponde aproximadamente a un caso adicional de NOIANA por cada 10.000 pacientes tratados con semaglutida durante un año.

Estas conclusiones de la evaluación realizada por el PRAC deberán ser ratificadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la EMA, del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas. Una vez sean ratificadas por el CHMP, se actualizarán la ficha técnica y el prospecto de estos medicamentos para reflejar esta nueva información.

Se recomienda a los profesionales sanitarios y a los pacientes, seguir las indicaciones que se exponen a continuación:

## **Información para pacientes**

- La semaglutida puede causar una enfermedad ocular llamada neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), que puede provocar pérdida de visión sin dolor.
- Si experimenta pérdida repentina o un empeoramiento rápido de la visión, consulte inmediatamente con su médico.
- Es posible que su médico le realice un examen oftalmológico y que suspenda el tratamiento.

## **Información para profesionales sanitarios**

- No se ha establecido el intervalo de tiempo para el desarrollo de NOIANA tras el inicio del tratamiento.
- Ante una pérdida repentina de visión, debe realizarse un examen oftalmológico.
- Si se confirma NOIANA, debe interrumpirse el tratamiento.

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. En las respuestas, V es verdadera y F falsa.

## 31-Asesinar con morfina

En el entretenido libro "Forensic Pharmacology" (R.E. Fermer, Oxford University Press, 1996) leo el caso del doctor John Bodkin Adams, quien trató a la señora Edith Morrell cuando tenía 79 años. Sufrió un ictus cuyas secuelas la dejaron incapacitada; a los dos años, murió. Siete años después el doctor Adams fue acusado de asesinarla con morfina y di-morfina (heroína). Meses antes de morir le había prescrito 10,5 gramos de morfina y 8,9 gramos de heroína. Cuando se le detuvo, argumentó que la señora Morrell quería morir y que se limitó a hacer comfortable su agonía. El fiscal argumentó que las dosis de opioides prescritas fueron excesivas y que las dos últimas causaron la muerte intencionada de la víctima para conseguir heredarla. Argumentó que la máxima dosis diaria de morfina es de 30 mg y la de heroína 16 mg/día.

Durante el juicio, el doctor Douthwaite, un farmacólogo clínico del "Guy's Hospital", argumentó inicialmente que había inducido la adicción a opioides para tener a la paciente bajo su control. Con los registros de enfermería se supo que días antes de la muerte de la paciente, el doctor Adams cambió la morfina por heroína; sobre esta base, el farmacólogo reconsideró su argumento inicial y defendió que este cambio en la prescripción demostraba su intención de asesinar a la señora Morell. Sin embargo, la defensa argumentó que este cambio de medicación tenía como objetivo facilitar el confort de la paciente para que descansara por la noche. Por otra parte, como farmacólogo clínico, el doctor Douthwaite debía saber que existe tolerancia cruzada entre la morfina y la heroína, lo que debilita el argumento de que el cambio de morfina a heroína tuviera como objetivo asesinar a la víctima. En este contexto, la defensa preguntó al farmacólogo si aceptaría el cargo de intento de asesinato y que otro médico pudiera compartir esta opinión. El doctor Douthwaite respondió afirmativamente, abriendo la puerta a la duda razonable sobre la intención del doctor Adams cuando cambió el tratamiento de morfina a heroína. Al parecer, el doctor Douthwaite había forzado al fiscal para que imputara al doctor Adams y le llevara a juicio; en consecuencia, durante el juicio se vio obligado a defender la hipótesis de asesinato. El jurado concluyó que el doctor Adams era inocente. Sin embargo, más tarde fue multado por mala práctica prescriptora y se le retiró la licencia para ejercer la medicina. Es más, siempre se mantuvo la sospecha de que el protocolo terapéutico de la señora Morrell lo había practicado con otras víctimas afortunadas para beneficiarse de su herencia. Aunque no se pudo probar en ningún caso, si el fiscal hubiera basado su argumentación en la repetición sistemática de los tratamientos en distintos pacientes, habría sido condenado, con razón o sin ella.

### Preguntas de estudio

31.1. Con la dosis terapéutica de 10 mg de morfina 3 veces al día, la morfina puede producir una depresión respiratoria letal. (F)

Con sobredosis muy superiores a las terapéuticas, la morfina puede ciertamente causar la muerte por depresión del centro respiratorio; ello no acontece con dosis terapéuticas.

31.2 La heroína (diacetil-morfina) es más lipofílica que la morfina y por ello tarda más en llegar al cerebro y ejercer sus efectos sedantes y analgésicos. (F)

Es justamente lo contrario; por ser más lipofílica, la heroína cruza más fácilmente la barrera hematoencefálica y ejerce en cerebro sus efectos con más rapidez que la morfina.

31.3. Cuando el doctor Adams cambió la morfina por heroína a su paciente, la señora Morrell, sabía que pondría en peligro su vida. (F)

No es así. Existe tolerancia cruzada entre morfina y heroína y por tanto, los efectos de la heroína no podían ser mayores que los de morfina (a dosis terapéuticas, claro).

31.4. La adicción a la morfina es compartida por la heroína. (V)

Así es. Solo que la adicción a la heroína se produce más rápidamente debido a su mayor liposolubilidad y el hecho de que llegue a cerebro más rápidamente para producir los efectos de recompensa con más intensidad.

31.5. Tras la deshabituación del adicto a opioides, una dosis similar a la que utilizaba antes de su tratamiento, puede causarle la muerte. (V)

Desde luego. Durante su tratamiento de deshabituación, la tolerancia desaparece. Por ello, una dosis como la que tomaba antes de entrar en el programa de deshabituación, causará una drástica depresión respiratoria y la muerte.

## 32-Sospecha de asesinato con lidocaína

Un bebé de 15 meses de edad ingresó en el hospital con una grave crisis de asma. Inesperadamente entró en una situación de colapso y murió tras varios intentos de resucitación cardiaca. Una enfermera que había estado presente en casos similares fue acusada y juzgada por homicidio. Durante el juicio, la acusación aportó una prueba que incriminaba a la enfermera, la presencia de lidocaína en la sangre de la niña. Ello sugirió que se le había administrado este fármaco durante el proceso de resucitación; esto parecía factible ya que la lidocaína se utiliza para estabilizar el ritmo cardiaco en estas situaciones. Sin embargo, el pediatra y otros médicos que intervinieron en el proceso de resucitación declararon categóricamente que no habían usado lidocaína; lo que sugería que el fármaco se había administrado erróneamente, o con la intención de asesinar a la niña. La enfermera fue declarada culpable de asesinato. [Caso adaptado del libro "Forensic Pharmacology", de R.E. Ferner, Oxford University Press p.42, 1996].

### Preguntas de estudio

*32.1. Las arritmias cardiacas se tratan con fármacos que pueden producir, por si mismos, una arritmia. (V)*

Es cierto; son una espada de Damocles ya que pueden yugular una arritmia cardiaca y restablecer el ritmo sinusal o, por el contrario, producir ellos mismos, o agravar, la citada arritmia.

*32.2 Los medicamentos antiarrítmicos se clasifican en cuatro grupos (Vaughan-Williams): I, bloqueantes de los canales de sodio; II, bloqueantes beta adrenérgicos; III, bloqueante de los canales de potasio; IV, bloqueantes de los canales de calcio o calcio-antagonistas. (V)*

Es cierta; esta clasificación de Vaughan-Williams se acepta universalmente para referirse a los tipos de fármacos antiarrítmicos disponibles; sin embargo, algunos fármacos ejercen otros efectos no relacionados con el mecanismo de acción del grupo que les identifica.

*32.3. La lidocaína pertenece al subgrupo de los antiarrítmicos de clase I, cuyo mecanismo de acción es el bloqueo de los canales de sodio. (V)*

En efecto; este grupo de fármacos son anestésicos locales que por bloquear los canales de sodio (en nervios y corazón) despliegan un efecto antiarrítmico.

*32.4. La lidocaína contribuyó probablemente a la muerte de la bebé del caso clínico, por enlenteecer el potencial de acción cardíaco. (V)*

En efecto; al bloquear los canales de sodio y aumentar la duración del potencial de acción puede producir una arritmia ventricular.

*32.5. El bloqueo de los canales de sodio cardiacos enlentece la velocidad de ascenso del potencial de acción (fase 0). (V)*

Es verdad; la fase 0 (despolarización rápida) de potencial de acción cardiaco se debe a la apertura de los canales de sodio dependientes del voltaje.

## 33-Autoexperimento con debrisoquina

El profesor R.L.Smith tomó una dosis baja de debrisoquina, 40 mg/Kg. Y lo hizo para conocer sus efectos en su propio organismo. Su presión arterial descendió hasta 70/50 mmHg, la mitad de su presión normal. En estas condiciones no pudo ponerse de pie durante las 4 horas que siguieron a la ingesta del fármaco.

La debrisoquina es un fármaco antihipertensivo que bloquea el sistema nervioso simpático por interferir con el almacenamiento y la liberación de noradrenalina en las sinapsis neuroefectoras simpáticas. Se metaboliza en hígado por una citocromo oxidasa, la CYP2D6, que también metaboliza otros fármacos como los beta-bloqueantes metoprolol y timolol y el antidepresivo nortriptilina. Por ello, los metabolizadores lentos de estos fármacos, que poseen una deficiencia en el CYP2D6 (por ejemplo, una mutación en el gen que la expresa), están expuestos a un riesgo mayor de efectos adversos, pues se alcanzan concentraciones plasmáticas de dichos fármacos más elevadas de lo normal. [Caso clínico real, adaptado del libro "Forensic Pharmacology" de R.E.Ferner, p.34, Oxford University Press, 1996).

### Preguntas de estudio

33.1. *El profesor Smith sufrió una caída drástica de sus presiones arteriales sistólica y diastólica, con una dosis baja de debrisoquina, debido a que sus niveles plasmáticos eran bajos. (F)*

Todo lo contrario; sus niveles plasmáticos eran mucho más altos de lo normal.

33.2 *Los niveles plasmáticos de debrisoquina se elevaron sustancialmente, debido a su rápido metabolismo enzimático en el hígado. (F)*

Todo lo contrario; sus niveles plasmáticos subieron porque el gen que codifica el citocromo P450 CYP2D6, tenía una mutación que ocasionaba una lenta metabolización (y la consiguiente lenta eliminación del organismo) de la debrisoquina.

33.3. *Sin embargo, el profesor Smith si que podría tomar, sin riesgo, otros fármacos como el beta-bloqueante metoprolol. (F)*

Es falsa porque el metoprolol, que se utiliza como antihipertensivo y antianginoso, también se metaboliza por el citocromo CYP2D6 y por consiguiente, puede producir una marcada bradicardia al elevarse sus niveles plasmáticos excesivamente.

33.4. *Tras la ingestión de 40 mg de debrisoquina, el profesor Smith no pudo levantarse de la silla durante 4h porque sufría una pronunciada hipotensión ortostática. (V)*

En efecto; tenía bloqueado el reflejo vasorregulador simpático debido al efecto bloqueante neuronal simpático de la debrisoquina.

33.5. *En caso de que el profesor Smith fuera hipertenso, debería tratarse con otros fármacos antihipertensivos que no se metabolizaran por el citocromo CYP2D6. (V)*

En efecto; podría tratarse con otros fármacos antihipertensivos que no se metabolizaran por el CYP2D6 por ejemplo, el diurético hidroclorotiazida, el inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina enalapril o el bloqueante selectivo de los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos terazosina, o el bloqueante de los receptores de angiotensina II losartán.

## 34-Una florista intoxicada con nicotina transdérmica

En 1932, mientras reparaba una avería eléctrica en su mesa de trabajo, una florista se sentó en una silla para estar más cómoda. A los pocos minutos sintió que un líquido empapaba su ropa y penetraba hasta la piel de su glúteo izquierdo, cubriendo aproximadamente una zona del tamaño de la palma de su mano. No le dio mayor importancia y continuó trabajando durante unos 15 minutos. Interrumpió su tarea porque tuvo un episodio de náuseas, mareos y sudoración copiosa. Camino al hospital sufrió un síncope y perdió el conocimiento.

El cuadro clínico era compatible con una intoxicación por nicotina. Posteriormente se supo que se había derramado en la silla un poco de líquido de un preparado llamado Nico-Fume, una concentrada solución de nicotina al 40% que se utilizaba para fumigar las plantas en los invernaderos. La paciente se recuperó y al darle el alta 4 días después, se le devolvieron las mismas ropas que llevaba puestas cuando ingresó en el hospital. Las ropas todavía estaban húmedas pues se habían guardado en una bolsa. Por ello, camino a casa con las mismas ropas, tuvo una repetición del cuadro de intoxicación, que afortunadamente superó tras otro ingreso hospitalario. En lo sucesivo, la florista se sintió incapaz de entrar en un invernadero que hubieran fumigado con nicotina.

He tomado esta historia de un ameno texto de farmacología que en los entornos del medicamento conocemos como el Rang. En su séptima edición, se describen en el capítulo 8 las vías de administración de los fármacos y los principios que gobiernan el paso de fármacos a través de las membranas biológicas. Si bien los fármacos penetran la piel con dificultad, los que exhiben alta lipofiliencia sí que la cruzan, caso de la nicotina. Hay un puñado de fármacos lipofílicos que se administran transdérmicamente en forma de parches por ejemplo, los estrógenos en terapias de reposición hormonal, el fentanilo para el tratamiento del dolor agudo intermitente o la nicotina en parches, en programas de deshabituación tabáquica. Los parches tienen la ventaja de que liberan el fármaco de forma sostenida y evitan el metabolismo presistémico.

### Preguntas de estudio

34.1. *La florista del caso clínico se intoxicó con la nicotina concentrada y derramada en la silla sobre la que se sentó, porque la nicotina es un fármaco hidrofílico que se absorbe muy bien por vía transdérmica. (F)*

Es falsa porque un fármaco que se disuelve en el agua (hidrofílico) no puede disolverse en los lípidos que forman las membranas biológicas.

34.2 *La intoxicación nicotínica de la florista se debió a la absorción transdérmica de la nicotina que empapó sus ropas. (V)*

Es verdadera porque la solución tan concentrada de nicotina que se derramó en la silla, se absorbe vía sistémica por la piel, dada su lipofiliencia.

34.3. *La vía transdérmica solo se utiliza para la administración tópica de fármacos, por ejemplo, corticosteroides o antiinflamatorios no esteroideos. (F)*

Es falsa porque esta vía tiene otras aplicaciones para la absorción sistémica de fármacos lipofílicos.

34.4. *Los parches de estrógenos se utilizan en terapias de sustitución hormonal. (V)*

Es verdadera porque los estrógenos son muy lipofílicos y por tanto cruzan bien las distintas capas celulares de la piel.

34.5. *Los parches de nicotina se utilizan para mitigar los síntomas de abstinencia que aparecen cuando se deja de fumar. (V)*

Es verdadera porque la nicotina del tabaco crea dependencia en el fumador; por ello, al dejar de fumar aparece el cuadro de abstinencia.

## 35-El jugador y la dopamina

La novela de Fiódor Dostoievski "El jugador", presenta un sombrío cuadro sobre dos grandes impulsos: la pasión amorosa y los juegos de azar; ambos tienen lazos en común. Describe el ambiente hipócrita y hostil en el que pululaban los holgazanes y las miserias de la alta sociedad europea del siglo XIX, las mesas de ruleta y de juegos de azar; así como las vidas desesperanzadas y los estados de ánimo llevados al límite en el joven adicto al juego Alexéi Ivánovich, el protagonista de la novela. En Ivánovich, Dostoievski retrata su propia ludopatía, su desastrosa adicción al juego.

Los agonistas dopaminérgicos que se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, tienen mucho que ver con la ludopatía. Lo documenta el siguiente caso clínico. Se trata de un hombre de 68 años que sufre la enfermedad de Parkinson y lleva tratándose con levodopa y pramipexol 30 meses. Sufre un cuadro de adicción al juego que le conduce a una pérdida de 150.000 euros en 6 meses. Se ausenta del hogar con frecuencia y sufre un trastorno de hipersexualidad que hace sospechar a su esposa de infidelidad. El neurólogo le reduce la dosis de los fármacos a la mitad lo que hace que a los dos meses, el paciente muestre escaso interés por el juego. Seis meses después, se desinteresa totalmente por el juego (M.L. Dod y col., Arch Neurol 2005; 62:1-5, Clínica Mayo, EEUU).

### Preguntas de estudio

35.1. *La hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas explicaría el acceso de ludopatía del paciente. (V)*

Es cierto, ya que la reducción de la dosis de pramipexol revirtió el cuadro.

35.2 *El pramipexol es un agonista solo de los receptores dopaminérgicos vasculares periféricos. (F)*

Es falsa pues sus efectos agonistas sobre los receptores dopaminérgicos se ejercen a nivel central en caso de ludopatía que nos ocupa.

35.3. *Los agonistas dopaminérgicos remedan los efectos inhibidores de la dopamina en el cuerpo estriado. (V)*

Es cierto; de ello depende su utilidad terapéutica en el Parkinson, mejorando la sintomatología motora del paciente.

35.4. *La levodopa es un agonista dopaminérgico directo. (F)*

Es falsa porque la levodopa carece de afinidad y eficacia directa sobre los receptores dopaminérgicos. La levodopa es el precursor de la dopamina; es decir, facilita la neurotransmisión dopaminérgica indirectamente por aumentar las concentraciones de dopamina en el eje nigro-estriatal.

35.5. *La asociación levodopa-pramipexol está indicada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. (V)*

Es cierto; sin embargo, debe tenerse en cuenta el ajuste de las dosis para evitar los efectos adversos asociados a la hiperexcitación de los receptores dopaminérgicos, con el consiguiente riesgo de generar un cuadro de ludopatía.

Esta poesía se publicó en el volumen 1, pp 76, del “Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM”, en abril del 2015. La edición de este libro se apoyó y gestionó por la Fundación Teófilo Hernando y forma parte del objetivo de la Fundación para estimular la recuperación del humanismo en la educación médica. La poesía se titula “Ítaca”; la escribió Constantino Petrous Cavafis y la comentó Itziar Ezquiaga Bravo, alumno de 6º Curso de Medicina. .

## ÍTACA

(Constantino Petrous Cavafis)

Cuando emprendas tu viaje a Itaca  
pide que el camino sea largo,  
lleno de aventuras, lleno de experiencias.  
No temas a los lestrigones ni a los cíclopes  
ni al colérico Poseidón,  
seres tales jamás hallarás en tu camino,  
si tu pensar es elevado, si selecta  
es la emoción que toca tu espíritu y tu  
cuerpo.

Ni a los lestrigones ni a los cíclopes  
ni al salvaje Poseidón encontrarás,  
si no los llevas dentro de tu alma,  
si no los yergue tu alma ante ti.

Pide que el camino sea largo.

Que muchas sean las mañanas de verano  
en que llegues -¡con qué placer y alegría!  
a puertos nunca vistos antes.

Detente en los emporios de Fenicia  
y hazte con hermosas mercancías,  
nácar y coral, ámbar y ébano

y toda suerte de perfumes sensuales,  
cuantos más abundantes perfumes  
sensuales puedas.

Ve a muchas ciudades egipcias  
a aprender, a aprender de sus sabios.  
Ten siempre a Itaca en tu mente.

Llegar allí es tu destino.

Mas no apresures nunca el viaje.

Mejor que dure muchos años  
y atracar, viejo ya, en la isla,  
enriquecido de cuanto ganaste en el camino  
sin aguantar a que Itaca te enriquezca.

Itaca te brindó tan hermoso viaje.

Sin ella no habrías emprendido el camino.

Pero no tiene ya nada que dartte.

Aunque la halles pobre, Itaca no te ha  
engañado.

Así, sabio como te has vuelto, con tanta  
experiencia,  
entenderás ya qué significan las Itacas.

### **Comentario:**

No recuerdo en qué momento de los primeros años de la carrera nos leyeron Ítaca, pero desde entonces permaneció en mi memoria y fue hace un año en un viaje en barco que hice con mi familia, que mi hermana me volvió a leer la poesía. Su significado había cambiado, había cobrado sentido, y ahora entendía, por fin, por qué habían elegido este poema y no otro para el comienzo de una carrera tan dura. Medicina requiere un enorme esfuerzo y dedicación pero a la vez puede enseñarte tanto; tanto sobre conocimiento científico, sobre trato humano, sobre tus propios límites, sobre tus virtudes, sobre la vida...es una carrera en la que puedes encontrar magníficos maestros y doctores de los que debes absorber toda la sabiduría posible, una carrera tan bonita que termina convirtiéndote en MÉDICO, en cuidador de la Salud, de las personas y de la sociedad. Ya he comprendido qué significan las Ítacas, y sé que aún me quedan numerosas Ítacas a las que llegar, y que aún tengo viajes enteros con los que enriquecerme como médico y como persona.

Itziar Ezquiaga Bravo  
(6º Curso)

# Hazte Socio de la SEF

## SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

### SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

#### DATOS PERSONALES

NOMBRE	
DOMICILIO	
LICENCIATURA/GRADO:	AÑO DOCTORADO:
POBLACIÓN	CÓDIGO POSTAL
TELÉFONO	CORREO-E
FIRMA	FECHA NACIMIENTO

#### 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](mailto: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](mailto:derechosdatos@socesfar.es).

# Nuevas normas para los autores (actualizados a marzo de 2025)

## 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 la Fundación Teófilo Hernando de la Universidad Autónoma de Madrid (IFTH). Se gestiona, edita y distribuye desde la FTH, 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 reciente-

mente 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.
- 2ª Utilizar solo los nombres genéricos de los fármacos, aceptados internacionalmente, en minúscula ("La adrenalina" y no "La Adrenalina").
- 3ª 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.
- 5ª 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 sustenten.
- 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

**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](mailto:maria.fagoaga@ifth.es)**

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

28 años formando profesionales en I+D del medicamento

## PROGRAMAS MÁSTER

### *mycec Madrid*

MÁSTER EN INVESTIGACIÓN  
Y COMERCIALIZACIÓN  
DEL MEDICAMENTO  
27 EDICIONES

Título propio de la UAM

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO UAM Universidad Autónoma de Madrid



### *micom Madrid*

MÁSTER EN INVESTIGACIÓN  
Y COMERCIALIZACIÓN  
DEL MEDICAMENTO  
15 EDICIONES

Título propio de la UAM

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO UAM Universidad Autónoma de Madrid



### *mifar Madrid*

MÁSTER EN  
INDUSTRIA FARMACÉUTICA  
2 EDICIONES

Título propio del CEU

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO CEU Universidad Pontificia Comillas



### *micom Barcelona*

MÁSTER EN INVESTIGACIÓN  
Y COMERCIALIZACIÓN  
DEL MEDICAMENTO  
15 EDICIONES

Título propio de la UVIC-UCC

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO U UNIVERSITAT DE VIC UNIVERSITAT CENTRAL DE CATALUNYA



## CURSOS DE ESPECIALIZACIÓN

### *cta*

CURSO DE ESPECIALISTA  
EN GESTIÓN ADMINISTRATIVA  
DE ENSAYOS CLÍNICOS  
17 EDICIONES

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO



### *fu*

CURSO DE ESPECIALISTA  
EN FARMACOVIGILANCIA  
4 EDICIONES

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO



## CURSOS ONLINE

### *bpc online*

CURSO DE BUENAS  
PRÁCTICAS CLÍNICAS  
(ONLINE)

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO



### *cta online*

CURSO DE ESPECIALISTA  
EN GESTIÓN ADMINISTRATIVA  
DE ENSAYOS CLÍNICOS  
(ONLINE)

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO



### *pm online*

CURSO DE  
PROJECT MANAGEMENT EN  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
(ONLINE)

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO



### *gmp online*

CURSO DE GOOD  
MANUFACTURING  
PRACTICES  
(ONLINE)

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO



[docencia@ifth.es](mailto:docencia@ifth.es)

¡Abierto el plazo de matrícula!

[www.fth.es](http://www.fth.es)

# 2<sup>nd</sup> Meeting on Translational Pharmacology

## XLII Annual Spanish Society of Pharmacology Meeting



ESPACIO ADEIT |  FUNDACIÓ  
DE L'UNIVERSITAT EMPRESA  
DE VALÈNCIA

Plaza Virgen de la Paz, 3, Ciutat Vella 46001 Valencia

SEPTEMBER  
10-12 | 2025

*Invited societies:*



*Sociedade Portuguesa de Farmacologia*



*Asociación Colombiana de Farmacología*

 **Sociedad Española  
de Farmacología**

*Fundación*  
Española de Farmacología



SEPTEMBER  
10-12 | 2025

**XLII Annual SEF Meeting**