

actualidad en
***farmacología
y terapéutica***

aft

AÑO 2025
VOL.23 Nº3
REVISTA
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

**Inmunosupresión por opioides: una revisión
narrativa de sus mecanismos y consecuencias
clínicas**



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**. En sus 29 años de historia, la FTH se ha consolidado como un referente en investigación y formación en el ámbito de la 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 FUNDACIÓNTEÓFILO 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

REDACTOR JEFE

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

CONSEJO DE REDACCIÓN

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

DISEÑO Y PUBLICIDAD

Arturo García de Diego
c.e. arturo.garcia@ifth.es
SECRETARÍA
María Fagoaga Torija
c.e. maria.fagoaga@ifth.es
DIFUSIÓN
Estrella García de Diego
c.e. estrella.garcia@ifth.es



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

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



FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

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

Junta Directiva de la SEF

Presidente:

Antonio Rodríguez Artalejo

Vicepresidente:

Ricardo Borges Jurado

Secretaria:

Lucía Núñez Fernández

Tesorera:

María Dolores Viña Castela

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

Secretaria:

Lucía Núñez Fernández

Tesorera:

María Dolores Viña Castela

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** y en la web de la Sociedad Española de Farmacología (SEF) **www.socesfar.com**.

Los costes de maquetación y edición electrónica de AFT se cubren a partes iguales por la SEF/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

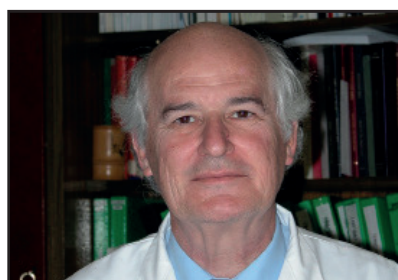
aft

AÑO 2025
VOL.23 Nº3
REVISTA
TRIMESTRAL

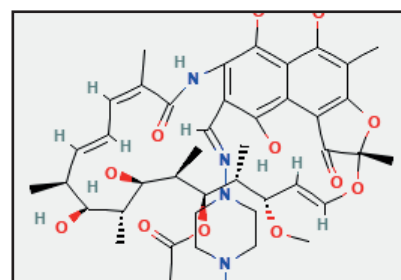
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA



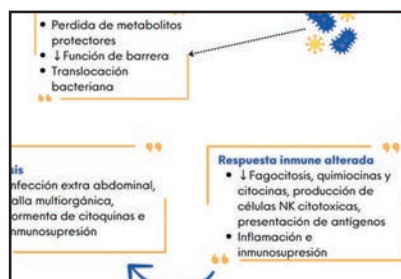
149



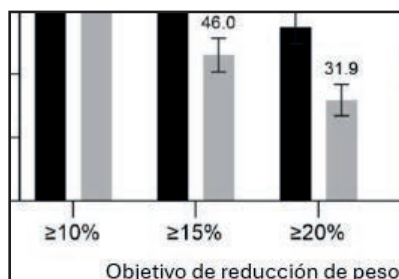
153



161



170



191

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
TÉLEFONO	CORREO-E

224

170. Inmunosupresión por opioides: una revisión narrativa de sus mecanismos y consecuencias clínicas



Vol 23 N°3

Índice

Septiembre 2025

149. EDITORIAL DEL PRESIDENTE

Mas allá de lo evidente

153. EDITORIAL DEL DIRECTOR

Lecanemab, donanemab y Alzheimer

157. EDITORIAL INVITADO

¿Es posible trasladar los avances en farmacogenética a la medicina veterinaria?

161. REVISIONES EN FARMACOTERAPIA

161. Hanseníase (Leprosy): Epidemiology and Pharmacology

170. Inmunosupresión por opioides: una revisión narrativa de sus mecanismos y consecuencias clínicas

187. FARMACOEPIDEMIOLÓGIA

Intervenciones para la deprescripción de benzodiacepinas: evidencia actual y retos clínicos

191. ENSAYOS CLÍNICOS COMENTADOS

Tirzepatida en comparación con semaglutida para el tratamiento de la obesidad

197. NOTICIAS DE LA SEF

Biografía de los premiados a las mejores comunicaciones orales en el congreso de la SEF

203. FRONTERAS EN FARMACOTERAPIA

203. DATOPOTAMAB

205. ANDEMBRY®

208. LYNOZYFIC®

211. SUNVOZERTINIB

213. Taletrectinib

216. TRYPTYR®

218. CASOS CLÍNICOS FARMACOTERÁPICOS

218. Ética del placebo en el ensayo clínico

219. Una "cándida" infección orofaríngea

220. Autoexperimento con morfina

221. Paciente treintañera con parálisis cerebral y dolor neuropático

222. El dolor de la esclerosis múltiple

223. EL FÁRMACO Y LA PALABRA

224. HAZTE SOCIO DE LA SEF

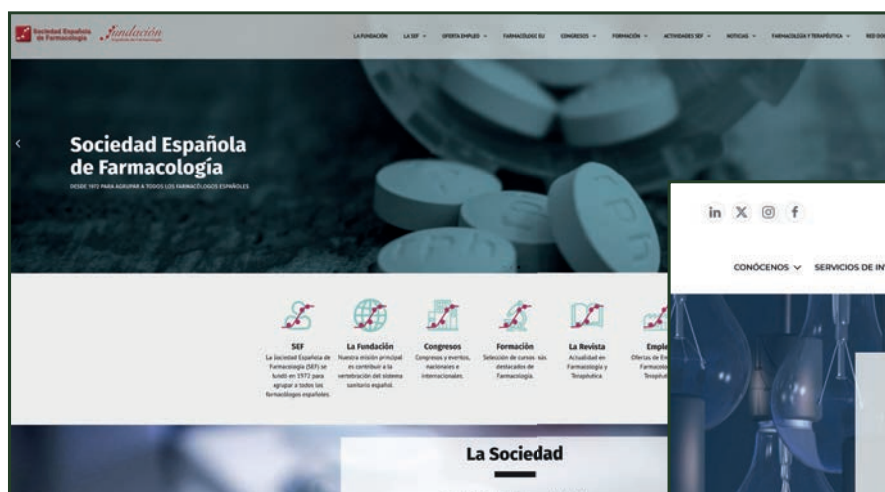
225. NORMAS PARA LOS AUTORES

Descárguese en formato electrónico la revista



actualidad en farmacología y terapéutica

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





**Antonio Rodríguez
Artalejo**

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

Mas allá de lo evidente

¡Ver para creer! Es común oír esta expresión tanto para manifestar un “si no lo veo, no lo creo” como para denotar que, aun viéndolo, cuesta creerlo. Ciertamente que creemos lo que vemos, pero también es cierto que no hace falta ver para creer y que, frecuentemente, vemos lo que creemos. Es más, la realidad que vemos y la que creemos es siempre subjetiva, como bien ilustra el conocido verso de Campoamor: “Y es que en este mundo traidor / nada hay verdad ni mentira: / todo es según el color / del cristal con que se mira”. Ello no impide que podamos compartir nuestra mirada con otros, para así confirmar nuestras percepciones, ideas y creencias.

En medicina es clásica la distinción entre síntoma y signo: el primero se refiere a lo que el paciente manifiesta y el segundo a lo que el médico observa. Cada enfermo percibe y describe su enfermedad de forma única, y el médico completa esa visión con las observaciones obtenidas mediante la exploración física y los datos extraídos de la historia clínica y de una batería cada vez más amplia de pruebas complementarias. El espectacular avance tecnológico de la medicina en las últimas décadas puede dar la falsa impresión de que es posible tratar la enfermedad prescindiendo del contacto con el paciente y, sin embargo, el buen profesional sabe que sigue siendo esencial mostrar empatía, cultivar la compasión y reconocer que la salud autopercebida es un indicador relevante del estado de salud de los pacientes.

El dolor es el principal motivo de consulta médica. Sirve para informar de un daño en el organismo y, dada su connotación desagradable, pone en marcha conductas que evitan la

repetición y agravamiento de ese daño. Curiosamente, el daño puede ser real o, y esto es importante, solo percibido como tal (1). Por ello, ante todo, el dolor es un síntoma, que aparece de forma espontánea o inducida en virtud de una mayor sensibilidad a los estímulos físicos (presión, calor, frío) y químicos (muy diversos mediadores extracelulares, como el ATP o el potasio), lo que le permite cumplir su función protectora. Implica una alteración de la nocicepción cuya percepción varía entre los pacientes, y muy especialmente entre quienes sufren dolor crónico. El sistema nervioso nociceptivo está especializado en la transformación de las señales químicas o físicas en señales eléctricas que son conducidas desde los tejidos y órganos (particularmente, la piel), vía médula espinal, hasta el encéfalo, donde se hacen conscientes en forma de dolor. Los medicamentos analgésicos son capaces de interferir en las distintas etapas de este recorrido, incluyendo la transformación de los estímulos dolorosos en señales eléctricas en

la periferia (p. ej., los antiinflamatorios no esteroideos), la conducción de estas señales hasta la médula espinal (p. ej., los anestésicos locales) y desde ella hasta la corteza cerebral (p. ej., los opiáceos). Incluso hay fármacos, como los anestésicos generales, cuyo efecto analgésico estriba en buena medida en su capacidad para alterar el nivel de conciencia. Cuando se administra un analgésico un porcentaje elevado de los pacientes experimenta un alivio del dolor. Sin embargo, solo una parte de este alivio es atribuible a la acción específica del fármaco. La otra parte, en ocasiones superior al 50%, se debe a la evolución natural del dolor, con exacerbaciones y remisiones a lo largo del tiempo, y al denominado efecto placebo (2, 3). Este efecto puede desligarse del efecto específico del medicamento ya que se observa también tras la administración de un placebo, es decir una sustancia inerte (p. ej., suero salino). Curiosamente, el efecto placebo comparte propiedades con la acción farmacológica, ya que su intensidad puede variar con la dosis, se incrementa con la administración repetida y persiste tras cesar su aplicación (4). No es fruto del deseo de los pacientes por complacer a los médicos, sino que es un fenómeno real y con una base biológica. Así, fármacos como la naloxona (5), un antagonista de los opiáceos, o el rimonabant, un antagonista de los cannabinoides (6), suprimen el efecto placebo, y otros como la proglumida, un antagonista de la colecistoquinina, lo potencian (7). El efecto placebo aprovecha la capacidad del organismo para inhibir la transmisión de información nociceptiva desde la médula espinal hasta el cerebro, estimulando la liberación de opioides endógenos que actúan sobre los mismos receptores que los opiáceos empleados en el tratamiento del dolor (p. ej., morfina, fentanilo) (8). Además, se ha observado que determinadas mutaciones genéticas, que afectan a la FAAH, enzima metabolizadora de los cannabinoides, la COMT, enzima implicada en el metabolismo de la dopamina, o al transportador de serotonina predisponen a experimentar el efecto placebo (9,10,11).

Sin embargo, el efecto placebo depende fundamentalmente de la experiencia previa y las expectativas de los pacientes. El primer factor, que también se observa en muchos animales, se ha vinculado con el aprendizaje

mediante condicionamiento. En su forma más simple, este aprendizaje consiste en asociar un tratamiento (estímulo no condicionado) con una intervención neutra (en este caso, el placebo) de forma repetida hasta que esta última, aplicada sola, es capaz de reproducir el efecto del tratamiento. Por otra parte, los seres humanos recibimos información verbal y no verbal del personal sanitario, otros pacientes y los medios de comunicación, que moldea nuestras concepciones y creencias generando expectativas sobre el dolor y el resultado de su tratamiento (12). De hecho, cuando se oculta la administración de un tratamiento, es frecuente que el efecto placebo se reduzca o desaparezca (13). Hay que señalar que las expectativas pueden ser tanto positivas (alivio de los síntomas; efecto placebo) como negativas (agravamiento de los síntomas y/o aparición de efectos adversos; efecto nocebo) (14). Las estructuras cerebrales implicadas en la elaboración de expectativas son diferentes de las que intervienen en el procesamiento del dolor (15), aunque coinciden en buena medida con las que participan en procesos como la toma de decisiones, que algunos autores comparan con la inferencia bayesiana. El “cerebro bayesiano” opera mediante creencias o predicciones (“priors”) con una determinada probabilidad de cumplirse, que se comparan con la información, en nuestro caso de tipo nociceptivo, relativa a un suceso o situación determinada (“likelihood”). Esta comparación permite calcular un error que puede minimizarse actualizando la creencia inicial. Alternativamente, la creencia, influida por factores como la obtención de recompensa o las emociones, puede intentar reducir el error modificando el comportamiento del organismo (16). En este contexto, el efecto placebo no sería más que una predicción autocumplida, que se impone tanto a nivel de la conciencia como del sistema nervioso nociceptivo. Naturalmente, el efecto placebo tiene límites, que se alcanzan cuando el coste de mantener una creencia en conflicto con la fisiología resulta inasumible. Por eso, aunque el placebo puede aliviar el dolor, su efecto suele ser parcial, de corta duración, esencialmente sintomático y, además, con una elevada variabilidad interindividual (17).

La investigación y la comprensión del efecto placebo es relevante desde diversos puntos de vista:

1. La eficacia y la seguridad de un medicamento frecuentemente se evalúa en ensayos clínicos en los que se compara su efecto con el de un placebo. Ello posibilita la determinación del efecto específico del medicamento (mejoría clínica y aparición de efectos adversos) a partir de la diferencia entre los efectos registrados tras la administración del medicamento y del placebo. Cuando el efecto placebo es elevado o se distribuye de forma desigual, resulta difícil valorar el efecto específico del medicamento, lo que podría llevar a descartarlo indebidamente. Esta circunstancia habría afectado negativamente la investigación y el desarrollo de nuevos analgésicos a tenor del incremento de la magnitud del efecto placebo observado en los ensayos clínicos durante las últimas décadas (18, 19). Por ello, se ha planteado la posibilidad de identificar a los pacientes con mayor respuesta al placebo (incluyendo aquellos con mutaciones que los predispongan) con el fin de considerar su exclusión de dichos ensayos.
2. La notable respuesta a placebo y la limitada eficacia de los analgésicos en el tratamiento del dolor crónico ha llevado a valorar el efecto placebo como un recurso terapéutico en sí mismo. Tradicionalmente, el uso de placebos ha planteado problemas éticos, dado que solía ocultarse al paciente su condición de placebos. Sin embargo, estudios recientes demuestran que es posible informar a los pacientes del uso de un placebo sin que por ello se anule su efecto (20, 21). Por otra parte, con independencia de que se emplee un placebo o un fármaco, se puede maximizar el efecto placebo facilitando al paciente y a su entorno información clara sobre la eficacia y seguridad del tratamiento, que despeje sus dudas, elimine temores y alimente unas razonables expectativas de éxito terapéutico. Aunque requiere tiempo y formación, constituye una práctica indispensable en todo buen ejercicio profesional. Es posible también ir más lejos en la optimización del efecto placebo al abordar de forma específica la dimensión cognitiva de los pacientes, incluyendo sus componentes evaluativos y afectivos, tanto en relación con la enfermedad como con su tratamiento. Me refiero al empleo de técnicas psicoterapéuticas como la terapia cognitivo-conductual y las llamadas terapias mente-cuerpo (p. ej., el mindfulness) que recurren a procedimientos como la reestructuración cognitiva, la visualización, la atención focalizada en el cuerpo, la sensación de control o la atención en el presente (6). Su práctica favorece una mayor apertura a la experiencia y conciencia emocional, menor distracción por el dolor y la incomodidad y mayor capacidad para describir las sensaciones del cuerpo. Estas cualidades han sido relacionadas con la respuesta al placebo (22, 23), lo que podría explicar la eficacia del mindfulness para aliviar el dolor crónico lumbar, entre otros (24, 25).
3. El efecto placebo no se limita al dolor. También ha sido bien documentado en la enfermedad de Parkinson, la depresión o el síndrome del intestino irritable, y se considera que puede estar presente en una amplia variedad de situaciones clínicas y tipos de intervención médica, incluidas las pseudoterapias (26). Por ello, es fundamental que los profesionales sanitarios informen tanto a la sociedad como a los pacientes sobre el papel del efecto placebo en la práctica clínica, favoreciendo aquellas terapias basadas en la evidencia científica (especialmente, la derivada de ensayos clínicos controlados) y haciendo hincapié en que, con sus limitaciones, el efecto placebo es el único beneficio esperable de las pseudoterapias.
4. Todos los medicamentos producen efectos adversos. También los placebos. Con frecuencia se encuentran resultados de ensayos clínicos en los que la incidencia y gravedad de los efectos adversos del medicamento difieren poco de los del placebo. Este fue el caso de los ensayos de las vacunas de la COVID-19, en los que el 19,3% de los individuos del grupo placebo manifestó dolor de cabeza y el 16,7% fatiga tras la administración de la primera dosis. En conjunto, las reacciones adversas sistémicas en el grupo placebo representaron el 76% de las observadas en el grupo vacunado (27). Es probable que

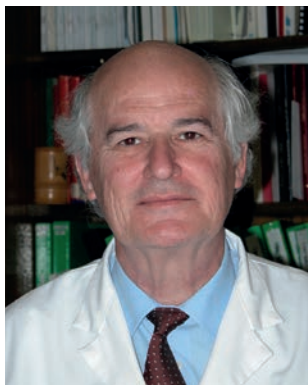
esta situación influyera negativamente en la aceptación de las vacunas durante las campañas de inmunización. Por eso, en momentos en que se cuestiona la utilidad de las vacunas, es imperioso destacar su extraordinaria aportación a la salud pública y contextualizar adecuadamente sus posibles efectos adversos.

“Hay más cosas en el cielo y en la tierra, Horacio, que las que alcanza a ver tu filosofía”, decía Hamlet en la obra homónima de Shakespeare. El dolor, como otras cosas importantes de la vida, suele situarse más allá de lo evidente, en un territorio en el que conviene tratar de adentrarse. Una buena forma de hacerlo es cambiando el color del cristal con el que miramos el mundo, y también a nosotros mismos. Probablemente, así logremos sentirnos mejor y, además, el mundo nos parecerá algo menos traidor.

Antonio Rodríguez Artalejo
artalejo@ucm.es

References

1. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
2. Lasagna, Louis et al. “A study of the placebo response.” *The American journal of medicine* vol. 16,6 (1954): 770-9. doi:10.1016/0002-9343(54)90441-6.
3. Benedetti, Fabrizio et al. “Thirty Years of Neuroscientific Investigation of Placebo and Nocebo: The Interesting, the Good, and the Bad.” *Annual review of pharmacology and toxicology* vol. 62 (2022): 323-340. doi:10.1146/annurev-pharmtox-052120-104536.
4. Lasagna, Louis et al. “Further studies on the pharmacology of placebo administration.” *The Journal of clinical investigation* vol. 37,4 (1958): 533-7. doi:10.1172/JCI103635.
5. Levine, Jon D et al. “The mechanism of placebo analgesia.” *Lancet (London, England)* vol. 2,8091 (1978): 654-7. doi:10.1016/s0140-6736(78)92762-9.
6. Benedetti, Fabrizio et al. “Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors.” *Nature medicine* vol. 17,10 1228-30. 2 Oct. 2011, doi:10.1038/nm.2435
7. Benedetti, Fabrizio et al. “Potentiation of placebo analgesia by proglumide.” *Lancet (London, England)* vol. 346,8984 (1995): 1231. doi:10.1016/s0140-6736(95)92938-x.
8. Eippert, Falk et al. “Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia.” *Neuron* vol. 63,4 (2009): 533-43. doi:10.1016/j.neuron.2009.07.014.
9. Peciña, Marta et al. “FAAH selectively influences placebo effects.” *Molecular psychiatry* vol. 19,3 (2014): 385-91. doi:10.1038/mp.2013.124.
10. Furmark, Tomas et al. “A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety.” *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* vol. 28,49 (2008): 13066-74. doi:10.1523/JNEUROSCI.2534-08.2008.
11. Leuchter, Andrew F et al. “Monoamine oxidase a and catechol-o-methyltransferase functional polymorphisms and the placebo response in major depressive disorder.” *Journal of clinical psychopharmacology* vol. 29,4 (2009): 372-7. doi:10.1097/JCP.0b013e3181ac4aaf.
12. Atlas, Lauren Y. “How Instructions, Learning, and Expectations Shape Pain and Neurobiological Responses.” *Annual review of neuroscience* vol. 46 (2023): 167-189. doi:10.1146/annurev-neuro-101822-122427.
13. Colloca, Luana et al. “Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease.” *The Lancet. Neurology* vol. 3,11 (2004): 679-84. doi:10.1016/S1474-4422(04)00908-1.
14. Colloca, Luana. “The Nocebo Effect.” *Annual review of pharmacology and toxicology* vol. 64 (2024): 171-190. doi:10.1146/annurev-pharmtox-022723-112425.
15. Botvinik-Nezer, Rotem et al. “Placebo treatment affects brain systems related to affective and cognitive processes, but not nociceptive pain.” *Nature communications* vol. 15,1 6017. 17 Jul. 2024, doi:10.1038/s41467-024-50103-8.
16. Pagnini, Francesco et al. “Enacting the mind/body connection: the role of self-induced placebo mechanisms”. *Humanit Soc Sci Commun* (2024): 11, 977. doi: 10.1057/s41599-024-03492-6.
17. Ongaro, Giulio, and Ted J Kaptchuk. “Symptom perception, placebo effects, and the Bayesian brain.” *Pain* vol. 160,1 (2019): 1-4. doi:10.1097/j.pain.0000000000001367.
18. Frisaldi, Elisa et al. “Why We should Assess Patients' Expectations in Clinical Trials.” *Pain and therapy* vol. 6,1 (2017): 107-110. doi:10.1007/s40122-017-0071-8.
19. Tuttle, Alexander H et al. “Increasing placebo responses over time in U.S. clinical trials of neuropathic pain.” *Pain* vol. 156,12 (2015): 2616-2626. doi:10.1097/j.pain.0000000000000333.
20. Charlesworth, James E G et al. “Effects of placebos without deception compared with no treatment: A systematic review and meta-analysis.” *Journal of evidence-based medicine* vol. 10,2 (2017): 97-107. doi:10.1111/jebm.12251.
21. Ashar, Yoni K et al. “Open-Label Placebo Injection for Chronic Back Pain With Functional Neuroimaging: A Randomized Clinical Trial.” *JAMA network open* vol. 7,9 e2432427. 3 Sep. 2024, doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.32427.
22. Vachon-Pressseau, Etienne et al. “Brain and psychological determinants of placebo pill response in chronic pain patients.” *Nature communications* vol. 9,1 3397. 12 Sep. 2018, doi:10.1038/s41467-018-05859-1.
23. Ehmann, Sebastian et al. “Mindfulness, cognition, and long-term meditators: Toward a science of advanced meditation.” *Imaging neuroscience (Cambridge, Mass.)* vol. 3 IMAG.a.82. 18 Jul. 2025, doi:10.1162/IMAG.a.82.
24. Kent, Peter et al. “Cognitive functional therapy with or without movement sensor biofeedback versus usual care for chronic, disabling low back pain (RESTORE): a randomised, controlled, three-arm, parallel group, phase 3, clinical trial.” *Lancet (London, England)* vol. 401,10391 (2023): 1866-1877. doi:10.1016/S0140-6736(23)00441-5.
25. Cherkin, Daniel C et al. “Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction vs Cognitive Behavioral Therapy or Usual Care on Back Pain and Functional Limitations in Adults With Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial.” *JAMA* vol. 315,12 (2016): 1240-9. doi:10.1001/jama.2016.2323
26. Huneke, Nathan T M et al. “Placebo effects in randomized trials of pharmacological and neurostimulation interventions for mental disorders: An umbrella review.” *Molecular psychiatry* vol. 29,12 (2024): 3915-3925. doi:10.1038/s41380-024-02638-x.
27. Haas, Julia W et al. “Frequency of Adverse Events in the Placebo Arms of COVID-19 Vaccine Trials: A Systematic Review and Meta-analysis.” *JAMA network open* vol. 5,1 e2143955. 4 Jan. 2022, doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.43955.



Antonio García García

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

Lecanemab, donanemab y Alzheimer

En 2002 el profesor Luis Gandía y yo dedicamos la semana de la Escuela de Farmacología Teófilo Hernando al tema monográfico de la enfermedad de Alzheimer. La Escuela estuvo apoyada por Farmaindustria. En 2025, coincidiendo con la aparición de las primeras terapias neuroprotectoras, los profesores Juan Fortea, Luis Gandía y yo hemos vuelto a dedicar la semana de la Escuela a esta enfermedad. Esta Escuela nació en 1996 gracias al interés por el tema farmacoterápico del entonces rector de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo, profesor José Luis García Delgado. Como cada año, la Escuela ha contado con el apoyo de la Fundación Teófilo Hernando, cuyo director, Arturo García de Diego, ha tenido el gesto de otorgar varias becas para los alumnos. La UIMP, por supuesto, ha apoyado la Escuela desde su primera edición celebrada en 1996.

Un verano más hemos celebrado en la UIMP la Escuela de Farmacología Teófilo Hernando

En los años 90 del pasado siglo se vaticinaba que con el nacimiento del tercer milenio dispondríamos de una eficaz terapia para “controlar” el alzhéimer. Pero los ponentes de la Escuela-2002, de dentro y fuera de España, solo pudieron comentar las medicaciones meramente sintomáticas que por entonces estaban surgiendo, a saber: los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa que degrada la acetilcolina en la sinapsis colinérgica (donepezilo, rivastigmina y galantamina) y el bloqueante de los receptores NMDA para el glutamato, memantina. Esta medicación ha sido la única disponible durante el último cuarto de siglo. Y ello a sabiendas de que tenía efectos menores sobre la memoria y no frenaba o enlentecía la progresión del deterioro cognitivo

hasta sumergir al paciente en ese misterioso mundo del olvido y la demencia.

Recientemente, las agencias reguladoras han aprobado dos anticuerpos monoclonales frente a la proteína amiloide beta. Esta proteína, junto con una segunda proteína hiperfosforilada, fosfotau, constituyen los dos singulares marcadores patogénicos cuyos depósitos cerebrales ya describiera Alois Alzheimer en su paciente Auguste Deter hace 120 años, las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Esta reciente apertura a una eventual medicación neuroprotectora, capaz de frenar la progresión del alzhéimer, motivó la organización de este segundo curso veraniego sobre

La incipiente
aprobación
de los
anticuerpos
monoclonales
lecanemab y
donanemab
ha estado
precedida de
polémica.

alzhéimer, que discurrió a lo largo de la semana del pasado 14 de julio.

Una semana permite hablar de múltiples aspectos de la enfermedad de Alzheimer. Y se expusieron temas variopintos que definen la enfermedad, desde la clínica (Juan Fortea, Unidad de Memoria del Servicio de Neurología del Hospital Santa Cruz y San Pablo de Barcelona), factores de riesgo modificables y no modificables (David Baglietto, Universidad de Málaga), genética (Raquel Sánchez, Hospital Clínico, Barcelona), mejora de las variables de los ensayos clínicos (Eloy Rodríguez, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander), nuevas dianas farmacoterápicas (Valle Palomo, Instituto de Nanociencia, IMDEA, Madrid), situación actual de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y reposicionamiento de fármacos (Antonio García), el potencial de los nuevos fármacos agonistas de GLP1 (Alberto Lleó, Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, Barcelona), los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo y sangre para el diagnóstico (Marc Suárez-Calvet), la relación del síndrome de Down con el alzhéimer (Juan Fortea) o el tratamiento integral del paciente de alzhéimer (Mercé Boada, ACE Alzheimer Center, Barcelona). La exposición y discusión de todos estos temas dibujó un nítido cuadro sinóptico de esta compleja enfermedad. Ello permitió conocer la relevancia y el impacto que las nuevas medicaciones antiamiloides revisten. El doctor Pascual Sánchez-Juan, de la Fundación CIEN de Madrid, ilustró este tema, centrándose en los anticuerpos monoclonales anti-A β lecanemab y donanemab.

La hipótesis que sustenta la reducción de la carga amiloide beta como estrategia terapéutica para frenar la progresión de la enfermedad se ha sometido a escrutinio durante los últimos 25 años. Primero se

intentó reducir el amiloide inhibiendo su síntesis con pequeñas moléculas que se administraban oralmente, atravesaban la barrera hematoencefálica (BHE) y llegaban al cerebro. Los ensayos clínicos fueron negativos. Más tarde se recurrió a la inmunización activa utilizando como antígeno el propio amiloide beta, pero la toxicidad y los pobres resultados terapéuticos condujo a la sustitución de esta estrategia por la de inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales, proteínas de gran peso molecular que hay que administrar intravenosamente. Este tamaño dificulta su paso a través de la BHE y su llegada a cerebro; sin embargo, siempre se ha argumentado que con que pase la BHE un mínimo porcentaje del fármaco, basta para disminuir el número de placas de amiloide beta en el cerebro de los pacientes. Y ello (la hipótesis dice) sería suficiente para mejorar la cognición, frenar la progresión y estabilizar la enfermedad. Es más, si el anticuerpo se administrara en estadios presintomáticos, podría retrasarse la aparición de la enfermedad.

En su didáctica presentación, el doctor Pascual Sánchez-Juan resaltó primero los fracasos de los ensayos clínicos realizados con anticuerpos anti-amiloide beta de primera generación durante los últimos 20 años entre otros, bapineuzumab, solanezumab, ganteneurumab, aducanumab y crenezumab. Estos estrepitosos fracasos sirvieron, sin embargo, para mejorar gradualmente los diseños de los ensayos clínicos con nuevos monoclonales. Así, dos anticuerpos de segunda generación, lecanemab y donanemab, sí que han proporcionado resultados alentadores.

El quid de la cuestión con esta medicación parece residir en la especie de amiloide beta frente a la que el anticuerpo muestra actividad, a saber: monómeros,

Los ensayos clínicos implican que la reducción rápida y drástica de las placas cerebrales de amiloide beta es necesaria para frenar la progresión del alzhéimer.

oligómeros, protofibrillas, fibras y placas. El lecanemab se une a varios subtipos mientras que el donanemab muestra preferencia por las placas. Los científicos que trabajan en el tema y los laboratorios farmacéuticos promotores opinan que el éxito de los monoclonales anti-amiloide beta de segunda generación se debe a esta selectividad por ciertas especies de amiloide beta. Independientemente de su mecanismo de acción a nivel molecular, la cuestión reside en la relevancia clínica de los resultados de los ensayos clínicos y en la capacidad de esta medicación para enlentecer el curso de la enfermedad. Estos ensayos clínicos se han publicado en los dos últimos años en revistas excelentes del tipo New England Journal of Medicine (lecanemab) o en el Journal of American Medical Association, JAMA (donanemab).

Los objetivos de los ensayos clínicos realizados en miles de pacientes en estadios incipientes de la enfermedad han sido fundamentalmente la disminución de la carga de amiloide monitorizada con pruebas de imagen PET (del inglés, positron emission tomography) y el enlentecimiento del deterioro cognitivo medido con escalas de memoria que han ido mejorándose con los años. El número de placas de amiloide beta en cerebro se cuantifica con PET y unidades centiloide; los sucesivos estudios han definido un nivel de reducción del número de placas por debajo del 25%. Ello se correlaciona con un enlentecimiento estadísticamente significativo del deterioro cognitivo, un indicador de la modificación del curso de la enfermedad, la neuroprotección. Es más, los estudios sugieren que cuanto más rápidamente se reduzcan los niveles de amiloide beta en cerebro (de pocos meses a semanas), mayor van a ser los efectos enlentecedores del

deterioro cognitivo.

La seguridad de los monoclonales se monitorizó con la aparición de reacciones adversas relacionadas con el amiloide beta, conocidas con el acrónimo ARIA (del inglés, A β -related imaging abnormalities), con edema cerebral y microhemorragias, que deben monitorizarse con resonancia magnética. Las reacciones adversas ARIA son más frecuentes en pacientes con genotipo APOE ϵ 4, que deben excluirse del tratamiento monoclonal.

La agencia reguladora estadounidense FDA ha sido más ágil en la aprobación de los anticuerpos monoclonales lecanemab y donanemab, en comparación con la agencia europea EMA, que aprobó el lecanemab pero rechazó el donanemab en marzo pasado; sin embargo, tras la evaluación de nuevos datos, la EMA también ha aprobado el donanemab recientemente.

Ralentizar la enfermedad en personas con alzhéimer incipiente es, sin duda, un gran logro. Y más que por la limitada eficacia de estos dos anticuerpos monoclonales, por el hecho esperanzador de haber encontrado un camino farmacoterápico hacia la neuroprotección y la estabilización de esta destructiva enfermedad. Es claro que los monoclonales han tenido gran éxito en varias enfermedades crónicas, ejemplos del cáncer, la artritis reumatoide o la psoriasis. ¿Por qué no en el alzhéimer?. El éxito pasa por seleccionar bien a los pacientes a tratar, según han establecido los ensayos clínicos (estadio incipiente de la enfermedad y carga de amiloide beta).

Los nuevos anticuerpos monoclonales anti-amiloide beta que se están investigando en distintas fases de los ensayos clínicos buscan una mayor

El alto coste de los monoclonales será un reto para los sistemas nacionales de salud europeos.

permeabilidad de la BHE, una más rápida reducción de la carga amiloide beta cerebral, una menor incidencia de reacciones ARIA y una más cómoda administración subcutánea, que no requiera las visitas al hospital.

Pero esta simple estrategia terapéutica frente a una sola diana (el amiloide beta) es improbable que pueda resolver el problema de la compleja enfermedad de Alzheimer en cuya patogenia figura la fosfotau, la activación de la microglía con neuroinflamación, el estrés oxidativo, la dishomeostasia del calcio y la perturbación metabólica mitocondrial. La combinación de medicaciones que actúen en varias de estas dianas es, probablemente, el futuro para el tratamiento más eficaz de esta impactante enfermedad.

Una última consideración que no por ello es menos relevante. Se relaciona con el alto costo de los anticuerpos monoclonales. Este tema despertó también una gran polémica cuando surgieron los monoclonales en otros campos terapéuticos. Pero en claro contraste con los monoclonales en el alzhéimer, en el caso de por ejemplo la psoriasis, el anti-TNF α infliximab posee efectos terapéuticos espectaculares en casos moderados y graves. Por otra parte, cabe preguntarse quién pagará los 30.000 euros anuales que probablemente cueste el tratamiento anual del paciente con alzhéimer incipiente, a base del lecanemab o donanemab. En el Reino Unido funciona una agencia conocida como NICE (acrónimo del inglés National Institute of Clinical Excellence). Tiene como misión la evaluación rigurosa de los nuevos tratamientos. En lo que respecta a los anticuerpos monoclonales lecanemab y donanemab para tratar el alzhéimer leve, la agencia NICE concluye que

el alto costo de esta medicación y la problemática que acompaña a su administración (visitas al hospital para practicar las infusiones intravenosas, monitorización del riesgo de reacciones ARIA con resonancia periódicas) no compensa su escaso efecto sobre la cognición. Por tanto, NICE ha desaconsejado la financiación de esta medicación por el Sistema Nacional Público de Salud del Reino Unido. El tiempo dirá qué opinan los sistemas de salud del resto de países de la Unión Europea, incluida España.

Antonio García García
antonio.garcia@ifth.es

¿Es posible trasladar los avances en farmacogenética a la medicina veterinaria?

José Augusto García-Agúndez, Elena García-Martín y Pedro Ayuso Parejo

Instituto Universitario de Biomarcadores de Patologías Moleculares,
Universidad de Extremadura, Avda. de las Ciencias s/n, 10071, Cáceres.

La contribución de la farmacología española al progreso internacional en los campos de la farmacogenética y la farmacogenómica resulta notable, especialmente si se considera la limitada disponibilidad de recursos y la escasa inversión destinada a estas disciplinas. Y a pesar de ello, en el contexto nacional existen laboratorios que han demostrado una actividad particularmente destacada, contribuyendo de forma significativa a la cobertura farmacogenética dentro del sistema sanitario público (Abad-Santos et al. 2024). Cabe esperar que dicha cobertura continúe ampliándose y perfeccionándose en el futuro. A la luz del conocimiento acumulado en farmacogenética humana, cabe preguntarse si ha llegado el momento de explorar su aplicación en el ámbito de la medicina veterinaria. En esta editorial invitada, se examinan los principales factores que limitan la transferencia de estos avances al estudio farmacogenético en animales.

Según las directrices más recientes de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la farmacogenética se define como el estudio de las variaciones en la secuencia del ADN que influyen en la respuesta individual a los fármacos. La mera definición ya pone de manifiesto uno de los principales desafíos en su aplicación al ámbito veterinario: la extraordinaria diversidad genética existente entre las distintas especies animales, en contraste con la relativa homogeneidad del genoma humano. Mientras que la variabilidad genética entre dos individuos humanos se estima en torno al 0,1 %, las diferencias interespecie son considerablemente

más amplias, afectando tanto al número de cromosomas, como a la cantidad de genes codificadores y a la propia secuencia de estos.

Es ampliamente conocido que ciertos grupos farmacológicos causan toxicidad específica en determinadas especies animales, provocando reacciones adversas severas. Un ejemplo paradigmático lo constituyen los felinos, cuya limitada actividad de la enzima UDP-glucuronosiltransferasa (UDPGT) restringe su capacidad para metabolizar compuestos como el paracetamol o los salicilatos. Asimismo, incluso dentro de una misma especie, como ocurre en los caninos, se han

documentado variaciones genéticas en el receptor opioide mu entre distintas razas, lo que se traduce en una respuesta farmacológica heterogénea frente a los opioides dentro de la misma especie.

En la actualidad, se dispone de las secuencias genómicas de la mayoría de las especies animales, lo que permite realizar análisis comparativos de gran precisión. Por ejemplo, el estudio del genoma canino revela la presencia de diversos genes codificadores de citocromos P450, que son fundamentales al codificar enzimas metabolizadoras de fármacos. Algunos de los genes caninos son homólogos a los humanos, como *CYP1A2*, *CYP2B6* o *CYP2E1*. Sin embargo, en perros se observa la ausencia de genes pertenecientes a la subfamilia CYP3A (que en humanos están implicados en el metabolismo de la mayor parte de fármacos), con la excepción de *dCYP3A26*, que no tiene equivalente en el genoma humano. Asimismo, genes de gran relevancia clínica en humanos como *CYP2D6*, *CYP2C9* o *CYP2C19* no se encuentran en el genoma canino, aunque sí se ha identificado el equivalente de *CYP2C18*, que sin embargo no tiene un papel relevante en el metabolismo de fármacos en humanos. En cuanto a las N-acetiltransferasas, los perros carecen del gen *NAT2*, pero presentan *NAT10* y *NAT14*.

A pesar de disponer de las secuencias de ADN, aún no se conoce en profundidad la funcionalidad de muchas de las enzimas codificadas por estos genes, su capacidad para metabolizar fármacos, y si las variaciones genéticas existentes pueden inducir alteraciones farmacocinéticas

que modulen la respuesta terapéutica. Por ejemplo, los genes que codifican las enzimas UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) en perros difieren significativamente de sus genes homólogos humanos, tanto en términos estructurales como en la especificidad de sustrato de las enzimas que codifican. Por ejemplo, los genes *dUGT1A2* y *dUGT1A4* en perros son homólogos del gen humano *UGT1A4*, pero las enzimas que codifican no poseen capacidad para catalizar la conjugación de dexmedetomidina (Troberg et al. 2015). La única enzima de la familia *dUGT1A* que presenta una especificidad de sustrato comparable a la humana es la homóloga de UGT1A6, implicada en el metabolismo del paracetamol en humanos (Troberg et al. 2015, Cerezo-Arias et al. 2022).

Las diferencias entre especies en el ámbito de la farmacogenética no son únicamente cuantitativas, sino también cualitativas. Por ejemplo, la enzima UGT1A10 humana presenta una eficacia aproximadamente 25 veces superior a la de su homóloga canina *dUGT1A10* en el metabolismo del 17- β -estradiol (Troberg et al. 2015). En humanos, la conjugación del diclofenaco se realiza predominantemente a través de UGT1A10, con una participación secundaria de UGT1A9 y UGT1A3. En contraste, en perros, la actividad metabólica global frente a este fármaco es aproximadamente tres veces menor, y está mediada principalmente por *dUGT1A3* y *dUGT1A2*, con una contribución marginal de *dUGT1A4*, *dUGT1A1*, *dUGT1A11*, *dUGT1A7* y *dUGT1A10*.

A esta complejidad derivada de las divergencias genéticas entre especies se suma la variabilidad entre razas.

Por ejemplo, aunque se dispone de las secuencias genómicas del gato doméstico y del leopardo, el conocimiento sobre otras especies felinas sigue siendo limitado. Una situación similar se observa en los cánidos, donde las diferencias genéticas entre razas aún no han sido completamente caracterizadas. Existe una alta probabilidad de que la raza constituya un determinante genético relevante en la modulación de la respuesta farmacológica.

¿Implica esta complejidad genética que resulte inviable trasladar los conocimientos actuales en farmacogenética humana al ámbito de la medicina veterinaria? No necesariamente. Es cierto que será imprescindible caracterizar la especificidad de sustrato de cada enzima en función de la especie —y, probablemente, también de la raza—, y analizar la variabilidad en los genes que codifican las enzimas más relevantes para la respuesta farmacológica, así como el impacto de dichas variaciones sobre la farmacocinética y la aparición de efectos adversos. En este contexto, los hallazgos obtenidos en humanos no pueden considerarse directamente extrapolables a otras especies animales. Sin embargo, es posible utilizar los procedimientos metodológicos consolidados desde los años ochenta, cuando se inició la farmacogenética molecular, hasta la actualidad. Estos procedimientos, desarrollados a lo largo de décadas, han demostrado ser fundamentales en la identificación de asociaciones gen-fármaco, en las estrategias de validación, la selección y graduación de la evidencia científica —por ejemplo, mediante la valoración progresiva de los resultados según su origen (*in silico* < procariotas < células eucariotas < hepatocitos < farmacocinética < efectos clínicos)—, en

la estandarización de la fortaleza de las evidencias, en la elaboración de guías clínicas y sistemas de apoyo a la decisión terapéutica (Caudle et al. 2014), así como en los aspectos regulatorios, y la formación y acreditación de los laboratorios que realizan pruebas genéticas (McDevitt et al. 2024).

Aunque la identificación de genes y enzimas relevantes en la respuesta a fármacos animales deba abordarse prácticamente desde cero, actualmente se dispone de herramientas que no estaban disponibles en las décadas de 1980 y 1990. Entre ellas destacan el acceso a secuencias genómicas completas de las principales especies, las tecnologías de secuenciación masiva, la genómica comparativa, los sistemas de arrays TaqMan para la validación de resultados, y los métodos de detección de fármacos y metabolitos con una sensibilidad significativamente superior a las de hace algunos años. A ello se suma la experiencia acumulada durante varias décadas, que, pese a la magnitud del reto, permitirá avanzar con mucha mayor rapidez que en el desarrollo inicial de la farmacogenética humana.

Uno de los desafíos emergentes en el ámbito de la farmacogenética consiste en integrar los conocimientos actualmente disponibles con aquellos que se deriven de la farmacogenómica, favoreciendo una comprensión más holística de la respuesta farmacológica. Según la definición establecida por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), esta última disciplina se centra en el estudio de cómo la variabilidad en la expresión génica influye en la susceptibilidad a enfermedades y en la respuesta a los tratamientos farmacológicos. En el contexto humano, la práctica totalidad de las guías

clínicas se fundamentan exclusivamente en datos farmacogenéticos, sin que se haya incorporado de forma sistemática la información procedente de otras disciplinas ómicas. Esta integración se encuentra aún en una fase incipiente y es un objetivo de investigación prioritario para los próximos años. El desarrollo de este objetivo abre la posibilidad de evaluar de manera casi inmediata la relevancia de los hallazgos obtenidos en humanos utilizando ómicas, para su aplicación en animales.

Así, aunque la farmacogenética veterinaria se halla en una fase incipiente, puede beneficiarse de un contexto científico y tecnológico que permite anticipar un desarrollo más ágil y eficiente que el observado en sus inicios en humanos y es plausible que, una vez completada la integración de datos ómicos, la distancia entre el conocimiento acumulado en humanos y el correspondiente en animales se reduzca significativamente. Este escenario permitiría una convergencia más rápida y eficaz en la comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen a la variabilidad en la respuesta farmacológica entre especies.

Referencias

1. Abad-Santos, F., S. F. Alino, A. M. Borobia, E. Garcia-Martin, P. Gasso, O. Maronas and J. A. G. Agundez (2024). "Developments in pharmacogenetics, pharmacogenomics, and personalized medicine." *Pharmacol Res* **200**: 107061.
2. Caudle, K. E., T. E. Klein, J. M. Hoffman, D. J. Muller, M. Whirl-Carrillo, L. Gong, E. M. McDonagh, K. Sangkuhl, C. F. Thorn, M. Schwab, J. A. Agundez, R. R. Freimuth, V. Huser, M. T. Lee, O. F. Iwuchukwu, K. R. Crews, S. A. Scott, M. Wadelius, J. J. Swen, R. F. Tyndale, C. M. Stein, D. Roden, M. V. Relling, M. S. Williams and S. G. Johnson (2014). "Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline development process." *Curr Drug Metab* **15**(2): 209-217.
3. Cerezo-Arias, M. L. O., J. Gomez-Tabales, M. Marti, E. Garcia-Martin and J. A. G. Agundez (2022). "Common UGT1A6 Variant Alleles Determine Acetaminophen Pharmacokinetics in Man." *J Pers Med* **12**(5).
4. McDevitt, T., M. Durkie, N. Arnold, G. J. Burghel, S. Butler, K. B. M. Claes, P. Logan, R. Robinson, K. Sheils, N. Wolstenholme, H. Hanson, C. Turnbull and S. Hume (2024). "EMQN best practice guidelines for genetic testing in hereditary breast and ovarian cancer." *Eur J Hum Genet* **32**(5): 479-488.
5. Troberg, J., E. Jarvinen, M. Muniz, N. Sneitz, J. Mosorin, M. Hagstrom and M. Finel (2015). "Dog UDP-glucuronosyltransferase enzymes of subfamily 1A: cloning, expression, and activity." *Drug Metab Dispos* **43**(1): 107-118.

Hanseníase (Leprosy): Epidemiology and Pharmacology. Global Burden and Therapeutic Strategies

Wilson C. Santos^{1,2}

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

2 Instituto Teófilo Hernando, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

Resumen

RESUMEN

La farmacología de la hanseníase se centra en la acción de agentes antimicrobianos específicos, dirigidos a erradicar *Mycobacterium leprae* del organismo y limitar las complicaciones clínicas y neurológicas asociadas. El régimen terapéutico convencional recomendado por la OMS incluye la combinación de dapsona, rifampicina y clofazimina, que actúan de manera sinérgica para reducir la carga bacteriana y prevenir la aparición de cepas resistentes. La dapsona interfiere en la síntesis de folato bacteriano, la rifampicina inhibe la ARN polimerasa de *M. leprae*, y la clofazimina presenta actividad antimicrobiana e inmunomoduladora, contribuyendo al control de las reacciones inflamatorias asociadas a la enfermedad.

En los últimos años, han surgido investigaciones enfocadas en el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas, como el uso de fluorquinolonas, minociclina y claritromicina, que han mostrado eficacia en casos resistentes o intolerantes al tratamiento estándar. Además, se exploran estrategias combinadas con agentes inmunomoduladores y la integración de terapias que favorecen la regeneración neural y reducen el daño progresivo.

La adherencia al tratamiento sigue siendo un reto, y la aparición de resistencia bacteriana plantea la necesidad de vigilancia epidemiológica y ajuste de protocolos. El abordaje multidisciplinario, que incorpora aspectos farmacológicos, sociales y de rehabilitación, resulta esencial para optimizar los resultados terapéuticos, mejorar la calidad de vida de las personas afectadas y avanzar hacia la erradicación definitiva de la hanseníase.

Palabras clave

Hanseníase, *Mycobacterium leprae*, Resistencia bacteriana.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

The pharmacology of leprosy focuses on the action of specific antimicrobial agents, aimed at eradicating *Mycobacterium leprae* from the body and limiting associated clinical and neurological complications. The conventional therapeutic regimen recommended by the WHO includes the combination of dapsone, rifampicin, and clofazimine, which act synergistically to reduce bacterial load and prevent the emergence of resistant strains. Dapsone interferes with bacterial folate synthesis, rifampicin inhibits *M. leprae* RNA polymerase, and clofazimine exhibits antimicrobial and immunomodulatory activity, contributing to the control of inflammatory reactions associated with the disease.

In recent years, research has focused on the development of new therapeutic alternatives, such as the use of fluoroquinolones, minocycline, and clarithromycin, which have shown efficacy in cases resistant to or intolerant of standard treatment. In addition, combined strategies with immunomodulatory agents and the integration of therapies that promote neural regeneration and reduce progressive damage are being explored.

Treatment adherence remains a challenge, and the emergence of bacterial resistance raises the need for epidemiological surveillance and protocol adjustments. A multidisciplinary approach, incorporating pharmacological, social, and rehabilitation aspects, is essential to optimize therapeutic outcomes, improve the quality of life of affected individuals, and advance toward the definitive eradication of leprosy.

Key words

Leprosy, *Mycobacterium leprae*, Bacterial resistance.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

1. Introduction

Hanseniasis, more commonly known as leprosy, is a chronic infectious disease caused by the bacterium *Mycobacterium leprae*. Despite being one of the oldest diseases known to humanity, leprosy continues to impact communities worldwide, particularly in low- and middle-income countries. The multidimensional challenges posed by the disease — ranging from its epidemiological dynamics to its evolving pharmacological management — demand persistent scientific inquiry and public health vigilance.

Leprosy is currently classified as a neglected tropical disease, with more than 200,000 new cases reported globally each year (WHO, 2020). The highest prevalence rates are found in India, Brazil, and Indonesia, which together account for most new cases. While global incidence has declined in recent decades due to the widespread implementation of multidrug therapy (MDT), leprosy remains endemic in certain regions, where socioeconomic factors, limited healthcare infrastructure, and stigma perpetuate its persistence (Scollard et al., 2006).

- India: Continues to report the greatest number of annual cases, with pockets of high endemicity in rural and marginalized communities.
- Brazil: Maintains significant incidence, particularly in the Amazon region and northeastern states.
- Indonesia: Faces ongoing transmission, especially in islands with restricted access to health services.

Leprosy is transmitted primarily through prolonged close contact, likely via respiratory droplets (Richardus & Habbema, 2007). However, household exposure remains the strongest predictor of transmission. Immunological susceptibility, genetic factors, and associated conditions such

as malnutrition or coinfection with other diseases (e.g., tuberculosis or HIV) increased risk (Britton & Lockwood, 2004). Children are particularly vulnerable, as are individuals in densely populated or impoverished settings. The manifestation of the disease presents a spectrum of clinical forms, determined by the host's immune response. The Ridley-Jopling classification (1966, see the reference list) divides cases into:

- Tuberculoid leprosy (TT): Characterized by localized skin lesions and nerve involvement, associated with strong cellular immunity.
- Lepromatous leprosy (LL): Extensive skin nodules and diffuse nerve damage, typically seen in individuals with poor immune response.
- Borderline forms: Exhibit features between the two poles and may shift with changes in immunity.

Peripheral nerve damage is a hallmark of the disease, often resulting in sensory loss, muscle weakness, and deformities (Ridley & Jopling, 1966). Stigma and discrimination further compound the psychological and social burden.

2. Pharmacology of Hanseniasis Treatment

Multidrug Therapy (MDT): The Cornerstone

The advent of MDT revolutionized leprosy treatment, reducing transmission and preventing resistance. The standard WHO-recommended MDT regimen comprises (Noordeen, 2016):

- Rifampicin: A bactericidal agent targeting *M. leprae*, administered monthly under supervision. It is a naphthoquinone core connected to an aliphatic chain, forming an ansamycin compound, as depicted in Figure 1:

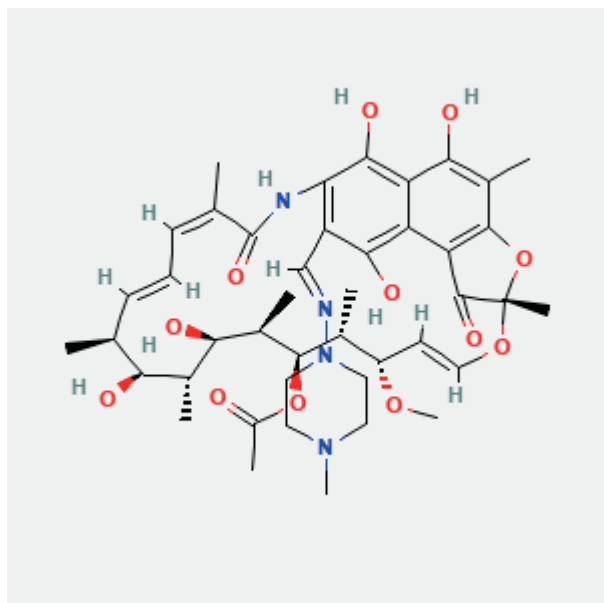


Figure 1. Rifampicin chemical structure. Source: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rifampicin>, accessed on August 31st 2005.

- Dapsone: An antimicrobial and anti-inflammatory drug, taken daily. This compound belongs to the class of organic compounds known as benzenesulfonyl compounds.



Figure 2. Dapsone chemical structure. Source: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00250>, accessed on August 31st, 2025.

Clofazimine: A dye with bactericidal and anti-inflammatory properties, responsible for the characteristic skin discoloration. This compound belongs to the class of organic compounds known as phenazines and derivatives.

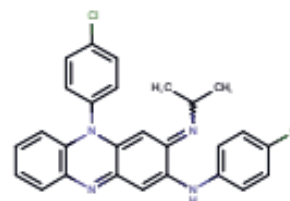


Figure 3. Clofazimine chemical structure.

Source: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00845>, accessed on August 31st 2025.

Treatment duration ranges from six months (paucibacillary disease) to twelve months or more (multibacillary disease). MDT is generally well tolerated and highly effective, though adverse reactions—such as dapsone hypersensitivity or clofazimine-induced pigmentation—may occur. Understanding the pharmacological mechanisms of the principal drugs within multi-drug therapy (MDT) for hanseniasis illuminates their synergistic effects and the rationale for their combined use:

- Rifampicin: A potent bactericidal antibiotic that inhibits the DNA-dependent RNA polymerase of *Mycobacterium leprae*, effectively blocking transcription and halting bacterial protein synthesis. Rifampicin's rapid action leads to a swift reduction in viable bacilli, making it the most powerful agent in the MDT regimen (Brennan, 2001).
- Dapsone: Dapsone functions as a structural analogue of para-aminobenzoic acid (PABA), competitively inhibiting dihydropteroate synthase in the bacterial folate pathway. By disrupting folic acid synthesis, dapsone limits nucleotide production and impedes bacterial replication, exerting a primarily bacteriostatic effect against *M. leprae* (Krismawati et al., 2025).

- Clofazimine: Clofazimine demonstrates both bactericidal and anti-inflammatory actions. Its primary mechanism involves binding to mycobacterial DNA, thereby interfering with template function and inhibiting bacterial proliferation. Additionally, clofazimine modulates immune responses by suppressing neutrophil migration and the release of inflamma-

tory mediators, which aids in managing lepra reactions (Garrelts, 1991).

The combined use of these agents in MDT not only enhances antimicrobial efficacy but also minimizes the emergence of drug resistance, ensuring effective and sustained management of hanseniasis.

Drug	Dosage	Administration Frequency	Key Role	Common Side Effects	Molecular Target	Primary Action	Monitoring Recommendations
Rifampicin	600 mg	Monthly (supervised)	Rapid bactericidal action	Hepatotoxicity, flu-like symptoms	RNA polymerase	Inhibits transcription, blocks protein synthesis	Liver function tests
Dapsone	100 mg	Daily (self-administered)	Bacteriostatic, anti-inflammatory	Hemolysis, hypersensitivity	Dihydropteroate synthase	Blocks folic acid synthesis, impedes DNA synthesis	CBC, monitor for rash
Clofazimine	50 mg (daily), 300 mg (monthly)	Daily/monthly	Bactericidal, anti-inflammatory	Skin discoloration, GI upset	Mycobacterial DNA	Interferes with replication; modulates inflammation	Patient counseling, monitor for GI intolerance

Figure 4. Overview of MDT Regimen for Hansen Disease

Pharmacokinetics of Drugs Used in Hansen’s Disease

The success of multidrug therapy (MDT) for Hansen’s disease depends not only on the efficacy of the selected agents but also on their pharmacokinetic characteristics, which influence absorption, distribution, metabolism, and excretion. Understanding these properties is vital for optimizing dosing regimens, minimizing toxicity, and improving patient adherence, especially given the prolonged courses required for cure.

Rifampicin

Rifampicin is rapidly absorbed after oral administration, reaching peak plasma concentrations

within 2–4 hours. Its high lipid solubility allows for extensive tissue penetration, including effective concentrations in skin and peripheral nerves. Rifampicin undergoes hepatic metabolism primarily via deacetylation, with metabolites excreted in bile and, to a lesser extent, urine. It is a potent inducer of hepatic cytochrome P450 enzymes, leading to significant drug-drug interaction potential.

Dapsone

Dapsone is well absorbed from the gastrointestinal tract, with bioavailability exceeding 80%. It has a large volume of distribution and accumulates in skin, muscle, liver, and kidneys. Dapsone

is metabolized in the liver via acetylation and hydroxylation, and both the parent drug and its metabolites are excreted in urine. The drug has a prolonged half-life (20–30 hours), contributing to its suitability for once-daily dosing but also raising the risk for cumulative toxicity, such as hemolysis, particularly in G6PD-deficient individuals.

Clofazimine

Clofazimine displays slow and variable gastrointestinal absorption, with peak concentrations observed 6–24 hours after dosing. It is highly lipophilic, leading to extensive tissue sequestration, especially in fatty tissues and the reticulo-endothelial system. Clofazimine's elimination is remarkably slow, with a terminal half-life of up to 70 days, accounting for its skin discoloration side effects and persistent tissue staining. Excretion is primarily via bile into feces.

Implications for Clinical Practice

Variability in absorption and elimination, potential for drug-drug interactions, and the necessity for prolonged therapy all underscore the importance of individualized pharmacokinetic monitoring in Hansen's disease (Vernal & Gomes, 2024). Patient-specific factors such as comorbidities, hepatic or renal impairment, and concomitant medications can significantly affect drug levels, efficacy, and toxicity risk. Ongoing research into pharmacokinetic modeling and therapeutic drug monitoring promises to further refine leprosy treatment and promote safer, more effective regimens.

3. The Development and Nature of Drug Resistance

Leprosy treatment has evolved from monotherapy to the World Health Organization's rec-

ommended MDT, a strategy designed to prevent resistance by targeting different bacterial mechanisms simultaneously. Despite these efforts, resistance to key drugs — particularly dapsone and rifampicin — has been documented worldwide.

Mechanisms of Resistance

Drug resistance in *M. leprae* primarily arises through genetic mutations that reduce drug efficacy. The following mechanisms are most notable (Gosset, 1985; Joppling 1991):

- **Dapsone Resistance:** Linked to mutations in the *folP1* gene, which encodes dihydropyrimidine synthase, the enzyme targeted by dapsone. These mutations decrease the drug's ability to inhibit folate synthesis, allowing bacterial survival.
- **Rifampicin Resistance:** Associated with alterations in the *rpoB* gene, which codes for the β -subunit of RNA polymerase. Mutations here prevent rifampicin from binding effectively, leading to treatment failure.
- **Clofazimine Resistance:** While not as well-documented, resistance can develop through changes in bacterial redox systems or efflux pumps, though clinical resistance remains rare compared to dapsone and rifampicin.

Resistance can be further exacerbated by incomplete or erratic treatment, suboptimal dosing, and the presence of comorbidities that affect drug absorption and metabolism.

Clinical Implications of Drug Resistance: Impact on Patient Outcomes

Drug-resistant Hansen's disease poses significant clinical challenges:

- **Prolonged Infectiousness:** Patients harboring

resistant strains can remain infectious longer, increasing transmission risks within communities.

- **Therapy Failure:** Resistance leads to persistent lesions, continued nerve damage, and increased risk of disability and stigma.
- **Limited Treatment Options:** Resistance to first-line agents restricts available therapies, complicating disease management, especially in resource-limited settings.

Detecting drug resistance traditionally relied on clinical suspicion following poor response to therapy. However, advances in molecular diagnostics now allow for direct identification of resistance mutations from patient samples, enabling earlier and more precise interventions.

Pharmacokinetic Considerations and Their Role in Resistance

Individual drug absorption, distribution, and elimination can influence the development and management of resistance (Aubry et al., 2022). Variability in these pharmacokinetic parameters may result in subtherapeutic drug levels, promoting the survival of resistant bacterial populations.

- **Rifampicin:** Its potent induction of hepatic cytochrome P450 enzymes increases drug-drug interaction risk, which may lower effective plasma concentrations if co-administered with other agents.
- **Dapsone:** Prolonged half-life supports once-daily dosing but raises cumulative toxicity risk. In patients with G-6PD deficiency or hepatic impairment, altered metabolism may decrease drug effectiveness.
- **Clofazimine:** Slow elimination and extensive tissue sequestration could contribute to selective pressure for resistance, particularly with irregular dosing.

Thus, individualized pharmacokinetic monitor-

ing and dose adjustment are crucial, particularly in patients with renal or hepatic dysfunction, to maintain optimal drug levels and reduce resistance risk.

Strategies to Combat Drug Resistance

Optimizing Treatment Adherence

Ensuring consistent and complete MDT adherence is the cornerstone of resistance prevention. Strategies include:

- **Directly Observed Therapy (DOT):** Healthcare providers supervise patient dosing to enhance compliance.
- **Patient Education:** Clear communication about the importance of full treatment courses and potential consequences of missed doses.

Pharmacokinetic Monitoring and Individualization

Advances in therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic modeling now allow for personalized treatment regimens based on patient-specific factors. This approach can help maintain effective drug concentration, reduce toxicity, and minimize resistance risk.

Molecular Surveillance and Rapid Diagnostics

Routine molecular screening for resistance mutations in suspected cases enables timely therapy adjustment and can inform public health strategies. Integration of these techniques into national leprosy programs is key to curbing resistance spread.

Research and Drug Development

Ongoing research aims to identify new thera-

peutic agents and drug combinations effective against resistant *M. leprae* strains. This includes novel antimicrobials, immunomodulators, and adjunct therapies that may enhance host response and limit bacterial adaptation.

4. Alternative Drugs and Repurposed Agents in Leprosy Therapy

In recent decades, the concept of drug repurposing — finding new therapeutic uses for existing medications — has gained significant momentum in tackling neglected diseases, including leprosy. Drug repurposing offers the potential to expedite the development of new treatments by leveraging established pharmacological knowledge, safety profiles, and manufacturing infrastructure (Rosa & Santos 2020). For a disease such as leprosy, where drug resistance and treatment limitations persist, repurposing alternative agents can provide new hope for effective, safe, and accessible therapies. Several alternative and repurposed drugs have been studied or are currently under investigation for use in leprosy, either as substitutes for standard MDT drugs or as adjuncts to enhance efficacy, reduce treatment duration, or manage complications. A growing body of literature explores the clinical application of repurposed drugs in leprosy (Maia et al., 2013; Sharma et al. 2022).

Minocycline

Minocycline, a second-generation tetracycline antibiotic, has demonstrated significant bactericidal activity against *M. leprae*. Initially used for other bacterial infections, minocycline has been considered for leprosy due to its:

- Broad antimicrobial spectrum
- Suitable tissue penetration, especially in the skin and nerves
- Immunomodulatory and anti-inflammatory properties

Clinical studies suggested that minocycline, when combined with other agents such as ofloxacin and clarithromycin, can be effective in treating both lepromatous and multibacillary leprosy, especially in patients with resistance or intolerance to first-line drugs.

Ofloxacin

Ofloxacin, a fluoroquinolone antibiotic, inhibits bacterial DNA gyrase and has demonstrated in vitro activity against *M. leprae*. It has been used as part of alternative regimen for patients who cannot tolerate standard MDT. The World Health Organization recognizes ofloxacin as a second-line agent, especially valuable in cases of drug-resistant leprosy.

Clarithromycin

Clarithromycin, a macrolide antibiotic, has shown promise in the treatment of leprosy due to its activity against atypical mycobacteria and its ability to reach high concentrations in skin tissue. When combined with other agents, clarithromycin has been effective against both dapsone-sensitive and dapsone-resistant strains of *M. leprae*.

Thalidomide

Thalidomide is well known for its teratogenic effects, but its potent anti-inflammatory and immunomodulatory properties make it invaluable in the management of leprosy reactions, particularly erythema nodosum leprosum (ENL). Its use in leprosy is closely monitored due to its side effect profile, but it remains an important example of drug repurposing (Walker et al., 2007).

Other Potential Agents and Future Opportunities

The search for additional therapeutic agents has led researchers to evaluate drugs used for tuber-

culosis, other mycobacterial infections, and unrelated conditions. Some promising candidates include (Shyam et al., 2024):

- Linezolid: An oxazolidinone with activity against various mycobacteria.
- Bedaquiline and delamanid: Newer anti-tubercular drugs with potential efficacy against *M. leprae*.
- Azithromycin: Another macrolide with broad-spectrum activity.
- Immunomodulators: Drugs that modulate the host immune response to enhance clearance of the bacteria or reduce nerve damage.

5. Conclusion

Hanseniasis remains a significant public health concern despite dramatic advances in treatment. Multidrug therapy remains the foundation of leprosy treatment, but its continued effectiveness depends on adherence, individualized dosing, and rapid detection of resistance. The integration of alternative agents such as minocycline, ofloxacin, clarithromycin, and thalidomide into leprosy management has expanded therapeutic options, especially for individuals with resistance or intolerance to standard therapies. However, continued research, vigilant pharmacovigilance, and equitable access are essential to fully realize the benefits of repurposed drugs for all individuals affected by this ancient and neglected disease. Ongoing surveillance, improved health education, and destigmatization efforts will be necessary to achieve global elimination and improve the quality of life of people living with hanseniasis. The emergence and spread of drug-resistant Hansen's disease underline the need for vigilant clinical and public health action. Research into new drugs, improved diagnostics, and innovative treatment approaches promises hope for the future. Ultimately, a collaborative effort — spanning clinicians, researchers, public health officials, and affected communities — will be required to prevent drug resistance from reversing decades of progress in leprosy control.

References

1. Aubry A, Sammarco Rosa P, Chauffour A, Fletcher ML, Cambau E, Avanzi C. (2022) Drug resistance in leprosy: An update following 70 years of chemotherapy. *Infect Dis Now*. 52 (5):243-251. doi: 10.1016/j.idnow.2022.04.001.
2. Brennan, P.J. (2001). Structure, function, and biochemistry of the cell wall of *Mycobacterium leprae*. *Leprosy Review*, 72 (2), 143-159.
3. Britton, W.J., & Lockwood, D.N.J. (2004). Leprosy. *The Lancet*, 363 (9416), 1209-1219.
4. Garrelts, J.C. (1991) Clofazimine: a review of its use in leprosy and *Mycobacterium avium* complex infection. *DICP*, 25 (5): 525-31. doi: 10.1177/106002809102500513
5. Grosset, J.H. (1985). The pathogenesis of drug-resistant *Mycobacterium leprae*. *Leprosy Review*, 56 (Suppl), 51-57.
6. Jopling, W.H. (1991). Drug resistance in leprosy. *Leprosy Review*, 62 (1), 1-10.
7. Krismawati, Hana et al. (2025). Challenges associated with dapsons for leprosy treatment in Indonesia - urgent need for access to alternative antimicrobial drug. *The Lancet Regional Health - Southeast Asia*, Volume 34, 100555
- 8.
9. Maia, M.V. , Cunha, M.G.S., Cunha C.S. (2013). Adverse effects of alternative therapy (minocycline, ofloxacin, and clofazimine) in multibacillary leprosy patients in a recognized health care unit in Manaus, Amazonas, Brazil. *An. bras. dermatol.* 88 (2). <https://doi.org/10.1590/S0365-05962013000200003>
- 10.
- 11.
12. Noordeen S. K. (2016). History of chemotherapy leprosy. *Clin Dermatol.* 34(1):32-6.
13. Richardus, J.H., & Habbema, J.D.F. (2007). The impact of leprosy control on the transmission of *M. leprae*: is elimination feasible? *Leprosy Review*, 78(4), 330-337.
14. Ridley D. S. and Jopling W. H. (1966). Classification of Leprosy According to Immunity A Five-group System. *International Journal of Leprosy*, 31(3), 255-273.
15. Rosa S.G.V., Santos W.C. (2020) Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev. Panam. Salud Publica*, 44:1. doi: 10.26633/RPSP.2020.40
16. Scollard, D.M., Adams, L.B., Gillis, T.P., Krahenbuhl, J.L., Truman, R.W., & Williams, D.L. (2006). The continuing challenges of leprosy. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(2), 338-381.
17. Sharma M. & Singh P. (2022).
18. Repurposing Drugs to Combat Drug Resistance in Leprosy: A Review of Opportunities. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, Volume 25, Issue 10, p. 1578 – 1586. <https://doi.org/10.2174/1386207325666211007110638>
19. Shyam M., Kumar, S., Singh, V. (2024). Unlocking Opportunities for *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium ulcerans*. *ACS Infectious Diseases* 10 (2), 251-269. DOI: 10.1021/acsinfecdis.3c00371
20. Vernal, S. & Gomes C.M (2024). Editorial: New insights in leprosy (Hansen's disease). *Front Med (Lausanne)* 11:1372149. doi: 10.3389/fmed.2024.1372149
21. Walker, SL; Waters, MF; Lockwood, DN (2007) The role of thalidomide in the management of erythema nodosum leprosum. *Leprosy review*, 78 (3). pp. 197-215. ISSN 0305-7518
22. World Health Organization. (2020). Global leprosy update, 2019: time to step-up prevention initiatives. *Weekly Epidemiological Record*, 95(36), 417–440.

Inmunosupresión por opioides: una revisión narrativa de sus mecanismos y consecuencias clínicas

Álvaro Vallejos Narváez¹; Valeria Sánchez²; Daniel Prieto²; Rachid Elam³; Mateo Agudelo³; David Burgos³; Santiago Salamanca³; Nicolás Ferreira³; María José Cardozo³; María Mónica De la Hoz³; Jesús Andrade³; Juan Diego Cárdenas³; Julián Tellez²; Anakarina Pinto³; Jairo Cruz³; Juan Cardona²; Juan Parrado²; Santiago Mejía³; María Paula González³.

¹Médico Farmacólogo, Director de la Maestría en Farmacología Clínica y Jefe de la Cátedra de Farmacología en Pregrado y Posgrados Clínicos, Líder del Semillero de Investigación de Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (Bogotá).

²Médico (a) Interno (a) de la Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (Bogotá).

³Estudiantes de la Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (Bogotá).

Presentación

Los opioides son medicamentos utilizados muy frecuentemente de manera lícita para el manejo del dolor, pero también en circunstancias ilícitas de consumo; lo cual ha ocasionado una epidemia de farmacodependencia a nivel global; generando riesgos significativos con su uso adecuado o inadecuado, como son las diferentes reacciones adversas asociadas a estos fármacos. Entre esas se encuentra la inmunosupresión que pueden ocasionar algunos de los opioides, llevando finalmente a complicaciones de tipo infeccioso desde moderadas hasta muy graves como neumonías y sepsis entre otras. Por lo antes mencionado es importante conocer a profundidad los mecanismos de inmunosupresión de los opioides.

Resumen

Los opioides, aunque eficaces para el tratamiento del dolor crónico y paliativo, representan un problema de salud pública debido al aumento en su prescripción en los últimos 15 años, lo que ha elevado los índices de morbilidad y mortalidad. Se clasifican en uso médico, no médico e ilícito, y son la segunda sustancia psicoactiva más consumida a nivel mundial, con más de 60 millones de usuarios anuales. Su uso prolongado puede provocar efectos adversos significativos, en particular inmunosupresión, lo que incrementa la susceptibilidad a infecciones. Esto se debe a la activación sostenida de los receptores opioides μ , κ y δ en células del sistema inmunitario como macrófagos, neutrófilos y linfocitos T, afectando la inmunidad innata y adaptativa. Estudios han relacionado el uso crónico y en altas dosis de opioides con una mayor vulnerabilidad a patógenos como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, lo que conlleva un mayor riesgo de infecciones respiratorias, gastrointestinales, musculoesqueléticas, del sistema nervioso central y sepsis. Esta revisión destaca la necesidad de un enfoque clínico integral, individualizado y preventivo que contemple una vigilancia estrecha y el uso racional de opioides para mitigar sus efectos adversos sobre la salud, especialmente en lo que respecta a las infecciones.

Palabras clave

Analgésicos opioides, Reacción adversa, Sistema inmune, Infecciones.

Summary

Opioids, widely used in pain management, represent a global public health concern due to the significant increase in their prescription over the past 15 years, leading to higher associated morbidity and mortality. Their use patterns are classified as medical, non-medical, and illicit, positioning them as the second most consumed psychoactive substance worldwide, with over 60 million annual users. While effective for chronic and palliative pain treatment, their addictive potential has become a public health issue, necessitating strict regulation and the prioritization of alternative therapeutic strategies. Among their numerous adverse effects, immunosuppressive properties are particularly notable, increasing susceptibility to both invasive and non-invasive infections. This phenomenon results from prolonged activation of μ (μ), κ (κ), and δ (δ) opioid receptors in immune cells including macrophages, neutrophils, and T lymphocytes, thereby compromising both innate and adaptive immune responses. Several studies have associated chronic high-dose opioid use with increased host vulnerability to pathogens such as *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli*.

Key words

Analgesics, Opioid, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Immune System, Infections.

Introducción

El manejo del dolor es fundamental en la práctica médica e involucra diversos grupos farmacológicos, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticoides, neuromoduladores y opioides. La Organización Mundial de la Salud (OMS) incorporó los opioides para el manejo del dolor oncológico y cuidados paliativos desde 1.977. En los últimos años, estos fármacos han adquirido especial relevancia debido a su potente efecto analgésico, amplia disponibilidad clínica y su extensión a contextos no médicos. (1,2)

La crisis de opioides en Estados Unidos ha evolucionado desde el consumo oral de opioides prescritos hasta la administración intravenosa de opioides sintéticos ilícitos. Según datos de 2017, las sustancias más implicadas en muertes por sobredosis fueron fentanilo (38,9%), heroína (22,8%), cocaína (21,3%) y metanfetamina (13,3%). A nivel global, el consumo de opiáceos ha aumentado debido a múltiples factores que incluyen la prescripción médica y el uso ilícito. (2,3).

En Colombia, los medicamentos opioides utilizados para el manejo del dolor están sujetos a vigilancia y control por parte del Ministerio de Salud. Según el Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas (2013), el 1,07% de la población reportó consumo de opioides sin prescripción médica. Entre 2016 - 2019 se registraron 1.452 casos de intoxicación por opioides, muchos con desenlace fatal, y desde 2013 - 2023 se documentaron 30 muertes relacionadas con fentanilo. (4)

La evidencia científica reciente demuestra que el incremento en la prescripción de opioides para dolor crónico no oncológico produce efectos inmunosupresores como reducción de quimiotaxis neutrofílica y macrofágica, inhibición del sistema del complemento, y disminución de la actividad de células Natural Killer (NK) y capacidad fagocítica.

Uso de los Opioides en el mundo y en Colombia

Los patrones de uso de opioides se clasifican en tres categorías ampliamente reconocidas: uso médico (prescrito para analgesia o tratamiento de dependencia a opioides), uso no médico (consumo sin prescripción, aunque con posible indicación médica subyacente) e uso ilícito (empleo de sustancias opioides no farmacéuticas con fines no médicos) (3).

El Reporte Mundial de Drogas 2024 de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) estima un incremento aproximado del 20% en el consumo de sustancias psicoactivas, alcanzando un total de 292 millones de consumidores en 2022, con los opioides posicionados como el segundo grupo más consumido (60 millones de usuarios anuales) (5). Aunque los opioides son fundamentales en el manejo del dolor agudo, crónico y paliativo, actualmente representan un problema de salud pública debido al aumento del trastorno por consumo de opioides, considerado una epidemia.

Un estudio publicado en Oxford Academic demostró que los opioides con propiedades inmunosupresoras (p. ej., morfina, fentanilo y metadona) se asociaron con un mayor riesgo de infecciones (neumonía, bacteriemia, sepsis,

pielonefritis, meningitis, encefalitis, osteomielitis, artritis séptica, endocarditis e infecciones cutáneas) en comparación con pacientes tratados con opioides sin dichas propiedades (oxicodona, oximorfona, tramadol). Por su parte, el New England Journal of Medicine reportó un aumento en las muertes relacionadas con opioides debido a sobredosis, pasando de 41.364 casos en el año 2000 a 110.749 en 2018 en Estados Unidos (lo que representó el 40% de todas las muertes en ese país).

Estudios recientes de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2022) indicaron un aumento del 4% en muertes por opioides sintéticos, con un promedio de 224 muertes diarias por sobredosis. En Colombia, un estudio realizado en Pereira evidenció que el uso exclusivo de opioides débiles incrementa el riesgo de progresión hacia opioides potentes (HR: 4,46; IC 95%: 4,07 – 4,89), exacerbado por factores como edad avanzada, polifarmacia y uso concomitante de psicofármacos, lo que resalta la necesidad de enfoques individualizados.

En Colombia, los medicamentos para el manejo del dolor son vigilados por el Ministerio de Salud. Según el Estudio Nacional de Consumo (2013), el 1,07% de los encuestados reportó uso sin prescripción médica. Entre 2016 y 2019 se regis-

traron 1.452 casos de intoxicación, varios fatales. Además, entre 2013 y 2023 se documentaron 30 muertes por fentanilo, asociadas al uso concomitante de otras sustancias de control especial, situación que ha alertado a las agencias regulatorias del país. (5)

En los últimos 15 años, la prescripción de opioides ha aumentado junto con la morbilidad y mortalidad asociadas. En EE. UU., se estiman 130 muertes diarias por sobredosis. El perfil típico del consumidor corresponde a mujeres entre 25 y 54 años, con comorbilidades como depresión, dolor crónico no oncológico y antecedentes de abuso de sustancias, con o sin uso concomitante de benzodiacepinas, antidepresivos, antipsicóticos o gabapentinoides.

Estos datos refuerzan la importancia de evaluar los factores de riesgo al prescribir opioides, considerando la molécula utilizada, la dosis diaria, la duración del tratamiento y el uso concomitante de depresores del SNC. Entre los opioides potentes más prescritos destacan la oxicodona, hidrocodona e hidromorfona; entre los menos potentes, la codeína y el tramadol. Se recomienda restringir su uso como primera línea, reservándolos para casos específicos bajo un enfoque de minimización de riesgos. (6)

Generalidades de los opioides

Los opioides son sustancias endógenas sintetizadas principalmente en el sistema nervioso central (SNC) y en células inmunitarias, conformando el sistema opioide endógeno, esencial en la modulación del dolor, el estado emocional y la respuesta al estrés. Este sistema incluye péptidos como las β -endorfinas, metencefalinas, leu-enkefalinas y dinorfinas, que actúan como neurotransmisores y neuromoduladores al activar los receptores μ (mu), δ (delta) y κ (kappa) en el SNC y el sistema nervioso periférico (SNP). Su unión inhibe los canales de calcio y activa los de potasio, reduciendo la excitabilidad neuronal, lo que genera analgesia, modula emociones y regula la respuesta al estrés (7,8).

Receptores de los opioides y sus efectos fisiológicos

Los efectos de los opioides endógenos dependen del tipo de receptor activado en el SNC y el SNP. La activación de estos receptores genera respuestas específicas: los receptores μ inducen analgesia y euforia, mientras que los δ y κ modulan el ánimo y producen sedación, como se muestra en la Tabla 1.(8)

Los receptores opioides se clasifican en receptores clásicos que incluyen los subtipos μ (mu), δ

Tabla 1. Descripción de las funciones de los receptores opioides		
Receptor	Localización	Efecto
μ	Cerebro: (Tálamo, núcleo caudado, amígdala, núcleos del rafe, sustancia gris, hipocampo), Médula espinal: astas dorsales, terminales periféricas. Intestino delgado.	Analgesia espinal, supra espinal, sedación, inhibición de la respiración, disminución de la excreción de agua y electrolitos, regulación de la secreción de hormonas y neurotransmisores, disminución del tránsito gastrointestinal.
δ	Cerebro (corteza, amígdala, hipotálamo, mesencéfalo), médula espinal	Analgesia supra espinal y espinal, disminución de la excreción de agua y electrolitos, regulación de la secreción de hormonas y neurotransmisores.
κ	Cerebro (corteza, tálamo, hipotálamo, sustancia gris, sustancia negra, núcleo caudado y putamen)	Analgesia supra espinal y espinal, efectos psicomiméticos, disminución del tránsito gastrointestinal.
NOP	Cerebro (hipocampo, tálamo, hipotálamo, tronco encefálico y el sistema límbico), médula espinal, ganglios periféricos (ganglios de la raíz dorsal, ganglios simpáticos cervicales)	Analgesia espinal, dolor crónico, desarrollo de tolerancia a los opioides, regulan la liberación de glutamato y GABA.
μ : mu, δ : delta y κ : kappa, NOP: Receptor de péptidos opioides nociceptina/orfana FQ.		
Adaptado de Galligan JJ, Sternini C. Insights into the Role of Opioid Receptors in the GI Tract: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance. <i>Handb Exp Pharmacol</i> . 2017;239:363-378. Y Toll L, Bruchas MR, Calo' G, Cox BM, Zaveri NT. Nociceptin/orphanin FQ receptor structure, signaling, ligands, functions, and interactions with opioid systems. <i>Pharmacol Rev</i> [Internet]. 2016;68(2):419-57. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1124/pr.114.009209		

(delta) y κ (kappa) y receptores no clásicos. Los receptores clásicos muestran alta afinidad por los opioides endógenos y exógenos y pueden ser bloqueados por antagonistas opioides como la naloxona, mientras que los no clásicos no responden a estos antagonistas de forma típica y presentan funciones menos comprendidas (9).

Estos receptores desempeñan roles esenciales en la modulación del sistema nervioso central y periférico, principalmente en las vías de transmisión nociceptiva (analgesia), el sistema nervioso autónomo, la regulación de funciones inmunológicas y en la mediación de procesos inflamatorios. Se ha descrito la participación de los opioides en procesos de oncogénesis, donde pueden influir en la proliferación celular y la angiogénesis tumoral. La amplia distribución de estos receptores en tejidos y células no neuronales, como linfocitos y macrófagos, permite que los opioides regulen funciones inmunosupresoras. Los mecanismos de inmunosupresión están particularmente asociados con la activación de los receptores MOR y NOR, los cuales inducen cambios en la liberación de interleuquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, afectando así la respuesta inmune.

Sin embargo, la interacción de estos sistemas es compleja y multifactorial, influenciada por diversos factores contextuales y moleculares. (8)

Farmacología de los opioides

El término opiáceo se refiere a compuestos derivados del opio, mientras que el concepto de opioides engloba un grupo de medicamentos utilizados en el manejo del dolor. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha emanado directrices para el manejo escalonado del dolor, según este enfoque, los opioides tienen un rol predominante en el tratamiento del dolor moderado y severo (10).

Las directrices de la OMS y las guías del Formulario Nacional Británico (BNF) clasifican a los opioides en fuertes y débiles, según su potencia e interacción con receptores opioides. Los opioides fuertes incluyen fármacos como morfina y metadona, mientras que los opioides débiles comprenden fármacos como codeína y tramadol. Las características farmacológicas

Tabla 2. Clasificación de los principales opioides de interés clínico en función a su potencia en el manejo del dolor

Característica Farmacológica	Opioides Fuertes	Opioides Débiles
Fármaco	Morfina, metadona, petidina, meperidina, buprenorfina, hidromorfona, tapentadol, levorfanol, oxicodona, fentanilo, remifentanilo y sufentanilo	Codeína, tramadol, dextropropoxifeno, dihidrocodeína y meptazinol
Eficacia	Considerado como agonistas opioides puros	Menor eficacia como agonista parcial o agonista-antagonista
Predisposición a los síntomas de abstinencia a opioides	La interrupción de cualquier opioide después de un ciclo puede predisponer a los síntomas de abstinencia y requerir una reducción gradual de la dosis o una terapia con agonistas opioides.	
Predisposición a la dependencia/trastorno del uso de opioides	Todos los opioides inducen dependencia. La oxicodona, codeína, tramadol y la hidrocodona causan adicción en orden decreciente Opioides débiles están asociados con una mayor incidencia de dependencia y abuso de opioides fuertes	
Predisposición a muerte	Generalmente se considera como mayor	Percibida como menor, más sin embargo en 2020 en Inglaterra y Gales los opioides débiles causaron el 26% de todas las muertes relacionadas a opioides. Dihidrocodeína genera una mayor predisposición a generar envenenamiento de forma intencional

Adaptado de: Crush J, Levy N, Knaggs D, Lobo D. (2022). Misappropriation of the 1986 WHO analgesic ladder: the pitfalls of labelling opioids as weak or strong. ELSEVIER. British Journal of Anaesthesia, 129 (2): 137e142 (2022) DOI: 10.1016/j.bja.2022.03.004

de estos grupos y agentes se detallan en la Tabla 2 (11).

En el ámbito clínico, los opioides se emplean principalmente para el manejo del dolor agudo (postoperatorio o secundario a trauma) y del dolor crónico (especialmente en pacientes oncológicos o con dolor neuropático). Otras indicaciones médicas incluyen el tratamiento de la tos (codeína) y la diarrea (loperamida, un opioide que no atraviesa la barrera hematoencefálica). A pesar de su eficacia analgésica, estos fármacos presentan efectos adversos significativos, siendo particularmente relevante su efecto inmunosupresor. Este fenómeno incrementa el riesgo de infecciones, lo cual adquiere especial importancia en pacientes oncológicos y poblaciones pediátricas, donde el sistema inmunológico puede estar comprometido tanto por la patología de base como por los tratamientos agresivos empleados (12,13).

Los opioides se asocian con diversos efectos adversos de consideración clínica. Entre los más graves se destaca la depresión respiratoria, que puede llegar a ser fatal. El estreñimiento constituye un efecto adverso frecuente que a menudo requiere tratamiento preventivo. Otros efectos incluyen náuseas, vómitos, sedación y disfunción sexual, manifestándose esta última como disminución de la libido o disfunción eréctil. (12,14)

A nivel cardiovascular, la intoxicación por opioides produce efectos adversos significativos como bradiarritmias, consecuencia de la activación de receptores μ , que se evidencia en el electrocardiograma, y regurgitación tricúspidea que puede provocar dificultad respiratoria. La intoxicación aguda también se asocia con elevación marcada de enzimas cardíacas, particularmente la CK-MB (15).

El potencial inmunosupresor de los opioides, aunque variable en su impacto clínico, sugiere que los pacientes en tratamiento prolongado podrían presentar mayor riesgo de infecciones debido a alteraciones en la respuesta inmune. Esta consideración resulta particularmente crítica en pacientes oncológicos y pediátricos, donde el sistema inmunológico puede estar comprometido tanto por la enfermedad como por las terapias empleadas. (16)

El uso prolongado de opioides conlleva un riesgo considerable de desarrollar farmacodependencia y tolerancia. La activación crónica de receptores μ induce cambios neuroadaptativos que generan la necesidad de incrementar progresivamente las dosis para mantener el efecto analgésico, pudiendo desembocar en adicción. La dependencia física y el síndrome de abstinencia constituyen complicaciones frecuentes en tratamientos prolongados, lo que subraya la importancia de un

manejo clínico riguroso con monitorización constante (12,14).

Mecanismo de acción inmunosupresora de los opioides

La capacidad inmunosupresora de los opioides ha sido ampliamente caracterizada tanto en estudios in vivo como in vitro. Se han identificado dos mecanismos fundamentales: uno que implica la acción directa sobre receptores opioides expresados en células del sistema inmunitario, y otro que involucra vías indirectas mediadas por la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la modulación del sistema nervioso simpático. (17–19)

Esta combinación de efectos, tanto directos sobre los receptores en células inmunes como indirectos a través de sistemas neuroendocrinos, contribuye a una respuesta inmune deficiente ante desafíos infecciosos (20).

Mecanismos directos

La acción directa de los opioides implica su interacción con receptores μ (MOR), predominantemente expresados en diversas células inmunitarias como linfocitos T, macrófagos y células NK. Esta activación inhibe funciones inmunológicas clave, incluyendo la proliferación linfocitaria, la secreción de interleuquinas proinflamatorias y la citotoxicidad mediada por células NK. A nivel molecular, el uso prolongado de opioides inhibe la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR, fundamental para el crecimiento y proliferación celular. (17) (18)

En la inmunidad innata, “los opioides interfieren con la función de los macrófagos reduciendo su capacidad fagocítica, de opsonización y eliminación de patógenos. La morfina disminuye específicamente la producción de superóxido en macrófagos, comprometiendo su capacidad bactericida. Además, alteran la migración neutrofílica hacia los focos inflamatorios, y su uso crónico reduce la efectividad de estas células en la respuesta a infecciones bacterianas. (17)

Los neutrófilos, que secretan péptidos opioides endógenos, participan en la inhibición de la transmisión nociceptiva a través de receptores neuromoduladores en neuronas sensoriales periféricas. La expresión de receptores opioides en neutrófilos permite que la morfina atenúe su migración hacia sitios inflamatorios e inhiba su acción bactericida. Los mastocitos, que también expresan receptores opioides, son activados diferencialmente por estos compuestos: mientras

la morfina (con menor afinidad por MOR) induce su activación, agonistas potentes como la naloxona no ejercen este efecto. (17)

Estudios recientes han explorado estrategias terapéuticas para contrarrestar la inmunosupresión opioide-inducida. En modelos murinos de inmunodepresión por morfina, el compuesto 511 (una formulación herbolaria) ha demostrado mejorar la función inmune al restaurar el equilibrio entre poblaciones Th1/Th2 y Th17/Treg mediante regulación de la vía PI3K/AKT/mTOR. Esta intervención ha mostrado reducir la susceptibilidad a infecciones graves como neumonía por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (MRSA), sugiriendo posibles abordajes terapéuticos. (17)

En la inmunidad adaptativa, opioides como la morfina alteran la diferenciación de linfocitos Th, afectando particularmente los subtipos Th1, Th2, Th17 y células T reguladoras (Treg). Esta alteración compromete la respuesta adaptativa ante infecciones, aumentando la susceptibilidad a patógenos oportunistas en pacientes inmunocomprometidos. Estas modificaciones se asocian con disminución en la producción de interleuquinas, factor de necrosis tumoral (TNF), interferón gamma (IFN- γ) y otras citocinas proinflamatorias. Paralelamente, se observan alteraciones en la actividad de linfocitos B, con reducción en la producción de anticuerpos y factores de proliferación, afectando la eficiencia de la respuesta humoral (9,22).

Los linfocitos T expresan tres tipos de receptores opioides (μ , δ y κ) en su superficie. La administración aguda de morfina induce la expresión de citocinas como IL-2 e IL-6, aumentando simultáneamente la expresión de ARNm del receptor μ -opioide (MOR) en estas células, sugiriendo que los opioides ejercen sus efectos a través de múltiples subtipos de receptores. Sin embargo, el tratamiento crónico con opioides inhibe la función de células Th17, lo que podría explicar parte de su supresión inmunológica. Además, el uso prolongado altera el sistema inmune, afectando células NK y la producción de IL-1 mediante estimulación de receptores tipo Toll (TLR)(17)

Los efectos inmunológicos varían según el receptor opioide involucrado. En linfocitos B (que expresan MOR, DOR y KOR), los agonistas de MOR aumentan la producción de IgM e IgG, mientras que los agonistas de DOR ejercen el efecto contrario. Los macrófagos, que también expresan receptores opioides, ven regulada su función (incluyendo producción de óxido nítrico y fagocitosis) tras la activación de MOR por morfina, efectos modulados por citocinas como IL-1, IL-4, IL-6, TNF e IFN- γ (22,23).

Otros efectos inmunosupresores directos se manifiestan a nivel molecular mediante la inhibición de la función fagocítica a través de los macrófagos. La morfina, a concentraciones nanomolares, reduce la expresión de CD11b (proteína crucial en la fagocitosis de células tumorales y patógenos), efecto mediado por MOR. Esta disminución en CD11b y la consecuente reducción en capacidad fagocítica podrían favorecer la progresión tumoral y aumentar la susceptibilidad a infecciones. Sin embargo, este efecto puede atenuarse mediante adyuvantes inmunoestimulantes como el timopentín (TP5), que restaura la función de CD11b y potencia la respuesta inmune macrofágica. (13)

Mecanismos indirectos

A nivel indirecto, los opioides activan el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y el sistema nervioso simpático, incrementando la liberación de corticosteroides (glucocorticoides) y catecolaminas. Estos mediadores hormonales suprimen la producción de interleuquinas proinflamatorias mientras favorecen la secreción de interleuquinas antiinflamatorias como TGF- β e IL-10 (25), contribuyendo al estado inmunosupresor. “Adicionalmente, la estimulación adrenal y el aumento del estrés oxidativo inducido por opioides son factores relevantes para mutagénesis maligna y daño al ADN, incrementando la vulnerabilidad para infecciones y progresión tumoral. La combinación de efectos directos sobre receptores en células inmunitarias y efectos indirectos mediados por sistemas neuroendocrinos deteriora significativamente la respuesta inmune ante desafíos infecciosos (20,24).

Efectos de los opioides en el tracto gastrointestinal

El tracto gastrointestinal está expuesto continuamente a antígenos y microorganismos alimentarios, requiriendo una comunicación constante entre enterocitos y células inmunitarias para mantener el equilibrio entre tolerancia a bacterias comensales y capacidad de respuesta inflamatoria ante patógenos. Las vesículas extracelulares han demostrado mediar interacciones entre células epiteliales intestinales y el sistema inmunológico, donde microARNs (como LET-7) juegan un papel crucial en la regulación de la respuesta inmune (18).

Los opioides interfieren con este entorno inmunológico intestinal, alterando la homeostasis mediada por vesículas extracelulares. Estudios en modelos murinos y células humanas han de-

mostrado que la morfina disminuye significativamente la respuesta inmune, evidenciándose una reducción drástica en los niveles de ARNm de interleuquinas proinflamatorias. Análisis posteriores de proteínas como IL-6 y TNF- α confirmaron niveles disminuidos de estas citocinas (18).

Opioides y modulación de células inmunitarias

Los opioides (endógenos y exógenos) actúan sobre el sistema inmunológico a través de múl-

tiples receptores, incluyendo μ (MOR), κ (KOR), δ (DOR) y el receptor de nociceptina (NOP), así como receptores Toll-like (TLR) y NMDA. MOR se expresa en macrófagos, células mononucleares periféricas, linfocitos T y B, y células NK. DOR está presente en esplenocitos, linfocitos T y B, polimorfonucleares (PMN) y células NK. KOR se localiza en células tímicas, macrófagos, esplenocitos, PMN, linfocitos T y B, y células NK. La interacción con estos receptores regula y suprime respuestas inmunológicas, modulando la función de diversas poblaciones celulares inmunitarias (23,25,26) (Tablas 3 y 4).

Tabla 3. Efectos de los opioides comunes en la respuesta inmune

Fármaco	MOR	DOR	KOR	NK	Respuesta mitógeno	Producción de Ab	Apoptosis	Fagocitosis	Producción de interleuquinas	Ligandos de quimioquinas	Receptores de quimioquinas
Buprenorfina	↑		↓	←							
				→							
Codeína	↑	↑			←						
					→						
Fentanilo	↑			↓	↓				↓		
Hidrocodona	↑			←					←		
				→					→		
Hidromorfona	↑	↑			←						
					→						
Metadona	↑							↓			
Meperidina	↑	↑									
Morfina	↑			↓	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↑
Naloxona	↓	↓	↓								
Naltrexona	↓	↓	↓	←		←		←			
				→		→		→			
Oxicodona	↑			←	←				←		
				→	→				→		
Oximorfona	↑	↑	↑								
Tramadol	↑			↑							

Sistema inmunitario innato

Los opioides, particularmente la morfina, ejercen efectos supresores significativos sobre componentes esenciales del sistema inmunitario innato. Estos efectos incluyen: reducción en la producción de macrófagos, disminución en la síntesis de interleuquinas proinflamatorias y miRNAs inflamatorias, e inhibición de la quimiotaxis celular, lo que en conjunto promueve un estado de inmunosupresión. (27)

A nivel molecular, se ha demostrado que la morfina reduce la expresión de CD11b en macrófagos a concentraciones nanomolares mediante la activación específica del receptor μ -opioide (MOR). Esta disminución en CD11b compromete significativamente la capacidad fagocítica de los macrófagos frente a patógenos y células tumorales. Es importante destacar que este efecto puede ser contrarrestado mediante el uso de agentes inmunoestimulantes como el timopentín (TP5), el cual restaura los niveles de CD11b y, consecuentemente, la función fagocítica. (16)

Los estudios han revelado que la morfina afecta diversos aspectos de la respuesta inmune innata: compromete la fagocitosis alveolar de *Streptococcus pneumoniae*, reduce la actividad antifúngica de los macrófagos, inhibe la producción de citocinas clave, altera la migración celular, y

disminuye la expresión de miRNAs inflamatorios". El uso crónico de morfina, especialmente por vía intravenosa, se asocia con un incremento notable en el riesgo de desarrollar infecciones cutáneas, respiratorias, endovasculares y musculoesqueléticas. Particularmente, los usuarios de drogas inyectables presentan mayor susceptibilidad a endocarditis causadas por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas spp.* (28)

Sistema inmunitario adaptativo

“Los opioides ejercen efectos inhibitorios sobre múltiples componentes del sistema inmunitario adaptativo: suprimen la proliferación de linfocitos, disminuyen la secreción de interleuquinas, y reducen la citotoxicidad de las células NK. En los linfocitos T, especialmente en las subpoblaciones Th, interfieren con los procesos de regulación de los subtipos inmunorreactivos (Th1, Th2, Th17). Estos efectos están mediados principalmente por la modulación de la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR, fundamental para la proliferación y el ciclo celular. (17,21)

La morfina altera significativamente la función de los linfocitos T a través de su acción sobre los receptores opioides presentes en estas células, tanto en modelos in vitro como in vivo. “Además: reduce la secreción de anticuerpos por parte de las células B, disminuye los niveles de IgA específica contra la

Tabla 4. Efectos de los distintos opioides en las células inmunológicas

Población de células inmunitarias	Morfina	Oxicodona	Fentanilo	Tramadol	Buprenorfina
Sistema Inmunitario Innato					
Células NK	↑↓ Actividad (Dosis dependiente)	NA	↓ Actividad	↑ Actividad	NA
Macrófagos	↑ Apoptosis ↓ TNF α ↓↑ NF- κ B (Dosis dependiente)	NR	NA	NA	NA
Células dendríticas	↓ IL-23	NR	NR	NR	NR
Sistema Inmunitario Adaptativo					
Linfocitos T	↓ Proliferación ↓ IFN- γ ↓ IL-2	NR	↓ Proliferación	NA	NA
Linfocitos B	↓ Proliferación ↓ Presentación de antígenos	NR	↓ Proliferación	NR	NR

Nk: Natural Killer, NA: Ninguna Alteración NR: No reportado, TNF: factor de necrosis tumoral, IFN: interferón, NF: factor nuclear, IL: interleuquina.

Adaptado de Khosrow-Khavar F et al Opioids and the Risk of Infection: A Critical Appraisal of the Pharmacologic and Clinical Evidence. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019 Jul;15(7):565-575.

toxina colérica y el toxoide tetánico, y induce apoptosis en monocitos a través de mecanismos dependientes del óxido nítrico. (27)

Estudios adicionales han documentado otros efectos relevantes: destrucción esplénica, disminución en la población de macrófagos en médula ósea, y reducción significativa en las poblaciones de células CD4+/CD8+ en el timo, junto con disminución en los linfocitos B (24). Estos hallazgos subrayan el profundo impacto de los opioides sobre la inmunidad adaptativa y la importancia de considerar estos efectos en el manejo clínico de pacientes que requieren terapia prolongada con estos fármacos.

Los opioides facilitan la invasión bacteriana

La activación prolongada de los receptores opioides μ (MOR), κ (KOR) y δ (DOR) en células inmunitarias induce un estado de inmunosupresión que compromete significativamente la respuesta contra patógenos bacterianos. Este fenómeno se manifiesta a través de múltiples mecanismos: reducción de la capacidad fagocítica de macrófagos, disminución de la actividad citotóxica de células NK y alteración en la producción de mediadores inflamatorios esenciales. Como consecuencia, se crea un ambiente favorable para la proliferación y diseminación de bacterias como *Streptococcus pneumoniae*. (4)

A nivel de inmunidad innata, los opioides reducen la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6 en macrófagos, limitando así la señalización inflamatoria necesaria para la contención inicial de la infección. En el sistema inmunitario adaptativo, inhiben la proliferación de linfocitos T y la secreción de interleuquinas clave, afectando tanto la respuesta celular como humoral. Adicionalmente, los opioides pueden alterar la integridad de las barreras epiteliales, facilitando la diseminación bacteriana hacia el torrente sanguíneo y aumentando el riesgo de complicaciones graves como sepsis o meningitis. (4)

Este efecto inmunosupresor no se limita a *Streptococcus pneumoniae*, sino que también incrementa la susceptibilidad a otros patógenos oportunistas como *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, particularmente en pacientes con uso crónico de altas dosis de opioides o tratamientos prolongados. (4)

Relación entre la frecuencia de uso y la inmunosupresión

El uso crónico de opioides, especialmente por vía intravenosa, se asocia con un incremento

significativo en el riesgo de infecciones. Los datos epidemiológicos muestran un OR de 1,95 (IC 1,57 - 2,31) para desenlaces clínicos graves y una tasa de incidencia de infecciones de 1,39 (IC 1,19 - 1,62) durante el uso de estos fármacos. Las infecciones más frecuentes afectan piel, tejidos blandos, vías respiratorias, sistema endovascular y estructuras musculoesqueléticas. (27,30)

Los usuarios de drogas inyectables presentan mayor incidencia de endocarditis por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas spp*, así como mayor susceptibilidad a patógenos respiratorios como *Klebsiella pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Estos efectos se explican por la acción de los opioides sobre diversos componentes del sistema inmunológico: alteración de la función de linfocitos T, B y NK, cambios en la regulación de subtipos linfocitarios (Th1, Th2, Th17) y activación de señales neuroinflamatorias a través de receptores TLR, particularmente TLR4. (31)

Wiese et al. documentaron que pacientes con artritis reumatoide bajo tratamiento con opioides presentaban mayor riesgo de infecciones graves, particularmente por *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Los opioides de acción prolongada presentaron mayor riesgo (RR 2.81; IC 95%: 2.14-3.69) que los de acción corta (RR 1.66; IC 95%: 1.43-1.94), con un gradiente claro según la dosis diaria equivalente de morfina.

La inmunosupresión se hace más evidente después de los 6 meses de uso continuo, observándose cambios paradójicos en los niveles de citocinas: disminución de IL-6 pero aumento de IL-1 β e IL-2 a través de la activación de TLR2, TLR4 y TLR7. Estos hallazgos sustentan la recomendación de considerar alternativas analgésicas en pacientes críticos o con alto riesgo de infección, como acetaminofén, ketamina o fármacos neuropáticos. (27,32,33)

Relación en la dosis y la inmunosupresión

Los efectos inmunomoduladores de los opioides presentan una clara relación dosis-dependiente y varían según el tipo de fármaco. El fentanilo muestra un patrón característico: a dosis bajas (1-5 $\mu\text{g/kg}$) produce una reducción transitoria en la citotoxicidad de células NK con posterior recuperación, mientras que a dosis altas (75-100 $\mu\text{g/kg}$) induce una supresión más prolongada y significativa. (32)

La oxycodona presenta un perfil más favorable, sin afectar significativamente la fagocitosis ni la actividad de células NK, aunque reduce moderadamente los niveles de IL-6. Este comportamiento podría explicar su menor asociación con

infecciones en pacientes oncológicos en comparación con la morfina. La metadona, por su parte, no afecta la capacidad fagocítica y ha demostrado capacidad para restaurar el equilibrio Th1/Th2 en consumidores de heroína. (32)

La buprenorfina muestra un impacto inmunológico limitado, aunque reduce la quimiotaxis de monocitos CD14+CD16+, efecto que podría ser beneficioso en la prevención de neuroinflamación en pacientes con VIH/SIDA. El remifentanilo presenta un claro gradiente dosis-respuesta: no altera la citotoxicidad NK a bajas dosis (0,02 - 0,04 $\mu\text{g/kg/min}$), pero suprime IL-6 y TNF- α sin afectar IL-10 a dosis más elevadas (0,3 - 0,6 $\mu\text{g/kg/min}$). (32)

Entre los opioides estudiados, el tramadol destaca por su perfil más favorable, sin efectos negativos significativos sobre la función de neutrófilos y con mejor recuperación inmunológica postquirúrgica en comparación con la morfina. Estas diferencias farmacológicas sustentan la importancia de seleccionar cuidadosamente el opioide y la dosis según el perfil inmunológico del paciente. (32)

Evidencia experimental en inmunosupresión inducida por opioides

Los modelos animales han proporcionado evidencia consistente sobre los mecanismos de inmunosupresión inducida por opioides. La administración crónica de morfina compromete significativamente la función de linfocitos B, reduciendo su capacidad de presentación antigénica y afectando la activación de células T, lo que deteriora la respuesta inmune adaptativa. Estos efectos son particularmente evidentes en la disminución de la actividad de células Th17, asociada con mayor susceptibilidad a infecciones como neumonía bacteriana. (17)

Los estudios in vitro e in vivo con morfina y fentanilo demuestran una supresión multifacética de la respuesta inmune: inhibición de la proliferación linfocitaria frente a mitógenos, reducción en la producción de anticuerpos, disminución de la actividad fagocítica y microbicida de neutrófilos y macrófagos, así como menor producción de citocinas por parte de macrófagos, microglía y astrocitos. El receptor μ -opioide (MOR) emerge como el principal mediador de estos efectos inmunosupresores (32,34).

Tabla 5. Efectos de los opioides en las funciones inmunes in vitro.

Función	Especie
Supresión de la actividad de los NK	Ratón in vivo Rata in vivo Humano in vivo
Supresión de células responsables de mitógenos	Ratón Rata Humano
Depresión de producción de anticuerpos	Ratón in vivo
Depresión de la actividad adaptativa por linfocitos T	Ratón in vivo Ratón in vitro
Depresión de celularidad	Ratón in vivo
Inducción de apoptosis	Ratón in vivo Ratón in vitro Humano in vitro
Inhibición de crecimiento celular	Ratón in vivo Ratón in vitro humano in vitro Mono in vivo
Supresión de fagocitosis	Ratón in vivo Ratón in vitro.
Regulación a la baja de citocinas y otros factores proinflamatorios	Ratón in vivo Ratón in vitro Rata in no in vivo
Adaptado de Eisenstein TK. The Role of Opioid Receptors in Immune System Function. Front Immunol. 2019 Dec 20;10.	

Estos hallazgos experimentales se resumen en la Tabla 5, que presenta de manera comparativa los efectos inmunomoduladores de los diferentes opioides y sus mecanismos moleculares subyacentes. La evidencia acumulada resalta la importancia de considerar el balance riesgo-beneficio al prescribir opioides, especialmente en pacientes inmunocomprometidos o con riesgo elevado de infecciones (19,27,31,32).

Qi Chen et al. (2022) realizaron un estudio *in vitro* mediante PCR en monocitos de pacientes con consumo crónico de morfina, observando una disminución significativa de miRNA-582-5p ($p = 0,0119$) y miR-590-5p ($p < 0,0001$). Estos cambios se asociaron con inmunosupresión, evidenciada por una reducción en la producción de TNF- α y fosfo-NF- κ B p65, junto con un aumento en IL-10, indicando una respuesta antiinflamatoria ante exposición prolongada a opioides (35).

Estudios preclínicos muestran efectos inmunomoduladores variables según el opioide. La morfina y el fentanilo inhiben la citotoxicidad de células NK y la producción de TNF de manera dosis-dependiente. Sin embargo, el fentanilo mantiene su eficacia analgésica en estados de tolerancia inmunológica, lo que lo hace clínicamente ventajoso. La oxicodona, por su estructura química, evita efectos inmunosupresores significativos, mientras que la buprenorfina no altera la función de células NK, T ni macrófagos, y puede proteger frente a la inmunosupresión tumoral (32).

El remifentanilo reduce notablemente la actividad NK y la proliferación linfocitaria, posicionándose como uno de los opioides más inmunosupresores. En contraste, el tramadol, gracias a su actividad serotoninérgica, preserva la función inmune tras cirugía. La metadona, con acción sobre MOR y NMDA, no incrementa la susceptibilidad a infecciones bacterianas y modula favorablemente citoquinas proinflamatorias (32).

Asimismo, los opioides alteran la homeostasis inmune al modificar la barrera intestinal. En ratones tratados con morfina se detectaron bacterias comensales en órganos sistémicos y aumento de permeabilidad intestinal, efecto mediado por TLR4. La eliminación genética de TLR4 evitó estos efectos (33). Modelos animales deficientes en MOR mostraron resistencia a infecciones letales por *Salmonella spp.*, confirmando que la inmunosupresión inducida por morfina es mediada principalmente por este receptor (34).

Otros mecanismos por los cuales el uso de opioides puede generar infección

Infecciones respiratorias secundarias a opioides por broncoaspiración

Se evaluaron a pacientes con sobredosis de opioides y diagnóstico de neumonía por aspiración confirmado dentro de las primeras 48 horas tras el evento. Las variables analizadas incluyeron el estado de conciencia al ingreso, la adecuación de los regímenes antibióticos administrados (particularmente en relación con la selección y dosificación del tratamiento), y el desenlace clínico. Los opioides más frecuentemente involucrados fueron metadona (60,4%) y opio (17%). Entre los tratamientos antimicrobianos utilizados, los regímenes “ceftriaxona + clindamicina” (54,7%) y “meropenem + vancomicina” (9,5%) fueron los más comunes. En cuanto a los resultados, el 67,9% de los pacientes fueron dados de alta en condiciones estables, mientras que se reportó una mortalidad del 3,8%. El estudio reveló deficiencias en la selección de los regímenes antimicrobianos, sugiriendo la necesidad de estrategias dirigidas a optimizar los patrones de prescripción de antibióticos en esta población específica (9).

Infecciones del tracto urinario secundarias a opioides por incontinencia urinaria

La micción es un proceso complejo que involucra una precisa coordinación entre la señalización aferente y eferente entre la vejiga y la uretra. Varios fármacos pueden alterar este mecanismo, contribuyendo a la incontinencia urinaria o a la retención urinaria. “Este último fenómeno puede ser mediado por diversos mecanismos, incluyendo la estimulación de receptores adrenérgicos alfa-1, provocando la contracción del esfínter uretral interno y alterando el flujo urinario, favoreciendo la retención urinaria y aumentando el riesgo de infecciones del tracto urinario (36).

En el caso específico de los opioides, la retención urinaria se produce principalmente debido al bloqueo de los receptores μ -opioides (μ) presentes en la vejiga. Este bloqueo interfiere con el reflejo miccional, disminuyendo la percepción de plenitud vesical y de la sobre distensión normal de la vejiga. A su vez, los opioides pueden inducir un aumento del tono del esfínter vesical, mediado por una estimulación simpática excesiva. Este fenómeno restringe la salida de orina y favorece la retención urinaria. La acumulación de orina residual facilita la colonización bacteriana de la vejiga, al reducir la eficacia del chorro de orina en la eliminación de bacterias, lo que incrementa el riesgo de infecciones del tracto

urinario. Además, la alteración del tono vesical y la disfunción de la micción contribuyen al desarrollo de complicaciones urinarias, destacándose entre ellas la retención urinaria crónica y las infecciones recurrentes del tracto urinario (36).

Endocarditis asociada a inmunosupresión por opioides

El uso de opioides inyectables está asociado con inmunosupresión y un aumento en el riesgo de endocarditis infecciosa, particularmente en las válvulas del corazón derecho, como la tricúspide. A nivel molecular, la inmunosupresión inducida por opioides afecta la función de células inmunes innatas, como los neutrófilos y macrófagos, reduciendo su capacidad para eliminar microorganismos.

La endocarditis infecciosa, predominante en usuarios de opioides inyectados, se desarrolla por la introducción de *Staphylococcus aureus* directamente al torrente sanguíneo, lo que resulta en bacteriemia. Este microorganismo tiene una alta afinidad por adherirse al endotelio valvular alterado. El daño al endotelio valvular es promovido por las sustancias contaminantes inyectadas y por los efectos vasoconstrictores locales de los opioides, que generan estrés hemodinámico y lesiones microendoteliales. A nivel molecular, las endotoxinas bacterianas interactúan con receptores tipo Toll (TLR), especialmente TLR2, presentes en las células endoteliales. Esta interacción activa cascadas intracelulares que inducen la expresión de moléculas de adhesión, como la selectina E, facilitando la adherencia de *Staphylococcus aureus*. La translocación bacteriana ocurre mediante la unión de adhesinas bacterianas específicas, como la proteína A y los factores de adhesión a fibrinógeno, que interaccionan con componentes de la matriz extracelular y promueven la formación de vegetaciones valvulares (37).

En el contexto de la válvula tricúspide, el flujo sanguíneo de baja presión y las características anatómicas del corazón derecho favorecen la colonización bacteriana y el desarrollo de vegetaciones. Estos procesos son exacerbados por la inmunosupresión sistémica, que limita la capacidad del huésped para controlar la infección. (37)

Consumo de opioides y consecuencias clínicas por inmunosupresión

El estudio de Alrawashdeh M. et al. revisó la epidemiología, los resultados y las tendencias de la sepsis asociada a hospitalizaciones relaciona-

das con el uso de opioides, utilizando datos de hospitales representativos en Estados Unidos. Se analizó una cohorte retrospectiva que incluyó a pacientes adultos ingresados entre enero de 2009 y septiembre de 2015 en 373 hospitales académicos y comunitarios. De los 6.715.286 pacientes hospitalizados, el 5,6% presentó sepsis y el 1,9% hospitalizaciones relacionadas con opioides. Del total, el 0,1% de los pacientes presentó tanto sepsis como hospitalización relacionada con opioides. Los pacientes en esta última categoría presentaron tasas más altas de infecciones pulmonares (54,2% vs 47,8%), de piel y tejidos blandos (13,5% vs 10,1%), infecciones óseas y articulares (4% vs 2,8%) y endocarditis (4,7% vs 0,8%), en comparación con aquellos sin hospitalización relacionada con opioides. Se observó menor incidencia de infecciones genitourinarias (23,5% vs 32,4%) e intraabdominales (9,5% vs 14%). Los pacientes con sepsis relacionada con opioides tuvieron mayor ingreso en UCI (64% vs 51,7%) y mayor duración de la estancia hospitalaria (13,4 vs 11,9 días). Además, presentaron una mayor tasa de mortalidad por sepsis (OR ajustado 0,73, IC 95%: 0,60-0,79. P valor = 0,01). El consumo de opioides fue un factor clave en el aumento de hospitalizaciones por sepsis y muertes asociadas entre los pacientes más jóvenes (38).

El uso crónico de opioides, especialmente los intravenosos, incrementa el riesgo de infecciones en piel, tejidos blandos, respiratorias, endovasculares y musculoesqueléticas. Además, estos pacientes tienen mayor susceptibilidad a patógenos respiratorios como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium spp.*, y *Haemophilus spp.* Los usuarios de drogas intravenosas presentan mayor riesgo de endocarditis, frecuentemente causada por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas spp.* (27)

Opioides y asociación con sepsis

La sepsis es otra complicación relacionada con el uso de opioides, como se discute en el estudio de Abu Y et al. Los opioides inducen disbiosis y aumento de la permeabilidad intestinal, facilitando la translocación bacteriana y generando una respuesta inmunitaria desregulada. Se ha identificado que la morfina atenúa la expresión de miR-146a, un regulador clave de la respuesta inflamatoria, lo que contribuye a la progresión de la sepsis y predispone a infecciones oportunistas. Estudios en modelos murinos han mostrado que el uso de opioides promueve una mayor progresión de la sepsis y aumenta la mortalidad (39).

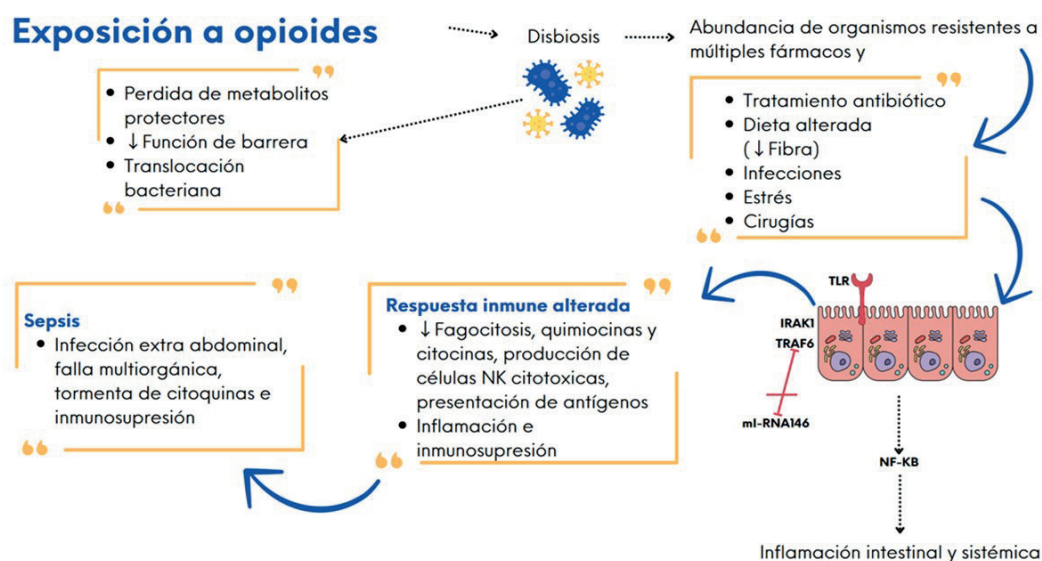


Figura 1. Mecanismo de inmunosupresión por opioides en sepsis

Adaptada de: Abu, Y., Vitari, N., Yan, Y., & Roy, S. (2022). Opioids and sepsis: Elucidating the role of the microbiome and microRNA-146. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1097. <https://doi.org/10.3390/ijms23031097>.

Neumonía asociada al uso de Opioides

Los estudios epidemiológicos han demostrado consistentemente una asociación entre el uso de opioides y un mayor riesgo de neumonía. El análisis de datos poblacionales revela que el uso reciente de opioides se asocia con un odds ratio de 3.24 para el desarrollo de neumonía, mientras que el uso crónico muestra un odds ratio de 1.27. Un estudio retrospectivo anidado de casos y controles encontró que el uso actual de opioides se asoció con un 62% más de riesgo de enfermedad neumocócica invasiva, con variaciones significativas según las características del opioide utilizado. Los mayores riesgos se observaron con opioides de acción prolongada en comparación con los de acción corta, con opioides clasificados como inmunosupresores versus no inmunosupresores, y a dosis más altas (7).

Neumonía adquirida en la comunidad

El estudio de Catherin S. et al. (2020) realizó una revisión sistemática que incluyó 8 estudios con un total de 567.472 pacientes, encontrando un OR combinado de 1,57 (IC 95%: 0,70 - 1,84) para neumonía adquirida en la comunidad en usuarios de opioides. Los análisis por subgrupos revelaron diferencias importantes: los pacientes que recibieron opioides con propiedades inmunosupresoras (codeína, morfina, metadona

y fentanilo) mostraron un OR de 1,80 (IC 95%: 1,42 - 2,05), mientras que aquellos que usaron opioides no inmunosupresores (principalmente buprenorfina) presentaron un OR de 1,45 (IC 95%: 1,79). Los estudios individuales incluidos en este metaanálisis identificaron patrones consistentes: Wiese et al. reportaron mayor riesgo con dosis altas y opioides de larga acción; Dublin et al. encontraron mayor riesgo en los primeros 14 días de tratamiento con dosis medias; Edelman et al. destacaron el riesgo aumentado con opioides inmunosupresores; y Hamina demostró mayor riesgo en los primeros 2 meses de tratamiento con dosis altas (40).

Enfermedades neumocócicas invasivas (ENI)

La investigación de Wiese AD, Griffin MR, Schaffner W et al. proporcionó evidencia sólida sobre la asociación entre el uso de opioides y la enfermedad neumocócica invasiva. En su estudio de casos y controles, el 25.2% de los casos eran usuarios actuales de opioides, comparado con solo 14.4% en el grupo control. El análisis ajustado mostró una razón de probabilidades de 1.62 (IC 95%: 1.36-1.92), confirmando la asociación independiente. Los análisis estratificados revelaron patrones importantes: los opioides de acción prolongada mostraron un OR de 1.87 (IC 95%: 1.24-2.82), los de alta potencia un OR de 1.72 (IC 95%: 1.32-2.25), y las dosis altas (50-

90 mg/día y ≥ 90 mg/día) mostraron ORs de 1.71 y 1.75 respectivamente. Específicamente para neumonía neumocócica, el OR fue de 1.54 (IC 95%: 1.26-1.88), destacando el impacto particular en las infecciones respiratorias (4).

Situaciones especiales relacionadas con inmunosupresión asociada al uso de opioides

En este apartado se abordarán diversas patologías en las que la literatura ha identificado una posible asociación con el uso de opioides, debido a sus efectos sobre sistemas fisiológicos clave. Entre estas se encuentra el COVID-19(41,42), patología cuyo pronóstico puede empeorar si el paciente ha sido tratado con opioides. Las infecciones del tracto urinario donde los opioides pueden aumentar la susceptibilidad a infecciones (25,37). Asimismo, en infecciones gastrointestinales, los opioides alteran la microbiota, favoreciendo la proliferación bacteriana (10,11,45) (2, 10, 11), generando adicionalmente impacto en la motilidad intestinal que predispone a los pacientes a infecciones (46,47).

COVID-19

La pandemia de COVID-19 ha revelado interacciones importantes entre el uso de opioides y los resultados de la infección por SARS-CoV-2. Una revisión sistemática y metaanálisis encontró que los usuarios de opioides tuvieron un riesgo significativamente mayor de ingreso a UCI (OR = 5,41; IC 95%: 1,85 - 15,79; P = 0,002) y de mortalidad (OR = 2,74; IC 95%: 1,34 - 5,62; P = 0,034) en comparación con no usuarios. Estos hallazgos sugieren que los efectos combinados de la depresión respiratoria inducida por opioides, la inmunosupresión y las comorbilidades asociadas contribuyen a peores resultados en esta población (41,42).

Infección Urinaria

Los estudios epidemiológicos han documentado consistentemente una asociación entre el uso de opioides y el riesgo de infecciones urinarias. Un estudio de cohorte encontró que los pacientes expuestos a opioides tenían un HR de 1.62 (IC 95%: 1.10-2.32, P = 0.01) para desarrollar infección urinaria, en comparación con aquellos que no recibieron estos fármacos. Este riesgo es atribuible principalmente a dos mecanismos fisiopatológicos: el bloqueo de los receptores μ -opioides en la vejiga, que disminuye la percepción de plenitud vesical, y el aumento del tono del esfínter uretral mediado por estimulación simpática excesiva. Estos cambios funcionales promueven la retención urinaria y la colonización bacteriana (43,44).

Infecciones gastrointestinales

El uso crónico de opioides se ha asociado con un perfil de riesgo particular para infecciones gastrointestinales, especialmente colitis por *Clostridium difficile*. Los mecanismos subyacentes incluyen la hipomotilidad intestinal inducida por opioides, que favorece la proliferación bacteriana patógena y la esporulación, junto con alteraciones en la microbiota intestinal. Estas alteraciones no solo modifican la presentación clínica, retrasando la progresión de síntomas, sino que también se asocian con complicaciones graves como CID, mayor duración de la hospitalización, aumento en las tasas de readmisión y mayor mortalidad hospitalaria (46)(48).

Infección por VIH

La relación entre el VIH y el uso de opioides es bidireccional y compleja. A nivel epidemiológico, aproximadamente el 12% de los nuevos diagnósticos de VIH ocurren en personas que se inyectan drogas, mientras que se estima que el 18% de los usuarios de opioides inyectables viven con VIH. Los estudios moleculares han identificado múltiples mecanismos por los cuales los opioides favorecen la progresión del VIH: la morfina actúa sobre los receptores μ -opioides inhibiendo la producción de interferones tipo I y III y la expresión de genes antivirales como APOBEC3, mientras que el fentanilo aumenta la expresión de los correceptores CCR5 y CXCR4, facilitando la entrada viral. Además, ambos opioides promueven la disfunción de los reservorios virales mediante la inducción de inflamación persistente.(49–51).

Riesgo de infección postoperatorio relacionada con la inmunosupresión por opioides

El estudio realizado en el Hospital de Kentucky (2020) que evaluó 234 casos de reparación de hernia ventral encontró que los pacientes con uso preoperatorio de opioides (n=113) tuvieron una tasa significativamente mayor de infecciones superficiales del sitio quirúrgico (27% vs 8%; P < 0,001; OR 2,9 IC 95%: 1,2-6,7) en comparación con los no usuarios. Aunque las infecciones profundas fueron similares entre grupos (3% vs 2%), los usuarios de opioides mostraron una recuperación más lenta de la función intestinal (4 vs 3 días) y estancias hospitalarias más prolongadas (5 vs 4 días) (45).

El estudio prospectivo del Musashikosugi Hospital (N = 286) comparó remifentanilo versus fentanilo en cirugía colorrectal, encontrando una mayor prevalencia de infecciones del sitio operatorio con remifentanilo tanto antes (17 vs 3 ca-

sos; $p = 0,03$) como después (10 vs 2 casos; $p = 0,029$) del emparejamiento por pares. El grupo de remifentanilo mostró reducciones significativas en el recuento de leucocitos ($p = 0,002$ día 0) y neutrófilos ($p = 0,004$ día 0), sugiriendo mayor inmunosupresión. (48).

El metaanálisis de Chen L. (2021) que incluyó 10 estudios encontró que el consumo preoperatorio de opioides se asoció con un aumento de 1.54 veces (IC 95%: 1,29-1,85) en la tasa de infección postquirúrgica en artroplastias de cadera y rodilla. Además, se observaron mayores tasas de cirugías de revisión (OR: 1,54; IC 95%: 1,29-1,85) y readmisiones hospitalarias (OR: 1,54; IC 95%: 1,46-1,63) en este grupo de pacientes. (53).

Infecciones relacionadas con el uso de opioides por mecanismos diferentes a la inmunosupresión (forma de administración)

En el contexto específico de la fascitis necrotizante, se han documentado casos recurrentes asociados a la administración de inyecciones de heroína y fentanilo. En estas situaciones, la disrupción de la barrera cutánea facilita la entrada de microorganismos atípicos como *Streptococcus anginosus*, *Prevotella buccae* y *Bilophila wadsworthia*. Estos patógenos generan un microambiente caracterizado por esclerosis vascular, aumento de temperatura local e hipoxia tisular, condiciones que favorecen un proceso necrótico continuo y resultan en el desarrollo de fascitis necrotizante recidivante, una condición clínica particularmente grave y poco común. (54)

El desarrollo de endocarditis infecciosa presenta características epidemiológicas peculiares en los usuarios de opioides intravenosos. Esta complicación afecta predominantemente a individuos jóvenes con pocas comorbilidades asociadas, mostrando una prevalencia de endocarditis invasiva cercana al 43% en esta población. Desde el punto de vista anatómico, la inoculación bacteriana ocurre con mayor frecuencia en el lado derecho del corazón, afectando principalmente las válvulas tricúspide y pulmonar, debido a que estas estructuras representan el primer territorio vascular alcanzado por la sangre venosa contaminada. (55).

Conclusiones

1. Los opioides, aunque efectivos para el manejo del dolor, representan un riesgo significativo para la salud pública debido a sus múltiples efectos adversos, entre ellos los de inmunosupresión. Su uso crónico y/o en

dosis altas compromete tanto la inmunidad innata como la adaptativa, aumentando la susceptibilidad a infecciones bacterianas, virales y fúngicas, con desenlaces clínicos más graves.

2. La inmunosupresión inducida por opioides es un proceso multifactorial, mediado por mecanismos directos e indirectos. Estos mecanismos incluyen la activación de receptores μ -opioides en células inmunitarias como los linfocitos Th, linfocitos NK, macrófagos y neutrófilos; así como en la desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, lo cual impacta negativamente en la producción de citocinas proinflamatorias y la actividad de las células defensoras.
3. Existe una clara relación dosis-dependiente y según el tipo de opioide en los efectos inmunosupresores de estos. Opioides como morfina, codeína, fentanilo y metadona al actuar sobre los receptores tienen un mayor potencial inmunosupresor comparado con tramadol o buprenorfina; dosis más altas o formulaciones de acción prolongada aumentan el riesgo de infecciones severas como neumonía, sepsis y endocarditis.
4. El uso de opioides está relacionado con múltiples complicaciones infecciosas, tales como infecciones respiratorias por broncoaspiración, infecciones urinarias por retención vesical, y enfermedades gastrointestinales por alteración de la microbiota, las cuales pueden estar potenciadas por la disfunción inmunológica inducida por estos fármacos.
5. Se requiere un manejo clínico integral y cauteloso en el uso de opioides para mitigar sus riesgos de inmunosupresión. Esto implica monitoreo estrecho, prescripción racional, usar preferiblemente opioides con menor impacto inmunológico y considerar tratamientos alternativos para el manejo del dolor, especialmente en pacientes vulnerables o inmunocomprometidos.

Conflicto de intereses

Declaramos no poseer ningún conflicto de interés, todos los autores de esta revisión de la literatura.

Referencias

- Ju C, Wei L, Man KKC, Wang Z, Ma TT, Chan AYL, et al. Global, regional, and national trends in opioid analgesic consumption from 2015 to 2019: a longitudinal study. *Lancet Public Health*. 2022 Apr;7(4):e335–46.
- Hedegaard H, Bastian BA, Trinidad JP, Spencer MR, Warner M. Regional Differences in the Drugs Most Frequently Involved in Drug Overdose Deaths: United States, 2017. *Natl Vital Stat Rep*. 2019;68(12):1–16.
- Degenhardt L, Grebely J, Stone J, Hickman M, Vickerman P, Marshall BDL, et al. Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future action. *The Lancet*. 2019 Oct;394(10208):1560–79.
- Wiese AD, Griffin MR, Schaffner W, Stein CM, Greevy RA, Mitchel EF, et al. Opioid Analgesic Use and Risk for Invasive Pneumococcal Diseases. *Ann Intern Med*. 2018 Mar 20;168(6):396.
- ALERTA INFORMATIVA ACERCA DEL USO DE SUSTANCIAS Y PREPARADOS CON ACTIVIDAD PSICOACTIVA UTILIZADAS PARA EL MANEJO DEL DOLOR (OPIOIDES). Min. Salud. Col. . 2019.
- Jani M, Girard N, Bates DW, Buckeridge DL, Sheppard T, Li J, et al. Opioid prescribing among new users for non-cancer pain in the USA, Canada, UK, and Taiwan: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2021 Nov 1;18(11):e1003829.
- Khosrow-Khavar F, Kurteva S, Cui Y, Filion KB, Douros A. Opioids and the Risk of Infection: A Critical Appraisal of the Pharmacologic and Clinical Evidence. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2019 Jul 3;15(7):565–75.
- Galligan JJ, Sternini C. Insights into the Role of Opioid Receptors in the GI Tract: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance. In 2016. p. 363–78.
- Kosciuczuk U, Knapp P, Lotowska-Cwiklewska AM. Opioid-induced immunosuppression and carcinogenesis promotion theories create the newest trend in acute and chronic pain pharmacotherapy. *Clinics*. 2020;75:e1554.
- Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S: Dolor iatrogénico. . *Oncología (Barc)*. 2005 Mar;28(3):33–7.
- Crush J, Levy N, Knaggs RD, Lobo DN. Misappropriation of the 1986 WHO analgesic ladder: the pitfalls of labelling opioids as weak or strong. *British Journal of Anaesthesia*. 2022 Aug;129(2):137–42.
- Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020 Oct;8(9):S16–116.
- Yu PC, Hao CY, Fan YZ, Liu D, Qiao YF, Yao JB, et al. Altered Membrane Expression and Function of CD11b Play a Role in the Immunosuppressive Effects of Morphine on Macrophages at the Nanomolar Level. *Pharmaceuticals*. 2023 Feb 13;16(2):282.
- Camilleri M, Lembo A, Katzka DA. Opioids in Gastroenterology: Treating Adverse Effects and Creating Therapeutic Benefits. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017 Sep;15(9):1338–49.
- Sayed HY, Ghaly RM, Mostafa AA, Hemeda MS. Cardiovascular effects and clinical outcomes in acute opioid toxicity: A case-control study from Port Said and Damietta Governorates Egypt. *Toxicology Reports*. 2024 Dec 1;13.
- Yu PC, Hao CY, Fan YZ, Liu D, Qiao YF, Yao JB, et al. Altered Membrane Expression and Function of CD11b Play a Role in the Immunosuppressive Effects of Morphine on Macrophages at the Nanomolar Level. *Pharmaceuticals*. 2023 Feb 1;16(2).
- Li Z, Sun Q, Liu Q, Mu X, Wang H, Zhang H, et al. Compound 511 ameliorates MRSA-induced lung injury by attenuating morphine-induced immunosuppression in mice via PI3K/AKT/mTOR pathway. *Phytomedicine*. 2023 Jan;108:154475.
- Zhang Y, Yan Y, Meng J, Girotra M, Ramakrishnan S, Roy S. Immune modulation mediated by extracellular vesicles of intestinal organoids is disrupted by opioids. *Mucosal immunology* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Nov 21];14(4):887–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33854193/>
- Bettinger JJ, Friedman BC. Opioids and Immunosuppression: Clinical Evidence, Mechanisms of Action, and Potential Therapies. *Palliative Medicine Reports*. 2024 Feb 1;5(1):70–80.
- Bettinger JJ, Friedman BC. Opioids and Immunosuppression: Clinical Evidence, Mechanisms of Action, and Potential Therapies. *Palliat Med Rep*. 2024 Feb 1;5(1):70–80.
- Bettinger JJ, Friedman BC. Opioids and Immunosuppression: Clinical Evidence, Mechanisms of Action, and Potential Therapies. *Palliat Med Rep*. 2024 Feb 1;5(1):70–80.
- Malafoglia V, Ilari S, Vitiello L, Tenti M, Balzani E, Muscoli C, et al. The Interplay between Chronic Pain, Opioids, and the Immune System. *The Neuroscientist*. 2022 Dec 16;28(6):613–27.
- Mefford B, Donaldson JC, Bissell BD. The immunomodulatory effects of opioids and implications for intensive care unit populations. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2021 Aug;41(8):668–75.
- Zhang Y, Yan Y, Meng J, Girotra M, Ramakrishnan S, Roy S. Immune modulation mediated by extracellular vesicles of intestinal organoids is disrupted by opioids. *Mucosal Immunol*. 2021 Jul;14(4):887–98.
- Amaram-Davila J, Davis M, Reddy A. Opioids and Cancer Mortality. *Current Treatment Options in Oncology*. 2020 Mar 20;21(3):22.
- Khosrow-Khavar F, Kurteva S, Cui Y, Filion KB, Douros A. Opioids and the Risk of Infection: A Critical Appraisal of the Pharmacologic and Clinical Evidence. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019 Jul 3;15(7):565–75.
- Mefford B, Donaldson JC, Bissell BD. The immunomodulatory effects of opioids and implications for intensive care unit populations. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2021 Aug;41(8):668–75.
- Diasso PDK, Birke H, Nielsen SD, Main KM, Højsted J, Sjøgren P, et al. The effects of long-term opioid treatment on the immune system in chronic non-cancer pain patients: A systematic review. Vol. 24, *European Journal of Pain (United Kingdom)*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 481–96.
- Wiese AD, Griffin MR, Schaffner W, Stein CM, Greevy RA, Mitchel EF, et al. Opioid Analgesic Use and Risk for Invasive Pneumococcal Diseases. *Annals of Internal Medicine*. 2018 Mar 20;168(6):396.
- Li Z, Sun Q, Liu Q, Mu X, Wang H, Zhang H, et al. Compound 511 ameliorates MRSA-induced lung injury by attenuating morphine-induced immunosuppression in mice via PI3K/AKT/mTOR pathway. *Phytomedicine*. 2023 Jan;108:154475.

31. Abu Y, Vitari N, Yan Y, Roy S. Opioids and Sepsis: Elucidating the Role of the Microbiome and microRNA-146. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.
32. Franchi S, Moschetti G, Amodeo G, Sacerdote P. Do All Opioid Drugs Share the Same Immunomodulatory Properties? A Review From Animal and Human Studies. Vol. 10, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2019.
33. Diasso PDK, Birke H, Nielsen SD, Main KM, Højsted J, Sjøgren P, et al. The effects of long-term opioid treatment on the immune system in chronic non-cancer pain patients: A systematic review. European Journal of Pain. 2020 Mar 4;24(3):481–96.
34. Eisenstein TK. The Role of Opioid Receptors in Immune System Function. Frontiers in Immunology. 2019 Dec 20;10.
35. Long X, Li Y, Qiu S, Liu J, He L, Peng Y. MiR-582-5p/miR-590-5p targeted CREB1/CREB5–NF-κB signaling and caused opioid-induced immunosuppression in human monocytes. Translational Psychiatry. 2016 Mar 15;6(3):e757–e757.
36. Dobrek L. Lower Urinary Tract Disorders as Adverse Drug Reactions—A Literature Review. Pharmaceuticals. 2023 Jul 20;16(7):1031.
37. Johnstone R, Khalil N, Shojaei E, Puka K, Bondy L, Koivu S, et al. Different drugs, different sides: injection use of opioids alone, and not stimulants alone, predisposes to right-sided endocarditis. Open Heart. 2022 Jul 25;9(2):e001930.
38. Alrawashdeh M, Klompas M, Kimmel S, Larochelle MR, Gokhale RH, Dantes RB, et al. Epidemiology, Outcomes, and Trends of Patients With Sepsis and Opioid-Related Hospitalizations in U.S. Hospitals*. Crit Care Med. 2021 Dec 23;49(12):2102–11.
39. Abu Y, Vitari N, Yan Y, Roy S. Opioids and Sepsis: Elucidating the Role of the Microbiome and microRNA-146. Int J Mol Sci. 2022 Jan 20;23(3):1097.
40. Steffens C, Sung M, Bastian LA, Edelman EJ, Brackett A, Gunderson CG. The Association Between Prescribed Opioid Receipt and Community-Acquired Pneumonia in Adults: a Systematic Review and Meta-analysis. J Gen Intern Med. 2020 Nov 3;35(11):3315–22.
41. Ao G, Li T, Wang Y, Li J, Tran C, Chen M, et al. Opioid usage and COVID-19 prognosis: A systematic review and meta-analysis. American Journal of Emergency Medicine. 2022 Jun 1;56:51–6.
42. Schimmel J, Manini AF. Opioid Use Disorder and COVID-19: Biological Plausibility for Worsened Outcomes. Substance Use and Misuse. 2020;1900–1.
43. Dobrek L. Lower Urinary Tract Disorders as Adverse Drug Reactions—A Literature Review. Pharmaceuticals. 2023 Jul 20;16(7):1031.
44. Strassle PD, Sickbert-Bennett EE, Klompas M, Lund JL, Stewart PW, Marx AH, et al. Incidence and risk factors of non-device-associated urinary tract infections in an acute-care hospital. Infection Control and Hospital Epidemiology. 2019 Nov 1;40(11):1242–7.
45. Hedegaard H, Bastian BA, Trinidad JP, Spencer MR, Warner M. Regional Differences in the Drugs Most Frequently Involved in Drug Overdose Deaths: United States, 2017. Natl Vital Stat Rep. 2019;68(12):1–16.
46. Lichtbroun M, Jafri F, Chaudhary RS, Batool S, Ahmed J, Lim SH. High incidence of healthcare facility-acquired *Clostridium difficile* infections in chronic opioid users. Journal of Internal Medicine. 2021 Jan 23;289(1):129–30.
47. Dutta D, Jafri F, Stuhr D, Knoll BM, Lim SH. A contemporary review of *Clostridioides difficile* infections in patients with haematologic diseases. Journal of Internal Medicine. 2021 Mar 25;289(3):293–308.
48. Inagi T, Suzuki M, Osumi M, Bito H. Remifentanyl-based anaesthesia increases the incidence of postoperative surgical site infection. Journal of Hospital Infection. 2015 Jan;89(1):61–8.
49. Wang Y, Wang X, Ye L, Li J, Song L, Fulambarkar N, et al. Morphine suppresses IFN signaling pathway and enhances AIDS virus infection. PLoS ONE. 2012 Feb 16;7(2).
50. Madhuravasal Krishnan J, Kong L, Karns R, Medvedovic M, Sherman KE, Blackard JT. The Synthetic Opioid Fentanyl Increases HIV Replication and Chemokine Co-Receptor Expression in Lymphocyte Cell Lines. Viruses. 2023 Apr 1;15(4).
51. Trunfio M, Chaillon A, Beliakova-Bethell N, Deiss R, Letendre SL, Riggs PK, et al. Beyond the Syndemic of Opioid Use Disorders and HIV: The Impact of Opioids on Viral Reservoirs. Vol. 15, Viruses. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
52. Hassan Z, Nisiewicz MJ, Ueland W, Plymale MA, Plymale MC, Davenport DL, et al. Preoperative opioid use and incidence of surgical site infection after repair of ventral and incisional hernias. In: Surgery (United States). Mosby Inc.; 2020. p. 921–5.
53. Chen L, Wang Q, Li D, Chen C, Li Q, Kang P. Meta-analysis of retrospective studies suggests that the pre-operative opioid use is associated with an increased risk of adverse outcomes in total hip and or knee arthroplasty. Int Orthop. 2021 Aug 16;45(8):1923–32.
54. Narayan M, Juprasert J, Finn C, Barie PS. Recurrent Necrotizing Soft Tissue Infections with Atypical Pathogens after Injection Drug Abuse: Another Manifestation of the Opioid Crisis. In: Surgical Infections. Mary Ann Liebert Inc.; 2020. p. 411–5.
55. Sredl M, Fleischauer AT, Moore Z, Rosen DL, Schranz AJ. Not just endocarditis: Hospitalizations for selected invasive infections among persons with opioid and stimulant use diagnoses—North Carolina, 2010–2018. Vol. 222, Journal of Infectious Diseases. Oxford University Press; 2020. p. S458–64.

Intervenciones para la deprescripción de benzodiacepinas: evidencia actual y retos clínicos

Diana María Mérida.

¹Fundación Teófilo Hernando, 28290, Las Rozas de Madrid, Madrid, España.

Introducción

Las benzodiacepinas son fármacos ampliamente utilizados por sus efectos depresores sobre el sistema nervioso central (SNC). Se prescriben con frecuencia para el insomnio, la ansiedad, ciertos cuadros de espasticidad, la relajación muscular y el control de convulsiones¹.

Aunque resultan eficaces a corto plazo, su uso prolongado conlleva riesgos significativos. Entre ellos destacan los cognitivos (amnesia anterógrada, deterioro de memoria y atención), los conductuales (agresividad, dependencia) y los físicos (mayor riesgo de caídas por alteraciones en el equilibrio)¹. Además, la interrupción brusca tras un uso continuado ($\geq 1-2$ meses) puede provocar un síndrome de abstinencia similar al del alcohol. Por ello, las guías recomiendan siempre una retirada gradual.

La deprescripción, entendida como el proceso de revisar, ajustar o suspender un tratamiento, puede abordarse de diferentes maneras: reducción paulatina de la dosis (habitualmente descensos del 5-10% cada 2-4 semanas), sustitución por benzodiacepinas de acción prolongada, educación al paciente y al médico, psicoterapia, o intervenciones de apoyo complementarias como terapia cognitivo-conductual o mindfulness².

En este contexto, Zeraatkar D. et al. (2025) publicó una revisión sistemática con metaanálisis, en donde analizó la efectividad de distintas intervenciones para facilitar la deprescripción como la reducción gradual con o sin apoyo farmacológico hasta programas educativos, terapia cognitivo-conductual, intervenciones lideradas por farmacéuticos y técnicas de mindfulness³.

En este artículo de Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT) se presentan los hallazgos más relevantes de dicha revisión, acompañados de una breve discusión sobre sus implicaciones clínicas.

Resumen

Esta revisión sistemática y metaanálisis tuvo como objetivo evaluar la efectividad de las intervenciones para facilitar la deprescripción de benzodiacepinas y sedantes hipnóticos relacionados³. La pregunta de investigación se formuló siguiendo el esquema PICO (Población, Intervención, Comparador, Outcome) (Tabla 1).

Finalmente, incluyeron 49 ensayos clínicos (EECC) con un total de 39.336 pacientes, realizados en países de ingresos altos, con excepción de los estudios realizados en Argentina y Brasil. La mayoría de los estudios se llevaron a cabo en el ámbito comunitario, excepto cuatro que se realizaron en residencias para personas mayores. En cuanto a la financiación, 35 estudios fueron financiados por organismos gubernamentales.

Respecto a las características de la población, los participantes tenían una media ponderada de 54 años, 32% eran hombres, y la mediana de seguimiento fue de 24 semanas (~ 6 meses). La mediana del tamaño muestral por estudio fue de 188 participantes.

Del total de EECC, 39 (80%) incluyeron pacientes en tratamiento con benzodiacepinas (con o sin otros hipnóticos). De estos 39 estudios, 21 especificaron que el tratamiento era indicado como tratamiento para el insomnio. En cuanto al diseño metodológico, el 65% de los ensayos fueron aleatorizados con diseño paralelo y el 33% utilizaron asignación por grupos o *clusters*.

Población	Adultos (≥ 18 años) que utilizaban benzodiacepinas o sedantes hipnóticos relacionados principalmente para insomnio.
Intervención	• Reducción gradual con y sin ayuda de otros fármacos • Educación a pacientes • Educación a médicos • Educación combinada (paciente y médico) • TCC • Revisión de medicamentos • Intervenciones dirigidas por farmacéuticos • Mindfulness
Comparador	Cuidado habitual, definido como: • Ausencia de intervención adicional • Intervenciones educativas de baja intensidad o mínimamente disruptivas • Reducción gradual sola sin TCC (en el caso de los ensayos clínicos con TCC)
Outcomes/ Resultados	• Tasa de discontinuación • Función física (puntuación del componente físico del SF-36) • Salud mental (puntuación del componente mental del SF-1 y SF-36, subescalas de ansiedad y depresión de HAD) • Signos y síntomas de insomnio (Índice de Gravedad del Insomnio) • Abandonos durante la intervención
Diseño	• Ensayo clínico aleatorizado con diseño paralelo • Ensayo clínico aleatorizado por grupos o clusters • Un ensayo aleatorio cruzado por conglomerados
TCC: Terapia cognitivo-conductual HAD: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión SF-12 y SF-36: Cuestionario de salud SF-12 y SF-36	

Tabla 1. Pregunta PICO del estudio.

En la Tabla 2 se presenta la distribución de los EECC según el tipo de intervención, número de estudios y de participantes incluidos, así como las estrategias utilizadas en cada intervención.

Dentro de los hallazgos principales encontraron que la **educación a pacientes, la revisión de la medicación y las intervenciones dirigidas por farmacéuticos** se asociaron con una mayor tasa de discontinuación de benzodiacepinas y otros sedantes hipnóticos frente al cuidado habitual, aunque la certeza de la evidencia se calificó como baja. Además, encontraron que las intervenciones con múltiples componentes podrían ser más efectivas para facilitar la deprescripción de estos medicamentos, comparado con las intervenciones de un solo componente (evidencia de baja certeza)³.

Discusión

Los resultados de esta revisión sugieren que la educación a pacientes, la revisión de la medicación y las intervenciones lideradas por farmacéuticos pueden favorecer la discontinuación de benzodiacepinas y otros sedantes hipnóticos, en comparación con el cuidado habitual. Aunque la certeza de la evidencia es baja, estos hallazgos orientan hacia estrategias que podrían

incorporarse en la práctica clínica para apoyar a los pacientes en la retirada de estos medicamentos. Cabe destacar que muchas de estas intervenciones incluían de forma implícita la reducción gradual de la dosis, elemento central en cualquier proceso de deprescripción. Además, se observó que las intervenciones multicomponente fueron más efectivas que aquellas basadas en un solo componente.

La mayoría de los ensayos se realizaron en países de ingresos altos, lo que refleja que el consumo y la dependencia de estos fármacos constituyen un problema de salud pública en dichos contextos. Un estudio previo de Ma T-T et al. (2023) había documentado que el problema de consumo de benzodiacepinas y fármacos Z (zolpidem, zopiclone, zaleplon y eszopiclone) ya era notoria en países desarrollados desde el 2008, en donde los países con mayor número de dosis diaria (DDD) por mil habitantes eran países del sur de Europa con 71 dosis por cada 1.000 habitantes, seguido de Europa occidental (70 DDD), el norte de Europa (45 DDD) y América del Norte (42 DDD)⁴. Este patrón de uso refuerza la necesidad de implementar políticas y programas de deprescripción efectivos que puedan aliviar tanto la carga clínica en los pacientes como el impacto sobre los sistemas sanitarios.

Intervención	Estrategias
Reducción gradual No. Estudios: 6 No. Participantes: 1.122	- Instrucciones escritas - Seguimiento con médicos - Reducción gradual + educación al paciente: - o Información sobre el insomnio - o Daños por el uso prolongado de estos medicamentos - o Recomendaciones de higiene del sueño
Educación a pacientes No. Estudios: 10 No. Participantes: 5.570	El contenido educacional consistía en: - Efectos adversos de las benzodiacepinas y otros sedantes hipnóticos - Beneficios de reducir el consumo de estos medicamentos - Calendario de reducción gradual - Historias exitosas de compañeros que suspendieron o redujeron el consumo de medicamentos - Herramientas de autoevaluación - Sugerencias de tratamientos alternativos para el insomnio
Educación a médicos No. Estudios: 7 No. Participantes: 2.291	El contenido educacional consistía en: - Indicaciones del uso de estos medicamentos - Los efectos de estos medicamentos en adultos mayores - Estrategias o consejos para reducir o discontinuar estos medicamentos - Tratamientos alternativos para dormir - Otras intervenciones iban dirigidas a reducir la prescripción de estos medicamentos
Educación combinada (paciente + médico) No. Estudios: 1 No. Participantes: 2.367	Para los pacientes: - Folletos educativos - Folletos con consejos sobre cómo controlar los síntomas sin recurrir a medicamentos - Folleto sobre métodos para prevenir caídas Para los médicos: - Información acerca de los medicamentos - Alternativas de tratamiento basadas en la evidencia - Apoyo práctico para la deprescripción
Terapia cognitivo-conductual para el insomnio No. Estudios: 11 No. Participantes: 1.930	- Educación sobre el control de estímulos - Restricción del sueño - Higiene del sueño - Creencias disfuncionales acerca del sueño * La mayoría de estas intervenciones incluía sugerencias sobre reducción gradual
Revisión de medicamentos No. Estudios: 3 No. Participantes: 2.499	- Revisión en conjunto médico y farmacéutico (con apoyo de un software para la toma de decisiones), seguido de la toma de decisiones compartida entre el paciente y el médico - Conferencias interdisciplinarias entre el médico, farmacéutico y enfermeras en centros para adulto mayor
Intervenciones educativas dirigidas por farmacéuticos No. Estudios: 3 No. Participantes: 23.117	- Distribución de material educacional a pacientes y médicos: - o Para pacientes: folletos sobre por qué estos medicamentos podrían ser inapropiados, alternativas de tratamientos y un protocolo visual de reducción gradual - o Para médicos: justificación para deprescribir, evidencia sobre los daños de los medicamentos, recomendaciones y alternativas más seguras
Mindfulness No. Estudios: 1 No. Participantes: 70	8 sesiones de intervención grupal basada en el <i>mindfulness</i> para la prevención de recaídas, combinada con entrevistas motivacionales
Reducción gradual con ayuda de fármacos No. Estudios: 9 No. Participantes: 616	Los medicamentos incluían: - Melatonina - Paroxetina - Ramelteón - Propanolol - Dosulepina - Benzodiacepinas alternativas o placebo
Las filas en celeste muestran las intervenciones que mostraron ser efectivas para la discontinuación de benzodiacepinas y otros sedantes hipnóticos (evidencia de baja certeza).	

Tabla 2. Distribución de los ensayos clínicos según el tipo de intervención y estrategias empleadas.

Por otro lado, la percepción de los propios pacientes aporta una dimensión clave, ya que muchos describen que iniciaron el tratamiento sin recibir advertencias claras y desarrollaron dependencia en un contexto de escaso contacto médico y renovaciones fáciles de las recetas⁵. Incluir esta perspectiva es fundamental para diseñar estrategias de deprescripción más realistas y aceptables, que tengan en cuenta las barreras percibidas por quienes han desarrollado dependencia.

En conclusión, aunque ninguna intervención ha demostrado por ahora una eficacia alta y consistente, este tipo de revisiones ayudan a perfilar qué enfoques son más prometedores. El futuro de la deprescripción de benzodiazepinas debería avanzar hacia modelos multidisciplinares, que integren la educación al paciente, la colaboración entre médicos y farmacéuticos y el abordaje de aspectos sociales que condicionan el consumo, los cuales pueden ser determinantes para facilitar o dificultar el proceso de retirada.

Declaración de conflicto de intereses

La autora de este artículo declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Edinoff AN, Nix CA, Hollier J, Sagrera CE, Delacroix BM, Abubakar T, Cornett EM, Kaye AM, Kaye AD. Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations. *Neurol Int.* 2021 Nov 10;13(4):594-607. doi: 10.3390/neurolint13040059. PMID: 34842811; PMCID: PMC8629021.
2. Brandt J, Bressi J, Lê ML, Neal D, Cadoogan C, Witt-Doerring J, Witt-Doerring M, Wright S. Prescribing and deprescribing guidance for benzodiazepine and benzodiazepine receptor agonist use in adults with depression, anxiety, and insomnia: an international scoping review. *EClinicalMedicine.* 2024 Mar 13;70:102507. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102507. PMID: 38516102; PMCID: PMC10955669.
3. Zeraatkar D, Nagraj SK, Ling M, Jassal T, Kirsh S, Lima JP, Pitre T, Couban R, Hussain M, Seterelv S, Van de Velde S, Gustavsson K, Wichniak A, Aubert CE, Christiaens A, Spinewine A, Agoritsas T. Comparative effectiveness of interventions to facilitate deprescription of benzodiazepines and other sedative hypnotics: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2025 Jun 17;389:e081336. doi: 10.1136/bmj-2024-081336. PMID: 40527546; PMCID: PMC12171951.
4. Ma TT, Wang Z, Qin X, Ju C, Lau WCY, Man KKC, Castle D, Chung Chang W, Chan AYL, Cheung ECL, Chui CSL, Wong ICK. Global trends in the consumption of benzodiazepines and Z-drugs in 67 countries and regions from 2008 to 2018: a sales data analysis. *Sleep.* 2023 Oct 11;46(10):zsad124. doi: 10.1093/sleep/zsad124. PMID: 37094086.
5. Krüger, C., Lindberg, M.H., Burmester, S. *et al.* Experiences of long-term benzodiazepine use and addiction amid changes in guidelines for the prescription of narcotic drugs: a qualitative study. *BMC Public Health* **25**, 2652 (2025). <https://doi.org/10.1186/s12889-025-23920-9>.

Tirzepatida en comparación con semaglutida para el tratamiento de la obesidad

Lucía Cañamero García.

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

Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, Ho W, Falcon BL, Gomez Valderas E, Das S, Lee CJ, Glass LC, Senyucel C, Dunn JP. Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. The SURMOUNT-5 trial. *N Engl J Med*, 2025; 393:26-36. doi:10.1056/NEJMoa2416394. Published online May 11, 2025.

Contexto clínico y características del fármaco

En pacientes con obesidad, la tirzepatida y la semaglutida representan una nueva generación de fármacos con eficacia demostrada en la reducción del peso corporal. En este estudio se analizan los resultados del ensayo clínico SURMOUNT-5, en el que se compara la eficacia y seguridad de ambos agentes, en adultos con obesidad sin diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

El SURMOUNT-5 es un ensayo clínico fase 3b, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado, en el que se incluyeron 750 adultos sin diabetes, con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 , o ≥ 27 en presencia de al menos una comorbilidad, previamente especificada, relacionada con la obesidad (hipertensión arterial, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular). Los participantes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 a recibir la dosis máxima tolerada de tirzepatida (10 mg o 15 mg) o de semaglutida (1.7 mg o 2.4 mg) por vía subcutánea, semanalmente durante un período de 72 semanas.

El criterio de valoración primario fue el cambio porcentual en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 72. En dicho punto temporal, los participantes tratados con tirzepatida presentaron una reducción media aproximada del 20% del peso corporal, en comparación con una reducción del 14% en el grupo tratado con semaglutida, diferencia que alcanzó significación estadística ($P < 0.001$). Un criterio de valoración secundario clave, la variación en la circunferencia de la cintura desde el inicio hasta la semana 72, también mostró superioridad para tirzepatida.

En ambos grupos, los eventos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales, incluyendo náuseas, estreñimiento, diarrea y vómitos. La

mayoría de dichos eventos fueron de intensidad leve a moderada y se produjeron principalmente durante la fase de titulación de dosis.

En conclusión, en adultos con obesidad sin diabetes, el tratamiento semanal con tirzepatida resultó en una reducción de peso significativamente mayor que la obtenida con semaglutida tras 72 semanas de intervención, con un perfil similar de eventos adversos en ambos grupos de tratamiento.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La tirzepatida y la semaglutida representan una nueva generación de agentes farmacológicos con alta eficacia en el manejo de la obesidad. La tirzepatida actúa como un agonista dual de acción prolongada del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), mientras que la semaglutida es un agonista de acción prolongada del receptor GLP-1. A pesar de la eficacia demostrada de ambos fármacos, se dispone de información limitada sobre su comparación directa en adultos con obesidad que no presentan diabetes mellitus tipo 2. El ensayo clínico SURMOUNT-5 se diseñó para evaluar y comparar la eficacia y seguridad de la tirzepatida frente a la semaglutida en esta población específica.

METODOLOGÍA DEL ENSAYO

El ensayo clínico se llevó a cabo en adultos sin diabetes que presentaban un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², o un IMC ≥ 27 kg/m² en presencia de al menos una comorbilidad, previamente especificada, relacionada con la obesidad (hipertensión arterial, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular), y que habían reportado al menos un intento fallido de reducción de peso mediante intervención dietética.

Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 a recibir la dosis máxima tolerada de tirzepatida (10 mg o 15 mg) o semaglutida (1,7 mg o 2,4 mg) por vía subcutánea, administrada una vez a la semana durante 72 semanas.

El objetivo primario del estudio fue la variación porcentual del peso corporal desde el inicio del tratamiento hasta la semana 72. Los objetivos de valoración secundarios fueron una reducción de peso de al menos 10%, 15%, 20% y 25% y el cambio en la circunferencia de la cintura desde el inicio del tratamiento hasta la semana 72.

En el análisis de seguridad se evaluaron los acontecimientos adversos y los acontecimientos adversos graves que ocurrieron durante el período de notificación, incluyendo aquellos eventos adversos que llevaron a la suspensión del tratamiento con tirzepatida o semaglutida. Los eventos cardiovasculares adversos mayores, las pancreatitis y las muertes, fueron revisados por un comité independiente de adjudicación externa.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trató de un clínico de fase 3b, con un enfoque abierto (open-label), aleatorizado y controlado, que se llevó a cabo de forma multicéntrica, con la participación de 32 centros en Estados Unidos y Puerto Rico. La duración del seguimiento de los participantes fue de 72 semanas.

RESULTADOS

Participantes

De los 948 participantes evaluados para la elegibilidad del ensayo, 751 fueron aleatorizados y 750 recibieron al menos una dosis de tirzepatida o semaglutida.

Las características demográficas y clínicas de los participantes fueron similares en los dos grupos de tratamiento. La edad media de los participantes fue de 44.7 años; la mayoría eran mujeres (64.7%) y de raza blanca (76.1%). El peso corporal medio fue de 113.0 kg, el IMC medio de 39.4 y la circunferencia de cintura media de 118.3 cm. La duración media reportada de la obesidad fue de 16 años y el 50.1% de los participantes presentaba al menos dos complicaciones relacionadas con la obesidad.

Cambio en el peso corporal

El cambio porcentual medio, ajustado por mínimos cuadrados, en el peso corporal desde el inicio del tratamiento hasta la semana 72 fue de -20,2% con tirzepatida (intervalo de confianza [IC] del 95%, -21,4 a -19,1) y -13,7% con semaglutida (IC del 95%, -14,9 a -12,6). La tirzepatida fue superior a la semaglutida en cuanto a reducción de peso (diferencia de tratamiento estimada, -6,5 puntos porcentuales; IC del 95%, -8,1 a -4,9; $P < 0,001$).

El cambio medio, ajustado por mínimos cuadrados, en el peso corporal desde el inicio del tratamiento hasta la semana 72 fue de -22,8 kg con tirzepatida (IC del 95%, -24,1 a -21,5) y -15,0 kg con semaglutida (IC del 95%, -16,3 a -13,7).

Los participantes tratados con tirzepatida tuvieron 1.3, 1.6, 1.8 y 2.0 veces más probabilidades que los participantes tratados con semaglutida de presentar reducciones de peso de al menos 10%, 15%, 20% y 25%, respectivamente, siendo este resultado igualmente significativo ($P < 0,001$), ver Figura 1. En ambos grupos de tratamiento, la reducción de peso fue aproximadamente 6 puntos porcentuales mayor en mujeres que en hombres (con tirzepatida, reducción de peso en mujeres -23.8 % [-25.3, -22.4] frente a -17.8 % [-19.3, -16.2] en hombres; y con semaglutida, reducción de peso en mujeres -18.0 % [-19.5, -16.5] frente a -11.0 % [-12.5, -9.4] en hombres).

Cambio en la circunferencia de la cintura y factores de riesgo cardiometabólicos

El cambio medio, ajustado por mínimos cuadrados, en la circunferencia de cintura desde el inicio del tratamiento hasta la semana 72 fue de -18,4 cm con tirzepatida (IC del 95%, -19,6 a -17,2) y -13,0 cm con semaglutida (IC del 95%, -14,3 a -11,7). La tirzepatida fue superior a la semaglu-

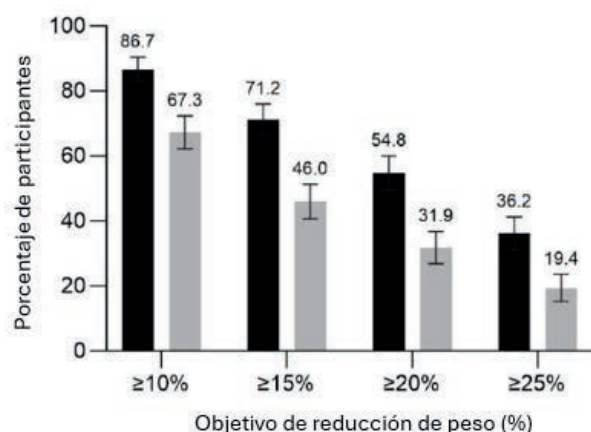


Figura 1. Porcentaje de participantes que tuvieron reducciones de peso de al menos 10%, 15%, 20% y 25% desde el inicio del tratamiento hasta la semana 72. El porcentaje se calculó utilizando las reglas de Rubin, combinando los porcentajes de participantes que alcanzaron el objetivo en los conjuntos de datos imputados. Las barras I indican los intervalos de confianza del 95%. DMT = dosis máxima tolerada.

Adaptada de Aronne LJ. et al, 2025 (1)

■ Tirzepatida DMT 10 o 15 mg ■ Semaglutida DMT 1.7 o 2.4 mg

tida en cuanto a reducción de la circunferencia de cintura (diferencia de diámetro estimada, -5,4 cm; IC del 95%, -7,1 a -3,6; $P < 0,001$).

En cuanto a factores de riesgo cardiometabólicos, la presión arterial sistólica mostró mejoría con tirzepatida (cambio medio ajustado por mínimos cuadrados, -10,2 mmHg; IC del 95%, -11,4 a -8,9) y con semaglutida (cambio medio ajustado por mínimos cuadrados, -7,7 mmHg; IC del 95%, -8,9 a -6,4). La presión arterial diastólica también mostró mejoría con ambos tratamientos. La hemoglobina glicosilada, la glucemia en ayu-

nas y los niveles de lípidos mejoraron con los dos tratamientos del ensayo, siendo estos resultados consistentes con lo objetivado en ensayos previos, ver Tabla 1.

Para los dos tratamientos del ensayo, una comparación de categorías de reducción de peso (<10%, 10 a <20%, 20 a <30% y ≥30%) mostró que mayores reducciones de peso categóricas se asociaban con mejoras más significativas en cada factor de riesgo cardiometabólico.

Objetivo	Tirzepatida DMT	Semaglutida DMT
Cambio en la presión sistólica – mmHg	-10.2 (-11.4 a -8.9)	-7.7 (-8.9 a -6.4)
Cambio en la presión diastólica – mmHg	-4.6 (-5.5 a -3.8)	-3.2 (-4.0 a -2.3)
Cambio en HbA1c - %	-0.50 (-0.53 a -0.47)	-0.39 (-0.42 a -0.36)
Cambio en glucemia sérica en ayunas – mg/dL	-13.4 (-14.2 a -12.5)	-11.6 (-12.4 a -10.7)
Cambio en la insulina en ayunas – pmol/L	-53.0 (-56.2 a -49.5)	-35.0 (-39.5 a -30.1)
Cambio en los triglicéridos – mg/dL	-34.9 (-38.0 a -31.8)	-27.5 (-30.9 a -24.1)
Cambio en VLDL colesterol – mg/dL	-6.8 (-7.4 a -6.2)	-5.3 (-6.0 a -4.6)
Cambio en no-HDL colesterol – mg/dL	-15.6 (-18.4 a -12.7)	-12.8 (-15.7 a -9.9)
Cambio en LDL colesterol – mg/dL	-7.8 (-10.4 a -5.2)	-5.9 (-8.6 a -3.2)
Cambio en HDL colesterol – mg/dL	5.7 (4.8 a 6.7)	2.9 (2.0 a 3.8)

Tabla 1. Objetivos terciarios para el estimando de eficacia.

Adaptada de Aronne LJ. et al, 2025 (1). DMT= dosis máxima tolerada.

Seguridad

En general, el 76,7% de los participantes tratados con tirzepatida y el 79,0% de aquellos tratados con semaglutida informaron al menos un evento adverso que ocurrió o empeoró durante el período de tratamiento.

Los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron gastrointestinales (p. ej., náuseas, estreñimiento, diarrea y vómitos), ver Figura 2. La mayoría de los eventos adversos gastrointestinales fueron de intensidad leve a moderada y ocurrieron principalmente durante la fase de escalada de dosis. Los eventos gastrointestinales fueron los eventos adversos más comunes que llevaron a la interrupción del tratamiento y se observaron con mayor frecuencia en el grupo de semaglutida (21 participantes [5,6%]) que en el grupo de tirzepatida (10 participantes [2,7%]).

Las reacciones en el sitio de inyección fueron más comunes en el grupo de tirzepatida que en el de semaglutida (8,6% vs. 0,3%).

Eventos adversos graves fueron reportados por 31 participantes (4,1%) en general, con una ocurrencia similar en el grupo de tirzepatida (4,8%) y en el grupo de semaglutida (3,5%).

Hubo un caso confirmado de pancreatitis en el grupo de semaglutida. No se reportaron eventos cardiovasculares mayores confirmados, muertes, casos de cáncer medular de tiroides ni casos de cáncer pancreático con ninguno de los dos fármacos.

DISCUSIÓN Y COMENTARIO

En este ensayo clínico, los adultos con obesidad sin diagnóstico de diabetes, tratados con tirzepatida, lograron una reducción media del 20,2% en el peso corporal a las 72 semanas de tratamiento, superior a la reducción media de peso corporal observada con semaglutida (13,7%). La magnitud del efecto fue menor en hombres que en mujeres, lo que probablemente explique la ligera diferencia en la reducción del peso en este ensayo clínico con respecto a ensayos previos, dada la mayor proporción de hombres incluidos en este estudio. Los resultados son consistentes con los obtenidos en otros ensayos SURMOUNT (2-5) con tirzepatida, en los que el promedio de reducción de peso fue de aproximadamente -19.2%; y los ensayos clínicos STEP con semaglutida (6-8) en los que la media de reducción de peso fue de aproximadamente -13%; resultados

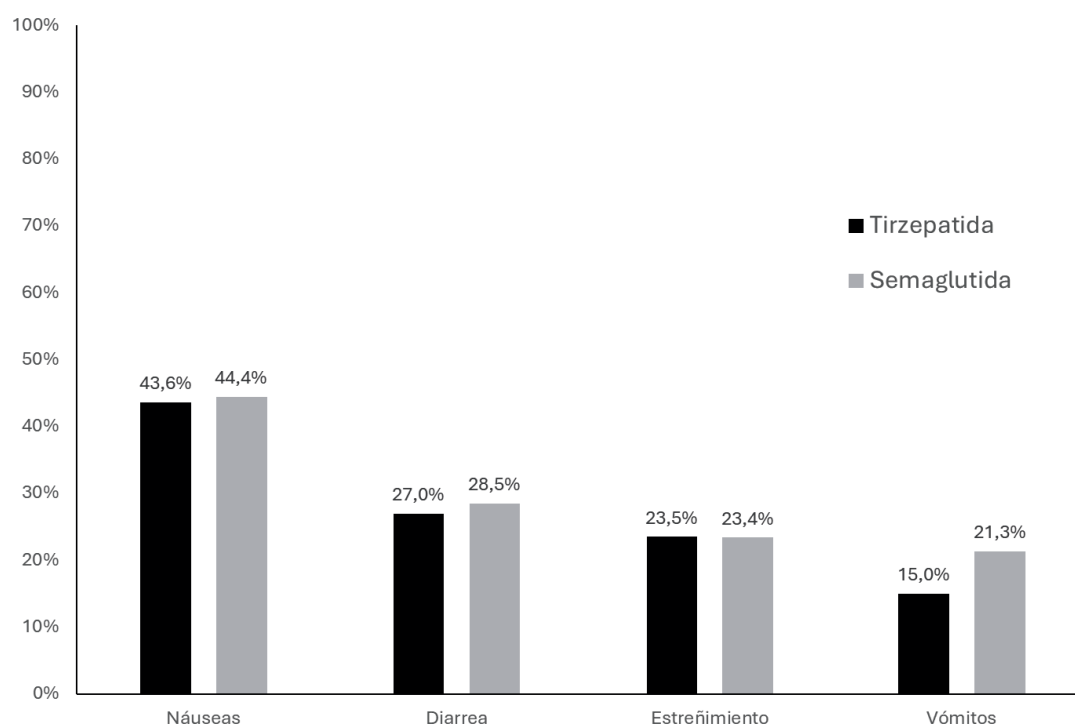


Figura 2. Eventos adversos gastrointestinales, adaptada de Aronne LJ. *et al*, 2025 (1)

que ya sugerían una mayor eficacia de tirzepatida frente a semaglutida.

El doble agonismo de tirzepatida sobre los receptores GIP y GLP-1 podría explicar su superioridad frente a semaglutida, un agonista selectivo y exclusivo del receptor de GLP-1. Magnitudes más elevadas de reducción ponderal, alcanzadas con tirzepatida, se asociaron a mejoras clínicas relevantes en aquellas comorbilidades relacionadas con la obesidad, como hipertensión arterial, dislipidemia, glucemia y apnea obstructiva del sueño, superando los objetivos que habitualmente se recomiendan en las guías clínicas (1), lo que ofrece la oportunidad de modificar las recomendaciones hacia un enfoque de “tratar hasta alcanzar el objetivo”.

Con ambos tratamientos en este ensayo, a medida que la reducción de peso aumentaba, se obtuvo una mayor mejoría en los factores de riesgo cardiometabólico, incluyendo presión arterial, glucemia y niveles de lípidos, lo cual es consistente con los hallazgos de estudios previos. Sin embargo, mientras que la semaglutida ha mostrado un beneficio en los desenlaces cardiovasculares en personas con obesidad e historia de enfermedad cardiovascular en el ensayo SELECT (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity) (9), el efecto de tirzepatida en la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares todavía no se conoce. En este sentido, el ensayo en curso SURMOUNT-MMO (ClinicalTrials.gov número, NCT05556512) con tirzepatida podría proporcionar datos sobre la prevención de enfermedad cardiovascular en personas con obesidad y antecedentes de enfermedad cardiovascular o con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (10).

Ambos fármacos mostraron perfiles de seguridad comparables a los datos disponibles de estudios previos, predominando los eventos adversos gastrointestinales, generalmente leves a moderados y asociados a la fase de titulación de la dosis. Estos fueron más frecuentes con semaglutida, mientras que las reacciones locales en el sitio de inyección fueron más comunes con tirzepatida, sin reportarse casos graves (1).

Una de las fortalezas de este estudio radica en la diversidad de la población incluida con un 19% de participantes de raza negra y un 26% de participantes de grupo étnico hispano o latino, lo cual es representativo de las poblaciones que viven

con obesidad en Estados Unidos. Al evaluar la dosis máxima tolerada para ambos tratamientos, los resultados del ensayo aportan una mayor aplicabilidad a escenarios de práctica clínica real que si se hubiera llevado a cabo con un enfoque de dosis fija. Una limitación del ensayo sería la ausencia de ciego; sin embargo, los hallazgos obtenidos concuerdan con los de ensayos previos cegados, lo que hace posible que se puedan generalizar (1).

Un dato a mencionar de este ensayo es el hecho de que los hombres constituyeron un tercio de la cohorte. En la mayoría de los ensayos sobre obesidad, las mujeres representan aproximadamente el 80% de los participantes, lo que dificulta hacer una evaluación diferencial de la pérdida de peso según el sexo. En este ensayo, ambos medicamentos produjeron una pérdida de peso aproximadamente 6 puntos porcentuales mayor en mujeres que en hombres (1). No está claro si esta diferencia en la pérdida de peso se debe a la estimulación del receptor de GLP-1, mecanismo que ambos fármacos comparten, pero estos hallazgos pueden hacer que nos planteemos cuáles son los constituyentes corporales que están involucrados en la pérdida de peso y cómo varían en función del sexo.

¿Qué implicaciones tiene, por tanto, la pérdida de peso con estos nuevos agentes farmacológicos?

La evidencia disponible sobre el efecto de los agonistas del receptor de GLP-1 en la composición corporal sugiere un beneficio claro en términos de reducción de peso, pero plantea interrogantes importantes sobre como se afecta la composición corporal con dicha pérdida (11). Distintos subestudios han evaluado mediante absorciometría de rayos X de doble energía o densitometría ósea (DXA), los cambios en la composición corporal, con las limitaciones de que la DXA, permite medir con precisión la grasa y el contenido mineral óseo, pero no distingue de forma exacta la proporción de músculo, que formaría parte de la masa libre de grasa (12). Esto supone que los resultados tengan una interpretación algo limitada, dado que la masa y la fuerza muscular, son elementos clave en la salud metabólica y funcional.

Un estudio de la década de 1980, advirtió de que la pérdida de masa libre de grasa no debería su-

perar el 22–25% de la pérdida total de peso (en función del sexo) (13), umbral que se supera en numerosos ensayos con agonistas GLP-1, en los que la pérdida de masa libre de grasa medida por DXA, de media supuso un 29% de la pérdida de peso corporal total. Esto genera preocupación respecto a si, como consecuencia de la pérdida de peso, se está perdiendo músculo en exceso. En este contexto, se ha descrito una disminución significativa de la densidad mineral ósea (DMO), asociada a la pérdida de soporte muscular (14-15).

Los resultados del ensayo SELECT ya mencionado anteriormente, en el que se hizo un seguimiento prolongado de los participantes, en muchos casos durante más de 4 años, mostraron un aumento de las fracturas de cadera y pelvis con semaglutida, cuatro veces mayor que con placebo. Concretamente, las fracturas de cadera y pelvis fueron del 1.0% con semaglutida vs 0.2% con placebo y en participantes ≥ 75 años, las fracturas de cadera y pelvis fueron del 2.4% con semaglutida vs 0.6% con placebo (9). Esta información se encuentra actualmente disponible en la ficha técnica (prescribing information) de Wegovy (Semaglutida) 2.4 mg de la FDA (16).

En un ensayo clínico aleatorizado, *Look AHEAD Sex Hormone Study*, se describe cómo la pérdida de peso mediante una intervención intensiva en el estilo de vida (ILI) afecta a los niveles de hormonas sexuales (testosterona, estradiol y SHBG) en hombres y mujeres con diabetes tipo 2, y cómo estos cambios hormonales están mediados por la reducción en la circunferencia de la cintura (16). Estos resultados podrían explicar las diferencias en la pérdida de peso en hombres y mujeres, del ensayo clínico SURMOUNT-5 (1). Durante el estudio *Look AHEAD*, la pérdida de peso incrementó los niveles de SHBG en hombres y mujeres, mientras que los niveles de testosterona biodisponible se suprimieron en las mujeres y aumentaron en los hombres. En el ensayo de Aronne et al. (1), la mayor pérdida de peso en mujeres que en hombres pudo deberse por tanto, al efecto anabólico de la testosterona en los hombres, con una mayor preservación del tejido muscular. Esto podría explicar la mayor pérdida de peso en mujeres y el aumento el riesgo de fracturas en los estudios en los que se ha realizado seguimiento a más largo plazo.

Además, los datos del estudio Look AHEAD re-

fuerzan la preocupación sobre cómo la pérdida de peso afecta a la composición corporal. En el estudio se observó que tras una intervención (no farmacológica) de pérdida de peso, a largo plazo la grasa se recuperaba, pero no así la masa libre de grasa, lo que podría conducir a un fenómeno acumulativo de pérdida de masa muscular con las pérdidas de peso repetidas (17), sobre todo si se asocian a una estrategia farmacológica. Este patrón, sumado al incremento en fracturas observado, apunta al riesgo de sarcopenia, con las implicaciones clínicas asociadas: debilidad, caídas y fragilidad.

En conjunto, los hallazgos del ensayo clínico SURMOUNT-5 confirman la superioridad de tirzepatida sobre semaglutida en la reducción de peso corporal y circunferencia de cintura, con implicaciones clínicas relevantes en la prevención y el tratamiento de complicaciones asociadas a la obesidad. Sus resultados proporcionan una orientación útil a los médicos que tratan a pacientes con obesidad y señalan mecanismos diferenciales de pérdida de peso entre hombres y mujeres. Quizá los siguientes desafíos en el tratamiento de la obesidad con estos nuevos agentes farmacológicos podrían ir en la línea de definir los mecanismos por los que se produce la pérdida de peso y en qué proporción se ve afectada la masa muscular de los pacientes, para poder esclarecer si los agonistas del receptor de GLP-1 aumentan el riesgo de sarcopenia, debilidad y fragilidad con un mayor riesgo de fracturas patológicas.

Referencias

1. Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, et al. Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. The SURMOUNT-5 trial. *N Engl J Med*, 2025; 393:26-36.
2. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022; 387: 205-16.
3. 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: 38-48.
4. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402: 613-26.
5. Wadden TA, Chao AM, 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.
6. Kushner RF, Calanna S, Davies M, et al. Semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: key elements of the STEP trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28: 1050-61.
7. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med* 2022; 28: 2083-91.
8. Kosiborod MN, Bhatta M, Davies M, et al. Semaglutide improves cardiometabolic risk factors in adults with overweight or obesity: STEP 1 and 4 exploratory analyses. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25: 468-78.
9. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389: 2221-32.
10. Lam CSP, Rodriguez A, Aminian A, et al. Tirzepatide for reduction of morbidity and mortality in adults with obesity: rationale and design of the SURMOUNT-MMO trial. *Obesity (Silver Spring)*. *Published online June 22, 2025*.
11. Greenway FL. Semaglutide and Tirzepatide to Treat Obesity. *N Engl J Med*. 2025 Jul 3;393(1):84-85. doi: 10.1056/NEJMe2507452. PMID: 40601944.
12. Dubin RL, Heymsfield SB, Ravussin E, Greenway FL. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist-based agents and weight loss composition: filling the gaps. *Diabetes Obes Metab* 2024; 26: 5503-18.
13. Webster JD, Hesp R, Garrow JS. The composition of excess weight in obese women estimated by body density, total body water and total body potassium. *Hum Nutr Clin Nutr* 1984; 38: 299-306.
14. Mozaffarian D, Agarwal M, Aggarwal M, et al. Nutritional Priorities to Support GLP-1 Therapy for Obesity: A Joint Advisory From the American College of Lifestyle Medicine, the American Society for Nutrition, the Obesity Medicine Association, and the Obesity Society. *Am J Clin Nutr*. 2025;122(1):344-367
15. Kushner RF, Almandoz JP, Rubino DM. Managing Adverse Effects of Incretin-Based Medications for Obesity. *JAMA*. 2025 Jul 29 (Epub ahead of print).
16. Wegovy (semaglutide) [US Prescribing Information]. Novo Nordisk; sección "Females and Geriatric".
17. Oyeka CP, He JH, Ma J, et al. Role of sex hormones in mediating adiposity changes from weight loss in people with type 2 diabetes: Look AHEAD Sex Hormone Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2025 May 20 (Epub ahead of print)..

PREMIO JOVEN INVESTIGADOR 2024

Dr. Néstor de la Visitación Pastor

Departamento de Farmacología. Universidad de Granada



Comencé mi trayectoria investigadora en Farmacología en el grupo de investigación “Farmacología de productos naturales, CTS164” dirigido por el profesor Juan Duarte en la Universidad de Granada. Fue en este grupo donde realicé mi tesis doctoral, que versó sobre la relación entre la composición de la microbiota y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en el lupus eritematoso sistémico (SLE).

El SLE es un trastorno autoinmune que se caracteriza principalmente por el desarrollo de autoanticuerpos que pueden formar inmunocomplejos que tienden a depositarse, especialmente en vasos pequeños, induciendo daño en múltiples órganos diana. Todo ello participa en el desarrollo de complicaciones vasculares y renales (1). De hecho, la hipertensión es una de las complicaciones más prevalentes en SLE, siendo un factor crucial en la morbilidad y mortalidad de la patología (2). Al tratarse de una enfermedad de etiología compleja, discernir las causas y elementos que favorecen el desarrollo del SLE y sus complicaciones cardiovasculares sigue siendo necesario en la actualidad. Recientemente, diversos estudios tanto en modelos murinos de la enfermedad, como en humanos, han podido relacionar cambios en las poblaciones bacterianas de la microbiota intestinal, conocidos como disbiosis, con el desarrollo de la enfermedad (3-5). Durante mi tesis, usamos dos modelos murinos de SLE, uno genético conocido como NZWBF1, y otro inducible a través de la administración crónica de un agonista de receptores tipo Toll (TLR)7, el imiquimod, basado en los estudios descriptivos del modelo realizados por Yokogawa y cols. (6). Usando estos modelos y modulando su microbiota llegamos a dos conclusiones principales: a) que la microbiota intestinal participa en el desarrollo de hipertensión y disfunción endotelial en ambos modelos, de tal manera que el cambio en su composición mediante el uso de probióticos,

que son capaces de modular la respuesta inmune asociada a la disbiosis, previene parcialmente el incremento de la presión arterial (7-9) y b) además del conocido fenotipo productor de autoanticuerpos del SLE, que involucra a células B, existe un mecanismo subyacente por el que la disbiosis induce una activación de los linfocitos Th17 que contribuyen al daño vascular y la hipertensión observadas en el SLE (10, 11).

Al finalizar mi tesis, me incorporé en calidad de investigador postdoctoral al laboratorio del doctor David Patrick en el Vanderbilt University Medical Center. Allí, me centré en el efecto de la acumulación de aductos de isolevuglandina como productos del estrés oxidativo en la regulación de la respuesta inmune en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Las isolevuglandinas son productos de la peroxidación del ácido araquidónico que pueden unirse de forma covalente a residuos de lisina en proteínas, formando aductos (12). En nuestra investigación observamos que en SLE, las isolevuglandinas forman aductos con factores de transcripción como el PU.1, lo que interfiere en la expresión de C1q y produce una respuesta inmunitaria aberrante (13), así mismo, en hipertensión primaria se observó que una de las poblaciones inmunológicas más activas por la acumulación de aductos de isolevuglandina son los neutrófilos, que producen más redes extracelulares (NETs) al acumular estas proteínas modificadas, mientras que la eliminación de los aductos con el

“scavenger” específico 2 hidroxibencilamina (2-HOBA), evita la formación de NETs. Los aductos contribuyen a la disrupción de la cromatina en los neutrófilos al afectar a la estructura de los nucleosomas (14). Finalmente, observamos que los aductos de isolevuglandina son reconocidos por receptores de la respuesta inmunológica innata como cGAS y TLR7, activando la formación del inmunoproteosoma, lo que favorece el procesamiento de estos neoantígenos y su presentación a través de MHC de clase I y una activación de los linfocitos T citotóxicos circulantes (15). Estos experimentos identifican las isolevuglandinas como nueva diana farmacológica en SLE e hipertensión.

Referencias

1. Frostegård J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *Lupus*. 2008;17(5):364-367. doi:10.1177/0961203308089988
2. Bartels CM, Buhr KA, Goldberg JW, et al. Mortality and cardiovascular burden of systemic lupus erythematosus in a US population-based cohort. *J Rheumatol*. 2014;41(4):680-687. doi:10.3899/jrheum.130874
3. Hevia A, Milani C, López P, et al. Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. *mBio*. 2014;5(5):e01548-14. Published 2014 Sep 30. doi:10.1128/mBio.01548-14
4. Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans [published correction appears in *Science*. 2018 May 4;360(6388):eaat9922. doi: 10.1126/science.aat9922.]. *Science*. 2018;359(6380):1156-1161. doi:10.1126/science.aar7201
5. Zegarra-Ruiz DF, El Beidaq A, Iñiguez AJ, et al. A Diet-Sensitive Commensal *Lactobacillus* Strain Mediates TLR7-Dependent Systemic Autoimmunity. *Cell Host Microbe*. 2019;25(1):113-127.e6. doi:10.1016/j.chom.2018.11.009
6. Yokogawa M, Takaishi M, Nakajima K, et al. Epicutaneous application of toll-like receptor 7 agonists leads to systemic autoimmunity in wild-type mice: a new model of systemic Lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(3):694-706. doi:10.1002/art.38298
7. Toral M, Robles-Vera I, Romero M, et al. *Lactobacillus fermentum* CECT5716: a novel alternative for the prevention of vascular disorders in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *FASEB J*. 2019;33(9):10005-10018. doi:10.1096/fj.201900545RRR
8. de la Visitación N, Robles-Vera I, Toral M, et al. *Lactobacillus fermentum* CECT5716 prevents renal damage in the NZBWF1 mouse model of systemic lupus erythematosus. *Food Funct*. 2020;11(6):5266-5274. doi:10.1039/d0fo00578a
9. de la Visitación N, Robles-Vera I, Moleón-Moya J, et al. Probiotics Prevent Hypertension in a Murine Model of Systemic Lupus Erythematosus Induced by Toll-Like Receptor 7 Activation. *Nutrients*. 2021;13(8):2669. Published 2021 Jul 31. doi:10.3390/nu13082669
10. de la Visitación N, Robles-Vera I, Toral M, et al. Gut microbiota contributes to the development of hypertension in a genetic mouse model of systemic lupus erythematosus. *Br J Pharmacol*. 2021;178(18):3708-3729. doi:10.1111/bph.15512
11. de la Visitación N, Robles-Vera I, Moleón J, et al. Gut Microbiota Has a Crucial Role in the Development of Hypertension and Vascular Dysfunction in Toll-like Receptor 7-Driven Lupus Autoimmunity. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(9):1426. Published 2021 Sep 7. doi:10.3390/antiox10091426
12. Kirabo A, Fontana V, de Faria AP, et al. DC isopeptidase-modified proteins activate T cells and promote hypertension. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4642-4656. doi:10.1172/JCI74084
13. Patrick DM, de la Visitación N, Krishnan J, et al. Isolevuglandins disrupt PU.1-mediated C1q expression and promote autoimmunity and hypertension in systemic lupus erythematosus. *JCI Insight*. 2022;7(13):e136678. Published 2022 Jul 8. doi:10.1172/jci.insight.136678
14. Krishnan J, de la Visitación N, Hennen EM, Amarnath V, Harrison DG, Patrick DM. IsoLGs (Isolevuglandins) Drive Neutrophil Migration in Hypertension and Are Essential for the Formation of Neutrophil Extracellular Traps. *Hypertension*. 2022;79(8):1644-1655. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19305
15. de la Visitación N, Chen W, Krishnan J, et al. Immunoproteasomal Processing of IsoLG-Adducted Proteins Is Essential for Hypertension. *Circ Res*. 2024;134(10):1276-1291. doi:10.1161/CIRCRESAHA.124.324068

PREMIO JOVEN INVESTIGADOR 2025

Dra. Aida Collado Sánchez

Profesora Asociada, Instituto Karolinska



Mi trayectoria investigadora comenzó en el ámbito de la farmacología cardiovascular, en el grupo de la Prof. María Jesús Sanz y la Dr. Laura Piqueras, en la Universidad de Valencia, donde desarrollé mi tesis doctoral dentro del programa de Biomedicina y Farmacia. Durante esta etapa, enfoqué mis estudios en la inflamación sistémica asociada a patologías cardiometabólicas, con especial interés en los mecanismos celulares y moleculares implicados en el daño vascular.

Trabajé con pacientes con hipercolesterolemia primaria, caracterizando su perfil inflamatorio y evaluando el impacto de una sobrecarga lipídica oral sobre mediadores inmunológicos y marcadores de activación endotelial (1,2). También estudié la respuesta inflamatoria en pacientes con síndrome metabólico y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, identificando elementos comunes entre estas patologías y su vínculo con el riesgo cardiovascular elevado (3,4).

En paralelo, desarrollé estudios experimentales en modelos murinos de aterosclerosis y aneurisma aórtico abdominal, profundizando en el papel de monocitos y macrófagos en la degradación de la matriz extracelular y la progresión del daño vascular (4,5). Estos trabajos contribuyeron a esclarecer la relación entre inflamación sistémica, activación inmunitaria y disfunción endotelial, abriendo nuevas vías para la identificación de dianas farmacológicas en enfermedades cardiovasculares de base inflamatoria.

Tras finalizar esta etapa formativa, me incorporé como investigadora postdoctoral al grupo

del Dr. Gaspar Reynés en el Instituto de Investigación del Hospital La Fe (Valencia). Posteriormente, gracias a una beca postdoctoral de la Fundación Novo Nordisk, me uní al grupo del Prof. John Pernow en el Karolinska Institutet (Suecia), centro de referencia internacional en investigación cardiovascular.

Actualmente, mi línea de trabajo se centra en el estudio de la disfunción eritrocitaria como factor clave en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en la diabetes tipo 2. Diversos estudios han demostrado que los eritrocitos, más allá de su función como transportadores de oxígeno, pueden actuar como moduladores del tono vascular y de la respuesta inflamatoria (6). En este contexto, investigamos cómo las alteraciones metabólicas y oxidativas que afectan a los glóbulos rojos en la diabetes comprometen su capacidad para liberar óxido nítrico, inducen estrés endotelial y favorecen un entorno proinflamatorio que acelera la disfunción vascular.

Recientemente, hemos demostrado que los eritrocitos se comunican con el endote-

lio mediante la liberación de vesículas extracelulares que actúan como mensajeros intercelulares. Observamos que las vesículas derivadas de eritrocitos de pacientes con diabetes tipo 2 inducen daño vascular y promueven la liberación de moléculas que incrementan el estrés oxidativo y la producción de especies reactivas de oxígeno en las células endoteliales (7). Estos hallazgos abren nuevas perspectivas sobre el papel de los eritrocitos en la fisiopatología vascular y en la identificación de posibles estrategias terapéuticas.

En conjunto, mi investigación busca desenmarañar los mecanismos celulares que vinculan inflamación, metabolismo y daño vascular, con el objetivo de desarrollar estrategias innovadoras para la prevención y tratamiento de las complicaciones cardiovasculares asociadas a enfermedades metabólicas.

Referencias

1. Collado A, Marques P, Domingo E, Perello E, Gonzalez-Navarro H, Martínez-Hervás S, Real JT, Piqueras L, Ascaso JF, Sanz MJ. Novel immune features of the systemic inflammation associated with primary hypercholesterolemia: changes in cytokine/chemokine profile, increased platelet and leukocyte activation. *J Clin Med*. 2018;8(1):1–18. doi: 10.3390/jcm8010018.
2. Collado A, Domingo E, Marques P, Perello E, Martínez-Hervás S, Piqueras L, Ascaso JF, Real JT, Sanz MJ. Oral unsaturated fat load impairs postprandial systemic inflammation in primary hypercholesterolemia patients. *Front Pharmacol*. 2021;12:656244. doi: 10.3389/fphar.2021.656244.
3. Marques P, Collado A, Escudero P, Rius C, González C, Servera E, Piqueras L, Sanz MJ. Cigarette smoke increases endothelial CXCL16–leukocyte CXCR6 adhesion in vitro and in vivo: potential consequences in chronic obstructive pulmonary disease. *Front Immunol*. 2017;8:1766. doi: 10.3389/fimmu.2017.01766.
4. Collado A, Marques P, Escudero P, Rius C, Domingo E, Martínez-Hervás S, Real JT, Ascaso JF, Piqueras L, Sanz MJ. Functional role of endothelial CXCL16/CXCR6–platelet–leukocyte axis in angiotensin II–associated metabolic disorders. *Cardiovasc Res*. 2018;114(13):1764–75. doi: 10.1093/cvr/cvy135.
5. Ortega R, Collado A, Selles F, Gonzalez-Navarro H, Sanz MJ, Real JT, Piqueras L. SGLT-2 inhibition reduces Ang II–induced dissecting abdominal aortic aneurysm in ApoE knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(8):1614–28. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312659.
6. Pernow J, Mahdi A, Yang J, Zhou Z. Red blood cell dysfunction: a new player in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2019;115(11):1596–1605. doi: 10.1093/cvr/cvz156.
7. Collado A, Humoud R, Kontidou E, Eldh M, Swaich J, Zhao A, Yang J, Jiao T, Domingo E, Carlestål E, Mahdi A, Tengbom J, Végvári A, Deng Q, Alvarsson M, Gabrielson S, Eriksson P, Zhou Z, Pernow P. Erythrocyte-derived extracellular vesicles induce endothelial dysfunction through arginase-1 and oxidative stress in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2025;135(10):e180900. doi: 10.1172/JCI180900.

PREMIO MEJOR COMUNICACIÓN PÓSTER 2025

Dra. Natàlia Llopart Jiménez

Departamento de Bioquímica y Biomedicina Molecular. Facultad de Biología. Universidad de Barcelona

Soy graduada en Bioquímica por la Universidad de Barcelona, donde inicié mi trayectoria investigadora en el grupo de “Neurofarmacología Molecular” dirigido por el Dr. Vicent Casadó en el Departamento de Bioquímica i Biomedicina Molecular en la Facultad de Biología. Allí realicé mi trabajo de fin de grado, centrado en el estudio de una librería de agonistas y antagonistas del receptor GPCR de histamina 3 (H_3R), con el objetivo de identificar un compuesto selectivo frente al heterómero entre H_3R y los receptores D1 de dopamina (H_3R -D₁R), como potenciales dianas para el tratamiento de la enfermedad de Huntington.

Posteriormente cursé el Máster en Biomedicina, con especialidad en Metabolismo, también en la Universidad de Barcelona. En el marco de este máster desarrollé mi trabajo final en el mismo grupo de investigación, focalizado en el estudio de agonistas y antagonistas del receptor A₁ de adenosina (A₁R) y su heteromerización con D₁R, como posibles dianas terapéuticas para el síndrome de las piernas inquietas y la lesión medular. Tras esta etapa, realicé una estancia en el grupo “Desgaste Muscular y Caquexia en Enfermedades Crónicas Respiratorias y Cáncer de Pulmón”, dirigido por la Dra. Esther Barreiro en el Instituto de Investigación del Hospital del Mar, donde me especialicé en técnicas de biología molecular como ELISA y *Western blot*.

En octubre de 2021 inicié mi doctorado en Biomedicina en la Universidad de Barcelona bajo la dirección de los Drs. Vicent Casadó, Verònica Casadó y Estefanía Moreno con una beca de investigadora predoctoral. En mayo de 2025 realicé una estancia internacional en el grupo “Subcellular Control of Receptor Signaling”, dirigido por la Dra. Miriam Stoeber en la Universidad de Ginebra, donde profundicé en el estudio de la internalización de GPCRs y en la obtención de mutantes de estos receptores.

Mi investigación doctoral se centra en el estudio de GPCRs en el sistema nervioso central y su papel en la neurotransmisión. En particular, he trabajado en la identificación de nu-

evos heterómeros de GPCRs como potenciales dianas terapéuticas para enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, tales como el síndrome de las piernas inquietas, el dolor crónico y la adicción a drogas. He contribuido también a la evaluación de moléculas con selectividad frente a heterómeros específicos. Mi principal línea de trabajo se ha focalizado en el receptor μ -opioide (MOR) y su heteromerización con el receptor de galanina 1 (Gal1R) y D₁R, dada su relevancia en el dolor crónico, la adicción y la tolerancia.

A lo largo del doctorado he presentado mis resultados en 2 comunicaciones orales y 20 pósters en congresos nacionales e internacionales, y he publicado 3 artículos científicos en revistas de alto impacto. Además, he participado en la organización de congresos y en varios proyectos de investigación competitivos, lo que me ha permitido integrarme plenamente en la comunidad científica.

Durante el “XLII Annual Spanish Society of Pharmacology Meeting” tuve la oportunidad de presentar en formato póster parte de mi trabajo de tesis doctoral, obteniendo el premio a la mejor comunicación. A continuación, presento un resumen del estudio titulado “*Impact of galanin 1 receptor presence on opioid-induced intracellular signaling*”.

Los agonistas opioides de MOR son los fármacos más eficaces para el tratamiento del

dolor crónico. Sin embargo, además de mediar sus efectos analgésicos, el MOR también está implicado en la tolerancia y la adicción a dichos fármacos. Se ha demostrado que el MOR y el Gal1R forman complejos oligoméricos en áreas clave del sistema de recompensa cerebral, como el área tegmental ventral y el núcleo accumbens¹. En estas regiones, donde el MOR se encuentra principalmente en forma de heterómero MOR-Gal1R, su activación induce la estimulación del circuito dopaminérgico de recompensa, lo que puede desembocar en procesos adictivos. Por su parte, los opioides que escasamente activan o no activan al heterómero MOR-Gal1R resultan poco o nada adictivos^{2,3}. La oligomerización con Gal1R, específica de tejido, confiere al MOR propiedades farmacológicas y funcionales únicas, diferentes a las de los receptores por separado^{4,5}.

Para explorar cómo la heteromerización de MOR con Gal1R modula la farmacología de los opioides, realizamos diversos ensayos farmacológicos *in vitro* en células que expresaban MOR en solitario o en co-expresión con Gal1R. Estudiamos primero el concepto de reserva de receptor mediante ensayos de acumulación de AMPc, observando que, independientemente del nivel de expresión de MOR, ligandos como buprenorfina y tramadol actuaban como agonistas parciales, mientras que (S)-metadona, morfina, PZM21 y SR17018 solo se comportaban como parciales en presencia de Gal1R.

Posteriormente analizamos una biblioteca de ligandos mediante ensayos de activación de proteína G ($G_{\alpha o1}$ y $G_{\alpha i1}$) mediante BRET. Encontramos que la presencia de Gal1R reducía la potencia de todos los ligandos, con mayores diferencias para (S)-metadona, morfina y buprenorfina. Asimismo, evaluamos el reclutamiento de β -arrestinas, observando que la heteromerización con Gal1R modulaba de forma diferencial la potencia de varios opioides, potenciando la señalización de algunos (fentanilo, PZM21 y SR17018) y reduciendo la de otros (morfina, (R)-metadona y buprenorfina).

Finalmente, realizamos simulaciones de dinámica molecular para identificar los aminoácidos clave implicados en la interacción ligando-receptor. Los resultados mostraron que Gal1R modifica de forma alostérica el sitio de unión de MOR, lo que podría explicar las diferencias farmacológicas y funcionales detectadas en la activación de estos receptores por diversos opioides.

En conjunto, nuestros hallazgos indican que la presencia de Gal1R modula la señalización del MOR, favoreciendo ciertas vías y alterando las propiedades farmacológicas de distintos opioides. Estas interacciones abren la puerta al diseño de nuevos analgésicos más seguros y eficaces, con menor riesgo de efectos adversos asociados a la adicción.

Referencias

1. Moreno E, Quiroz C, Rea W, Cai NS, Mallol J, Cortés A, Lluís C, Canela EI, Casadó V, Ferré S. Functional μ -Opioid-Galanin Receptor Heteromers in the Ventral Tegmental Area. *J Neurosci*. 2017 Feb 1;37(5):1176-1186. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2442-16.2016. Epub 2016 Dec 22. PMID: 28007761; PMCID: PMC5296795.
2. Cai NS, Quiroz C, Bonaventura J, Bonifazi A, Cole TO, Purks J, Billing AS, Massey E, Wagner M, Wish ED, Guitart X, Rea W, Lam S, Moreno E, Casadó-Anguera V, Greenblatt AD, Jacobson AE, Rice KC, Casadó V, Newman AH, Winkelman JW, Michaelides M, Weintraub E, Volkow ND, Belcher AM, Ferré S. Opioid-galanin receptor heteromers mediate the dopaminergic effects of opioids. *J Clin Invest*. 2019 Mar 26;129(7):2730-2744. doi: 10.1172/JCI126912. PMID: 30913037; PMCID: PMC6597217.
3. Levinstein MR, De Oliveira PA, Casajuana-Martin N, Quiroz C, Budinich RC, Rais R, Rea W, Ventriglia EN, Llopart N, Casadó-Anguera V, Moreno E, Walther D, Glatfelter GC, Weinshenker D, Zarate CA Jr, Casadó V, Baumann MH, Pardo L, Ferré S, Michaelides M. Unique pharmacodynamic properties and low abuse liability of the μ -opioid receptor ligand (S)-methadone. *Mol Psychiatry*. 2024 Mar;29(3):624-632. doi: 10.1038/s41380-023-02353-z. Epub 2023 Dec 25. PMID: 38145984; PMCID: PMC11221360.
4. Casadó-Anguera V, Casadó V. Unmasking allosteric-binding sites: novel targets for GPCR drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2022 Aug;17(8):897-923. doi: 10.1080/17460441.2022.2085684. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35649692.
5. De Oliveira PA, Moreno E, Casajuana-Martin N, Casadó-Anguera V, Cai NS, Camacho-Hernandez GA, Zhu H, Bonifazi A, Hall MD, Weinshenker D, Newman AH, Logothetis DE, Casadó V, Plant LD, Pardo L, Ferré S. Preferential Gs protein coupling of the galanin Gal₁ receptor in the μ -opioid-Gal₁ receptor heterotrimer. *Pharmacol Res*. 2022 Aug;182:106322. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106322. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35750299; PMCID: PMC9462584.

La FDA aprueba un nuevo tratamiento dirigido para el cáncer de mama HR+/HER2- irresecable o metastásico.

Estela Tébar Garcerán.

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

El 17 de enero de 2025, la FDA aprobó datopotamab deruxtecán (Datroway®, Dato-DXd) para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HR+/HER2- irresecable o metastásico previamente tratados. El ADC dirigido a TROP-2 demostró en el ensayo fase III TROPION-Breast01 una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión y un perfil de seguridad más favorable frente a la quimioterapia estándar.

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres y una de las principales causas de mortalidad oncológica femenina. Aunque los avances en cribado, diagnóstico precoz y terapias dirigidas han mejorado la tasa de supervivencia en estadios iniciales, el CM irresecable o metastásico persiste como un escenario clínico de mal pronóstico (1). Su heterogeneidad biológica ha llevado a la clasificación de la enfermedad en subtipos moleculares, definidos principalmente por la expresión de receptores hormonales y el estado del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). El fenotipo receptor hormonal positivo/HER2 negativo (HR+/HER2-) se caracteriza por la expresión de receptores hormonales y por la ausencia de sobreexpresión o amplificación del gen HER2. Este subtipo representa aproximadamente el 65 % de los casos de CM y suele diagnosticarse predominantemente en mujeres posmenopáusicas. La combinación de terapia endocrina con inhibidores de CDK4/6 constituye el tratamiento de primera línea para el CM HR+/HER2-, al mejorar de forma significativa la supervivencia y retrasar la necesidad de quimioterapia (2). Sin embargo, la resistencia adquirida es un fenómeno frecuente que conlleva la progresión de la enfermedad (3).

El 17 de enero de 2025, la FDA aprobó datopotamab deruxtecán-dlnk (Datroway®, Dato-DXd) para el tratamiento del CM irresecable o metastásico HR+/HER2- en pacientes previamente tratados con terapia endocrina o quimioterapia (4). Datopotamab deruxtecán es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC, por sus siglas en inglés) formado por tres componentes principales: el anticuerpo monoclonal datopotamab, el agente citotóxico DXd y un ligador escindible que conecta ambos. Datopotamab se dirige específicamente contra TROP-2 (antígeno de superficie celular del trofoblasto 2), una proteína transmembrana sobreexpresada en numerosos tumores y con expresión limitada en tejidos sanos. Al unirse a TROP-2 en la superficie de las células malignas, el ADC es internalizado; posteriormente, el ligador es degradado por enzimas lisosomales, lo que permite la liberación intracelular de DXd. Este fármaco, un inhibidor de la topoisomerasa I, se une a dicha enzima y estabiliza el complejo de corte entre la topoisomerasa I y el ADN, lo que origina roturas en la doble cadena, bloqueo de la replicación y, finalmente, apoptosis celular (5).

El ensayo TROPION-Breast01 es un estudio global, multicéntrico, aleatorizado y abierto de fase III (NCT05104866) que comparó

datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) frente a quimioterapia de elección del investigador en pacientes con CM HR+/HER2- irreseccable o metastásico, que habían recibido una o dos líneas previas de quimioterapia tras progresión o intolerancia a terapia endocrina. Los objetivos principales del estudio fueron evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). En el análisis primario, Dato-DXd redujo significativamente el riesgo de progresión o muerte (HR = 0,63; IC 95 %: 0,52–0,76; mediana de SLP 6,9 vs. 4,9 meses; $p < 0,0001$); la SG mostró una tendencia favorable (HR = 0,84; IC 95 %: 0,62–1,14), aunque no alcanzó significación estadística. Respecto a la seguridad, Dato-DXd presentó menos eventos adversos de grado ≥ 3 en comparación con la quimioterapia (20,8 % vs. 44,7 %). Los efectos adversos más comunes incluyeron náuseas, fatiga, alopecia y complicaciones pulmonares (6).

Bibliografía

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249.
2. Finn, R. S., Martin, M., Rugo, H. S., Jones, S., Im, S. A., Gelmon, K., Harbeck, N., Lipatov, O. N., Walshe, J. M., Moulder, S., Gauthier, E., Lu, D. R., Randolph, S., Diéras, V., & Slamon, D. J. (2016). Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*, 375(20), 1925–1936.
3. Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., Ji, X., Liu, W., Huang, B., Luo, W., Liu, B., Lei, Y., Du, S., Vuppapapati, A., Luu, H. H., Haydon, R. C., He, T. C., & Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & diseases*, 5(2), 77–106.
4. Royce, M., Shah, M., Zhang, L., Cheng, J., Bonner, M. K., Pegues, M., Miller, C. P., Leu, L., Price, L. S. L., Qiu, J., Yu, J., Truong, T. M., Dorff, S. E., Yang, Y., Zhang, N., Gutierrez-Lugo, M., Ricks, T. K., Pierce, W. F., Luo, Z., Kappel, D., ... Amiri-Kordestani, L. (2025). FDA Approval Summary: Datopotamab deruxtecan-dlnk for treatment of patients with unresectable or metastatic, HR-positive, HER2-negative breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 10.1158/1078-0432.CCR-25-1388. Advance online publication.
5. DrugBank. (2025). Datopotamab deruxtecan (DB16410). DrugBank Online. <https://go.drugbank.com/drugs/DB16410>

Aprobación reciente de ANDEMBRY®(Garadacimab-GXII) por la FDA para la prevención de ataques de angioedema hereditario.

Marta Estalrich Soliveres.

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

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad rara que puede comprometer la calidad de vida e incluso poner en riesgo la supervivencia de los pacientes. La reciente aparición de este nuevo tratamiento, administrado mediante una inyección subcutánea mensual de fácil autoadministración, ofrece la posibilidad de mejorar de forma significativa el control de la enfermedad, al prevenir los ataques que en algunos casos resultan potencialmente mortales.

El angioedema hereditario (AEH) es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en el gen que codifica el inhibidor de la C1 esterasa (C1-INH), una proteína clave que participa en vías como la fibrinólisis, la coagulación, el sistema de contacto y el complemento (1). Se distinguen tres tipos principales de AEH: el tipo I, que representa la mayoría de los casos y se caracteriza por deficiencia de C1-INH; el tipo II, asociado a una disfunción de esta proteína; y el tipo III, generalmente dependiente de estrógenos o hereditario, con niveles y actividad normales de C1-INH. Los tipos I y II están vinculados a mutaciones en el gen *SERPING1*, que codifica el C1-INH (2). Los tres tipos se comportan y presentan síntomas similares (3).

En cuanto a su frecuencia, la prevalencia mundial del AEH se estima entre 1 y 2 casos por cada 100.000 personas (aproximadamente 1:50.000–1:100.000), según una revisión sistemática y metaanálisis publicados en 2025 (4). En España, el registro nacional establece una prevalencia mínima de 1,09 por 100.000 habitantes (5), mientras que datos más recientes de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) estiman cifra de 1,1 y 1,6 por 100.000 habitantes.

La sintomatología del AEH se caracteriza por episodios transitorios de hinchazón asimétrica en tejidos subcutáneos y submucosos que afectan a la piel, las vías respiratorias y el tracto gastrointestinal, generando inflamación en extremidades, cara y estructuras orofaríngeas. La afectación de las vías respiratorias superiores es especialmente grave, ya que puede producir obstrucción y constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad. Entre los síntomas prodrómicos destacan el entumecimiento o el hormigueo en las zonas afectadas, y algunos pacientes presentan un eritema marginado que no debe confundirse con lesiones urticariales. El síntoma más frecuente es el dolor abdominal, que suele manifestarse como cólicos o calambres y puede ir acompañado de náuseas, vómitos y diarrea, pudiendo además desarrollar distensión abdominal y ascitis de gran volumen. En ciertos casos, los pacientes presentan hipotensión y taquicardia como consecuencia de la redistribución de líquidos. Los ataques agudos pueden desencadenarse por traumatismos leves, procedimientos médicos, infecciones o estrés emocional, aunque con frecuencia no se identifica un factor precipitante concreto (1).

Desde el punto de vista fisiopatológico, el AEH tipo I y II se debe a una deficiencia o disfunción de C1-INH, lo que conduce a la activación del sistema de contacto y a la producción continua de calicreína. Este mecanismo provoca la proteólisis incontrolada del cininógeno de alto peso molecular y la liberación excesiva de bradicinina, principal responsable del aumento de la permeabilidad vascular y del edema característico (6). En el tipo III, en cambio, la alteración se relaciona con una mayor activación del factor XII (FXIIa) mediada por la plasmina (2).

En este contexto, la FDA aprobó en junio de 2025 el fármaco Andembry® (garadacimab-gxii), cuyo lanzamiento al mercado por CSL Behring está previsto antes de finalizar el mes de junio, con la indicación de profilaxis de ataques de AEH (7). Garadacimab-gxii, es un anticuerpo monoclonal recombinante, totalmente humano, producido en células de ovario de hámster chino, con un peso molecular aproximado de 148 kDa. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la actividad catalítica del FXIIa, mediante su unión directa al dominio catalítico de esta proteína. Dado que el FXII es el primer factor en activarse en la vía de contacto, su bloqueo interrumpe la cascada calicreína-cininas y reduce la producción de bradicinina, lo que previene la inflamación y el edema característicos de los ataques de AEH (8).

Andembry® se presenta en una jeringa precargada de 1,2 ml que contiene 200 mg garadacimab-gxii, junto con mono hidrocloreto de arginina (37,9 mg), histidina (3,7 mg), polisorbato 80 (0,24 mg), prolina (19,3 mg) y agua para inyección USP, con un pH de 6,1 (8). El régimen de administración consiste en una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg por vía subcutánea), seguida de una dosis de mantenimiento de 200 mg una vez al mes. La eficacia y seguridad del fármaco se evaluaron en el ensayo clínico VANGUARD (NCT04656418), un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y con grupos paralelos. En este estudio,

los pacientes tratados mensualmente con garadacimab-gxii mostraron una reducción significativa en la tasa de ataques frente al placebo, con una disminución media del 86,5%, una mediana del 100% y una reducción media ajustada por la tasa basal del 89,2%. Tras seis meses de seguimiento, el 61,5% de los pacientes tratados permanecieron libres de ataques, frente a ninguno en el grupo placebo, y el 74,4% alcanzaron una reducción $\geq 90\%$ respecto al periodo previo al ensayo. Además, el fármaco mostró un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable, con una incidencia de reacciones adversas $\geq 7\%$, siendo las más frecuentes la nasofaringitis y el dolor abdominal (8, 9).

En términos farmacocinéticos, garadacimab-gxii se evaluó tras su administración subcutánea tanto en voluntarios sanos como en pacientes con AEH. El fármaco mostró una biodisponibilidad absoluta del 39% y un tiempo medio para alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{max}) de 6 días (rango: 2–15). Los parámetros farmacocinéticos obtenidos incluyeron una concentración máxima promedio (C_{max}) de $18,4 \pm 7,23 \mu\text{g/mL}$ y un área bajo la curva ($AUC_{0-\infty}$) de $11470 \pm 4103 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, mientras que la concentración mínima en estado estacionario (C_{trough}) se situó entre 8,09 y $8,69 \mu\text{g/mL}$. El volumen aparente de distribución fue de $11,8 \pm 5,17 \text{ L}$, con una vida media de eliminación de aproximadamente $17,4 \pm 3,14$ días y una depuración aparente de $0,02 \pm 0,008 \text{ L/h}$ (8).

En conjunto, Andembry® representa un avance relevante en la profilaxis del AEH, al actuar sobre el FXIIa e interrumpir la producción excesiva de bradicinina, mecanismo clave en la fisiopatología de la enfermedad. Los resultados del ensayo VANGUARD demuestran que este anticuerpo monoclonal ofrece una reducción significativa de la frecuencia de ataques, con una proporción elevada de pacientes libres de episodios durante el seguimiento y un perfil de seguridad favorable. En este contexto, su reciente aprobación por la FDA constituye una opción terapéutica

que podría transformar el manejo clínico de los pacientes con AEH y mejorar de manera sustancial su calidad de vida.

Bibliografía

1. Wilkerson, R. G., & Moellman, J. J. (2022). Hereditary Angioedema. In *Emergency Medicine Clinics of North America* (Vol. 40, Issue 1, pp. 99–118). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2021.09.002>
2. Sinnathamby, E. S., Issa, P. P., Roberts, L., Norwood, H., Malone, K., Vemulapalli, H., Ahmadzadeh, S., Cornett, E. M., Shekoohi, S., & Kaye, A. D. (2023). Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. In *Advances in Therapy* (Vol. 40, Issue 3, pp. 814–827). Adis. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02401-0>
3. Zhang, Y., Tortorici, M. A., Pawaskar, Di., Pragst, I., MacHnig, T., Hutmacher, M., Zuraw, B., Cicardi, M., Craig, T., Longhurst, H., & Sidhu, J. (2018). Exposure-response model of subcutaneous C1-inhibitor concentrate to estimate the risk of attacks in patients with hereditary angioedema. *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology*, 7(3), 158–165. <https://doi.org/10.1002/psp4.12271>.
4. Fisch, S. A., Rundle, A. G., Neugut, A. I., & Freedberg, D. E. (2025). Worldwide Prevalence of Hereditary Angioedema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International archives of allergy and immunology*, 186(8), 802–810. <https://doi.org/10.1159/000543321>
5. Roche, O., Blanch, A., Caballero, T., Sastre, N., Callejo, D., & López-Trascasa, M. (2005). Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: Patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 94(4), 498–503. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61121-0](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61121-0).
6. Memon RJ, Tiwari V. Angioedema. (Updated 2023 Aug 8) In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538489/>.
7. U.S. Food and Drug Administration Approves CSL's ANDEMBRY® (garadacimab-gxii), the Only Prophylactic Hereditary Angioedema (HAE) Treatment Targeting Factor XIIa with Once-Monthly Dosing for All Patients From the Start. (2025, June). CSL. <https://newsroom.csl.com/2025-06-16-U-S-Food-and-Drug-Administration-Approves-CSLs-ANDEMBRY-R-garadacimab-gxii--the-Only-Prophylactic-Hereditary-Angioedema-HAE-Treatment-Targeting-Factor-XIIa-with-Once-Monthly-Dosing-for-All-Patients-From-the-Start>.
8. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION ANDEMBRY. (2025, June). chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761367s000l-bl.pdf.
9. CSL's Phase 3 Study Shows First-In-Class Garadacimab Provides Patients with Significant HAE Attack Prevention with Monthly Dosing. (2023). CSL. <https://newsroom.csl.com/News-Releases?item=123049>.

LYNOZYFIC® (LINVOSeltAMAB-GCPT), una alternativa novedosa en la lucha contra mieloma múltiple en recaída o refractario.

Regla María Medina Gali.

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

Lynozyfic® es un medicamento, cuyo principio activo es linvoseltamab, y se usa para tratar adultos con mieloma múltiple que han recaído o no ha respondido a tratamientos previos.

El mieloma múltiple (MM) es un cáncer de la sangre que afecta a un tipo de glóbulo blanco llamado célula plasmática, son células derivadas de los linfocitos B que viven principalmente en la médula ósea. Su función normal es producir anticuerpos (inmunoglobulinas), que ayudan al cuerpo a combatir infecciones (1,2). El MM es la segunda neoplasia hematológica más frecuente en Europa, con una incidencia estimada de entre 4,5-6,0 casos por cada 100.000 habitantes al año (2,3). Si bien los avances de las últimas dos décadas han permitido alargar la supervivencia de los pacientes, la mayoría terminará recayendo, debido a lo que llamamos mieloma múltiple en recaída o refractario (MMRR) y no es más que un estadio de la enfermedad en el que el cáncer de células plasmáticas vuelve a crecer o deja de responder al tratamiento que se está practicando (3).

Hablamos de recaída cuando la enfermedad vuelve a aparecer tras haber respondido inicialmente a un tratamiento. En esta situación, los análisis muestran un aumento de proteínas monoclonales (pico M), células plasmáticas malignas en médula ósea, o aparecen síntomas como anemia, insuficiencia renal, dolor óseo o hipercalcemia (3). Estos casos suelen aparecer cuando el mieloma no responde a la terapia administra-

da, o progresa en menos de 60 días tras finalizarla. Este tipo de paciente suelen haber recibido varias líneas de tratamiento previas (inmunomoduladores como lenalidomida, inhibidores de proteasoma como bortezomib, anticuerpos anti-CD38 como daratumumab) (1,2,4). Hay que tener en cuenta que estos casos son considerados de alto riesgo porque el mieloma se vuelve más difícil de controlar con terapias estándar. La ciencia, en su afán de búsqueda nuevos tratamientos, ha desarrollado fármacos innovadores como los anticuerpos biespecíficos (3-5), un ejemplo de esto es el Lynozyfic™/linvoseltamab o las terapias CAR-T, que buscan nuevas formas de atacar a las células malignas.

Lynozyfic™ (linvoseltamab-gcpt) es un anticuerpo monoclonal biespecífico, diseñado para unirse simultáneamente al antígeno de maduración de células B (BCMA) presente en células de mieloma múltiple y al receptor CD3 en células T que, al reunir estas células, es capaz de activar la respuesta inmune para destruir las células cancerosas (6). Este medicamento obtuvo una aprobación acelerada en Estados Unidos, fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) el 2 de julio de 2025 para adultos con mieloma múltiple refractario o en recaída que hayan recibido al menos cuatro líneas anteriores de tratamien-

to, incluyendo un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38. En la Unión Europea, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) concedió una autorización condicional en abril de 2025 para su uso como monoterapia en pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante y refractario tras haber recibido al menos tres tratamientos previos (3-6). La elección de esta población específica refleja la necesidad clínica de nuevas opciones terapéuticas para personas cuya enfermedad ha dejado de responder a los fármacos disponibles, ya que en estas fases avanzadas el pronóstico es muy limitado y la resistencia terapéutica representa un reto significativo (6,7).

El desarrollo clínico de Lynozyfic™ se sustentó principalmente en el ensayo LINKER-MM1 (NCT03761108) (6-8), un estudio multicéntrico de fase I/II diseñado para evaluar su seguridad y eficacia en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario. Este ensayo incluyó a pacientes fuertemente pretratados y excluyó a aquellos que habían recibido previamente terapias dirigidas contra BCMA, como CAR-T o anticuerpos biespecíficos. Los resultados fueron muy prometedores: la tasa de respuesta objetiva (ORR) alcanzó un 70 %, con un 45 % de pacientes logrando una respuesta completa o mejor. Además, el tiempo medio hasta la primera respuesta fue de menos de un mes (aproximadamente 0,95 meses), lo que indica una actividad antitumoral rápida. En cuanto a la durabilidad, tras un seguimiento de aproximadamente un año, el 89 % de los respondedores mantenían su respuesta a los 9 meses, y el 72 % todavía la mantenía a los 12 meses, cifras que destacan frente a lo observado con terapias previas en esta misma población de alto riesgo. Estos resultados fueron considerados clínicamente significativos y proporcionaron la base para la aprobación acelerada del fármaco. No obstante, como ocurre con todos los medicamentos aprobados bajo esta vía regulatoria, se requiere la confirmación de los beneficios en ensayos adicionales en curso (7-8).

En lo referente a la administración y dosificación, Lynozyfic™ se suministra exclusivamente mediante infusión intravenosa en un esquema de dosis escalonadas conocido como “step-up dosing”, diseñado para reducir el riesgo de efectos adversos graves como el síndrome de liberación de citocinas. El tratamiento se inicia con una dosis de 5 mg el día 1, seguida por 25 mg el día 8, y posteriormente la primera dosis completa de 200 mg el día 15. Tras esta fase inicial, el fármaco se administra de forma semanal desde la semana 4 hasta la semana 13, completando un total de 10 dosis semanales de 200 mg. A partir de la semana 14, el intervalo se amplía y el fármaco pasa a administrarse cada dos semanas. En pacientes que alcanzan una respuesta muy buena parcial o mejor a partir de la semana 24, y que hayan recibido al menos 17 dosis en total, el régimen permite espaciar la administración a una vez cada cuatro semanas. Además, se recomienda el uso de premedicaciones profilácticas (antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides) antes de las infusiones para disminuir la probabilidad de reacciones adversas relacionadas con la infusión. Este esquema flexible busca equilibrar eficacia y tolerabilidad, adaptándose a la evolución de la respuesta clínica del paciente (7,9,10).

Hay que destacar que actualmente están en marcha varios ensayos clínicos en los que se está evaluando el efecto del Lynozyfic™ en mieloma múltiple refractario combinado con otras terapias, por lo que la investigación alrededor de este medicamento no descansa (7).

En conjunto, Lynozyfic™ representa una opción terapéutica innovadora para pacientes con mieloma múltiple en estadios avanzados, combinando un mecanismo de acción novedoso con resultados clínicos alentadores y un esquema de dosificación escalonado que optimiza seguridad y eficacia.

Bibliografía

1. A BCMAxCD3 bispecific T cell-engaging antibody demonstrates robust antitumor efficacy similar to that of anti-BCMA CAR T cells
2. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. Published online July 7, 2025. doi:10.1038/s41571-025-01041-x
3. Martinez-Lopez, J. et al. Real-world treatment patterns, healthcare resource use and disease burden in patients with multiple myeloma in Europe. *Future Oncol*. 19, 2103–2121 (2023).
4. Gozzetti A, Candi V, Papini G, Bocchia M. Therapeutic advancements in multiple myeloma. *Front Oncol*. 2014;4:241.
5. Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastritis E, et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia*. 2017;31(11):2443-2448.
6. Bumma, N. et al. Linvoseltamab for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *J. Clin. Oncol*. 42, 2702–2712 (2024).
7. Lee, A. Linvoseltamab: First Approval. *Drugs* (2025). <https://doi.org/10.1007/s40265-025-02207-8>
8. Updated Linvoseltamab Data Showcase Continued Deepening of Responses in Patients With Heavily Pre-Treated Multiple Myeloma. News release. Regeneron. June 16, 2024. Accessed June 17, 2024. <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/updated-livoseltamab-data-showcase-continued-deepening>
9. Linvoseltamab BLA for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma accepted for FDA priority review. News Release. Regeneron. February 21, 2024. Accessed June 17, 2024. <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/livoseltamab-bla-treatment-relapsedrefractory-multiple-myeloma>
10. Regeneron Ireland DAC. LYNZOZYFIC (livoseltamab): summary of product characteristics. 2025. <https://www.ema.europa.eu/>. Accessed 1 May 2025..

Sunvozertinib, tratamiento oral para el cáncer de pulmón no microcítico causado por EGFR EX20INS, aprobado por la FDA.

Mateo Ruiz-Conca.

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

La FDA aprobó de forma acelerada en julio de 2025 el uso de Zegfrovy™ (sunvozertinib), convirtiéndose en el único tratamiento oral para el cáncer pulmonar no microcítico disponible en EE. UU., indicado para pacientes adultos con la enfermedad localmente avanzada o metastásica que presenten mutaciones de inserción en el exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con mutaciones EGFR ex20ins es un subtipo caracterizado por inserciones que inducen una activación aberrante del EGFR. Estas inserciones generan una activación constitutiva del receptor que estabiliza la conformación activa de la tirosina quinasa, promoviendo señalización sostenida a través de las vías PI3K/AKT y RAS/RAF/MEK/ERK. Esto conduce a proliferación celular descontrolada y resistencia a la apoptosis al inhibir mediadores pro-apoptóticos, favoreciendo la supervivencia celular, la oncogénesis y la progresión tumoral en el cáncer de pulmón no microcítico. Por lo tanto, su etiología está vinculada a alteraciones genómicas somáticas más que a factores clásicos como el tabaco. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres, no fumadores, personas de origen asiático y pacientes de edad media a avanzada (50–70 años). En cuanto a su incidencia global, los CPNM constituyen en torno al 85% de todos los casos de cáncer de pulmón, de los cuales el 10-15% en Occidente y el 30-40% en Asia, están causados por mutaciones en EGFR. Respecto a la inserción del exón 20, es la tercera mutación con mayor incidencia en CPNM (1-3). Clínicamente, la enfermedad cursa como adenocarcinoma pulmonar con síntomas inespecíficos: tos persistente,

disnea, dolor torácico, hemoptisis, pérdida de peso y fatiga, avanzando a menudo en estadios avanzados o metastásicos. Atendiendo a las opciones terapéuticas, antes de Zegfrovy™, la quimioterapia estándar era la principal opción de tratamiento, mientras que los inhibidores EGFR disponibles no eran efectivos para las inserciones del exón 20, dejando una necesidad médica no cubierta.

En este sentido, Zegfrovy™ (sunvozertinib), desarrollado por Dizal Pharmaceuticals (China), representa un avance significativo en el tratamiento del CPNM con mutaciones en el exón 20 del EGFR. Este medicamento es un inhibidor de la tirosina quinasa diseñado para bloquear de manera irreversible las mutaciones específicas en este exón. La aprobación acelerada por parte de la FDA (4) de Zegfrovy™ (sunvozertinib) se fundamenta en los resultados del ensayo internacional de fase 1/2 WU-KONG1B (NCT03974022), un estudio abierto en pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico portadores de mutaciones en el exón 20 del EGFR, cuya enfermedad había progresado tras quimioterapia basada en platino. El estudio incluyó varias cohortes de dosis, administrando sunvozertinib por vía oral en dosis de 200 mg, 250 mg y 300 mg una vez al día, evaluando escalonadamente seguridad,

tolerabilidad y eficacia. La dosis recomendada se estableció en 200 mg una vez al día ingeridos por vía oral con alimentos, basada en la máxima eficacia con un perfil de seguridad. En la cohorte principal de fase 2, se observó una tasa de respuesta objetiva del 46% y una duración media de la respuesta de 11,1 meses. Los eventos adversos más frecuentes incluyeron reacciones cutáneas (68%), toxicidad ocular (13%) y efectos gastrointestinales leves a moderados, con pocos eventos graves. destacando queratitis en el 0,8% de los casos. Se observaron también efectos adversos gastrointestinales, como diarrea y náuseas, y toxicidad hematológica, con disminución de linfocitos en el 2% de los pacientes (5-6). La FDA también aprobó el test Oncomine Dx Express como dispositivo diagnóstico complementario para la detección de mutaciones en el exón 20 del EGFR, facilitando la identificación de pacientes elegibles para el tratamiento con Zegfrovy™ (7). Si bien la aprobación de la FDA solo se basó en WU-KONG1, el estudio WU-KONG6, realizado en China, proporcionó evidencia adicional en población asiática, mostrando una tasa de respuesta objetiva del 61% y una tasa de control de enfermedad del 88%, confirmando la actividad clínica de sunvozertinib en pacientes previamente tratados (8).

A septiembre de 2025, Dizal Pharmaceuticals no ha presentado ninguna solicitud para la aprobación del sunvozertinib por la EMA, por lo que es poco probable que este tratamiento contra el cáncer de pulmón esté disponible en Europa en un futuro próximo. En cambio, se anticipa que Zegfrovy™ estará disponible comercialmente tanto en Estados Unidos como en China a partir de este 2025. Su llegada supone un progreso relevante no solo en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico con mutaciones en el exón 20 del EGFR, sino también en la implementación de terapias dirigidas orales para subtipos de cáncer con pocas opciones terapéuticas. Este logro ofrece una alternativa concreta para pacientes que antes no contaban con tratamientos específicos, con-

solidando a sunvozertinib como una herramienta clave en la oncología de precisión y abriendo nuevas perspectivas en el manejo de mutaciones raras de EGFR.

Bibliografía

1. Van Sanden S, Murton M, Bobrowska A, et al. Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Exon 20 Insertion Mutations in Non-small-Cell Lung Cancer in Europe: A Pragmatic Literature Review and Meta-analysis. *Target Oncol.* 2022;17(2):153-166. doi:10.1007/s11523-022-00868-z
2. Burnett H, Emich H, Carroll C, Stapleton N, Mahadevia P, Li T. Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review. *PLoS One.* 2021;16(3):e0247620. Published 2021 Mar 8. doi:10.1371/journal.pone.0247620
3. Dorta-Suárez M, de Miguel M, Amor-Carro O, Calderón JM, González-Ortega M, Rodríguez-Abreu D. The state of the art of EGFR exon 20 insertions in non-small cell lung cancer: Diagnosis and future perspectives. *Cancer Treat Rev.* 2024;124:102671. doi:10.1016/j.ctrv.2023.102671
4. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to sunvozertinib for metastatic non-small cell lung cancer with EGFR exon 20 insertion mutations. FDA website. Published 2025. Accessed September 10, 2025. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-sunvozertinib-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-egfr-exon-20>
5. Wang M, Yang JC, Mitchell PL, et al. Sunvozertinib, a Selective EGFR Inhibitor for Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Exon 20 Insertion Mutations. *Cancer Discov.* 2022;12(7):1676-1689. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1615
6. Wang M, Xu Y, Huang WT, et al. Sunvozertinib monotherapy in EGFR tyrosine kinase inhibitor-resistant non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Lung Cancer.* 2025;199:108053. doi:10.1016/j.lungcan.2024.108053
7. U.S. Food and Drug Administration. Premarket Approval (PMA) P240040: Oncomine Dx™ Express Test. U.S. Food and Drug Administration. Published July 2, 2025. Accessed September 10, 2025. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf24/P240040A.pdf
8. Wang M, Fan Y, Sun M, et al. Sunvozertinib for patients in China with platinum-pretreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and EGFR exon 20 insertion mutation (WU-KONG6): single-arm, open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2024;12(3):217-224. doi:10.1016/S2213-2600(23)00379-X.

TALETRECTINIB: novedades contra el cáncer de pulmón no microcítico avanzado ROS1-positivo.

Martín Pérez-Leal.

Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Europea de Valencia. Depto. de Biotecnología. Universitat Politècnica de València.

La FDA aprobó el 11 de junio de 2025 TALETRECTINIB, bautizado comercialmente como Ibtrozi®, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado o metastásico con reordenamiento ROS1 positivo. El fármaco mostró altas tasas de respuesta objetiva y una actividad intracraneal relevante en los estudios de fase II TRUST-I y TRUST-II, incluyendo pacientes sin tratamiento previo y previamente tratados con otros inhibidores de ROS1.

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) es responsable de aproximadamente el 85 % de los cánceres de pulmón y sigue siendo la principal causa de muerte oncológica a nivel mundial (1). La variante ROS1 positiva constituye entre 1-2 % de los casos, lo que la categoriza como una alteración molecular rara, pero de importancia clínica creciente (2). Estos tumores suelen presentarse en pacientes más jóvenes, con menor historial tabáquico y una alta propensión a desarrollar metástasis cerebrales, que complican el pronóstico y condicionan la elección terapéutica (3).

Los reordenamientos de ROS1 consisten en fusiones génicas que unen el dominio tirosina cinasa de ROS1 con distintos genes asociados (como *CD74*, *SLC34A2*, *EZR*, *TPM3*), produciendo una activación constitutiva independiente de ligando. Esta señalización aberrante actúa como conductor oncogénico y desencadena rutas intracelulares clave: la vía PI3K/AKT/mTOR, que favorece la supervivencia y resistencia a la apoptosis; la MAPK/ERK, que impulsa la proliferación y progresión tumoral; y, en algunos casos, rutas accesorias como JAK/STAT3 y PLCγ/PKC, implicadas en la evasión inmune y migración celular. La dependencia de estas vías convierte al ROS1 fusionado en una diana

terapéutica altamente sensible a inhibidores de tirosina cinasa (4-8). Su identificación mediante técnicas como *Fluorescence In-Situ Hybridization* (FISH), RT-PCR o *Next Generation Sequencing* (NGS) ha sido estandarizada para guiar la terapia dirigida y seleccionar pacientes candidatos a tratamiento con inhibidores específicos de ROS1 (9).

Hasta la fecha, los tratamientos de referencia para el CPNM ROS1-positivo eran crizotinib, entrectinib y más recientemente repotrectinib. Aunque estos inhibidores de tirosina cinasa (TKIs) han demostrado eficacia clínica, presentan limitaciones importantes:

- Resistencia adquirida: uno de los principales mecanismos de fracaso terapéutico es la aparición de mutaciones secundarias en el dominio quinasa de ROS1, especialmente la mutación G2032R, que genera una alteración estructural en la región de unión al ATP, impidiendo el acceso de crizotinib y otros TKIs al sitio activo (2,3).
- Actividad limitada en el sistema nervioso central (SNC): la progresión intracraneal es frecuente en pacientes tratados con TKIs de primera generación debido a su baja penetración en la barrera hematoencefálica (2,10).

- Tolerancia a largo plazo: los TKIs como crizotinib y entrectinib pueden generar toxicidades acumulativas que dificultan su uso prolongado, incluyendo alteraciones hepáticas, visuales, neurológicas y gastrointestinales. Aunque repotrectinib presenta un perfil de seguridad más favorable, se han reportado efectos adversos en más del 50 % de los pacientes tratados (11).

Estas limitaciones han impulsado el desarrollo de inhibidores de nueva generación como taletrectinib, diseñados para superar mutaciones resistentes, mejorar la penetración en SNC y ofrecer una mayor tolerabilidad en tratamientos prolongados.

El 11 de junio de 2025, la FDA aprobó taletrectinib (Ibtrozi®), desarrollado por Nuvation Bio Inc., para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado o metastásico ROS1-positivo, incluyendo tanto pacientes naïve como aquellos previamente tratados con inhibidores de ROS1 (12). La aprobación se fundamentó en los resultados de dos ensayos clínicos multicéntricos, abiertos y de un solo brazo: TRUST-I (NCT04395677), realizado en China con 103 pacientes naïve y 66 pretratados, y TRUST-II (NCT04919811), de alcance global, con 54 pacientes naïve y 47 pretratados. Los criterios principales de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta (DOR), evaluadas por revisión central independiente (12).

Taletrectinib es un inhibidor oral de tirosina quinasa (TKI) de segunda generación, desarrollado para bloquear de forma selectiva las fusiones del gen ROS1, implicadas en la oncogénesis del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Su diseño incorpora mejoras farmacológicas clave respecto a TKIs previos (13):

- Penetración intracraneal mejorada: taletrectinib ha demostrado una actividad significativa en el SNC, lo que lo convierte en una opción eficaz para pacientes con metástasis cerebrales. Esta propiedad lo posiciona por encima de crizotinib y entrectinib, que presentan limitaciones en este aspecto.

- Actividad frente a mutaciones resistentes: mantiene eficacia frente a mutaciones como ROS1 G2032R, una de las más frecuentes tras tratamiento con crizotinib. Taletrectinib ha mostrado actividad preclínica y clínica frente a esta mutación, lo que representa una ventaja terapéutica importante.

- Alta selectividad y menor toxicidad *off-target*: taletrectinib presenta una inhibición más específica de ROS1, con menor actividad sobre ALK y TRK, lo que reduce el riesgo de efectos adversos neurológicos y hepáticos observados con otros TKIs.

La eficacia de taletrectinib se evaluó en los dos estudios internacionales mencionados anteriormente (12): TRUST-I (realizado en China) y TRUST-II (de alcance global). En pacientes naïve (sin tratamiento previo con inhibidores de ROS1), se observaron tasas de respuesta objetiva (ORR) del 90 % en TRUST-I y 85 % en TRUST-II, con una duración media de respuesta (DOR) aún no alcanzada en el momento del análisis, y casos documentados con más de 30 meses de control tumoral. En pacientes pretratados con otros TKIs dirigidos a ROS1, el ORR osciló entre 52 % y 62 %, con un control intracraneal superior al 70 %. En cuanto a la actividad en el SNC, taletrectinib mostró tasas de respuesta intracraneal del 73 % en pacientes naïve y 63 % en pretratados con metástasis cerebrales medibles, lo que representa una ventaja significativa frente a crizotinib y entrectinib.

Taletrectinib ha demostrado ser generalmente bien tolerado en los estudios clínicos (12). Los efectos adversos más frecuentes incluyen elevación reversible de transaminasas hepáticas (ALT/AST), diarrea leve a moderada, hiperuricemia y mialgias con elevación de creatinfosfoquinasa (CPK). También se ha observado prolongación del intervalo QTc, por lo que se recomienda monitorización electrocardiográfica (ECG) durante el tratamiento. Algunos eventos adversos reportados como graves, pero poco frecuentes, son casos de neumonitis intersticial y toxicidad embriofetal, lo que requiere precaución especial en pacientes embarazadas o en edad fértil.

La aprobación de taletrectinib representa un avance significativo en el tratamiento del CPNM ROS1-positivo, al abordar limitaciones clave de los TKIs previos como la resistencia adquirida y la progresión intracraneal. Sus altas tasas de respuesta, actividad sostenida, y eficacia en el sistema nervioso central lo posicionan como una opción preferente en las guías NCCN 2025 para primera línea, especialmente en pacientes con metástasis cerebrales o mutaciones como G2032R. Además, su perfil de seguridad favorable y su selectividad molecular refuerzan su potencial como nuevo estándar terapéutico. Actualmente, taletrectinib se encuentra en proceso de revisión por parte de la EMA y otras agencias regulatorias, con expectativas de aprobación internacional a corto plazo.

Bibliografía

1. Padinharayil H, Varghese J, John MC, Rajanikant GK, Wilson CM, Al-Yozbaki M, Renu K, Dewanjee S, Sanyal R, Dey A, Mukherjee AG, Wanjari UR, Gopalakrishnan AV, George A. Non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Implications on molecular pathology and advances in early diagnostics and therapeutics. *Genes Dis*. 2022 Aug 23;10(3):960-989.
2. Boulanger MC, Schneider JL, Lin JJ. Advances and future directions in ROS1 fusion-positive lung cancer. *Oncologist*. 2024 Nov 4;29(11):943-956.
3. D'Angelo A, Sobhani N, Chapman R, Bagby S, Bortoletti C, Traversini M, Ferrari K, Voltolini L, Darlow J, Roviello G. Focus on ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Crizotinib, Resistance Mechanisms and the Newer Generation of Targeted Therapies. *Cancers (Basel)*. 2020 Nov 6;12(11):3293.
4. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 10;30(8):863-70.
5. Davies KD, Doebele RC. Molecular Pathways: ROS1 Fusion Proteins in Cancer. *Clin Cancer Res*. 2013 Aug 15;19(15):4040-5.
6. Liu X, Li Z, Chen Z, Li Y, Hu Y, Zhang J, et al. Molecular mechanisms of ROS1 fusions in oncogenesis and targeted therapy. *Mol Cancer*. 2023 Feb 1;22(1):44.
7. Sutherland KD, Song JY, Leung E, Gillespie JA, Wang D, Zeng J, et al. Oncogenic fusion proteins and ROS1-mediated signaling in lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017 Aug;17(8):511-24.
8. Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 10;31(8):1105-11.
9. Muminovic M, Carracedo Uribe CR, Alvarez-Pinzon A, Shan K, Raetz LE. Importance of ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Cancer Drug Resist*. 2023 Jun 9;6(2):332-344.
10. Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, Kim SW, Solomon BJ, Dziadziuszko R, Besse B, Goto K, de Langen AJ, Wolf J, Lee KH, Popat S, Springfield C, Nagasaka M, Felip E, Yang N, Velcheti V, Lu S, Kao S, Dooks C, Krebs MG, Yao W, Beg MS, Hu X, Moro-Sibilot D, Cheema P, Stopatschinskaja S, Mehta M, Trone D, Graber A, Sims G, Yuan Y, Cho BC; TRIDENT-1 Investigators. Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Jan 11;390(2):118-131. doi: 10.1056/NEJMoa2302299. PMID: 38197815; PMCID: PMC11702311.
11. Yun MR, Kim DH, Kim SY, Joo HS, Lee YW, Choi HM, Park CW, Heo SG, Kang HN, Lee SS, Schoenfeld AJ, Drilon A, Kang SG, Shim HS, Hong MH, Cui JJ, Kim HR, Cho BC. Repotrectinib Exhibits Potent Antitumor Activity in Treatment-Naïve and Solvent-Front-Mutant ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2020 Jul 1;26(13):3287-3295. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2777. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32269053; PMCID: PMC10283448.
12. FDA approves taletrectinib for ROS1-positive non-small cell lung cancer. U.S. Food and Drug Administration; 2025 Jun 11. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-taletrectinib-ros1-positive-non-small-cell-lung-cancer>.
13. Nagasaka M, Brazel D, Ou SI. Taletrectinib for the treatment of ROS-1 positive non-small cell lung cancer: a drug evaluation of phase I and II data. *Expert Opin Investig Drugs*. 2024 Feb;33(2):79-84. doi: 10.1080/13543784.2024.2305131. PMID: 38224083.

TRYPTYR®, el nuevo tratamiento para el ojo seco con origen español.

Lorena Vidal Gil.

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

Tras su aprobación por la FDA el pasado mayo de 2025, la solución oftalmológica de acoltremón, comercializada bajo el nombre TRYPTYR®, se convierte en el primer agonista de los receptores TRPM8 para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de ojo seco.

La enfermedad de ojo seco es una patología multifactorial que afecta a la calidad de vida de los pacientes ya que produce una sensación de picazón, escozor u ardor en el ojo, sensibilidad a la luz, visión borrosa y ojos rojos (1). Esta afección, caracterizada por la pérdida de la homeostasis de la película lagrimal (2) debido a una deficiencia lagrimal cualitativa y/o cuantitativa (1,2), da lugar a hiperosmolaridad provocando inflamación, daño en la superficie ocular (2) y anomalías neurosensoriales (3).

El subtipo 8 del receptor potencial transitorio de tipo melastatina (TRPM8) es clave en la percepción del frío y el dolor que puede activarse por bajas temperaturas, voltaje, presión y también hiperosmolaridad. Además, diferentes estudios demuestran que el receptor de TRPM8 desempeña un papel esencial en los mecanismos de lagrimeo y parpadeo postulándose como una diana farmacológica para el tratamiento del ojo seco (4).

Tryptyr® es el primer agonista del receptor TRPM8 aprobado para el tratamiento del ojo seco que estimula los nervios sensoriales corneales para aumentar la secreción lagrimal (5,6) aunque el mecanismo exacto por el cual activa la señal del nervio trigémino para aumentar esta secreción es todavía desconocido (6,7).

El ensayo clínico en fase II COMET-1 (NCT04498182) evaluó la eficacia y seguridad de acoltremón a 0,0014% y 0,003% aplicando una gota dos veces al día durante 84 días. El estudio, que incluyó 122 pacientes, reveló que a una concentración de 0,003% el fármaco era capaz de aliviar signos y síntomas del ojo seco en comparación con el grupo placebo (3,8).

En los ensayos clínicos en fase III COMET-2 y COMET-3 (NCT05285644 y NCT05360966, respectivamente), realizados en más de 930 pacientes (5), se comparó un grupo de pacientes tratados con 0,003% de acoltremón con un grupo tratado con vehículo durante 90 días. Ambos estudios demostraron mediante la prueba de Schirmer que aquellos pacientes tratados con el fármaco aumentaban su secreción lagrimal de manera igual o superior a 10 mm tras 14 días de tratamiento (42,6% y 53,2% respectivamente) comparado con el grupo control (8,2% y 14,4%). Datos adicionales demostraron que acoltremón comenzó a incrementar la producción de lagrime el día 1 y lo hizo de manera sostenida durante los 90 días del estudio (3). Por último, el ensayo clínico en fase III COMET-4 (NCT05493111), que estudió la producción de lagrime tras un año de tratamiento, demostró un incremento de al menos 10 mm en el test de Schirmer en

el 60% de los pacientes frente a un 0% del grupo placebo (9).

Los resultados obtenidos son altamente relevantes, ya que hasta la fecha los tratamientos disponibles se centraban en reducir la inflamación y la incomodidad ocular. Sin embargo, ningún tratamiento previo había demostrado la capacidad de aumentar la secreción lagrimal. En este contexto, acoltremón se convierte en el primer neuromodulador para el tratamiento del ojo seco (5).

Actualmente, Tryptyr® solución oftalmológica se encuentra disponible como viales de dosis única que permiten la aplicación en ambos ojos de una gota dos veces al día (5,7).

El efecto secundario más frecuente, reportado por 766 pacientes (50%), fue la instilación de dolor en el lugar de aplicación. Además, el fármaco no debe administrarse mientras se utilice lentes de contacto y se recomienda no colocarlas de nuevo hasta pasados 15 minutos de la aplicación (7,9, 10).

Finalmente, cabe destacar que este innovador fármaco tiene su origen en España ya que la molécula acoltremón fue desarrollada en el Instituto de Neurociencias UMH-CSIC, lo que impulsó la creación, en el año 2013, de la spin-off Avizorex Pharma situada en el Parque científico de la Universidad Miguel Hernández de Elche. Esta empresa española fue la que realizó los estudios preclínicos y clínicos iniciales del fármaco. En 2019, la spin-off fue adquirida por la farmacéutica Aerie Pharmaceuticals con sede en Estados Unidos que, posteriormente, pasó a formar parte de Alcon, empresa líder en salud ocular (9,11,12).

Bibliografía

1. National Eye Institute. (2024, December 6). Causes of dry eye. U.S. National Eye Institute. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/dry-eye/causes-dry-eye>
2. Sheppard, J., Shen Lee, B., & Periman, L. M. (2023). Dry eye disease: Identification and therapeutic strategies for primary care clinicians and clinical specialists. *Annals of Medicine*, 55(1), 241–252. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2157477>
3. Zhou, Y., Zhang, W., & Sun, F. (2025). Acoltremon: The first TRPM8 agonist approved for the treatment of dry eye disease. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 19(3), 210–211. <https://doi.org/10.5582/ddt.2025.01048>
4. Izquierdo, C., Martín-Martínez, M., Gómez-Monterrey, I., & González-Muñiz, R. (2021). TRPM8 channels: Advances in structural studies and pharmacological modulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8502. <https://doi.org/10.3390/ijms22168502>
5. Stevenson, S. (2025, June 7). FDA nod for acoltremón: What its approval means for clinicians and patients. *Ophthalmology Times*. <https://www.opthalmology-times.com/view/fda-nod-for-acoltremon-what-its-approval-means-for-clinicians-and-patients>
6. U.S. Food and Drug Administration. (2025). Acoltremon [Product label summary]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/217370s000lbl.pdf
7. Alcon. (2025, May 28). Alcon announces FDA approval of TRYPTYR (acoltremón ophthalmic solution) 0.003% for the treatment of the signs and symptoms of dry eye disease [Press release]. Business Wire. Retrieved from Alcon website
8. U.S. National Library of Medicine. (2024). A Phase 2b study evaluating the safety and efficacy of AR-15512 ophthalmic solution for the treatment of dry eye disease (COMET 1) (NCT04498182). *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04498182>
9. Lee, A. (2025). Acoltremon: First approval. *Drugs*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s40265-025-02218-5>
10. Drugs.com. (2025, June 3). Tryptyr: Uses, dosage, side effects & warnings. Drugs.com. Retrieved from <https://www.drugs.com>
11. TodoAlicante. (2025, June 13). Aprobado en EE. UU. un medicamento para el ojo seco cuyo origen está en la UMH. TodoAlicante. Retrieved from <https://todoalicante.com>
12. Información. (2025, June 13). ¡Lágrimas de alegría!: EE. UU. aprueba un medicamento de la UMH de Elche contra el ojo seco. Información. Retrieved from <https://informacion.es>

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.

36 - Ética del placebo en el ensayo clínico

No siempre es ético el uso de placebo; hay un grupo de pacientes que reciben un tratamiento simulado. Pero desde una perspectiva puramente científica, si el tratamiento activo no se compara con placebo podemos llegar a conclusiones falsas, ya que el placebo tiene por sí mismo un notable efecto psicosomático sobre el paciente que participa en el ensayo clínico. Ello es particularmente notable en el caso de los estudios con analgésicos, antieméticos, ansiolíticos, antihipertensivos, hipnóticos, fármacos antianginosos o antihistamínicos, comentan Andreas Stang y col. (Plos Medicine 2005, 2: e72).

En la Declaración de Helsinki, la "World Medical Association" es contundente: *<<Debe tenerse el cuidado extremo en el uso de placebo en los ensayos clínicos, que solo debe utilizarse en ausencia de una probada terapia>>*.

El concepto de "probada terapia" está, sin embargo, cogido con alfileres. Por ejemplo, Khan y col. (Neuropharmacology 2003; 28: 552-557) analizaron los documentos de evaluación de 51 ensayos clínicos con antidepresivos aprobados por la FDA entre 1985 y 2000. De 92 ramas de tratamientos activos, el 51% no demostraron superioridad frente a placebo. Es más, la rama de placebo fue superior a la "probada terapia". En estos cuatro ensayos clínicos, los 4 fármacos estudiados no demostraron ser más eficaces; más bien resultaron ser más ineficaces. En base a estos y otros estudios polémicos la FDA (y otras agencias reguladoras) alientan a los investigadores para que en sus diseños de ensayos clínicos incluyan un grupo placebo siempre que no haya un flagrante riesgo para los pacientes. Si no se hace así (concluye) se aprobarán muchos fármacos ineficaces.

Preguntas de estudio

36.1. La inclusión de un grupo placebo en el ensayo clínico es siempre no ética. (F)

Es falsa porque si así fuere se aprobarían muchos fármacos ineficaces.

36.2 El placebo es necesario siempre que exista un acusado componente subjetivo en la interpretación por el paciente de sus síntomas, caso del dolor. (V)

Así es pues, en la evaluación por el paciente del dolor, el placebo puede tener hasta un 50% de apreciación subjetiva del dolor en una escala analógica visual.

36.3. La inclusión de un grupo placebo es recomendable en patologías como el dolor o la ansiedad. (V)

En efecto; si no se hace así, se desvirtuarán los resultados dado el componente subjetivo de la ansiedad, el dolor o las náuseas y vómitos.

36.4. Sin placebo, un estudio que compara dos tratamientos puede llegar a la conclusión de que los dos fueron igualmente eficaces. (V)

En los estudios de no inferioridad un tratamiento puede ser igual al otro; pero no sabremos si ambos son superiores al placebo.

36.5. Las agencias reguladoras de medicamentos recomiendan que no se utilice placebo en los ensayos clínicos. (F)

Es todo lo contrario; para evitar la aprobación de fármacos dudosamente eficaces, las agencias reguladoras recomiendan el uso de placebo.

37 - Una “cándida” infección orofaríngea

En julio de 1995 nació la revista “Prescripción de Fármacos” (PdF) del madrileño Hospital de La Princesa. Reflejaba las inquietudes farmacoterápicas del recién creado Servicio de Farmacología Clínica. La masa crítica del Servicio se reducía a dos farmacólogos clínicos, el doctor Francisco Abad y yo. En la actualidad, el Servicio que ahora dirige el profesor Abad cuenta con una magnífica infraestructura y una veintena de profesionales.

Uno de los cometidos del Servicio era dar respuesta con agilidad a las consultas terapéuticas que nos hacían los clínicos. En el primer número de PdF, la por entonces jefa del Servicio de Alergología doctora Clementina de Buen, nos hizo la siguiente pregunta: <<En la candidiasis orofaríngea con posible afectación laríngea o traqueal ¿qué posibilidades hay de tratamiento por vía tópica o con aerosoles?>>.

Tras revisar los datos de los ensayos clínicos disponibles en 1995, el doctor Abad concluía que los pacientes con candidiasis orofaríngea podían tratarse con los antifúngicos nistatina o con imidazoles (clotrimazol, miconazol). La anfotericina B por vía tópica también es eficaz en pacientes que no toleren o no respondan a los anteriores tratamientos. Cuando la infección está más extendida (afectación del esófago o la tráquea), está indicada la administración oral de fluconazol. Finalmente, no se encontró evidencia que apoyara el tratamiento con aerosoles de la candidiasis orofaríngea (F. Abad Santos, Prescripción de Fármacos, 1995; 1:4-5).

En 2018, 23 años después de aquella consulta, el clásico texto de farmacología “Goodman y Gilman”, página 1098, describe los usos tópicos de los antifúngicos, que son múltiples en micosis dérmicas y vaginales. Pero también tiene palabras para la candidiasis orofaríngea, que se trata tópicamente con tabletas, comprimidos bucales o soluciones, pero también menciona los aerosoles, en polvo o en solución, de miconazol. La candidiasis orofaríngea puede extenderse a otros tejidos y generar complicaciones. Es una infección micótica no tan “cándida”.

Preguntas de estudio

37.1. La candidiasis orofaríngea no sistémica se trata con anfotericina B tópica como primera elección. (F)

Es falsa porque la anfotericina B está indicada solo cuando fracasan la nistatina o los derivados imidazólicos.

37.2 La nistatina tópica es un antifúngico indicado en el tratamiento tópico de la candidiasis orofaríngea. (V)

Es verdadera pues los ensayos clínicos demuestran su acusada eficacia antimicótica.

37.3. También el miconazol está indicado en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea, pero solo por vía sistémica. (F)

El miconazol tópico está indicado en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea; por tanto, no hay necesidad de recurrir a la vía sistémica que genera reacciones adversas no deseables.

37.4. La administración de fluconazol vía oral sistémica está indicada en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea cuando se extiende a la laringe o la tráquea. (V)

En efecto; cuando la infección se extiende a otros tejidos se impone el tratamiento por vía sistémica.

37.5. Los aerosoles de miconazol, en polvo o en solución, están indicados en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea. (V)

En 1995, no había documentados ensayos clínicos con aerosoles de antimicóticos imidazólicos. Pero en la actualidad sí que existen, según el texto de Goodman y Gilman.

38 - Autoexperimento con morfina

El opio posee una historia milenaria; la de la morfina ya es bicentenaria. La aisló y purificó el alemán Friedrich Wilhelm Sertürner, un ayudante de farmacia, en 1806, cuando solo contaba con 21 años. Partió de un extracto de la planta del opio, *Papaver somniferum*. Sertürner convenció a tres jóvenes para que le acompañaran en el experimento que había planeado para conocer los efectos del compuesto que había obtenido, al que llamó Morphinum, en honor del dios griego de los sueños, Morfeo. El propio Sertürner describe el experimento en los siguientes términos: “Para someter mis experiencias anteriores a una comprobación rigurosa, convencí a tres personas de que tomaran conmigo morfina. (...). La cara, especialmente las mejillas, se enrojeció, así como los ojos, y la vitalidad entera pareció aumentarse. Treinta minutos después administré otro medio grano, que produjo una intensificación de los síntomas, con náuseas pasajeras, ligera cefalea y estupor. (...) Tomamos otro medio grano de morfina quince minutos más tarde (...). El resultado apareció rápidamente en los tres jóvenes y pronto alcanzó su máximo. Consistió en dolor en la región gástrica, debilidad y estupor con pérdida casi completa de la conciencia. Yo seguí el mismo camino. Tendido en el suelo, caí en un estado de sueño y noté en mis extremidades ligeras contracciones, sincrónicas con los latidos cardíacos y más pronunciadas en los brazos”.

Preguntas de estudio

38.1. Las náuseas se deben a la estimulación del centro del vómito por la morfina. (V)

Es cierta, pues uno de los efectos adversos de la morfina son las náuseas y los vómitos provocados por la estimulación del centro del vómito en el tronco del encéfalo.

38.2 Este efecto adverso de la morfina, sin embargo, tiene una utilidad terapéutica en casos de intoxicación aguda vía oral. (V)

Es cierta; de hecho, un derivado de la morfina, la apomorfina, se utiliza para provocar el vómito y vaciar el estómago y, por ende, eliminar el tóxico. Eso sí, el procedimiento es infructuoso si han transcurrido muchas horas tras la ingestión del tóxico, que ha tenido tiempo para pasar al intestino delgado y absorberse.

38.3. Con dosis mayores de morfina, Sertürner y los tres jóvenes cayeron en un estado de agitación. (F)

Es falsa; fue todo lo contrario. Los tres jóvenes y Sertürner cayeron en un estado de estupor y sueño, un efecto típico de la morfina (y del opio), de origen central.

38.4. En 1817, el químico francés Gay Lussack leyó el trabajo de Sertürner y cambió el nombre de morphium por morfina; fue él quien difundió el importante descubrimiento. (V)

En efecto; desde 1806 a 1817 el descubrimiento de Sertürner durmió en el olvido. A partir de entonces, el uso (y abuso) de morfina se extendió como la pólvora por todo el mundo.

38.5. La morfina que hoy se utiliza en clínica para tratar los cuadros de dolor grave, es de origen sintético en el laboratorio. (F)

Es falsa; la fórmula de la morfina es compleja y todavía no se ha podido obtener una vía sintética sencilla que sea rentable económicamente. Por ello, la morfina continúa extrayéndose hoy a partir de la planta del opio, como hiciera Sertürner.

39 - Paciente treintañera con parálisis cerebral y dolor neuropático

En 2016 escuché con atención la hilada y curiosa historia de una mujer treintañera que estaba enclaustrada en su casa a causa de una parálisis cerebral. Fue en el marco de las sesiones clínicas generales del madrileño Hospital de La Princesa; el ponente, doctor Ignacio Martínez Caballero, del también madrileño Hospital del Niño Jesús, presentó unos vídeos sobre niños con parálisis cerebral a los que, tras practicárseles una cirugía multinivel traumatológica-ortopédica, recobraban la autonomía suficiente para andar, moverse y jugar con otros niños. ¡Una maravilla!

También los pacientes adultos pueden beneficiarse de esta cirugía, caso de la enferma de parálisis cerebral antes citada; se le practicaron varias intervenciones para alinear el eje cadera-tobillo-pie, a resultas de las cuales tuvo secuelas relacionadas con una deficiente consolidación ósea, la cicatrización de las heridas y un dolor neuropático que sumió a la paciente en una vida más miserable, si cabe, que la de enfrentarse a su parálisis cerebral. En el coloquio de aquella memorable sesión clínica pregunté al doctor Martínez Caballero si el tal dolor neuropático era inherente a la enfermedad o secundario a la cirugía. El dolor producido por espasticidad se trata con bomba de baclofeno pero en el caso de la paciente, apuntó, fue secundario a la cirugía multinivel. Lo trató con antidepresivos tricíclicos y antiinflamatorios.

El dolor neuropático se genera por una lesión nerviosa del sistema somatosensorial, y se manifiesta periféricamente de forma abigarrada en, por ejemplo, la neuralgia del trigémino, la neuralgia diabética dolorosa o la posherpética. La lesión de un nervio en el marco quirúrgico de la paciente de la historia tenía como causa certera la también compleja cirugía que se le practicó.

El tratamiento farmacológico del dolor neuropático es frustrante, con tres primeras líneas de tratamiento: (1) anti-depresivos duales que bloquean la recaptación de serotonina y noradrenalina (duloxetina, venlafaxina), con un perfil de reacciones adversas menor que los tricíclicos; (2) ligandos para canales de calcio (antiepilépticos gabapentina y pregabalina); (3) parches del anestésico local lidocaína; (4) capsaicina tópica; y (5) opioides, con las limitaciones inherentes a su capacidad adictiva y depresión respiratoria; el tramadol y la oxicodona poseen menor riesgo de abuso.

Los ensayos clínicos demuestran que solo el 50% de los pacientes logran mitigar satisfactoriamente su dolor neuropático; eso sí, a costa de efectos adversos considerables. Quizás la paciente del doctor Martínez Caballero podría haberse beneficiando de otros fármacos, ya que la amitriptilina fue poco eficaz. En cualquier caso, la paciente había logrado andar y salir de su enclaustramiento para respirar el aire fresco de la calle; vivir la agitada vida del mundanal ruido.

Preguntas de estudio

39.1. *La pregabalina es un antiepiléptico que posee eficacia para tratar el dolor neuropático. (V)*

Es curiosa esta segunda indicación de la pregabalina, cuya eficacia en el dolor neuropático se asocia a su unión a la subunidad $\alpha 1\delta$ del canal de calcio.

39.2 *En las guías clínicas se indica la morfina como primera elección para tratar el dolor neuropático. (F)*

Es falsa por al menos tres razones: (1ª) la morfina no es eficaz en el tratamiento de la hipersensibilidad y alodinia que acompañan al dolor neuropático; (2ª) en un tratamiento crónico prolongado, el riesgo de adicción a la morfina es alto; (3ª) los efectos adversos de la morfina son considerables.

39.3. *El antiepiléptico carbamacepina está contraindicada en el tratamiento de la neuralgia del trigémino. (F)*

Todo lo contrario; está indicada aunque su eficacia sea limitada.

39.4. *Los antidepresivos tricíclicos (desipramina, amitriptilina) poseen mayores efectos adversos que los inhibidores de la recaptación de serotonina (duloxetina, venlafaxina). (V)*

Es cierta; los tricíclicos bloquean la captación de catecolaminas en los nervios simpáticos del corazón, con el consiguiente riesgo de arritmias.

39.5. *El nutrido armamentario farmacológico del que el médico dispone para tratar el dolor neuropático, sugiere que se controla bien en todos los pacientes. (F)*

Todo lo contrario; la abundancia de medicamentos con distintos mecanismos de acción para tratar una determinada enfermedad indica, generalmente, que está mal controlada. En el dolor neuropático, los ensayos clínicos demuestran que solo el 50% de los pacientes se controlan aceptablemente. Necesitamos más medicaciones eficaces y seguras. Hay en fases de desarrollo clínico decenas de nuevos fármacos frente a distintas dianas, un indicador de la pobre calidad de vida de los pacientes y el impacto social, sanitario y económico del dolor neuropático.

40 - El dolor de la esclerosis múltiple

Mujer de 49 años que presenta un dolor paroxístico en la rama maxilar derecha del nervio trigémino. El dolor cursa con episodios cortos de hasta 15 minutos de duración. El dolor se presenta al comer o simplemente tocándole la cara. Retrospectivamente, la paciente comenta que hacía un año que había sufrido una pérdida sensorial al tacto y el dolor en su mano y pie izquierdos. Una resonancia magnética mostró numerosas lesiones hiperintensas a nivel cerebral y médula espinal. Una de esas lesiones se localizaba en el área del núcleo trigeminal caudado en la médula oblongada. La paciente se diagnosticó de esclerosis múltiple con los criterios de McDonald.

La paciente se trató con corticosteroides intravenosos, con una reducción progresiva, vía oral durante 14 días, y con pregabalina 200 mg/d; el dolor trigeminal disminuyó considerablemente. Sin embargo, tras la supresión de los corticosteroides los síntomas reaparecieron. La dosis oral de pregabalina se incrementó hasta 500 mg/d, lo que indujo la desaparición del dolor. Curiosamente, cuando se inició el tratamiento inmunomodulador para tratar su esclerosis múltiple a base de interferón beta-1a, la paciente sufrió ataques de migraña al día siguiente de cada inyección de interferón. La paciente era incapaz de cepillarse los dientes o tocar su piel pues sentía inmediatamente dolores neurálgicos (caso clínico tomado de A. Bischof and y Sprenger. J Headache and Pain 2014; 15:21).

Preguntas de estudio

40.1. *En los pacientes con esclerosis múltiple el dolor se presenta de forma variada (nociceptivo, neuropático) en múltiples zonas del organismo, dependiendo del área afectada por las placas en la sustancia blanca del SNC. (V)*

Así es; además el dolor es harto frecuente pues se presenta en el 60% de los pacientes.

40.2 *La paciente del caso clínico requirió que se elevara la dosis de pregabalina para controlar su neuralgia trigeminal. (V)*

Es verdad, pues el dolor neuropático se mitiga por este fármaco en forma dependiente de la dosis.

40.3. *La pregabalina es un antiepiléptico que también es eficaz en el tratamiento del dolor neuropático, por un mecanismo relacionado con los canales de calcio; es segura incluso a altas dosis. (F)*

La segunda parte de la pregunta es falsa pues la pregabalina produce sedación acusada; por ello, una vez controlado el dolor, debe reducirse su dosis hasta niveles que produzcan menos sedación.

40.4. *Resulta curioso que algunos fármacos que se utilizan como inmunomoduladores para tratar la esclerosis múltiple, caso del interferón beta-1a, reaviven o produzcan dolor. (V)*

Es cierto y paradójico; en el caso de la paciente de este caso, así fue.

40.5. *Los cuadros agudos de exacerbación de la esclerosis múltiple se tratan con metilprednisolona indefinidamente. (F)*

Es falsa porque sabido es que los corticosteroides ejercen multitud de efectos adversos; solo pueden utilizarse durante periodos cortos de tiempo y reducirse su dosis gradualmente durante 1-2 semanas.

Esta poesía se publicó en el volumen 1, pp 28, 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 “Carpe Diem” y la comentó Ana García-Soidán, alumna de 5º Curso de Medicina.

CARPE DIEM

(Anónimo)

No dejes que termine el día sin haber crecido un
poco,
sin haber sido feliz, sin haber alimentado tus
sueños.

No te dejes vencer por el desaliento.
No abandones tus ansias de hacer de la vida
algo extraordinario.
No dejes de creer que tus palabras y las poesías
si pueden cambiar el mundo,
pase lo que pase, nuestra esencia está intacta,
somos seres llenos de pasión.

La vida es desierto y oasis; nos derriba,
nos lastima, nos enseña, nos convierte en
protagonistas de nuestra propia historia.
Aunque el viento sople en contra, la poderosa
obra continúa.

Tu puedes aportar una estrofa.
No dejes nunca de soñar, porque sólo en sueños
puede ser libre el hombre.
No caigas en el peor de los errores, el silencio.

La mayoría vive en un silencio espantoso.

No te resignes. Huye.

“Emito mi alarido por los techos de este mundo”
dice el poeta.

Valora la belleza de las cosas simples, se puede
hacer poesía bella sobre las cosas pequeñas.
No traiciones tus creencias. Todos necesitamos
aceptación, pero no podemos remar en contra
de nosotros mismos. Eso transforma la vida en
un infierno.

Disfruta del pánico que provoca tener la vida por
delante.

Vívela intensamente, sin mediocridades.

Piensa que en ti está el futuro, y encara la tarea
con orgullo y sin miedo.

Aprende de aquellos que nos precedieron, de
nuestros “poetas muertos”, te ayudan a caminar
por la vida.

La sociedad de hoy somos nuestros “poetas
vivos”.

No permitas que la vida te pase a ti sin que la
vivas.

Comentario:

A veces me sorprendo encontrando textos como este en internet y dándome cuenta de que aunque el autor sea desconocido, como es el caso, los hombres tenemos más en común de lo que queremos aceptar. Aunque algunos disfruten buscando diferencias que nos separen y nos enfrenten, es innegable que en esencia todos perdemos, ganamos, amamos, odiamos, reímos y lloramos. Como a pesar de ser seres únicos con vidas únicas, las palabras de uno cualquiera, no importa cuando ni dónde, puedan despertar algo en nosotros, como si además de suyas también nos pertenecieran. Darse cuenta de eso es una gran suerte y una gran responsabilidad. Tenemos ese poder, para hacer de nuestra existencia una obra maravillosa. Creer que nuestra “poesía” puede ayudar a cambiar el mundo, y hacerlo. No resignarnos al silencio. Y huir, como otros han hecho por nosotros, ser libres convirtiendo nuestros sueños en palabras que ayuden a que otros puedan serlo. Como médicos, y ayudados por nuestros “poetas muertos”, tenemos la tarea de “curar a veces, aliviar a menudo y consolar siempre” y podemos vivir haciéndolo posible.

Ana García-Soidán

(5º 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

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.

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 sustentan.
- La extensión de los artículos será de 10.000 palabras y no más de 5 figuras o tablas.
- **Portada:** Contendrá el título del trabajo en letras mayúsculas, el nombre de cada autor seguido del o de los apellidos; departamento, servicio y centro en el que se ha realizado.
- **Presentación:** Consistirá en una corta frase de no más de ocho líneas mecanografiadas, distinta del resumen, que resaltará el interés del trabajo e inducirá a su lectura. Se escribirá en hoja aparte.
- **Resumen:** Se iniciará su redacción en hoja aparte y su extensión no será superior a las 200 palabras. Esta página debe ir al principio. El resumen se redactará en español e inglés.
- **Texto:** El texto del trabajo debe iniciarse en hoja aparte y redactarse siguiendo una secuencia lógica en hojas consecutivas. Se organizará con epígrafes y subtítulos que faciliten su lectura.
- **Bibliografía:** Se citará en el texto mediante el primer apellido y año de publicación (en paréntesis); por ejemplo, (Alonso *et al.*, 1961). En la relación bibliográfica, que se ubicará al final del texto principal, las referencias aparecerán, por orden alfabético. Las citas bibliográficas deben seleccionarse escrupulosamente sin que la necesaria limitación (por razones de espacio) merme la calidad y el rigor científico de los trabajos.
- **Las referencias de artículos y revistas seguirán el estilo Vancouver e incluirán:** apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, publicación (con abreviaturas), año, volumen, primera y última página. Ejemplo:

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

- **Las referencias de libros incluirán:** apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, editor/es la (si lo hay), editorial, lugar y año de publicación y páginas. Ejemplo:

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

- **Frases para entresacar:** En otra hoja aparte se reseñarán cinco frases entresacadas del texto, que resalten los aspectos más relevantes del mismo.
- **Iconografía:** Las tablas, figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas, fotografías, etc., deben numerarse con números ordinales, utilizando, tanto en el texto como en su título, la palabra completa "sin abreviaturas" (V.G.: tabla 1, figura 3). Las tablas, en formato Word, llevarán su título (a continuación del número correspondiente) en su parte superior. Las figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas y fotografías portarán su título, a continuación del número correspondiente en su parte inferior. Cada uno de estos materiales iconográficos se remitirá en formato digital (jpeg, tiff, eps), separados del artículo, en un archivo de imagen con una resolución de 300 ppp (puntos por pulgadas).
- **Nota importante:** no pegar las imágenes en un documento de Word, puesto que reduce notablemente su calidad. Enviar siempre en los formatos anteriormente especificados.

Remisión de las colaboraciones

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

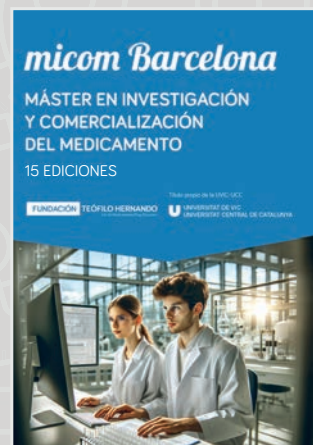
Redacción

Fundación Teófilo Hernando
Edificio Las Rozas 23, planta S, oficina 1,
Ctra. de la Coruña, km 23,200, 28290.
Las Rozas de Madrid, Madrid.
c.e: maria.fagoaga@ifth.es

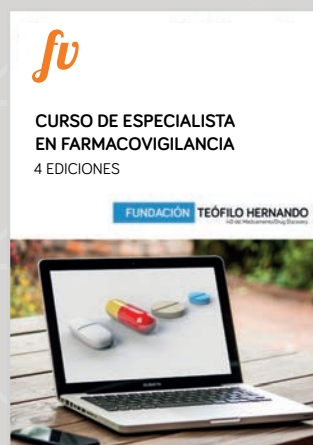
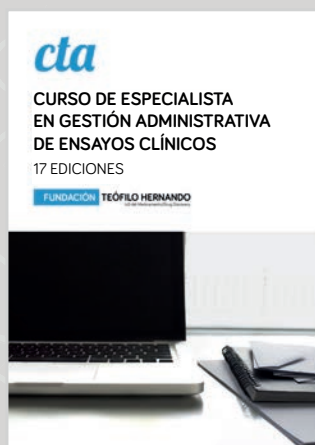
La secretaria del FTH, doña María Fagoaga, acusará recibo de la colaboración y el Redactor Jefe prof. Luis Gandía, gestionará la evaluación del manuscrito y su eventual aceptación.

28 años formando profesionales en I+D del medicamento

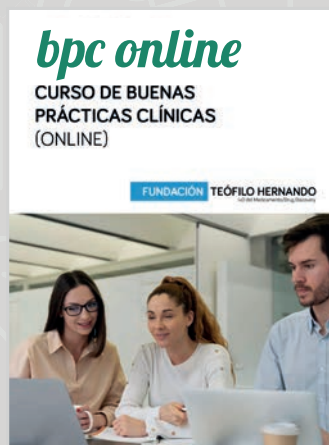
PROGRAMAS MÁSTER



CURSOS DE ESPECIALIZACIÓN



CURSOS ONLINE



docencia@ifth.es

¡Abierto el plazo de matrícula!

www.fth.es



XLV GENN

10-13 diciembre 2025
Carranque, Toledo

Congreso del Grupo Español
de Neurotransmisión
y Neuroprotección

¡INSCRIPCIONES ABIERTAS HASTA EL 27 DE OCTUBRE!

Compartiremos avances sobre enfermedades neurodegenerativas, ictus y otros trastornos del sistema nervioso.

«La buena ciencia, el buen ambiente y la amistad que impulsa nuevas colaboraciones científicas son los pilares de esta reunión anual de neurocientíficos y neurofarmacólogos.»

Antonio G. García

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO
I+D del Medicamento/Drug Discovery

Sociedad Española
de Farmacología

Fundación
Española de Farmacología

UCLM
CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

FUNDACIÓN del
HOSPITAL NACIONAL
de PARAPLÉJICOS

ID IS
CAM
INSTITUTO DE
INVESTIGACIÓN
SANITARIA
DE CASTILLA-LA MANCHA

SAMOS
MEDICAL ENTERPRISE
European pharmaceutical company

fth.es/genn-45 | genn45@ifth.es