

actualidad en
farmacología
y terapéutica

aft

AÑO 2025
VOL.23 Nº4
REVISTA
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Sarcopenia Risk Associated with GLP-1 Receptor Agonist Therapy: Mechanisms, Clinical Implications, and Management Strategies



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO



Fundada en 1996 con el nombre del adelantado de la farmacología española, los propósitos fundamentales de la **Fundación Teófilo Hernando (FTH)** son el **avance en la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos y la formación de personal investigador y de profesionales de la industria farmacéutica.**

A lo largo de los años hemos desarrollado una amplia gama de **programas formativos y proyectos de investigación**, siempre con la iniciativa y el liderazgo del **presidente de la Fundación, el profesor Antonio García García**, convirtiéndonos en un referente 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 1.350 alumnos** y desarrollado **más de 1.000 actividades** de divulgación científica y humanización de la medicina.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Full-service CRO

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 y cursos de especialización; presencial y online

Diseñamos, creamos y gestionamos programas de formación. También contamos con Formación *in company* y Servicio de empleo y prácticas.

Programas máster avalados por la Universidad Autónoma de Madrid

- Investigación y comercialización del medicamento | 27 ediciones
- Monitorización y coordinación de ensayos clínicos | 15 ediciones

EDICIONES TEÓFILO HERNANDO

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

ENCUENTROS MÉDICO-CIENTÍFICOS

Contamos con décadas de experiencia en la organización y gestión de eventos de carácter científico y divulgativo. Somos especialistas en secretaría técnica de eventos de cátedras universidad-empresa y en gestión de patrocinios para actividades de formación.



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@uah.es
Antonio Rodríguez Artalejo
c.e. artalejo@ucm.es
Ana María Sahagún Prieto
c.e. a.sahagun@unileon.es
Félix Bosch Llónch
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

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

Fundación Teófilo Hernando
Parque Científico de Madrid
C/ Faraday 7 – Campus de Cantoblanco
28049 Madrid
Telf./Fax: 911 923 700
correo-e: info@ifth.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 FEF/SEF y la FTH. Además, la FTH gestiona altruistamente la petición y evaluación de las contribuciones así como las labores de secretaría. También los miembros del Consejo Editorial desempeñan su actividad de forma desinteresada.

AFT se distribuye a los socios de la SEF y a los profesionales del medicamento, preferentemente.

AFT es una revista independiente y abierta a todas las opiniones, pero no se identifica necesariamente con todas las opiniones publicadas. ISSN: 1698-4277

actualidad en farmacología y terapéutica

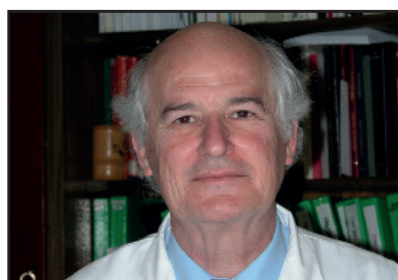
aft

AÑO 2025
VOL.23 Nº4
REVISTA
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA



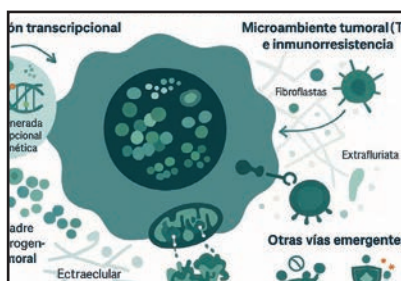
239



242



256



280



287

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

331

259. Sarcopenia Risk Associated with GLP-1 Receptor Agonist Therapy: Mechanisms, Clinical Implications, and Management Strategies



Vol 23 N°4

Índice

Diciembre 2025

239. EDITORIAL DEL PRESIDENTE

De todos y para todos

242. EDITORIAL DEL DIRECTOR

Publicar o perecer: la ciencia como negocio

248. EDITORIAL INVITADO

248. Historia de la Unidad de Farmacología

Clínica del HGU Dr. Balmis de Alicante

252. Cuando menos es más: la deprescripción
de opioides en el dolor crónico

256. Impacto de la deprescripción
medicamentosa en las interacciones
farmacológicas mayores en tres unidades
de cuidados intensivos

259. REVISIONES EN FARMACOTERAPIA

259. Sarcopenia Risk Associated with GLP-1
Receptor Agonist Therapy: Mechanisms,
Clinical Implications, and Management
Strategies

269. Farmacología veterinaria. Algunas
particularidades

280. Resistencia terapéutica en oncología
moderna: retos actuales y oportunidades
para la innovación farmacológica

287. Actualización de la guía ICH de Buenas
Prácticas Clínicas: la nueva ICH E6(R3)

292. ENSAYOS CLÍNICOS COMENTADOS

Ensayo clínico aleatorizado ESTREL: falta de
eficacia de levodopa en la recuperación motora
tras un accidente cerebrovascular

295. DOCENCIA EN FARMACOLOGÍA

302. NOTICIAS DE LA SEF

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

309. FRONTERAS EN FARMACOTERAPIA

305. DAWNZEERA®

307. FORZINITY®

310. INLURIYO®

313. RHAPSIDO®

315. EKTERLY®

317. SUSVIMO®

324. FARMACOVIGILANCIA

325. CASOS CLÍNICOS FARMACOTERÁPICOS

330. EL FÁRMACO Y LA PALABRA

331. HAZTE SOCIO DE LA SEF

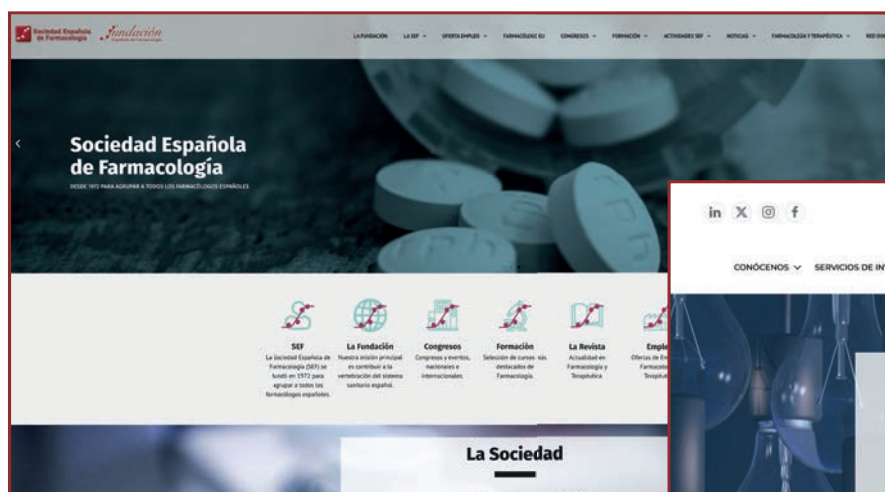
332. NORMAS PARA LOS AUTORES

Descárguese en formato electrónico la revista



actualidad en farmacología y terapéutica

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





**Antonio Rodríguez
Artalejo**

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

De todos y para todos

Es el lema de la Cohorte IMPaCT, una infraestructura de investigación epidemiológica de reciente creación, pero que podría aplicarse a cualquier proyecto de ciencia abierta. La ciencia abierta aspira a que la investigación científica sea más accesible, colaborativa y responsable, y se alinee con las necesidades sociales y los valores de transparencia y equidad. Cuando se financia con fondos públicos, la ciencia ineludiblemente debe ser abierta y desde hace algún tiempo son patentes los esfuerzos para que así sea.

Entre otros, la publicación de los resultados en acceso abierto, la creciente difusión de los mismos a la sociedad e, incluso, la participación de la sociedad en la generación y análisis de los datos, como es el caso de las iniciativas de ciencia ciudadana. Hoy me referiré de forma especial a la ciencia como actividad colaborativa. Colaborar para avanzar más rápido y llegar más lejos.

La ciencia es una construcción colectiva. La expresión “avanzar a hombros de gigantes” (“If I have seen further it is by standing on the shoulders of giants”, conforme a la expresión popularizada por Isaac Newton) se usa comúnmente para recordar que el conocimiento se transmite entre generaciones y también entre coetáneos, gracias al esfuerzo de los que nos precedieron o simplemente nos acompañan, mediante una suerte de relevos que extienden los límites del saber. No obstante, colectivo

no necesariamente equivale a colaborativo. Se colabora cuando se comparten conocimientos, fines o recursos. Para los investigadores las ventajas están claras pues aumenta la productividad y frecuentemente la calidad de los resultados. Sin embargo, este tipo de motivación no basta, por lo que las administraciones se afanan en incentivarla.

Los incentivos suelen ser de dos tipos. El primero está ligado a la financiación de proyectos coordinados, la creación de miniredes y redes de investigación cooperativa o de auténticos centros de investigación biomédica en red. Los ejemplos los conocemos todos. El segundo, tiene que ver con la creación de infraestructuras. No me refiero a esas infraestructuras “de proximidad”, que en forma de servicios centralizados aseguran a los investigadores de una institución (universidad, instituto de investigación sanitaria, centro

de investigación) el acceso a costoso equipamiento e instalaciones de uso común. Me refiero a infraestructuras específicamente pensadas para favorecer la colaboración entre grupos de investigación sin por ello renunciar a ofrecer un servicio a la sociedad.

A este respecto, me viene a la cabeza el Plan Complementario de Biotecnología aplicada a la Salud (PCBaS) que acabe de terminar tras cuatro años de trabajo. El PCBaS ha sido cofinanciado por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades y 7 comunidades autónomas (Andalucía, Aragón, País vasco, Castilla-La Mancha, Cataluña, Extremadura y Galicia) y, entre otros logros, ha supuesto la creación de 10 plataformas científico-técnicas que han utilizado 70 grupos de investigación. Entre ellas, merecen destacarse, por su estrecha relación con la I+D de medicamentos, la Plataforma de Cribado de Fármacos y Farmacogenómica (INNOPHARMA), con sede en la Universidad de Santiago de Compostela y coordinada por la Prof^a. Mabel Loza, la Plataforma de Cribado de Fármacos y Análisis de Interacciones Fármaco-Diana, situada en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona y coordinada por el Dr. Israel Ramos, y la Unidad de Estudio de Nanofármacos, con sede en Albacete (Universidad de Castilla-La Mancha) y dirigida por el Prof. Valentín Ceña. En ese contexto, merecen también especial mención la Quimioteca Pública Española, vinculada a INNOPHARMA, una biblioteca de compuestos químicos de grupos académicos españoles, de interés tanto para químicos (les permite directamente o a través de terceros obtener datos biológicos de los compuestos que sintetizan) como para farmacólogos (les permite obtener compuestos químicos para sus ensayos biológicos) conservando siempre los derechos de propiedad intelectual. Esta quimioteca está coordinada con la Quimioteca del Consejo Superior de Investigaciones Científicas

y con la “quimioteca pública europea” representada por EU-OpenScreen. Todas estas plataformas presentan capacidades complementarias y ofrecen una magnífica oportunidad para el desarrollo temprano de fármacos que eventualmente se transfieran al sector empresarial.

En el otro extremo del desarrollo de medicamentos, el de los ensayos clínicos, también existen infraestructuras públicas para su realización. Es el caso de la Plataforma de Soporte para la Investigación Clínica SCReN (Spanish Clinical Research Network). Con vocación estatal y financiada por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) está formada por 34 Unidades de Investigación Clínica distribuidas en 14 comunidades autónomas y encargadas de dar soporte a centros hospitalarios de todo el Sistema Nacional de Salud (SNS). Coordinada por el Prof. Alberto Borobia (Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz) ofrece apoyo metodológico y de gestión (monitorización, farmacovigilancia, análisis de datos) de proyectos de investigación clínica (medicamentos, terapias avanzadas, productos sanitarios) multicéntricos y multinacionales (en colaboración con la European Clinical Research Infrastructure; ECRIN) que cuenten con financiación del ISCIII o europea. Con más de 200 estudios clínicos en su haber, constituye un instrumento idóneo y eficiente para la generación y rápida transferencia de conocimiento en el SNS.

No obstante, en mi opinión, la principal apuesta estatal para la constitución de una infraestructura científica en el ámbito de la salud es IMPaCT (Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y la Tecnología). Dependiente del ISCIII, cuenta con tres programas (Cohorte, Genómica y Data) orientados a establecer y trasladar el conocimiento necesario para el despliegue de la llamada Medicina de Precisión, aquella que posibilita un abordaje preventivo,

diagnóstico y terapéutico personalizado, más eficaz y seguro para cada paciente. Sin duda, el programa más ambicioso y, sobre todo, más necesitado de aliento a largo plazo es la Cohorte. Se trata de una cohorte de base poblacional con 200.000 personas de 16 a 79 años elegidas de forma aleatoria para reflejar fielmente la diversidad de la población española, incluyendo zonas urbanas y rurales, y que permitirá explorar durante 20 años los determinantes psicológicos, sociales, medioambientales y biológicos de las condiciones de salud y las enfermedades de mayor importancia en nuestro país. El reclutamiento y obtención de información (cuestionario, pruebas físicas y toma de muestras biológicas) se hace desde 51 centros de salud de las 17 comunidades autónomas, Ceuta y Melilla. El elevado nivel de información genética (incluyendo el genoma completo de 20.000 participantes) y fenotípica de los participantes, su combinación con el biobanco del ISCIII y su conexión a registros tanto de exposiciones ambientales como de historias clínicas informatizadas permitirá responder a preguntas que ninguna otra infraestructura de investigación española puede contestar.

Por su parte, IMPaCT Genómica, es una infraestructura que realiza estudios genéticos de alta complejidad orientados al diagnóstico de enfermedades raras y otras enfermedades sin diagnóstico (p. ej., cáncer hereditario y cáncer primario de origen desconocido). Atiende las necesidades de análisis genéticos de la cohorte IMPaCT e incorpora un programa de farmacogenómica, coordinado por el Prof. Adrián Llerena (Universidad de Extremadura) y pretende sentar las bases para la implementación de las pruebas farmacogenéticas en el SNS.

Finalmente, IMPaCT Data persigue el desarrollo de un sistema común, interoperable e integrado de recogida, almacenado y análisis de datos clínicos y moleculares y de imagen médica de los pacientes. Entre otras actividades, da

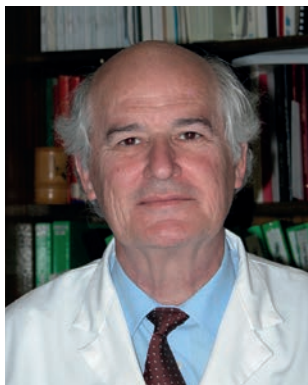
soporte a los otros dos programas.

IMPaCT tiene una estructura federada, ha conseguido la colaboración de todos los sistemas regionales de salud y de organismos como el Instituto Nacional de Estadística, se apoya también en recursos privados como las farmacias comunitarias (facilitan el seguimiento de algunos participantes) y, sobre todo, es capaz de ofrecer soluciones rápidas para pacientes individuales y también resultados que beneficiarán a las generaciones futuras. Además, la cohorte IMPaCT ha logrado el compromiso ciudadano. Su lema, “Si te llaman, ven” ha tenido altísimas tasas de respuesta (cerca del 50%, para un estudio cuya participación requiere 6-8 horas de cada persona).

Un proyecto de estas características es garantía de equidad en el acceso a la innovación médica. Hasta ahora ha sido posible gracias a los fondos del plan NextGenerationEU, creado para facilitar la recuperación económica, la transformación digital, la transición ecológica y la resiliencia institucional y social de los países de la Unión Europea tras la pandemia de COVID-19. El plan finaliza a finales de 2026, lo que plantea interrogantes sobre la continuidad del proyecto IMPaCT. Confiemos en que el ser “de todos y para todos” logre asegurar su pervivencia a pesar de las incertidumbres políticas y económicas en las que estamos inmersos.

Recibid un cordial saludo y mis mejores deseos para el año que comienza

Antonio Rodríguez Artalejo
artalejo@ucm.es



Antonio G. García

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

Publicar o perecer: la ciencia como negocio

Como cualquier actividad, la ciencia tiene sus criterios e indicadores para la evaluación de su calidad. Creo que un criterio acertado es la entrevista personal del evaluador con el científico evaluado. Se me ocurre un ejemplo relacionado con este tipo de evaluación. La General Electric contrató al joven Langmuir para que desarrollara su propia línea de investigación en la compañía. Se le proporcionó un despacho y la infraestructura necesaria y, al cabo de un año, tuvo la inesperada visita de Steinmetz, un científico de la compañía. Cuando le preguntó por sus logros durante ese tiempo, Langmuir le dijo que no había conseguido nada; sin embargo, añadió, me lo he pasado muy bien. Esta respuesta debió impresionar a Steinmetz pues ofreció a Langmuir un contrato indefinido. Más tarde Langmuir se convertiría en uno de los mejores físicos de los Estados Unidos.

La ciencia hoy se evalúa con índices relacionados con las citaciones que reciben los artículos y las revistas

En los tiempos que actualmente corren, la ciencia y los científicos se evalúan con el índice de impacto y el índice h, y el número de publicaciones, cuantas más mejor. Ilustro este ejemplo con la anécdota siguiente. Algunos de mis colaboradores que poseen un contrato “Miguel Servet” del Instituto de Salud Carlos III, me cuentan las recomendaciones de los miembros de la comisión de evaluación sobre sus actividades científicas: hay que aumentar el factor de impacto y el tamaño del grupo de investigación, les dicen. Es decir, valoran la cantidad y no la trayectoria o la consistencia de la línea de investigación y la originalidad de las ideas. ¿Para qué sirve acumular puntos de factor de impacto si nuestros

trabajos no se citan? ¿Han ojeado siquiera, esos evaluadores del Carlos III, los datos, experimentos y aportaciones del joven investigador examinado, o sólo se han preocupado de ver el apartado que analiza el endemoniado factor de impacto?

En 1991 publiqué en mi columna “Farmacoterapia” de *Noticias Médicas* un comentario sobre el factor de impacto de las revistas científicas. Hacía entonces una encendida defensa de este índice, que clasifica las revistas por el número de citas que los científicos hacemos de las mismas a lo largo de un año. Por ejemplo, el factor de impacto de la revista *Nature* era 38.6 en 2012 y el del “*British Journal of Pharmacology*” 5.1.

La ciencia vive hoy la tiranía del factor de impacto, que utilizan las grandes editoriales para autoperpetuarse en el negocio

Hoy, para saber quién es quién, las comisiones evaluadoras de un proyecto de investigación miran el factor de impacto acumulado y su media, del investigador principal; con ello ya se hacen una idea preconcebida de la calidad y originalidad de sus planteamientos e hipótesis. El proyecto en sí importa poco: este investigador publica en el primer cuartil del listado de revistas de una determinada especialidad y debe recibir apoyo financiero; este otro publica en el segundo cuartil y no se le debe apoyar. Y a estas conclusiones se llega sea cual sea el contenido y calidad del proyecto de cada cual.

La ciencia mundial vive hoy bajo la tiranía del factor de impacto, que se utiliza por las grandes editoriales (McMillan, Elsevier) y los cerrados círculos de presión para autoperpetuarse en el negocio -los primeros- y en el poder político y pseudocientífico -los segundos-.

Todos los actores implicados en la gestión, financiación y ejecución de las actividades científicas, así como los centros que contratan a los investigadores, necesitamos y queremos que la calidad y el impacto de las contribuciones científicas de cada cual se evalúen de manera objetiva y acertada. Sin embargo, el factor de impacto de las revistas continúa siendo el parámetro principalmente utilizado para comparar las contribuciones científicas de individuos e instituciones. Originalmente, este fatídico índice no se creó para evaluar la calidad de la ciencia sino las revistas; se pretendía con ello orientar a los bibliotecarios para que seleccionaran las revistas a las que querían suscribirse. Por ello, en los últimos años, la aplicación casi exclusiva de este índice para evaluar

la calidad de los trabajos científicos, ha distorsionado dicho proceso evaluador.

Por ejemplo, un artículo publicado en el "*New England Journal of Medicine*", la revista clínica de mayor factor de impacto, comunica los resultados de un ensayo clínico y lo firman una veintena de autores. Algunos de estos autores podrían haber colaborado en el estudio simplemente aportando diez o veinte pacientes, sin que haya habido una contribución intelectual al mismo. Parece claro pues que el factor de impacto de la revista nada tiene que ver con la contribución científica de esos autores. Otro ejemplo con claro sesgo en la aplicación del factor de impacto para evaluar a los investigadores es el hecho de comparar los índices de revistas en distintas áreas como farmacología, bioquímica, clínica o fisiología. Por otra parte, el factor de impacto de una revista incluye la valoración de artículos que tienen enfoques muy diversos, por ejemplo, revisiones, artículos originales, cartas, comentarios. Este factor es, pues, manipulable. Además, las revistas usan su factor de impacto como reclamo publicitario para solicitar a los científicos que envíen a ellas sus manuscritos. Hace unos años el editor de la revista de fisiología *Pflüger's Archives*, el profesor Ole Petersen, me envió una carta en la que me comunicaba que rechazaba la publicación de mi manuscrito debido a que esa revista se había convertido en la revista puntera de fisiología por su elevado factor de impacto, y que recibía muchos más manuscritos de los que podía publicar. Es un ejemplo más del <<escaparate>> de la ciencia: las revistas buenas son las que tienen mayor factor de impacto.

Mis
colabora-
dores más
jóvenes
siempre han
tenido una
enfermiza
obsesión por
el factor de
impacto

Cuento otro ejemplo personal para ilustrar la arbitrariedad de estos factores. He publicado en *Nature* tres artículos. De ellos, uno incluía trabajo original y los otros dos fueron comentarios breves sobre datos de mi laboratorio o una respuesta a una crítica de mi trabajo. ¿Valen por igual los dos comentarios breves que el artículo original? Parece claro que no. Sin embargo, a nadie extrañaría que pusiera en mi *curriculum vitae* que he publicado tres artículos en *Nature*; muchos autores lo hacen. Otro ejemplo es el de una extensa revisión sobre señales de calcio y neurosecreción que publiqué en 2006 en la revista "*Physiological Reviews*" que tiene un factor de impacto de 30,17. ¿Qué tiene más valor, esta revisión o un trabajo original que he publicado en 2013 en el "*American Journal of Physiology-Cell Physiology*", que posee un factor de impacto de 3.71? Cualquier persona juiciosa concluiría que este último trabajo original tiene más valor que la revisión. Sin embargo, para el cálculo del factor de impacto acumulado o medio, la revisión pesaría ocho veces más que el trabajo original. Un disparate.

A la hora de elegir una determinada revista para enviar un manuscrito, mis colaboradores más jóvenes, y también los veteranos, tienen una enfermiza obsesión por el factor de impacto. Que si el "*Pflüger's Archives European Journal of Physiology*" ha bajado a cuatro, el "*Clinical Pharmacology and Therapeutics*" ha subido a seis o el "*Journal of Physiology*" está en cinco en el último año. Precisamente en esta última revista, muchos Premios Nobel publicaron su trabajo, por ejemplo, Otto Loewi, Henry Dale, Bernard Katz o Erwin Neher, les comento. ¿No es este un buen criterio para

elegir esa revista, más que su factor de impacto? Eso les pregunto a mis colaboradores.

Un nuevo criterio que surgió para evaluar el impacto del trabajo de un determinado investigador es el índice h, llamado con esta letra por su inventor el profesor Jorge E. Hirsch es un físico que se doctoró en 1980 en la Universidad de Chicago, que trabaja en la Universidad de San Diego. Su trabajo se relaciona con la física de sólidos, la superconductividad y el ferromagnetismo. En 2005 se hizo famoso por su oposición a los conflictos bélicos de los Estados Unidos y advertía de que podrían provocar una guerra nuclear. Pero en el mundo científico se hizo aún más famoso por el desarrollo del índice h (Hirsch) que proporciona una idea más fidedigna sobre el impacto del trabajo publicado por un determinado científico, grupo de investigadores o centro de investigación. Su artículo sobre este asunto se publicó en noviembre de 2005 en la revista "*Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*", conocida como *PNAS* <<el "penas", decimos en mi laboratorio- y ha tenido gran repercusión. De hecho, en pocos años el índice h se ha adoptado como criterio de peso por las agencias evaluadoras de la investigación en todo el mundo.

Aunque en su artículo del "penas" analiza el índice h de físicos relevantes -su campo- al final del mismo hace un apunte sobre su validez en ciencias biológicas y médicas y da la siguiente lista de 10 científicos de peso -índices h en orden decreciente-: S. H. Sneyder (191), D. Baltimore (160), R. C. Gallo (154), P. Chambon (153), B. Vogelstein (151), S. Moncada (143), C. A. Dinarello (138), T. Kishimoto

Publicar o
perecer, esa
es la norma
que hoy
imponen en el
campo de la
ciencia

(134), R. Evans (127) A. Ulrich (120). Obviamente, sus índices se correlacionan bien con su fama -Snyder, Moncada, Gallo- y con la gran frecuencia con que se citan sus artículos. Otro curioso ejemplo sobre el valor del índice h es el de los 36 científicos biomédicos que en 1995 fueron nombrados miembros de la Academia Nacional de las Ciencias de los EEUU: el índice más alto era 135 y el más bajo 18. Este amplio rango de índice h indica que la fama y el número de citas, que reciben los artículos de los miembros de esa Academia no se corresponden, seguramente, con la calidad y el impacto del trabajo científico que mereció tal nombramiento. Parece claro que el índice h no va a resolver todos los problemas de cuantificación de la calidad y productividad científica. Pero el número de artículos o el factor de impacto de las revistas en que se publican, tampoco basta. Por ello, el número de citaciones sí que puede orientar sobre el impacto internacional del trabajo de un determinado científico o grupo de científicos.

Mi colaborador y amigo, profesor Luis Gandía, me ayudó a calcular el índice h de los 420 artículos que había publicado en revistas internacionales de neurociencia, fisiología, farmacología y biología celular. Luis me comentó que mi índice h era 62 lo que significaba que 62 de mis artículos habían sido citados al menos 62 veces. Mirando hacia atrás, me pregunto si ha valido la pena gastar recursos, energía y tiempo en muchos de mis 420 artículos publicados hasta 2025, que han sido citados menos de 62 veces, y muchos de ellos apenas si han recibido una docena de citas. Pienso que si hubiera concentrado

mis esfuerzos en esas 62 historias fisio-farmacológicas que conforman mi índice de Hirsch, habría dedicado más tiempo a pensar mis hipótesis y a contrastarlas con diseños experimentales más atrevidos y novedosos. Quizás habría publicado solo un centenar de artículos, pero mi índice h, a día de hoy, podría ser de 100, el impacto de mis contribuciones científicas sería mayor y su repercusión biomédica y sanitaria tendría más valor en el campodelaneuropsicofarmacología, la neurotransmisión y la neuroprotección. Y lo que es más importante, es posible que yo estuviera más satisfecho de mi aportación a la comunidad científica. Sin embargo, hay un pero a esa posibilidad; al publicar menos artículos, con los parámetros de evaluación al uso mediante el factor de impacto, habría tenido serias dificultades para obtener recursos para financiar mis proyectos y no habría podido contribuir a la formación de un buen número de colaboradores que a día de hoy, se afanan por publicar, rápido y cuanto más mejor, desde sus laboratorios de distintas universidades españolas y extranjeras. “*Publish or perish*”; o públicas o el sistema te excluye; ahora, con la crisis, más que nunca. Nos obligan a trabajar bajo presión y, en ciencia, ese camino es un antídoto contra la creatividad.

En 1991, Erwin Neher recibió la noticia de que había sido galardonado con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina cuando se encontraba en su laboratorio del Instituto Max Planck de Biofísica de Membranas, en Gotinga. Por entonces, Erwin había publicado menos de un centenar de artículos. El que describiera la optimización de sus técnicas de *patch-clamp*

Las nuevas revistas en abierto han proliferado como setas en un otoño lluvioso: la ciencia como negocio

apareció en 1981 en el *Pflüger's*, la revista alemana de fisiología que he mencionado antes. En pocos años el artículo en cuestión recibió más de 15.000 citas, a pesar de que el *Pflüger's* tuviera entonces un factor de impacto en torno a 3-4. ¿Pretendo con este ejemplo minusvalorar el natural deseo que tenemos los científicos por publicar nuestro trabajo en las revistas con mayores factores de impacto? De ninguna manera. Pero lo que sí parece claro es que todas las buenas historias científicas que se producen en cientos de laboratorios de todo el mundo no caben en las revistas "*Nature*", "*Science*" o "*Cell*" y que un trabajo publicado en revistas de menor calado, si está bien hecho y tiene un aceptable grado de originalidad, puede tener más impacto y ser más citado que muchos otros publicados en esas afamadas revistas. Desgraciadamente, esta impresión mía no la comparten, probablemente, las agencias evaluadoras de proyectos o las comisiones de contratación y promoción de personal investigador de instituciones públicas y privadas. De hecho, en mis fallidos intentos por crear una red europea de investigadores en el campo de la neuroprotección, los evaluadores destacaban a los "científicos *Nature*" dejando de lado a los "investigadores *Journal of Physiology*". Un círculo vicioso del que veo difícil salir; y aún más difícil reconvertirlo en un círculo virtuoso capaz de valorar la buena ciencia por su valor intrínseco y no por la revista en la que se publica.

En los últimos años están apareciendo nuevas revistas en abierto con el soporte de Internet que pretenden abrir una nueva era en la evaluación, presentación y divulgación de los avances científicos. La adelantada en esta iniciativa es *PLoS* (*Public Library of Science*), que engloba una

colección de revistas científicas de las distintas especialidades médicas, que se publican en abierto. Con una voluntad de transparencia, *PLoS* es una de las pocas revistas que hace pública la identidad de los dos o tres científicos que hacen de evaluadores en un determinado manuscrito. Uno de los fundadores de *PLoS*, Michael Eisen, de la Universidad de California en Berkeley, apoya las ideas de Schekman quien ha creado su propia revista electrónica en abierto, *eLife*. Mis colaboradores y yo publicamos un artículo en una revista electrónica, "*Physiological Reports*". Está avalada por las Sociedades de Fisiología del Reino Unido y de los EEUU. No sé si en el fondo de esta creación hay intereses crematísticos, pero para poner en abierto nuestro artículo tuvimos que pagar la friolera de 1.200 euros. ¿La ciencia como negocio?

Muchos investigadores somos plenamente conscientes de un hecho: la evaluación del trabajo científico y su tasación por los burócratas está desvirtuando y, probablemente también está matando la idea de una ciencia honesta, solvente y evaluada con rigurosidad y transparencia. Ejemplo de esa distorsión es el hecho de que los jóvenes investigadores de mi Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, en la Universidad Autónoma de Madrid, tengan como objetivo prioritario publicar un número lo más grande posible de artículos en revistas del más alto factor de impacto. No me hablan de sus objetivos científicos a corto, medio y largo plazo, o de una hipótesis que quieren someter a escrutinio con tales o cuales abordajes experimentales; me dicen que en tal año pensaban publicar seis o diez artículos, tantos más que el año anterior. Así, los burócratas que manejan los presupuestos para financiar la ciencia han convertido a

estos jóvenes científicos en pequeños empresarios que quieren duplicar sus “beneficios”, en términos de factor de impacto, de un año para otro.

Este proceso distorsionador del significado de la ciencia, y de la medida de su impacto, parece difícil de corregir. Pero si, conscientes del mal que estamos haciendo, los científicos recurriéramos a otros criterios que no sean meramente las publicaciones, cuando contratemos a científicos para nuestro laboratorio, o cuando revisemos las solicitudes de financiación de proyectos o la trayectoria de los candidatos a una plaza, podríamos restablecer, poco a poco, los clásicos valores que han movido la actividad científica es decir, la curiosidad, la inquietud intelectual, el afán por ensanchar la frontera del saber y el deseo de desarrollar una línea de investigación sin prisas ni agobios, sin pausa y con honestidad y transparencia.

El diario “El País” publicó en noviembre pasado un comentario sobre la caída de la megarrevista “Science of the Total Environment”. El profesor Emilio Delgado, catedrático de documentación de la Universidad de Granada dice de ella: “Es claramente una revista de puertas abiertas, atrapalotodo. Es lo que yo llamo una megarrevista, esto es, un meganegocio. La revista publica los trabajos con criterios laxos de evaluación y cobra 3.600 euros más impuestos por artículo, dinero que el científico obtiene del Estado. Ahora, con el acceso abierto a la ciencia, son los propios autores los que tienen que pagar para que sus investigaciones se publiquen y los demás puedan leerlas gratis. Este perverso sistema ha creado una burbuja de millones de estudios insustanciales. La ANECA (Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación) ha cambiado sus criterios para dejar de evaluar a

los científicos al peso. Y el presidente del Comité Español de Ética de la Investigación, Jordi Camí, sugiere “que hay que seguir tomando medidas para desincentivar, casi penalizar, el publicar por publicar”

Antonio García García
antonio.garcia@ifth.es

¿Podremos recuperar algún día los clásicos valores de la práctica científica?: curiosidad, inquietud intelectual, trabajar sin prisas ni agobios, ensanchar la frontera del saber

Historia de la Unidad de Farmacología Clínica del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante

Pedro Zapater Hernández

Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario Dr Balmis.

La Unidad de Farmacología Clínica del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante (actualmente Sección de Farmacología Clínica), integrada en el área central de la cartera de servicios del Hospital Dr. Balmis, está compuesta por cuatro médicos adjuntos especialistas en Farmacología Clínica y una técnico auxiliar administrativo. Es la única Unidad de Farmacología Clínica acreditada para la formación de médicos residentes de la especialidad en toda la Comunidad Valenciana (1 residente/año).

Historia de la Unidad

La creación formal de la Unidad a nivel autonómico se produjo el 31 de julio de 2001 mediante una orden de la Conselleria de Sanidad (DOGV - Núm. 4.061) con los fines de desarrollar actividades tanto en relación con el Programa de Uso Racional del Medicamento y demás programas de la Dirección General para la Prestación Farmacéutica de la Conselleria de Sanidad como actividades asistenciales, docentes e investigadoras en el Hospital General Universitario de Alicante, al que quedaba adscrita.

Sin embargo, la historia de la Unidad es anterior y sus orígenes se remontan al año 1993 cuando se incorporó al Hospital General Universitario de Alicante el Catedrático de Farmacología Profesor José Francisco Horga de la Parte en una plaza de Farmacología Clínica vinculada dentro del convenio entre la Conselleria de Sanidad y la Universidad de Alicante. Durante 7 años, el Profesor José Francisco Horga de la Parte desarrolló en solitario, con tan solo el apoyo de la técnico auxiliar administrativo Doña María Teresa Domenech, las diversas funciones que se adscribieron a Farmacología Clínica tanto en el entorno hospitalario

(Comité Ético de Investigación Clínica, Comisión de Farmacia y Terapéutica, Comisión de Infecciones, Comisión de Calidad y Seguridad del Paciente y otras) como en los programas autonómicos de Uso Racional de los Medicamentos (Programa de Farmacovigilancia, Programa de Estudios Clínicos de Medicamentos y Productos Sanitarios). A toda esta actividad se sumaban las obligaciones docentes universitarias primero en la Universidad de Alicante y desde su creación en el año 1997 en la Universidad Miguel Hernández.

En el año 2000 se incorporó a la Unidad como Facultativo Especialista el Dr. Pedro Zapater Hernández lo que permitió añadir a las funciones que se venían realizando otras nuevas como el desarrollo de líneas de investigación translacional conjuntamente con el Servicio de Medicina Digestiva y más concretamente con la Unidad Hepática del Hospital o la creación de una Unidad de Ensayos Clínicos en Fase I que inicialmente se emplazó en instalaciones de la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández.

En el año 2002 se incorporó un tercer Facultativo Especialista que fue la Dra. Ana María Peiró Peiró. Su incorporación permitió potenciar todas las actividades que se venían realizando hasta el momento y añadir una nueva tarea asistencial consistente en la creación de una consulta de Farmacología Clínica integrada con la Unidad del Dolor del Hospital. En el año 2006 la Unidad de Farmacología Clínica se constituyó en Sección incorporándose como cuarto Facultativo Especialista la Dra. Lucía Llanos Jimenez incrementándose las competencias de la Unidad en el marco de los programas de calidad y eficiencia de los medicamentos hospitalarios y autonómicos, potenciándose la investigación en Farmacología del Aparato Digestivo e iniciándose una nueva línea de investigación translacional centrada en la Farmacogenética del dolor.

En el año 2010, se trasladó al hospital la Unidad de Ensayos Clínicos en Fase I que hasta ese momento había operado en dependencias de la Universidad Miguel Hernández. En el año 2011 se incorporó a la Unidad como cuarto Facultativo Especialista la Dra. María Angeles Pena Pardo sustituyendo a la Dra. Lucía Llanos que dos años antes se había trasladado a Madrid. En el año 2012, se consiguió la acreditación de la Comisión Nacional de la Especialidad de Farmacología Clínica para la formación de un residente al año. Dos años después, en 2014, se incorporó la primera médico residente al programa y desde entonces un total de 6 residentes han completado su formación y son en la actualidad Médicos Especialistas en Farmacología Clínica: Doña Ana Carolina Londoño Ramírez (2018), Doña Susana Almenara de Riquer (2019), Doña Cecilia Magdalena Egoavil Rojas (2020), Don Carlos Salazar García (2022), Doña Beatriz Orts Jorquera (2023) y Don Isidro Aguado Sempere (2024). En el momento de publicación de estas líneas se encuentran en período de formación en la Unidad un total de 4 médicos residentes: Doña Karem Paola Rincón García, Doña Julissa Guerrero Ramírez, Don Elías Marlin Rodríguez y Doña Alessandra Torres Alcántara.

En 2019, tras la jubilación del Dr. Horga de la Parte, accedió a la Jefatura de Sección el Dr. Pedro Zapater y se incorporó como nuevo Médico Facultativo Especialista la Dra. Ana Carolina Londoño Ramírez. En 2020, la Dra María Angeles Pena Pardo se trasladó al Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander siendo sustituida por la Dra. Cecilia Magdalena Egoavil Rojas y en 2024 con motivo de una excedencia temporal de la Dra. Ana María Peiró se incorporó a la Unidad como Médico Facultativo Especialista el Dr. Isidro Aguado Sempere. Durante todos estos años, Doña María Teresa Domenech ha continuado desempeñando las tareas de auxiliar administrativo de la Sección.

Actividades desarrolladas por la Unidad

Desde 1994 la Unidad ha participado activamente en todas las comisiones y comités hospitalarios y autonómicos involucrados en la evaluación y selección de medicamentos. Igualmente, los farmacólogos de la Unidad dan cobertura a los Comités Éticos de Investigación con Medicamentos (CEIm) y a diversos Comités Éticos de Investigación (CEI) de los diferentes hospitales de la provincia de Alicante. También, desde la Unidad se ha proporcionado asesoría metodológica a los investigadores del hospital en el desarrollo de ensayos clínicos y proyectos de investigación independientes sin interés comercial.

Como otra parte de su actividad, la Unidad de Farmacología Clínica viene atendiendo desde su creación todas las consultas terapéuticas planteadas por compañeros del hospital referidas generalmente a problemas de manejo de fármacos relacionados con pacientes concretos (seguridad, interacciones, etc.). Además, la consulta monotemática de Farmacología Clínica de la Unidad del Dolor atiende más de 600 consultas anuales. En este sentido, cabe destacar que durante estos años y aprovechando el desarrollo de líneas de investigación conjuntas, la Unidad de Farmacología Clínica ha establecido líneas de colaboración asistencial especialmente estrechas y continuadas con varios servicios del hospital como son la Unidad Hepática y el Servicio de Medicina Digestiva, la Unidad del Dolor y más recientemente los servicios de Psiquiatría y Urgencias.

La detección y notificación de reacciones adversas a medicamentos es una actividad importante para la Unidad. Desde sus orígenes se ha asesorado a otros compañeros médicos sobre los acontecimientos adversos que presentan los pacientes y se ha ocupado de notificar al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana las sospechas de reacciones adversas detectadas.

Hasta 2016, el Dr. José Francisco Horga fue el Coordinador del Programa de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana. El Dr. Pedro Zapater participa desde 2014 en el grupo de notificación de la Comisión de Seguridad del Paciente centrado en las notificaciones de Reacciones Adversas a Medicamentos a través del Sistema de Notificación de Eventos Adversos (SINEA). Dentro de este programa, la Unidad ha implementado en colaboración con los servicios de Admisión e Informática del Hospital General Universitario Dr. Balmis un sistema de identificación de reacciones adversas a medicamentos (RAM) a partir de la Historia Clínica Electrónica. Este sistema proporciona diariamente a la Unidad todos aquellos diagnósticos codificados según el CIE-10 que potencialmente podrían ser RAM a falta de una evaluación de la causalidad. Una vez identificados los casos potenciales, es la Unidad de Farmacología Clínica quien se encarga de la revisión de la historia del paciente, evalúa la posible causalidad de los fármacos y si el diagnóstico puede considerarse una RAM y valora si procede su notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) través del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana.

Junto a esta actividad asistencial, la Unidad ha desarrollado una importante actividad investigadora gracias a los recursos obtenidos de fondos públicos y privados, a la propia actividad de la Sección de Farmacología Clínica en lo que respecta a ensayos clínicos y seguridad de medicamentos, a las estrechas líneas de colaboración con otros servicios del Hospital (Unidad Hepática y Unidad del Dolor) y a la integración de sus componentes en distintos grupos y áreas del Instituto de Investigación Sanitario de Alicante (ISABIAL) y de los institutos de investigación de la Universidad Miguel Hernández Instituto de Bioingeniería (IB) e Instituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche (IdiBE).

La Unidad de Ensayos Clínicos en Fase I perteneciente a la Unidad de Farmacología Clínica ha sido durante todos estos años un elemento clave en el desarrollo de la actividad investigadora realizándose ensayos clínicos tanto en colaboración con la Industria Farmacéutica como estudios promovidos por investigadores del propio hospital. Junto a la realización de los estudios, desde la Unidad se ha apoyado el diseño, la monitorización, la realización y el análisis de los datos de otros estudios clínicos que se llevan a cabo por diferentes servicios del hospital y se ha colaborado en la formación del personal sanitario para la realización de la investigación clínica (cursos de Buenas Prácticas Clínica y de Introducción a la Investigación Clínica).

Además de la investigación desarrollada en la Unidad de Ensayos Clínicos en Fase I, los investigadores de la Unidad de Farmacología Clínica han venido desarrollando diversas líneas de investigación translacional. Un bloque importante de éstas líneas de investigación se han centrado en la Farmacología del aparato digestivo como han sido el desarrollo de aproximaciones diagnósticas de la hepatotoxicidad usando herramientas bayesianas, el estudio del efecto protector de los fármacos beta-bloqueantes sobre el proceso de hepatocarcinogénesis en pacientes con cirrosis, el análisis de como los fenómenos de translocación bacteriana cambian la eficacia y seguridad de la inmunoterapia en el tratamiento del hepatocarcinoma, el estudio de la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos biológicos usados en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal y la búsqueda de factores implicados en la respuesta a la quimioterapia en el cáncer colorrectal. El segundo gran bloque de líneas de investigación translacional orbita en torno al dolor como han sido los estudios dirigidos a analizar el papel de la Farmacogenética aplicada a la medicina del dolor y los que se han desarrollado para estudiar

la relación entre Farmacogenética, género, cronobiología y disfunción neurocognitiva.

Durante todos estos años, la historia de la Unidad de Farmacología Clínica del Hospital General Universitario Dr Balmis de Alicante ha estado vinculada a la del Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica de la Universidad Miguel Hernández con la implicación de todos los miembros de la Sección en la docencia de pregrado (asignatura de Farmacología Clínica del grado de Medicina y asignaturas de Farmacología de otros grados relacionados con la salud) y posgrado, colaborando en diferentes másteres y cursos de doctorado.

Cuando menos es más: la deprescripción de opioides en el dolor crónico

Elena Puerta

Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Navarra.

El uso de opioides en el dolor crónico no oncológico ha aumentado de forma sostenida, con tratamientos prolongados y escasamente reevaluados. La evidencia reciente cuestiona esta estrategia, al mostrar beneficios analgésicos limitados a largo plazo frente a riesgos clínicos relevantes. En este contexto, el consenso multidisciplinar liderado por Glare et al. (2020) aporta un marco práctico para la deprescripción de opioides, proponiendo un cambio de paradigma: la retirada no como mera reducción de dosis, sino como una intervención terapéutica orientada a mejorar la seguridad, la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes.

La utilización de opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico ha experimentado un crecimiento sostenido en las últimas décadas. Este fenómeno ha ido acompañado de un uso progresivamente más prolongado y, en muchos casos, escasamente reevaluado de estos fármacos. Sin embargo, la evidencia acumulada en los últimos años ha obligado a revisar críticamente esta estrategia terapéutica. Los beneficios analgésicos de los opioides a largo plazo son, en el mejor de los casos, modestos, mientras que los riesgos asociados (dependencia, efectos adversos graves, deterioro funcional, síndrome de abstinencia y aumento de la mortalidad) son incuestionables.

En este contexto, el artículo de Glare y colaboradores (2020)¹ representa una aportación particularmente relevante. Basado en un consenso multidisciplinar de expertos reunidos por el Pain Management Research Institute de la Universidad de Sídney, este trabajo

ofrece una síntesis práctica sobre cómo abordar la deprescripción de opioides en pacientes con dolor crónico. Su valor no reside únicamente en las recomendaciones técnicas, sino en el cambio de paradigma que propone: la retirada de opioides no debe entenderse como una reducción de dosis, sino como una intervención terapéutica orientada a mejorar la seguridad, la funcionalidad y la calidad de vida del paciente. La presente editorial revisa los principales mensajes de este consenso desde una perspectiva farmacológica.

Dolor crónico y racionalidad terapéutica: el papel limitado de los opioides

El dolor crónico constituye una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial. Se define como aquel que persiste más allá de tres a seis meses y, a diferencia del dolor agudo, suele estar mediado por meca-

nismos complejos que incluyen sensibilización central, cambios en la plasticidad sináptica y procesos nociplásticos. En este contexto, el dolor deja de ser un simple marcador de daño tisular para convertirse en una experiencia persistente, modulada por factores biológicos, psicológicos y sociales.

Glare y col. subrayan un aspecto fundamental: los opioides pueden ser eficaces a corto plazo en determinados cuadros de dolor, pero la evidencia de beneficio sostenido en el dolor crónico no oncológico es limitada. Desde un punto de vista farmacodinámico, la exposición prolongada a opiodes conduce inevitablemente a tolerancia y puede inducir hiperalgesia, un fenómeno paradójico en el que el propio fármaco amplifica la percepción dolorosa. A ello se suman efectos adversos bien conocidos como la sedación, estreñimiento, deterioro cognitivo, depresión respiratoria o aumento del riesgo de caídas, que comprometen la funcionalidad y la autonomía del paciente, especialmente en personas mayores.

Pese a estas limitaciones, la prescripción de opioides de liberación modificada (oxicodona, fentanilo, tapentadol) creció de forma sostenida durante años. La experiencia internacional ha mostrado que este patrón se asocia a un aumento de intoxicaciones, hospitalizaciones y muertes relacionadas con opioides, en ocasiones superando a las vinculadas a drogas ilícitas. Aunque España no ha vivido una crisis comparable a la de Estados Unidos, la tendencia al alza es innegable y exige una reflexión profunda sobre la racionalidad terapéutica.

La deprescripción como oportunidad terapéutica

El eje central del consenso de Glare y col. es claro: la deprescripción no es un objetivo administrativo ni una imposición regulatoria, sino una oportunidad terapéutica. El propósito no es retirar un fármaco, sino sustituir un tratamiento de eficacia limitada y riesgo elevado por estrategias más seguras y efectivas.

Desde la farmacología clínica, los beneficios potenciales de la deprescripción son múlti-

ples: reducción de efectos adversos dosis-dependientes, menor riesgo de dependencia y abstinencia, reversión de la hiperalgesia inducida por opioides y mejora del estado cognitivo y funcional. De manera particularmente relevante, la evidencia disponible indica que la mayoría de los pacientes pueden reducir significativamente la dosis o incluso suspender los opioides sin empeoramiento del dolor, y con frecuencia con mejoras en el estado de ánimo y la calidad de vida². Este mensaje es crucial: retirar opioides no equivale a abandonar al paciente. Al contrario, uno de los aportes más valiosos del artículo es su insistencia en un enfoque centrado en la persona, lo que implica acompañarlo activamente hacia un modelo terapéutico más acorde con la fisiopatología del dolor crónico.

Autogestión del dolor: el pilar terapéutico de la retirada

Uno de los consensos más sólidos del artículo es que la deprescripción solo es viable si se acompaña de alternativas terapéuticas funcionales. La retirada de un opioide sin ofrecer un reemplazo en términos de manejo del dolor está abocada al fracaso.

Los programas interdisciplinarios de autogestión del dolor son las intervenciones con mayor respaldo empírico. Estos incluyen educación en neurobiología del dolor, ejercicio físico pautado, terapia cognitivo-conductual y estrategias de regulación emocional. Desde un punto de vista farmacológico, estos programas permiten además un uso más racional de fármacos coadyuvantes, como antidepresivos duales o anticonvulsivantes, con evidencia en determinados tipos de dolor neuropático o mixto.

Cómo retirar opioides: principios farmacológicos esenciales

El consenso revisa las principales recomendaciones internacionales³⁻⁵. Aunque no existe una pauta única, sí se comparten principios generales: reducciones lentas, escalonadas y flexibles; adaptación individualizada; monitори-

zación estrecha de síntomas de abstinencia y estado emocional; y evitación absoluta de retiradas bruscas salvo riesgo vital.

Las reducciones del 5-20% mensual son, en general, bien toleradas, especialmente en pacientes con tratamientos prolongados. Las retiradas rápidas o forzadas, por el contrario, se asocian a mayor riesgo de ansiedad, deterioro funcional, consumo de opioides ilícitos e incluso suicidio.

El artículo insiste en que la toma de decisiones debe basarse en criterios clínicos individualizados, evitando protocolos rígidos que ignoren la variabilidad farmacocinética, el perfil del paciente, las comorbilidades, su estado emocional, sus expectativas o el contexto psicosocial. Desde la farmacología clínica, la retirada bien planificada debe considerarse una intervención terapéutica en sí misma.

Estrategias farmacológicas adyuvantes

En pacientes con dificultades para implementar estrategias activas de autogestión del dolor, o en aquellos que presentan síntomas intensos de abstinencia durante el proceso de retirada, el consenso contempla el uso de apoyos farmacológicos selectivos. Entre estas opciones, la buprenorfina ocupa un lugar destacado. Su perfil farmacodinámico como agonista parcial del receptor μ y antagonista del receptor κ confiere ventajas relevantes desde el punto de vista de la seguridad: menor riesgo de depresión respiratoria, efecto techo sobre la euforia y una menor intensidad de los síntomas de abstinencia. Estas características la convierten en una herramienta especialmente útil para facilitar la transición desde opioides de alta potencia o en pacientes con exposiciones prolongadas, permitiendo descensos más estables y mejor tolerados.

El consenso también contempla el uso puntual de otras intervenciones farmacológicas en contextos bien seleccionados. La ketamina a dosis subanestésicas, mediante la inhibición del receptor NMDA, puede contrarrestar temporalmente procesos de neuroadaptación asociados al uso crónico de opioides y aliviar el dolor durante fases críticas de la retirada. Asimismo, los agonistas α_2 -adrenérgicos,

como la clonidina o la lofexidina, pueden emplearse para mitigar los síntomas de la abstinencia (ansiedad, sudoración, inquietud o insomnio) facilitando la adherencia al plan de reducción.

En casos específicos, y siempre bajo criterios estrictos de selección, las técnicas intervencionistas (como la estimulación medular o determinados bloqueos nerviosos) pueden actuar como soporte temporal durante la retirada, particularmente en pacientes con dolor neuropático refractario. Todas estas estrategias requieren experiencia clínica, una valoración cuidadosa del perfil del paciente y un conocimiento profundo de los riesgos, interacciones y limitaciones de cada intervención.

Un escenario especialmente desafiante es el de los pacientes con comorbilidad psiquiátrica o con signos compatibles con un trastorno por uso de opioides. El diagnóstico de esta patología es particularmente complejo, dado el solapamiento entre los criterios de diagnóstico y conductas adaptativas desarrolladas por pacientes que utilizan opioides de forma legítima para el control del dolor. En este grupo, la identificación de conductas aberrantes, como la solicitud repetida de medicación adicional, el uso de opioides ajenos o la existencia de múltiples prescriptores, debe alertar al clínico y motivar una evaluación más profunda.

En estos casos, la coordinación con servicios especializados en adicciones es esencial, y la farmacología adquiere un papel diferencial. La buprenorfina o la metadona, utilizadas dentro de programas estructurados y con seguimiento multidisciplinar, pueden convertirse en herramientas terapéuticas clave, no solo para reducir riesgos asociados al uso descontrolado de opioides, sino también para estabilizar al paciente y permitir un abordaje integral de su dolor y su dependencia.

Comunicación clínica y emociones: un componente terapéutico clave

Uno de los aspectos más innovadores del artículo es la atención a las barreras emocionales. El miedo, la rabia o la desconfianza son

respuestas previsibles cuando se propone a un paciente retirar un fármaco percibido como la única fuente de alivio. Validar y gestionar estas emociones, explicar de forma clara los mecanismos de tolerancia y abstinencia, y presentar la deprescripción como una mejora terapéutica son elementos decisivos para el éxito. El farmacólogo clínico o el médico prescriptor deben comunicar de manera clara que la retirada es parte de un tratamiento activo, no una retirada de apoyo.

Aunque este componente no es estrictamente farmacológico, comprometer al paciente en un plan personalizado mejora la adherencia y reduce la ansiedad asociada a la retirada del fármaco, lo que tiene un impacto directo en los resultados clínicos.

Sin embargo, la falta de formación en estas habilidades de comunicación y gestión de las emociones supone un reto importante para muchos profesionales sanitarios.

Conclusiones

El consenso australiano es altamente pertinente para el contexto español. Según el Informe OEDA 2025⁶, el 15,2% de la población española ha consumido opioides alguna vez en la vida, con una mayor prevalencia en mujeres. El consumo en los últimos años muestra una estabilización reciente, pero el uso de opioides prescritos se ha duplicado en la última década según datos de dispensación. España no enfrenta una epidemia de opioides comparable a la estadounidense, pero la tendencia al alza asociada al envejecimiento poblacional y al aumento del dolor crónico es evidente.

En este escenario, el mensaje de Glare y colaboradores es especialmente relevante: promover la deprescripción segura, formar a profesionales en comunicación clínica y autogestión del dolor, e integrar modelos interdisciplinarios son pasos imprescindibles para un uso más racional de opioides. Deprescribir no significa retirar tratamiento, sino una oportunidad para mejorar la seguridad, la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes. En definitiva, cuando se trata del dolor crónico, menos opioides puede significar más salud.

Referencias

1. Glare P, Ashton-James C, Han E, Nicholas M. Deprescribing long-term opioid therapy in patients with chronic pain. *Intern Med J*. 2020 Oct;50(10):1185-1191. doi: 10.1111/imj.15023.
2. Frank JW, Lovejoy TI, Becker WC, Morasco BJ, Koenig CJ, Hoffercker L et al. Patient outcomes in dose reduction or discontinuation of long-term opioid therapy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2017; 167: 181–91.
3. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. Practice Guideline MMWR Recomm Rep 2016 Mar 18;65(1):1-49. doi: 10.15585/mmwr.rr6501e1.
4. Mark TL, Parish W. Opioid medication discontinuation and risk of adverse opioid-related health care events. *J Subst Abuse Treat* 2019; 103: 58–63.
5. Opioid Taper Decision Tool. Veterans Health Administration. US department of veterans affairs. 2016
6. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA). *Informe 2025: Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España*. Madrid: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Ministerio de Sanidad; 2025.

Impacto de la deprescripción medicamentosa en las interacciones farmacológicas mayores en tres unidades de cuidados intensivos

Ronald Medina Md MSc

Medicina interna. Fundación universitaria de ciencias de la salud.

La polifarmacia, definida como el uso rutinario de cinco o más medicamentos, constituye un factor ampliamente reconocido de riesgo para reacciones adversas, interacciones medicamentosas (IM) y eventos clínicos negativos¹². En el ámbito crítico, esta problemática se intensifica debido a la complejidad clínica, la labilidad hemodinámica y los cambios farmacocinéticos propios del paciente crítico que afectan la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos.

En este contexto, las IM representan un componente central de riesgo farmacológico. La OMS establece que una IM ocurre cuando el efecto de un medicamento se modifica por la administración simultánea de otro fármaco, alimento o condición médica, pudiendo resultar en pérdida de eficacia o aumento del riesgo de toxicidad¹².

Diversas organizaciones internacionales han promovido enfoques de revisión farmacológica estructurada para mitigar estos riesgos. La deprescripción —proceso deliberado, seguro y supervisado de retirar medicamentos innecesarios— ha surgido como una herramienta estratégica para optimizar tratamientos. Su objetivo es reducir eventos adversos, mejorar la seguridad y

promover terapias más racionales. Sin embargo, su implementación en UCI ha sido limitada.

Este estudio se diseñó para evaluar si un programa educativo multidisciplinario mejora la seguridad farmacológica mediante reducción del IPIMM y aumento de deprescripción.

Este estudio se diseñó para evaluar si un programa educativo multidisciplinario mejora la seguridad farmacológica mediante reducción de la frecuencia de interacciones medicamentosas mayores medidas mediante el índice de potenciales interacciones medicamentosas mayores (IPIMM), siendo esta la razón entre el # de interacciones medicamentosas mayores /el # de interacciones medicamentosas mayores en 24 horas.

Métodos

Diseño y población

Se realizó un estudio de cohorte ambispectiva con comparación antes–después. Se incluyeron todos los pacientes consecutivos ingresados en tres UCI de adultos de alta complejidad en Bogotá. No se aplicaron criterios de exclusión posteriores para evitar sesgo de selección.

Intervención educativa

El programa educativo consistió en entrenamiento del personal asistencial (médicos especialistas, médicos generales, enfermería, química farmacéutica y fisioterapia) durante ocho horas, distribuidas en: reconocimiento de riesgos farmacológicos, manejo de bases bibliográficas, estrategia de deprescripción en cinco pasos y práctica en tiempo real en UCI. Se utilizó un modelo explícito para identificar pertinencia terapéutica, IM mayores y medicamentos candidatos a retiro seguro.



Figura 1. Modelo de seguimiento institucional para la gestión de interacciones medicamentosas.

Variables

Desenlaces: IPIMM, número de deprescripciones, presencia de polifarmacia, mortalidad y estancia hospitalaria.

Exposición: pertenecer al periodo posterior a la implementación del programa.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se resumen en medianas e IQR; las cualitativas en frecuencias. Las comparaciones se efectuaron mediante U de Mann–Whitney y χ^2 . La correlación entre IPIMM y estancia se evaluó mediante Spearman.

Se utilizaron riesgos relativos (RR), reducción de riesgo absoluto (RRA), reducción de riesgo relativo (RRR) y número necesario de tratar (NNT) en Análisis exploratorios de mortalidad.

Resultados

Características basales

Se estudiaron 983 pacientes (516 expuestos y 467 no expuestos). No se identificaron diferencias significativas en edad, sexo ni APACHE II entre cohortes.

Los diagnósticos principales incluyeron sepsis, shock séptico, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y cirugía mayor.

Impacto en interacciones y deprescripción

La mediana del IPIMM se redujo significativamente en el periodo expuesto (0.39 vs. 0.83), indicando menor frecuencia de IM mayores por unidad de prescripción. El número de deprescripciones también aumentó de forma significativa en la cohorte expuesta, reafirmando la efectividad del programa educativo para identificar medicamentos potencialmente inapropiados.

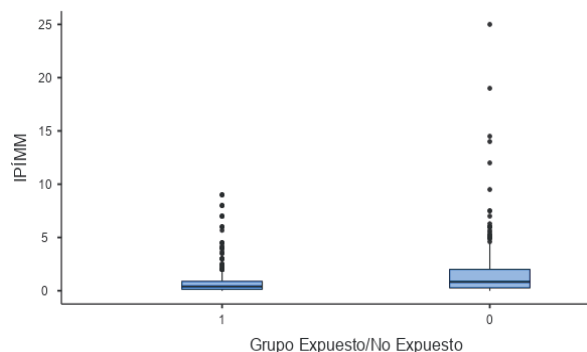


Figura 2. Medianas de IPIMM.

Polifarmacia y mortalidad

La proporción de pacientes con polifarmacia no mostró diferencias, lo cual sugiere que la racionalización terapéutica se centró en la pertinencia clínica más que en reducir el conteo total de fármacos. La mortalidad, aunque evaluada de forma exploratoria, disminuyó en la cohorte expuesta, lo cual podría indicar un beneficio secundario derivado de la reducción de IM y mayor revisión terapéutica.

Correlación con estancia hospitalaria

El IPIMM mostró correlación positiva débil con la estancia, lo cual es coherente con evidencia previa que sugiere que los errores de medicación prolongan la hospitalización.

Discusión

Los resultados de este estudio demuestran que un enfoque educativo, multidisciplinario y estructurado puede reducir la frecuencia de IM en UCI. La literatura respalda que las estrategias integradas de revisión farmacológica disminuyen errores y eventos adversos, por lo cual la reducción observada en IPIMM es coherente con investigaciones internacionales³.

El incremento en deprescripciones refuerza la hipótesis de que muchas prescripciones en UCI pueden ser optimizadas sin comprometer el cuidado clínico⁴.

La estabilidad en polifarmacia indica que los profesionales lograron seleccionar de manera más racional los medicamentos, eliminando aquellos con menor aporte terapéutico.

Respecto a la mortalidad, aunque los hallazgos son exploratorios, sugiere una posible relación entre revisión farmacológica sistemática y mejoría en desenlaces críticos. Estudios futuros deberán diseñarse para evaluar esta asociación con mayor rigor.

La implementación de farmacología clínica y deprescripción en UCI está alineada con recomendaciones globales de seguridad,

y debería considerarse una estrategia institucional sostenible⁵.

Conclusiones

1. La implementación del programa educativo redujo significativamente el IPIMM.
2. Se incrementaron los eventos de deprescripción sin afectar la polifarmacia.
3. Se observó una posible reducción de mortalidad.
4. La correlación entre IPIMM y estancia sugiere un impacto clínico relevante.
5. Estos hallazgos respaldan la integración de farmacólogos clínicos y estrategias de deprescripción en UCI.

Referencias

1. World Health Organization. Medication Without Harm: Global Patient Safety Challenge. Geneva: WHO; 2017.
2. Klopotoska JE, et al. Adverse drug events caused by high-risk drug interactions in ICU. Br J Clin Pharmacol. 2024.
3. O'Mahony D, et al. STOPP/START criteria. Age Ageing. 2015.
4. Oliveira AV, et al. Deprescribing medicines in ICU. J Bras Farm Hosp. 2022.
5. Campbell NL, et al. Deprescribing trial in ICU delirium. J Am Geriatr Soc. 2019.

Sarcopenia Risk Associated with GLP-1 Receptor Agonist Therapy: Mechanisms, Clinical Implications, and Management Strategies

João Gabriel de Oliveira Araújo¹, Milena Guiso de Jesus¹ and Wilson C. Santos^{1,2}

1 Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil.

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

La sarcopenia, caracterizada por la pérdida progresiva de masa y fuerza muscular esquelética, se ha convertido en una preocupación importante en el contexto del tratamiento de la obesidad y la diabetes, especialmente con el uso cada vez mayor de agonistas del receptor GLP-1. Si bien estos agentes ofrecen beneficios sustanciales en el control glucémico y la reducción de peso, la evidencia acumulada sugiere una posible relación entre la terapia con agonistas GLP-1 y la exacerbación de los procesos sarcopénicos. Este artículo examina críticamente los mecanismos subyacentes a través de los cuales los agonistas del receptor GLP-1 pueden contribuir a la pérdida muscular, incluyendo alteraciones en las vías de señalización anabólica y catabólica, la distribución de nutrientes y las adaptaciones metabólicas. Presentamos una revisión de los datos preclínicos y clínicos, destacando la interacción fisiológica entre la señalización del GLP-1 y el metabolismo muscular. Se analizan las implicaciones para las poblaciones de pacientes en riesgo, como los adultos mayores y las personas con trastornos metabólicos crónicos, junto con las estrategias para el seguimiento, la prevención y el tratamiento de la sarcopenia en pacientes que reciben agonistas del GLP-1. Uno de los objetivos era subrayar la importancia de equilibrar los objetivos terapéuticos en el tratamiento de la obesidad y la diabetes con la preservación de la salud del músculo esquelético, con el fin de informar la práctica clínica y orientar la investigación futura en este campo en evolución.

Resumen

Este artículo analiza el vínculo emergente entre el tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 y el riesgo de sarcopenia, una condición caracterizada por la pérdida progresiva de masa y fuerza muscular. Aunque los agonistas GLP-1 ofrecen beneficios notables en el control glucémico y la reducción de peso en pacientes con obesidad y diabetes, la evidencia actual sugiere que podrían contribuir a procesos sarcopénicos al alterar vías anabólicas y catabólicas, así como la partición de nutrientes y la adaptación metabólica. Se revisan datos preclínicos y clínicos que exploran el impacto de la señalización GLP-1 sobre el metabolismo muscular, especialmente en poblaciones vulnerables como adultos mayores y personas con enfermedades metabólicas crónicas. Finalmente, el artículo subraya la importancia de monitorizar la salud muscular en estos pacientes, proponiendo estrategias para prevenir y gestionar la sarcopenia paralelamente al tratamiento de la obesidad y la diabetes, y destaca la necesidad de futuras investigaciones para optimizar el equilibrio entre eficacia terapéutica y preservación de la masa muscular.

Palabras clave

Agonistas de receptores GLP-1, sarcopenia, pérdida muscular, tratamiento de la obesidad y la diabetes.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

This article analyses the emerging link between treatment with GLP-1 receptor agonists and the risk of sarcopenia, a condition characterised by progressive loss of muscle mass and strength. Although GLP-1 agonists offer notable benefits in glycaemic control and weight reduction in patients with obesity and diabetes, current evidence suggests that they may contribute to sarcopenic processes by altering anabolic and catabolic pathways, as well as nutrient partitioning and metabolic adaptation. Preclinical and clinical data exploring the impact of GLP-1 signalling on muscle metabolism, especially in vulnerable populations such as older adults and people with chronic metabolic diseases, are reviewed. Finally, the article highlights the importance of monitoring muscle health in these patients, proposing strategies to prevent and manage sarcopenia in parallel with the treatment of obesity and diabetes, and emphasises the need for further research to optimise the balance between therapeutic efficacy and muscle mass preservation.

Key words

GLP-1 receptor agonists, Sarcopenia, Muscle loss, Obesity and diabetes management..

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

1. Introduction

Sarcopenia is commonly characterized as a geriatric condition of progressive muscle mass loss and functional loss in daily activities. However, epidemiological data show trends in younger populations, such as those with liver disease, kidney dysfunction, and metabolic disorders (Yuan *et al.*, 2023). The pathophysiology of the disease stems from the disturbance between the anabolic and catabolic balance of protein-producing pathways in skeletal muscles. The number of type II fibers, fatty infiltration, decreased satellite cells, and changes in systemic factors lead to dysregulated growth factor activity and changes in myogenesis (Cho *et al.*, 2022). As a result, oxidative stress, energy functions, inflammation, and denervation of muscle fibers lead to generalized loss of muscle mass, which promotes active stagnation in the individual.

Considering that sarcopenia may affect older people, recent data has shown changes in the prevalent pattern of those affected by the disease. Du *et al.*, 2018 and other studies have revealed that over the years, the percentage of individuals between ages of 20 and 39 years old affected by sarcopenia has increased, which indicates the interference of other parameters in the epidemiological analysis of the cases (Jung *et al.* 2023). Endocrine metabolic disorders, physical inactivity, poor nutrition, genetic factors, and nutritional deficiencies are among the strongest topics of discussion and are leading the studies for a complete understanding of etiological behavior for contemporary diseases. In this case, the media and

other information resources, with the promotion of new weight loss drugs and aesthetic standards, exert influence on public opinion, and the repercussions are roughly noticeable (Arillotta *et al.*, 2023).

In the review discussed by Nishikawa *et al.*, 2021, the balance between muscle protein synthesis and biochemical degradation is well described for its crucial contribution to the pathophysiological mechanisms of sarcopenia. Protein synthesis is regulated by the IGF-1/PI3K/Akt/mTOR system, which decreases with age, resulting in lower protein synthesis and greater anabolic resistance. At the same time, there is an increase in protein degradation mediated by the ubiquitin-proteasome system, with greater expression of ubiquitin ligases specific to muscle atrophy. Besides, chronic inflammation in aging involves an increase in several pro-inflammatory cytokines, namely: tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin 1 beta (IL-1 β), and interleukin 6 (IL-6). They all impair mitochondrial function, can increase the production of reactive oxygen species (ROS), and activate proteolytic and apoptosis pathways, leading to muscle atrophy. Considering the mTOR pathway, it controls the number of components involved in the initiation and elongation stages of mRNA translation, since its intracellular signaling is involved in the stimulation of the cellular machinery (Wang and Proud, 2006). As described and detailed by Liu *et al.* (2020), signaling of this system occurs through the two distinct complexes mTORC1 and mTORC2 which perform distinct physiological effects in skeletal muscle, liver, and adipose tissue; therefore, they stimulate hypertrophy,

increase glucose and glycogen formation, lipogenesis, and adipogenesis. On the other hand, they can inhibit postprandial ketogenesis and gluconeogenesis. As metabolic syndromes such as obesity alter the body functioning, chronic hyperactivation by excess of nutrients can shut down PI3K–mTORC2 signaling regulated by insulin interaction, and trigger the process of insulin resistance, resulting in lipid accumulation in muscle and liver and type 2 diabetes. Finally, with insulin signaling suppressed, the catabolic and ketogenic processes are stimulated, thus leading to muscle mass loss and large generalized fat deposition in obese and older patients.

The GLP-1, glucagon-like peptide, is an incretin that displays physiological effects on the regulation of the metabolic axis of various pathways, such as bone, muscle, endocrine, and neurological, acting to con-

trol bone calcium deposition, increase muscle mass, lipolysis, glycolysis, and induce hunger (Tan *et al.*, 2022). Hence, the Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists are drugs widely used clinically to control type II diabetes and for weighting loss, which may be considered a risk, however, according to reported adverse drug events (Ghusn and Hurtado, 2024). The first incretins as medicines, a class of molecules that include GLP-1 agonists, were initially isolated from both the canine intestine, where they were characterized as gastric inhibitor polypeptide and preglucagon mRNA. Thus, with further studies, GIP secretion has been shown to be stimulated by the ingestion of carbohydrates and fats by enteroendocrine K cells scattered in the duodenum and jejunum, while GLP-1, the second isolated incretin, is present postprandially and its secretion is stimulated by enteroendocrine L cells distributed

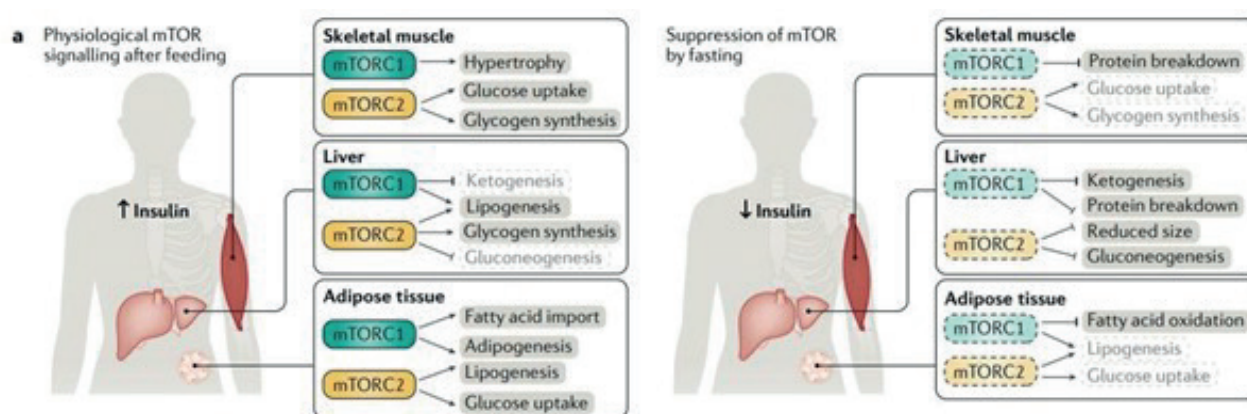


Figure 1. (Post-Feeding Signaling): After feeding, increased insulin activates the mTOR pathway. This activation promotes anabolism: in skeletal muscle, it stimulates hypertrophy and glycogen synthesis. In the liver, it stimulates lipogenesis and glycogen synthesis. In adipose tissue, it stimulates adipogenesis and the influx of fatty acids. **(Fasting Suppression):** During fasting, insulin decreases, resulting in suppression of the mTOR pathway. This suppression promotes catabolism. Thus, in muscle, protein breakdown is stimulated. In the liver, it stimulates ketogenesis and gluconeogenesis, while in adipose tissue, it stimulates fatty acid oxidation.

Extracted from: Liu, G.Y., Sabatini, D.M. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 21, 183–203 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0199-y>

in the ileum and colon. Liu (2024) has published scientific findings on the GLP-1 agonists effects due to their binding to specific receptors, GIPRs and GLP-1Rs. Such molecules are widely distributed throughout the brain, pancreas, adipocytes, gastrointestinal tract, and liver; they are intended to regulate various physiological functions in an integrated manner. GIP regulates the increase in lipoprotein lipase (LPL) production, thereby increasing triglyceride (TG) clearance from the circulation and stimulating lipogenesis in adipocytes, in addition to increasing glucagon levels in cases of hypoglycemia and increasing insulin production in hyperglycemia. At the central nervous system (CNS), it

increases satiety through hypothalamic neurons. Considering the GLP-1, it increases insulin levels, reduces glucagon, and increases somatostatin, thus regulating all types of pancreatic cells. In addition, it decreases vagal activity and increases sympathetic tone, which directly affects gastric emptying and impacts an increase in the time of this process. It is important to note that the metabolic and neurological effects are self-controlled, since at basal concentrations, GLP-1 is produced in parallel with other endocrine regulators such as insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and growth hormone (GH), hormones that maintain some similar functions and actions.

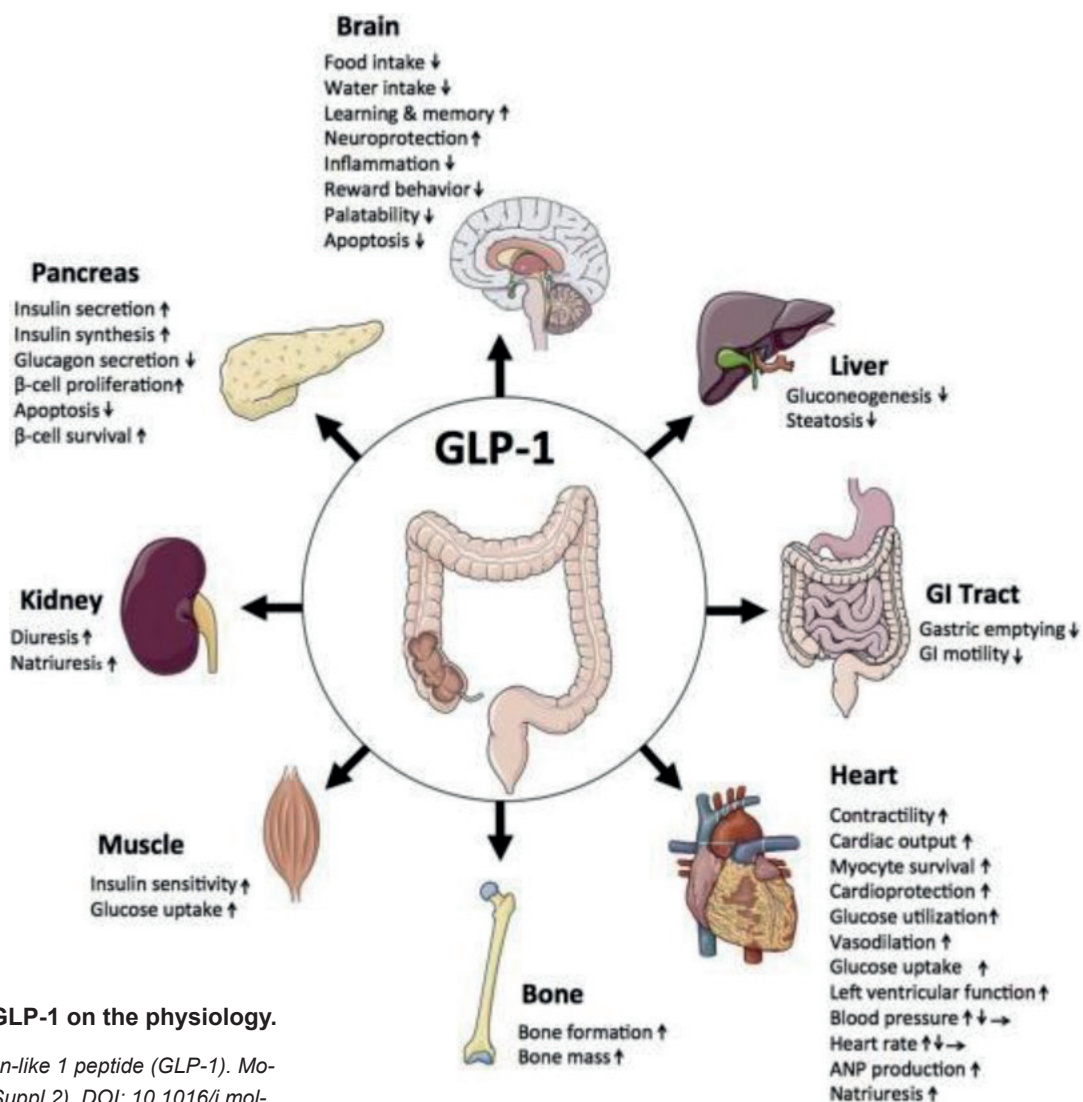


Figure 2. Impact of GLP-1 on the physiology.

Extracted from: *Glucagon-like 1 peptide (GLP-1). Molecular Metabolism* 30 (Suppl.2). DOI: 10.1016/j.molmet.2019.09.010

GLP-1 receptor agonists have demonstrated significant efficacy in inducing weight loss in obese individuals; however, the use of these drugs is associated with some adverse effects that demand clinical attention (Chow *et al.*, 2025). The most common adverse events are gastrointestinal in nature, including nausea, diarrhea, constipation, and vomiting, with mild to moderate intensity. Serious adverse reactions are rare but include acute pancreatitis and gallbladder disorders, such as cholelithiasis and cholecystitis, which are observed more frequently at high doses and with prolonged use (Ghusn and Hurtado, 2024).

Given the role that these hormones play in maintaining vital physiological effects, misuse has become common, and reports of adverse psychological events have been noted (Arillotta *et al.*, 2023). In 2023, the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) of the European Medicines Agency (EMA), reviewed data on the risk of suicidal thoughts and self-harm resulting from the use of GLP-1 agonists. The review, conducted by the Icelandic Medicines Agency was based on the monitoring of reported effects, around 150 possible cases in a population using liraglutide and semaglutide (EMA, 2023).

2. Discussion

Recent scientific studies have begun to shed light on the connection between GLP-1 receptor agonist therapy and the development or exacerbation of sarcopenia. While GLP-1 agonists are well-recognized for their efficacy in weight loss and glycemic control,

emerging evidence indicates that their use -especially in populations with low baseline muscle mass or inadequate nutritional intake- may contribute to unintended lean muscle mass loss. Clinical reports and observational data have documented cases where significant weight reduction induced by GLP-1 agonists was accompanied by a disproportionate decrease in skeletal muscle compared to fat, raising concerns about the risk of sarcopenia, particularly in older adults or those with pre-existing risk factors. Furthermore, pharmacodynamic studies have demonstrated that the appetite-suppressing effects of GLP-1 agonists can lead to reduced protein and caloric intake, both of which are critical for the maintenance of muscle mass. The loss of muscle is not only a cosmetic or functional issue but also correlates with negative outcomes such as decreased mobility, higher fall risk, and increased frailty. While large-scale randomized controlled trials specifically assessing sarcopenia incidence in GLP-1 agonist users are still limited, current scientific data underscore the importance of monitoring muscle health and implementing preventive strategies -such as resistance exercise and adequate protein intake- when prescribing these agents, especially to at-risk populations.

For example, Linge *et al.* (2024) provided data that allow for the interpretation of this correlation, as they describe the total weight loss, but muscle mass ends up being lost as well. Perhaps it is due to the high caloric load that muscle tissue, liver, and other essential organs require to function, which with the large reduction in body mass, also

suffer a reduction in size and compromise the physiological functions that help maintain muscles.

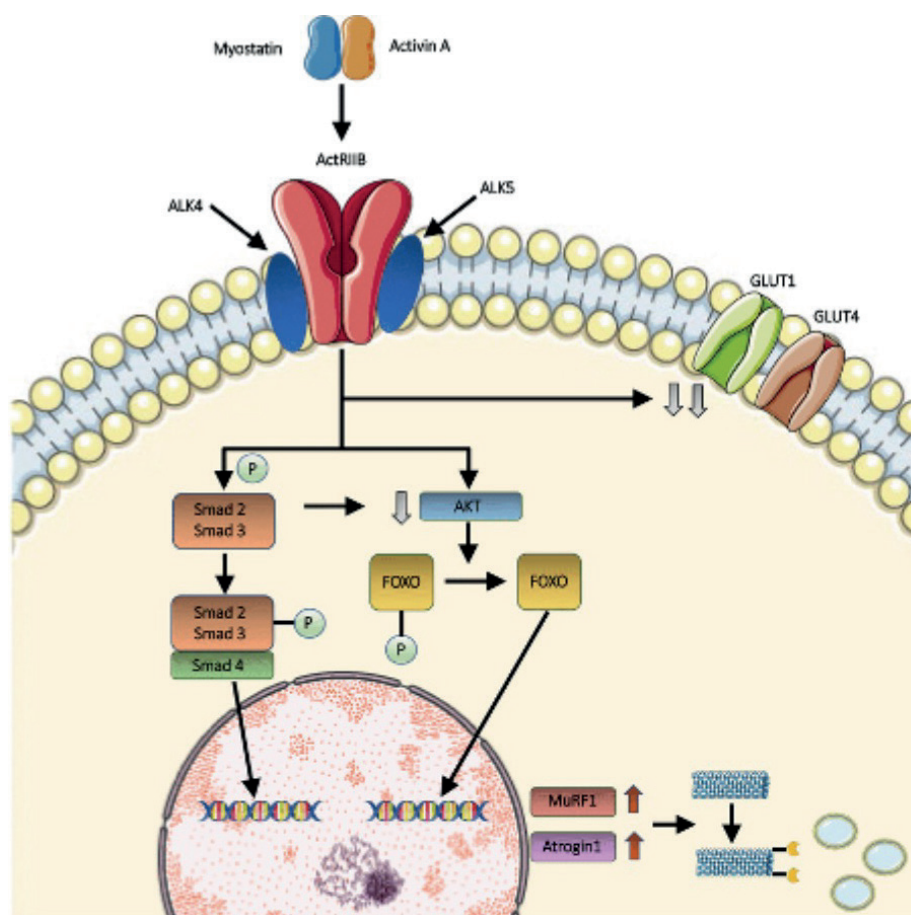
Some pharmacologic treatments to maintain or improve muscle mass designed in combination or not with GLP-1-based therapies are under development, with some other pharmacological targets emerging. Perhaps they may offer new perspectives for the treatment and the reversal of the addressed sarcopenia. Myostatin, a member of the transforming growth factor β (TGF- β) family, is a potent inhibitor of muscle hypertrophy, whose increased expression is associated with sarcopenia and muscle atrophy (Wetzlich; Nyakundi; Yang, 2024). The binding of myostatin to the activin type II receptor triggers a cascade of cell signaling that reduces protein synthesis, contributing to

muscle mass loss. The inhibition of myostatin, through specific antibodies or agents that block its receptors, has been shown to promote muscle mass and strength gain (Muramatsu *et al.*, 2021).

Activin, another protein in the TGF- β family, is involved in inflammatory processes and muscle mass regulation, as it increases Akt levels and influences mTOR pathway regulation (Nunn *et al.*, 2024). Activin A negatively regulates skeletal muscle mass by activating the type IIB activin receptor in skeletal muscle, promoting signaling pathways that cause muscle protein degradation (Lach-Trifilieff; Minetti; Sheppard *et al.*, 2014). Anti-ActRII antibodies, type II activin receptors, are beneficial in promoting muscle hypertrophy in both naive mice and mice with myostatin gene deletion (Morvan *et al.*, 2017).

Figure 3. The binding of myostatin or activin to the ActRIIB receptor activates the Smad2/3/4 complex and inhibits the AKT pathway, preventing FOXO phosphorylation. The translocation of FOXO and the Smad complex to the nucleus promotes the transcription of atrophy genes that mark muscle proteins for degradation via the proteasome. Additionally, signaling reduces GLUT1 and GLUT4 levels, impairing glucose homeostasis.

Extracted from ABATI, E. *et al.* Inhibition of myostatin and related signaling pathways for the treatment of muscle atrophy in motor neuron diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, [s. l.], v. 79, n. 7, art. 374, jun. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04408-w>.



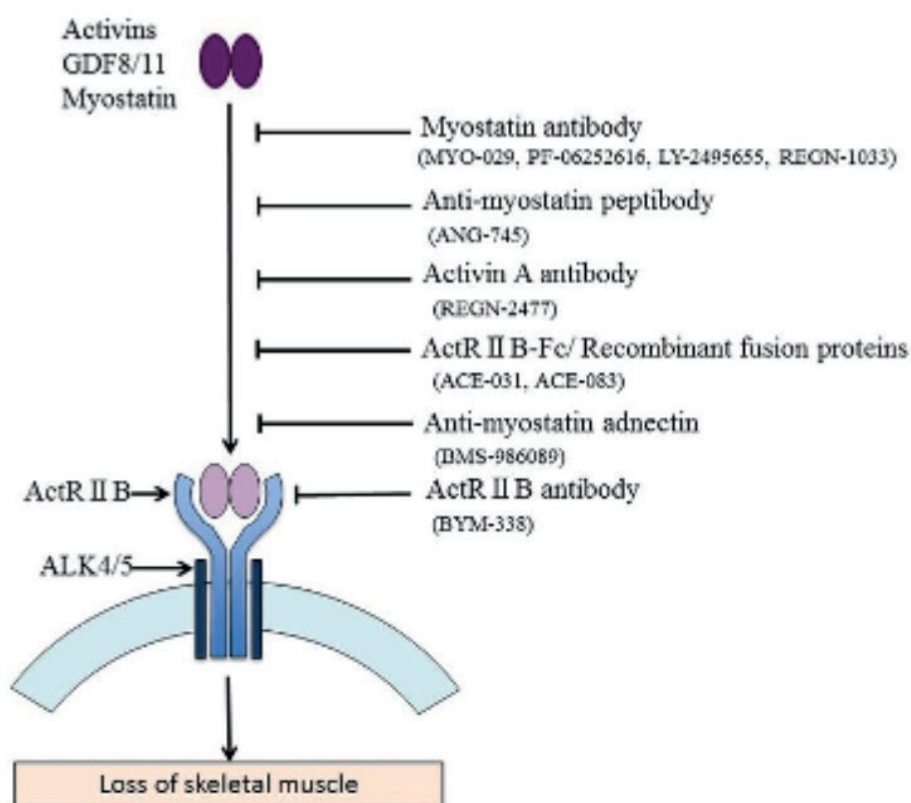


Figure 4. Signaling through the ActRIIB and ALK4/5 complex inhibits muscle growth and differentiation. Myostatin inhibitors reverse this process by acting in the extracellular space through ligand neutralization, binding directly to myostatin and other members of the TGF- β family (such as activin A), or through receptor blockade, binding to the ActRIIB complex to prevent the activation of downstream catabolic signaling.

Extracted from: SAITOH, M. *et al.* Myostatin inhibitors as pharmacological treatment for muscle wasting and muscular dystrophy. *JCSM Clinical Reports*, v. 2, n. 1, art. e00037, out. 2017. DOI: <https://doi.org/10.17987/jcsm-cr.v2i1.37>.

Despite their potential, these therapies still require further clinical evidence regarding their long-term efficacy and safety, especially in geriatric populations with comorbidities. Recent studies have provided relevant data comparing the use of GLP-1 agonists in conjunction with activin type II receptor blockers, such as Bimagrumab (BYM338). It is a human monoclonal antibody that acts as an antagonist of activin type II receptors (ActRIIA and ActRIIB), exhibiting a higher binding affinity for the ActRIIB subtype com-

pared to ActRIIA (Lach-Trifilieff *et al.*, 2014). Its mechanism is based on blocking ligands that negatively regulate skeletal muscle growth, such as myostatin and activins A and B (Heymsfield *et al.*, 2021). By blocking these receptors, Bimagrumab prevents the formation of the signaling complex that would stimulate the phosphorylation of the transcription factors Smad2 and Smad3, which would normally activate genes associated with atrophy and degradation (Lach-Trifilieff *et al.*, 2014). With these findings, albeit

in mice, it was possible to understand that the use of both classes of drugs can bring benefits for the effective combat of sarcopenia through the use of agonists, as well as metabolic syndrome caused and aggravated by obesity, because they preserve and increase muscle mass gain while increasing fat loss (Nunn *et al.*, 2024). Simultaneously, inhibition of this signaling pathway results in the restoration and activation of the Akt/mTOR axis, which is an essential process for promoting protein synthesis and muscle fiber hypertrophy (Lach-Trifilieff *et al.*, 2014). In addition to lean mass gain, clinical evidence shows that this modulation results in a significant reduction in total fat mass and improved insulin sensitivity, highlighting Bimagrumab as a potential therapeutic intervention for the treatment of obesity and associated metabolic disorders (Heymsfield *et al.*, 2021).

On the other hand, Trevogrumab (REGN1033) is a human monoclonal antibody characterized by its affinity and specificity in blocking circulating myostatin (Latres *et al.*, 2015). Trevogrumab acts selectively on myostatin, preventing its signaling and consequently promoting skeletal muscle hypertrophy, increased contractile strength, and accelerated recovery in models of preexisting atrophy (Latres *et al.*, 2015). Recently, the clinical application of this molecule has gained prominence in the management of obesity through phase 2 clinical trials. The results demonstrated that the addition of Trevogrumab to Semaglutide therapy is capable of significantly mitigating lean mass loss, preventing approximately half of this muscle loss (Regeneron, 2024). Thus, Trevogrumab emerges as a promising therapeutic strategy to optimize the quality

of weight loss and treat diseases associated with loss of muscle mass and function (Latres *et al.*, 2015; Regeneron, 2024).

3. Conclusion

While the agents show potential, it is important to note that their long-term safety and efficacy, particularly in populations with multiple comorbidities or those experiencing muscle loss due to GLP-1 agonist use, remain under investigation. Ongoing and future clinical trials will provide more definitive evidence regarding their role in mitigating sarcopenia associated with GLP-1 receptor agonist therapy.

References

1. CHOW, H. et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Gastrointestinal Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Internal Medicine*, v. 183, n. 3, p. 195-207, 2025.
2. GHUSN, W.; HURTADO, M. D. Glucagon-like Receptor-1 agonists for obesity: Weight loss outcomes, tolerability, side effects, and risks. *Obesity Pillars*, v. 12, art. 100127, 2024.
3. LACH-TRIFILIEFF, E.; MINETTI, G. C.; SHEPPARD, K. A.; IBEBUNJO, C.; FEIGE, J. N.; HARTMANN, S.; et al. An antibody blocking activin type II receptors induces strong skeletal muscle hypertrophy and protects from atrophy. *Molecular and Cellular Biology*, v. 34, n. 4, p. 606–618, 2014.
4. MORVAN, F. et al. Blockade of activin type II receptors with a dual anti-ActRIIA/IIB antibody is critical to promote maximal skeletal muscle hypertrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 114, n. 47, p. 12448-12453, 2017.
5. MURAMATSU, H. et al. Novel myostatin-specific antibody enhances muscle strength in muscle disease models. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, art. 2160, 2021.
6. NISHIKAWA, H.; FUKUNISHI, S.; ASAI, A.; YOKOHAMA, K.; NISHIGUCHI, S.; HIGUCHI, K. Pathophysiology and mechanisms of primary sarcopenia (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, v. 48, p. 156, 2021.
7. WETZLICH, Brock; NYAKUNDI, Benard B.; YANG, Jinzeng. Therapeutic applications and challenges in myostatin inhibition for enhanced skeletal muscle mass and functions. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 480, p. 1535–1553, 2024.
8. YUAN S, LARSSON SC. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism*. 2023 Jul;144:155533. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155533. Epub 2023 Mar 11. PMID: 36907247.
9. CHO MR, LEE S, SONG SK. A Review of Sarcopenia Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Future Direction. *J Korean Med Sci*. 2022 May 9;37(18):e146. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e146. PMID: 35535373; PMCID: PMC9091430.
10. JUNG HN, JUNG CH, HWANG YC. Sarcopenia in youth. *Metabolism*. 2023 Jul;144:155557. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155557. Epub 2023 Apr 18. PMID: 37080353.
11. MA XY, CHEN FQ. Effects of anti-diabetic drugs on sarcopenia: Best treatment options for elderly patients with type 2 diabetes mellitus and sarcopenia. *World J Clin Cases*. 2021 Nov 26;9(33):10064-10074. doi: 10.12998/wjcc.v9.i33.10064. PMID: 34904076; PMCID: PMC8638038.
12. Prado, Carla M et al. 2024 Muscle matters: the effects of medically induced weight loss on skeletal muscle, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Volume 12, Issue 11, 785 - 787
13. NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE. 2025. Examining glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) agonists for central nervous system disorders: Proceedings of a workshop. Washington, DC: National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/29061>.
14. WEST, J., LI, M., WONG, S. et al. Are Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists Central Nervous System (CNS) Penetrant: A Narrative Review. *Neurol Ther* 14, 1157–1166 (2025). <https://doi.org/10.1007/s40120-025-00724-y>
15. LIU QK (2024) Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *Front. Endocrinol*. 15:1431292. doi: 10.3389/fendo.2024.1431292
16. ARILLOTTA, D.; FLORESTA, G.; GUIRGUIS, A.; CORKERY, J.M.; CATALANI, V.; MARTINOTTI, G.; SENSI, S.L.; SCHIFANO, F. GLP-1 Receptor Agonists and Related Mental Health Issues; Insights from a Range of Social Media Platforms Using a Mixed-Methods Approach. *Brain Sci*. 2023, 13, 1503. <https://doi.org/10.3390/brainsci13111503>
17. EMA, 2023. EMA statement on ongoing review of GLP-1 receptor agonists. Disponible em: <<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists>>.
18. GHUSN W, HURTADO MD. Glucagon-like Receptor-1 agonists for obesity: Weight loss outcomes, tolerability, side effects, and risks. *Obes Pillars*. 2024 Aug 31;12:100127. doi: 10.1016/j.obpill.2024.100127. PMID: 39286601; PMCID: PMC11404059.
19. MURAMATSU, H., KURAMOCHI, T., KATADA, H. et al. Novel myostatin-specific antibody enhances muscle strength in muscle disease models. *Sci Rep* 11, 2160 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81669-8>
20. MORVAN F, RONDEAU JM, ZOU C, MINETTI G, SCHEUFLER C, SCHARENBERG M, JACOBI C, BREBBIA P, RITTER V, TOUSSAINT G, KOELBING C, LEBER X, SCHILB A, WITTE F, LEHMANN S, KOCH E, GEISSE S, GLASS DJ, LACH-TRIFILIEFF E. Blockade of activin type II receptors with a dual anti-ActRIIA/IIB antibody is critical to promote maximal skeletal muscle hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Nov 21;114(47):12448-12453. doi: 10.1073/pnas.1707925114. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29109273; PMCID: PMC5703284.
21. PANTAZOPOULOS D, GOUVERI E, PAPAZOGLU

- D, PAPANAS N. GLP-1 receptor agonists and sarcopenia: Weight loss at a cost? A brief narrative review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2025 Nov;229:112924. doi: 10.1016/j.diabres.2025.112924. Epub 2025 Sep 27. PMID: 41022269.
22. WISSAM GHUSN, MARIA D. HURTADO, Glucagon-like Receptor-1 agonists for obesity: Weight loss outcomes, tolerability, side effects, and risks, *Obesity Pillars*, Volume 12, 2024, 100127, ISSN 2667-3681, <https://doi.org/10.1016/j.obpill.2024.100127>.
23. TAN Q, AKINDEHIN SE, ORSSO CE, WALDNER RC, DIMARCHI RD, MÜLLER TD, et al. Recent advances in incretin-based pharmacotherapies for the treatment of obesity and diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* (2022) 13:838410. doi: 10.3389/fendo.2022.838410
24. Liu, G.Y., Sabatini, D.M. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 21, 183–203 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0199-y>
25. Wang X, Proud CG. The mTOR pathway in the control of protein synthesis. *Physiology (Bethesda)*. 2006 Oct;21:362-9. doi: 10.1152/physiol.00024.2006. PMID: 16990457.
26. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2018 Apr 3;27(4):740-756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001. PMID: 29617641.
27. Nunn E, Jaiswal N, Gavin M, Uehara K, Stefkovich M, Drareni K, Calhoun R, Lee M, Holman CD, Baur JA, Seale P, Titchenell PM. Antibody blockade of activin type II receptors preserves skeletal muscle mass and enhances fat loss during GLP-1 receptor agonism. *Mol Metab.* 2024 Feb;80:101880. doi: 10.1016/j.molmet.2024.101880. Epub 2024 Jan 11. PMID: 38218536; PMCID: PMC10832506.
28. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab.* 2022 Mar;57:101351. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101351. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34626851; PMCID: PMC8859548.
29. Linge J, Birkenfeld AL, Neeland IJ. Muscle Mass and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: Adaptive or Maladaptive Response to Weight Loss? *Circulation.* 2024 Oct 15;150(16):1288-1298. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.067676. Epub 2024 Oct 14. PMID: 39401279.
30. Ceasovschih A, Asaftei A, Lupo MG, Kotlyarov S, Bartušková H, Balta A, Sorodoc V, Sorodoc L, Banach M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and muscle mass effects. *Pharmacol Res.* 2025 Oct;220:107927. doi: 10.1016/j.phrs.2025.107927. Epub 2025 Aug 24. PMID: 40858197.
31. Morvan F, Rondeau JM, Zou C, Minetti G, Scheufler C, Scharenberg M, Jacobi C, Brebbia P, Ritter V, Toussaint G, Koelbing C, Leber X, Schilb A, Witte F, Lehmann S, Koch E, Geisse S, Glass DJ, Lach-Tri-filieff E. Blockade of activin type II receptors with a dual anti-ActRIIA/IIB antibody is critical to promote maximal skeletal muscle hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Nov 21;114(47):12448-12453. doi: 10.1073/pnas.1707925114. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29109273; PMCID: PMC5703284.

Farmacología veterinaria. Algunas particularidades

Sonia Rubio Langre, Manuel Ignacio San Andrés Larrea.

Depto. Farmacología y Toxicología (Sección departamental Farmacología y Toxicología, Facultad de Veterinaria).
Universidad Complutense de Madrid.

La Farmacología y, más concretamente, la Farmacología Veterinaria es una ciencia relativamente reciente, si bien su predecesora, la antigua Materia Médica y la Terapéutica (del griego *ζεραπευτική*) se remontan al principio de nuestra Era.

Para intentar comprender mejor la singularidad de la farmacología veterinaria, mencionaremos algunos de los hitos temporales que marcan dicha disciplina y su desarrollo en las Facultades o, las por entonces, **Escuelas** de Veterinaria que surgieron en Lyon (1762), Alfort (1765), Viena (1768), Turín (1769) y Copenhague (1773). En España, concretamente en Madrid, surge la primera Escuela en 1792 impartándose enseñanzas de Materia Médica aplicadas a la curación de animales. También aparecen las primeras **Farmacopeas** Veterinarias: Florman (1809), Vines (1831) y Delafond y Lassigne (1841), así como las primeras **publicaciones** periódicas sobre agentes y remedios en Patología Animal: “*Recueil de Médecine Vétérinaire*” (París, 1824), “*The Veterinarian*” (Londres, 1828) y “*Arch. für Tierheilkunde*” (Berlín, 1848).

Sólo unos años después, se recogen en textos muchos procedimientos terapéuticos veterinarios como el “*Handbook of Veterinary Pharmacology*”, W. Hoare, Londres (1890), la “*Thérapeutique et Matière Médicale Vétérinaire*”, M. Kaufman, París (1892) y la “*Pharmacologie für Tierärzte*”, G. Muller, Dresden (1894).

En nuestro país, las asignaturas que abarcaban la Farmacología y Terapéutica se aproximan conceptualmente al contenido actual a partir del Plan de Estudios de 1912 y de los realizados después de 1939.

La Cátedra de Farmacología, Toxicología, Terapéutica, Medicina Legal, Veterinaria Legal y Derecho de Contratación de Animales, dentro

del Plan de Estudios de 1944, de la Facultad de Veterinaria de Madrid – la transformación de las antiguas Escuelas en Facultades tuvo lugar en 1943– fue ocupada en 1946 por el profesor D. Félix Sanz Sánchez. La figura del Prof. Félix Sanz tiene una gran importancia para la materia, puesto que es el nexo con la Farmacología Humana y el impulsor de la disciplina acorde a los tiempos actuales. Fue discípulo del profesor D. Benigno Lorenzo Velázquez que a su vez fue el continuador de las enseñanzas en la Cátedra de la Facultad de Medicina de Madrid del profesor D. Teófilo Hernando (1881-1976), quien se formó con el profesor Oswald Schmiedeberg, discípulo directo del prof. Rudolf Bucheim.

El cambio de concepción en el *Curriculum* o formación del Veterinario fue, en gran parte, responsabilidad de L.M. Jones, que en 1954 publicó un tratado de Farmacología y Terapéutica con una clara orientación de libro de texto.

Veamos a continuación algunas de las particularidades que constituyen la esencia de la farmacología veterinaria. Si bien como hemos visto tiene las mismas raíces que la farmacología humana, algunos de sus objetivos serán los que marquen las diferencias.

Se puede considerar que hay tres enfoques específicos de la Farmacología Veterinaria con relación a la consecución de sus fines particulares.

- Farmacología con orientación clínica o Farmacología Clínica.
- Farmacología con orientación zootécnica o de las producciones ganaderas
- Farmacología con orientación a Salud Pública

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

El objetivo o aspecto **clínico** tiene a su vez varias proyecciones y hace referencia a la Farmacología cuyo fin último es la terapéutica farmacológica.

Algo que es evidente en este primer punto, es la variedad de géneros y especies que son objeto de atención por parte de la Farmacología Veterinaria.

La Lista de Vigilancia Mundial para la Diversidad de los Animales Domésticos [WWL-DAD: 3; (FAO 2000)] emitida por la FAO, ofrece inventarios de las especies y razas de los animales utilizados para la producción de alimentos. Hay más de 40 especies de ganado doméstico y, aproximadamente, se han identificado 6000 razas domésticas, de las cuales al menos 400 tienen relevancia económica por la producción de carne, leche, huevos, miel, etc.; o bien por ser animales de compañía (si bien este concepto no está bien definido y puede dar lugar a confusión).

Entre los denominados animales de compañía, se debe diferenciar dos grandes grupos: los que se podrían clasificar como animales domésticos desde un punto de vista clásico (perro, gato, caballos...) y los denominados animales exóticos o pseudourbanos, que se han incorporado recientemente (aves, reptiles, roedores, pequeños mamíferos...). Además, se incluyen aquellos destinados a la realización de deportes o entretenimiento, con fines no comerciales.

Más adelante veremos las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas que existen entre ellos y, por ende, la imposibilidad de aplicarles a todos el mismo procedimiento terapéutico o regímenes posológicos.

Si bien se podría pensar que este aspecto es el más parecido con la farmacología humana, existen otra serie de cuestiones que se deben tener en cuenta. La relación tutor-mascota en la actualidad presenta similitudes con las relaciones afectivas humanas, pero a diferencia de éstas, aquí además intervienen cuestiones de tipo legal y económico, que debe aceptar el tutor de la mascota y que no siempre se pueden satisfacer, lo que determina que la relación veterinario-tutor comporte un equilibrio delicado; el veterinario debe satisfacer las necesidades del paciente y las demandas del tutor, dentro de un marco legal que condiciona ciertas actuaciones. Esta situación plantea, a veces, conflictos (algo parecido a lo que puede suceder

con personas dependientes, como niños, ancianos o individuos no capacitados para tomar decisiones con respecto a sí mismos) que no siempre son fáciles de resolver, ya que la ley o su interpretación establece claramente cuál debe ser la decisión más adecuada.

El grupo de animales exóticos o salvajes experimenta actualmente una demanda creciente y presenta además circunstancias que los diferencian. En este grupo se integrarían tanto las "mascotas" como la atención a animales de Centros de recuperación de especies exóticas, animales de zoológicos, reservas, etc. En algunas ocasiones puede tratarse de animales en peligro de extinción o estar sometidos a una serie de controles sobre captura, tráfico y normas muy estrictas en cuanto a su tenencia (Convención sobre el Comercio Internacional de Especies Amenazadas de Fauna y Flora Silvestres - CITES). En estos casos, la actuación del veterinario requiere, desde un punto de vista terapéutico, ajustarse a una serie de premisas o condiciones que vienen impuestas por la legislación (p.ej., no se pueden tratar ciertas enfermedades infecto-contagiosas que puedan producir riesgo de antropozoonosis o que supongan la transmisión de enfermedades a otras especies o entre sí, como tuberculosis, psitacosis...).

Si en el grupo de las mascotas clásicas se deben conocer las características anatómo-fisiológicas y patológicas de cada género o especie, aquí se eleva a la enésima potencia la problemática desde un punto de vista terapéutico racional.

FARMACOLOGÍA CON ORIENTACIÓN ZOOTÉCNICA

El segundo enfoque sería el relativo a las **Producciones Animales**. En este caso, la Farmacología tiene como principal objetivo optimizar las producciones ganaderas de cualquier tipo, (piscicultura, apicultura, producciones de piel, carne, leche, huevos...) para poder satisfacer las demandas de mercado del consumo de productos de origen animal asegurando que sean saludables, así como unos estándares de bienestar animal.

Para ello se pueden utilizar una serie de fármacos que permitan optimizar su potencial reproductor (inducción de celos, sincronización de celo, superovulación...) reforzar su sistema inmunológico y metabólico y evitar o disminuir

aquellas enfermedades clínicas o subclínicas que mermen la producción y alteren el bienestar animal (patologías médicas, infecciosas, estrés, deficiencias hormonales...).

En este enfoque se deben tener muy presentes las limitaciones o prohibiciones que impone la legislación, como el hecho de no poder usar antibióticos de forma preventiva (profilaxis) o tratar ciertas enfermedades como describíamos en el apartado anterior, o no poder utilizar ciertos fármacos como cloranfenicol, metronidazol o nitrofuranos, descritos en el Reglamento UE 37/2010. Por otro lado, es un hecho relevante la **Terapéutica de grupos**. En las explotaciones ganaderas es muy frecuente que se trate a colectividades y no a individuos de forma aislada. Para ello se van a requerir conocimientos no sólo de Farmacología, sino también de etología, nutrición y zootecnia. Por ejemplo, cuando se administra un medicamento a través del agua de bebida o alimento a un grupo de cerditos para tratar un proceso morbosos, se debe tener en cuenta la jerarquización del grupo, los hábitos de consumo de agua o alimento, el consumo medio de pienso, grado de dureza del agua y otros factores que pueden influir de manera notable en la dosis que cada individuo reciba.

En este enfoque se deben tener en consideración los acontecimientos adversos derivados del uso de fármacos en las producciones animales, como los riesgos para manipuladores o consumidores, la presencia de posibles residuos de fármacos en los alimentos de origen animal y el impacto medioambiental.

Este último objetivo está íntimamente unido al tercer aspecto que es la salud pública.

FARMACOLOGÍA CON ORIENTACIÓN SALUD PÚBLICA

La utilización de fármacos en los animales productores de alimentos conlleva el riesgo de la presencia del fármaco o sus metabolitos en los productos de origen animal. Estos posibles residuos pueden alterar los procesos industriales de elaboración de alimentos (p.ej., antibióticos que inhiben procesos de fermentación) o bien quedar en los futuros alimentos (carne, leche, huevos, miel...)

En este sentido es muy importante el establecimiento, mediante estudios farmacológicos lo más precisos posible, de los límites máximos de residuos (LMR) basados

en la IDA (Ingesta diaria admisible), factores de seguridad y la “cesta de la compra”, así como la relación de los grupos de fármacos cuya presencia está prohibida en los alimentos, por su peligrosidad.

Igualmente, mediante estudios fármaco/toxicocinéticos se estudian los tiempos de permanencia y/o degradación de los residuos farmacológicos en purines o en el medioambiente y se establecen medidas que mitiguen su posible impacto. Es por todos conocidos el efecto que ejercen ciertos antiparasitarios como las ivermectinas sobre escarabajos y otros insectos, los disruptores endocrinos, el problema de la emergencia de resistencias antimicrobianas vehiculadas por alimentos, aguas de riego o de consumo, etc.

En este apartado de salud pública o más concretamente “Una Salud”, está la necesidad de establecer qué fármacos se deben utilizar o evitar en medicina en veterinaria, según la necesidad de preservarlos por su importancia o trascendencia en salud humana, haciendo especial referencia a los antimicrobianos. Por recomendaciones de organismos internacionales (OMS, FAO, OMSA, EMA ...) y con el fin de hacer un uso racional y prudente de los mismos a fin de evitar la emergencia de resistencias se han clasificado los antibióticos para su uso en medicina veterinaria, basándose en los criterios de importancia crítica, muy importantes e importantes que estableció la OMS, en cuatro grupos o categorías: Categoría A (Evitar), Categoría B (Restringir), Categoría C (Usar con cautela) y Categoría D (Usar con prudencia).

DIFERENCIAS FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS

En este apartado vamos a intentar poner de manifiesto que, desde el punto de vista de la farmacología, concretamente desde la farmacocinética y la farmacodinamia, existen diferencias importantes entre las especies y razas animales con consecuencias terapéuticas, que son objeto de atención por parte de la medicina veterinaria.

A simple vista es fácil comprender que se van a producir diferencias en la farmacocinética según la especie animal, no tanto así en cuestiones farmacodinámicas cuando en muchas ocasiones, son estas particularidades las que marcan la diferencia.

Además, dado que el vínculo humano-animal

ha ido evolucionando a lo largo de los años y se han incorporado nuevas especies y nuevos enfoques, es necesario conocer y adaptarse a estos cambios y ofrecer soluciones a los nuevos retos que se plantean en la farmacología veterinaria

Desde hace más de 35.000 años el perro ha jugado el papel de compañero fiel, luego gatos (10.000 años), vacas (7.000), caballos (5.500 años) ... que se han ido incorporando a esa relación humano-animal, hasta que hace unos 50 años se añadieron especies de muy diversa índole muy distanciadas en la clasificación filogenética: reptiles, aves, roedores, peces, insectos, etc. Por tanto, en la medicina veterinaria son numerosas las especies que se deben tratar. El impacto de la variabilidad anatómica, fisiológica o patológica que se extiende por el reino animal, a menudo, puede alterar profundamente la respuesta al fármaco. Por ello, cuando nos planteamos establecer un tratamiento determinado con un régimen terapéutico concreto, o tenemos en consideración estas diferencias o estaremos abocados al fracaso. Como expresó el botánico sueco Carolus Linnaeus (s. XVIII), *“los medicamentos de uso humano son utilizados para los animales sin saber si funcionan, lo cual es una barbarie devastadora”*.

FARMACOCINÉTICA

Como decíamos, debido a la variedad de géneros y especies que son objeto de tratamiento en medicina veterinaria, es lógico pensar que las particularidades anatómicas y fisiológicas van a influir en los procesos farmacocinéticos que tienen lugar en ellos. Además, se debe tener en cuenta otros factores que influyen en la respuesta terapéutica y que se consideran intrínsecos al paciente ya sean fisiológicos (edad, estado nutricional, sexo, gestación, lactación...), patológicos (nefropatías, hepatopatías, cardiopatías, procesos gastro-entéricos, pulmonares, endocrinos...) o individuales (ritmos circadianos, dieta, tipo de explotación...). En este caso no nos vamos a referir a ellos puesto que afectarían de igual manera a la terapéutica humana.

A continuación, pondremos de manifiesto las características anatómicas con repercusión en los procesos cinéticos, de aquellas especies denominadas “clásicas” (vacuno, ovino, caprino, equinos, cerdos, perros y gatos) y los pequeños mamíferos de reciente aparición como

mascotas, sin apenas mencionar las diferencias que poseen las aves, peces o reptiles, puesto que al ser tan amplias sobrepasarían el objetivo de este artículo.

Comenzamos analizando los diferentes factores que influyen en la absorción, distribución y eliminación (metabolismo y excreción).

La primera particularidad se refiere a la biodisponibilidad, que depende, entre otros factores, de la vía de administración. Y como ejemplo, una vía que no es de uso frecuente en medicina humana, no así en veterinaria: los sistemas *pour on* o *spot on* son administraciones tópicas sobre la piel de los animales en las que su absorción transdérmica las convierte de hecho en una administración sistémica ampliamente utilizada en tratamientos antiparasitarios con endectocidas (ivermectina, doramectina, eprinomectina, moxidectina).

Se debe tener en cuenta que tras la administración del medicamento los animales pueden lamerse a sí mismos o a otros. Esto va a modificar la cantidad y velocidad de absorción al pasar una parte más o menos importante al sistema digestivo dando lugar a una biodisponibilidad errática. Por otro lado, puede ser causa de un tratamiento “cruzado” para aquellos animales que no habían sido inicialmente tratados y que al recibir una dosis inadecuada puede incrementar la generación de resistencias o residuos en alimentos.

La influencia de este proceso se puede comprobar en el siguiente ejemplo. En las cabras, que son una especie que no se lame, la biodisponibilidad de la ivermectina *pour on* es baja (4-8%); la biodisponibilidad de la selamectina (tratamiento para las pulgas y las garrapatas) puede ser de un 4.4% en perros y, sin embargo, de un 74% en gatos, debido a que los gatos durante el aseo se lamen y absorben vía oral el antiparasitario.

Absorción

Los fenómenos de absorción presentan sus mayores diferencias en la administración oral. Comenzando con el esófago, podemos observar que su estructura condiciona el paso de medicamentos. Los peces presentan musculatura estriada, en las aves es lisa y en los mamíferos varía según especies. En el perro, gato, oveja y vaca, es lisa (el gato es también propenso a retener cuerpos extraños, incluidas tabletas o pastillas). En los caballos la

musculatura es estriada en la porción cervical y torácica, y lisa en su porción abdominal, por lo que son propensos a ahogarse.

Los mamíferos se pueden clasificar según su modelo digestivo en omnívoros (cerdo), carnívoros (perro y gato) y herbívoros monocavitarios (équidos) y policavitarios (rumiantes).

Los omnívoros apenas presentan diferencias con el digestivo humano, con estómago e intestino grueso grandes y estómago no secretor.

Los carnívoros tienen un intestino corto, tránsito rápido, pH gástrico muy bajo (1-3) y fermentación escasa. La absorción se ve influida por la gran diferencia de pH con el plasma. Los efectos de primer paso suelen ser importantes.

Los herbívoros monocavitarios se caracterizan por tener un gran desarrollo de la última porción intestinal (ciego y colon), con procesos de fermentación importantes y población microbiana muy especializada, frente a los policavitarios que tienen más desarrollada la porción inicial (complejo rumino-reticular y omaso). La lentitud del tránsito y variabilidad del pH gástrico y microbiota en el ciego (con capacidad metabólica) implica grandes alteraciones en los procesos de absorción. En los caballos, un porcentaje de la dosis oral se puede adsorber a la celulosa, que la transporta hasta el intestino grueso donde se libera el fármaco (como sucede con algunos AINEs) pudiendo originar úlceras u otro tipo de alteraciones, en lugar de hacerlo en el estómago como ocurre en otras especies de monogástricos.

Tanto el caballo como el conejo son fermentadores de intestino grueso, lo que les hace especialmente sensibles a enterocolitis inducidas por antimicrobianos, que pueden tener consecuencias fatales.

En los rumiantes (herbívoros policavitarios), el abomaso sería el equivalente al estómago de los monocavitarios, con un pH de 3, pero previamente se encuentra el complejo retículo-rumen (CRR), que tiene una profunda influencia en el destino de todos los fármacos debido a su gran capacidad (≈ 225 litros en bovinos adultos); además, su microbiota puede metabolizar o inactivar los fármacos y éstos a su vez alterar el equilibrio de ésta. A esta cavidad pueden llegar hasta 180 litros de saliva al día (pH, 8,4) y se pueden producir fenómenos de atrapamiento

iónico y establecer circuitos sangre-saliva que aumentan la permanencia del fármaco en el organismo.

En este espacio, los fármacos pueden adsorberse a la celulosa, lo que va a requerir la degradación de ésta para que el fármaco pueda quedar libre y poder seguir el proceso cinético.

En los rumiantes, además, nos encontramos con una estructura denominada gotera reticular (GR) que está formada por pliegues musculares, capaces de formar un canal cerrado que se extiende desde el cardias al abomaso. El cierre de la GR se produce por reflejo en animales pre-rumiantes en respuesta a diferentes estímulos incluyendo la succión, lo que permite que la ingesta (leche o fármacos en solución) accedan directamente al abomaso y evite el CRR. En los adultos, el reflejo de cierre de la GR, no es tan intenso, pero puede ser facilitado por algunas prácticas como el denominado *yarding* o ayuno en pequeños rumiantes. Con un ayuno de 12-24 h (con acceso a agua) si la administración del fármaco se hace con pistola oral se ha demostrado que estimula la derivación retículo ruminal en, aproximadamente, el 35%. Esta técnica se ha propuesto para mejorar la eficacia de los antihelmínticos.

Además de estas peculiaridades, debemos añadir el comportamiento coprófago de determinadas especies como caballos, cerdos y perros, ocasionalmente o de forma continua como los conejos. La coprofagia puede dar lugar a la transferencia de fármacos (o sus metabolitos) entre los animales (allocoprofagia) o el reciclaje de medicamentos cuando el animal ingiere sus propias heces (autocoprofagia). Esto es causa de problemas en caballos que ingieren heces u orina que contengan antimicrobianos o ser causa también de falsos positivos en doping.

Entre los pequeños mamíferos, algunos presentan mecanismos renales de conservación de agua, otros tienen periodos de hibernación o de estivación y otras especies, como los hamsters, tienen **abazones**, o dilataciones de la cavidad bucal donde almacenan restos de alimentos. Estas dilataciones, que no están presentes en todos ellos, son origen de problemas si se les dan comprimidos recubiertos o cápsulas, ya que los depositan en ellos y no los ingieren o lo hacen en momentos inadecuados o varios a la vez.

Distribución: agua/grasa, unión a proteínas

y barreras especiales

Las distintas especies presentan una composición corporal variable que puede repercutir en la distribución de los fármacos. Hay otra variación importante que influye en la distribución de fármacos y es la relativa a los transportadores enzimáticos tipo P-glucoproteína (P-gp) o, en general, de mecanismos de expulsión celular por ABC (**ATP-binding cassette**). Por ejemplo, la P-gp es un transportador de eflujo situado en el intestino, hígado, riñón y cerebro, cuya pérdida de función conduce a un aumento de la penetración en el cerebro de ciertos fármacos. Ciertas razas de perros como Collie son deficitarios en estos transportadores y sufren importantes acontecimientos adversos ante numerosos fármacos, por lo que requieren ajustar la dosis o simplemente no se pueden utilizar en ellos.

Desde el punto de vista anatómico, como acabamos de ver el aparato digestivo de los rumiantes supone un gran volumen (15% del peso corporal vs 4% en el hombre), con posibilidad de atrapar iones. El porcentaje de grasa/agua de algunas especies se ve notablemente modificado según la condición productiva que tengan: cerdos, terneros o corderos de cebo tienen un porcentaje de grasa superior al de otros individuos y el tejido adiposo puede suponer un compartimento de acumulación para los fármacos de carácter altamente liposoluble.

Existen notables diferencias interespecíficas en los porcentajes de unión a proteínas plasmáticas

de diferentes grupos de fármacos por la diferente concentración y conformación espacial de estas proteínas (principalmente en la albúmina).

Ya hemos mencionado anteriormente las diferencias por la presencia de ciclos sangre-saliva, rumen o comportamientos cecotróficos, y añadimos ahora los diferentes ciclos enterohepáticos, modificaciones en el paso de fármacos a través de barreras especiales como la hematoencefálica, la mamaria o la placentaria, como consecuencia de las diferencias anatómicas de las diferentes especies. Concretamente, la estructura de las placetas es muy diversa.

En la placentación *epitelio-coriónica* (la más simple o rudimentaria), el corion fetal está en contacto con el epitelio de la mucosa uterina, por lo cual el intercambio de sustancias se realiza con dificultad. Presentan este tipo de placenta, la yegua y la cerda. En la *sindesmo-coriónica* no existe epitelio uterino, quedando en contacto el epitelio coriónico con el tejido conjuntivo fetal. Este tipo de placenta puede ser atravesado por mayor número de sustancias y es característica de rumiantes (oveja, cabra y vaca). En la *endotelio-coriónica* entran en contacto el corion fetal con el endotelio vascular materno facilitando el intercambio de diferentes moléculas, incluso de anticuerpos (perra y gata). En la *hemo-coriónica*, el corion fetal se pone en contacto directamente con la sangre materna, siendo atravesada por una gran cantidad de sustancias (primates, roedores y seres humanos). Existe un quinto tipo, *hemo-endotelial*, que aparece específicamente en algunas zonas de la

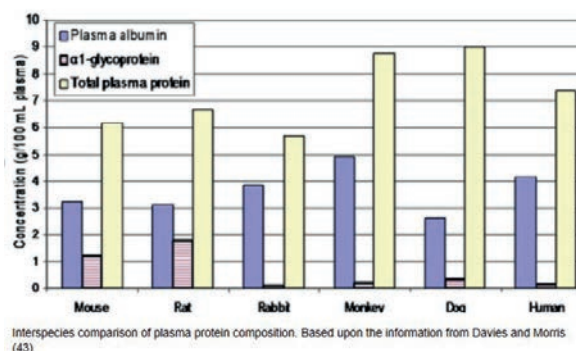
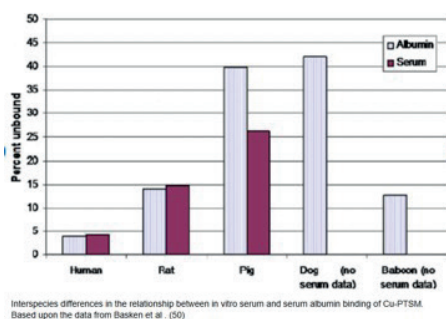


Figura 1. Diferencias interespecies en la relación entre la unión a de Cu-PTSM al suero y la albumina sérica *in vitro* y las diferencias concentraciones de albumina plasmática, α-1 glucoproteína y proteína plasmática total.

Extraído de The AAPS Journal · December 2011 DOI: 10.1208/s12248-011-9303-8 · pyruvaldehyde bis (N4 – methylthiosemicarbonato) copper (II) (Cu–PTSM)

placenta de los roedores y que pone en contacto el endotelio fetal con la sangre materna.

Tipos de placentas

Especie	Tipo de implantación	Morfología	Histología
Pero y gato	Central	Zonal	Endoteliocorial
Primates	Intersticial	Discoidal	Hemocorial
Equinos	Central	Difusa	Epiteliocorial
Bovinos	Central	Cotiledonaria	Sinepiteliocorial
Roedores	Excéntrica	Discoidal	Hemocorial
Cerdos	Central	Difusa	Epiteliocorial

Eliminación

Este proceso es determinante en la farmacocinética y puesto que son muchos los procesos implicados, la variación entre especies es también muy elevada. Llama la atención que incluso entre especies de proximidad filogenética como caballos y asnos, o vacas, ovejas y cabras se van a presentar variaciones notables.

Por ejemplo, el aclaramiento plasmático de la fenilbutazona (PBZ), es aproximadamente 10 veces mayor en los asnos que en los caballos. Esta diferencia de aclaramiento se produce también para varios antibióticos, como la bencilpenicilina, ampicilina, amoxicilina y oxitetraciclina, pero no para los aminoglucósidos (amikacina, gentamicina). Por otra parte, las cabras suelen tener un metabolismo más activo que ovejas o vacas.

Metabolismo

Están descritas diferencias cuantitativas en la Fase I y diferencias cualitativas en el metabolismo de la Fase II, que se conocen desde hace décadas.

El grupo de enzimas del citocromo P450 (CYP450) se considera más importantes para el metabolismo de fármacos, y tiene la particularidad de ser específico de cada especie. Por ejemplo, el CYP3A4 se encuentra solamente en los seres humanos, mientras que el ortólogo en el perro es CYP3A12. Incluso si los miembros de una familia de CYP presentan una elevada homología de secuencia, pueden existir diferencias considerables en términos de especificidad de sustrato y regulación del enzima (inducción, inhibición). Así, es posible

identificar dos enzimas CYP ortólogas en dos especies domésticas diferentes que tengan muy diferentes especificidades de sustrato. A la inversa, un fármaco (sustrato) puede ser metabolizado *in vivo* por dos o más enzimas CYP no relacionados (familias diferentes), lo que da lugar a múltiples combinaciones de sustrato/enzima. Esto hace muy difícil la extrapolación entre especies de la especificidad CYP450.

Una complicación adicional es que algunos CYP están sujetos a una considerable variabilidad intraespecífica como resultado de factores ambientales y genéticos. El polimorfismo es un desafío para la definición de directrices generales para una especie determinada. Un cambio de un único aminoácido resultante de un solo cambio de nucleótido puede modificar notablemente las propiedades funcionales de la enzima (expresión y especificidad de sustrato). Aunque se conoce que pueden existir estos tipos de polimorfismos en todas las especies animales, todavía no se han investigado en detalle. Se citan diferencias en ciertas razas de perros. En beagles se ha demostrado que tienen una actividad propofol hidroxilasa, significativamente mayor que los galgos, debido a una alta actividad CYP2B11. Los galgos también tienen un metabolismo mucho más lento para la antipirina que los beagles, resultando una semivida significativamente más larga (1,09 h en el galgo, y 0,55 h en el beagle). Incluso dentro de una raza, como el beagle, existen diferentes subpoblaciones. Por ejemplo, para el celecoxib, aproximadamente el 45% de los animales son metabolizadores normales, mientras que el 55% restante lo metaboliza muy lentamente y de forma incompleta. Estas diferencias pueden estar relacionadas con los polimorfismos en el CYP2D15, pero no se conoce a ciencia cierta.

En el metabolismo de Fase II las principales diferencias entre especies son cualitativas, explicándose por factores genéticos. La glucuronidación representa una de las reacciones primordiales de la Fase II en el metabolismo de fármacos. Los conejos, cerdos y caballos muestran la máxima capacidad de glucuronidación de sustratos fenólicos, mientras que los pollos de engorde y vacuno manifiestan una tasa relativamente baja de conjugación. Los gatos (y otros felinos) son muy sensibles a los compuestos fenólicos, así como a fármacos como el paracetamol, por su deficiente glucuronidación. Esto es debido a una mutación en la UDPT (uridina-difosfato-glucuronosil

transferasa) del gen 1A6, dando como resultado la expresión de un pseudoenzima, es decir, una proteína no funcional.

También existen diferencias en la capacidad de acetilación. Se describen dos familias de N-acetil-transferasas (NAT): NAT1 y NAT2. Los conejos y cerdos tienen una alta capacidad de acetilación, mientras que los pollos y los caballos son acetiladores pobres. Los perros y otros cánidos no expresan funcionalmente ni NAT1 ni NAT2 (que son esenciales para la excreción de sulfonamidas), mientras que en los gatos sólo se expresa NAT1 y en el hombre y el conejo la actividad NAT se somete a polimorfismo genético con fenotipos acetiladores “bajos o pobres” y “altos”.

Excreción renal

La función renal no presenta grandes diferencias anatómicas ni fisiológicas entre las especies de mamíferos excepto en la capacidad de concentración de orina, que está relacionada con el desarrollo de la médula renal. El porcentaje de nefronas que tienen asas de Henle largas (nefronas yuxtamedulares) varía de una especie animal a otra entre el 3% del cerdo y el 100% del gato. Cabe señalar que las nefronas yuxtglomerulares tienen mayor participación en el mantenimiento del gradiente osmótico en las diferentes zonas de la médula. Por ello, la capacidad de concentración es baja en los cerdos (relación orina:plasma de 3:1) y relativamente alta en los gatos (relación orina:plasma de 10:1), lo que conlleva que el gato sea una especie propensa a formar cálculos urinarios de oxalato cálcico. No se sabe si la capacidad de concentración tiene consecuencias sobre la eficacia de los antibióticos en el tratamiento de la cistitis.

Las diferencias de pH urinario son evidentes entre las especies. El pH de la orina se determina principalmente por la composición de la dieta, con orina alcalina generalmente, en especies herbívoras y orina ácida en los carnívoros. En los caballos, la variabilidad entre animales puede ser muy grande (pH 5-9) con distribución bimodal en la población. Esta diferencia cobra especial relevancia en la excreción de fármacos a través de filtración y reabsorción tubular, por ser pH-dependiente. Es el caso de las sulfamidas y particularmente de las fluoroquinolonas, que presentan semividas de eliminación muy variables (marbofloxacino: 2 h en ovejas; 5 h en

vacas; 5-7 h en caballos; 7 h en cabras; 8,2 h en cerdos; 8,9 h en burros; 10 h en gatos y 10-12 h en perros).

La mayoría de los AINE tiene alta unión a proteínas y bajos volúmenes de distribución, pero las diferencias más importantes entre las especies se encuentran en el aclaramiento y la semivida de eliminación. Por ejemplo, la fenilbutazona tiene una semivida de eliminación de 96 h en el hombre, 60 h en vacuno, 18 h en ovejas, 16 h en cabras, 13 h en camellos, 5 h en caballos y perros, 3 h en ratas y 2 h en burros. El AAS (ácido acetil salicílico) en todas las especies es desacetilado rápidamente a salicilato (9 minutos en el caballo), pero su semivida de eliminación oscila entre 22-45 horas en el gato, 8,6 h en el perro, 5,9 h en el cerdo, 3,0 h en el hombre, 1,0 h en el caballo y 0,5 h en la vaca. El gato es el que la eliminación del salicilato es de orden cero, la semivida aumenta con la dosis como consecuencia de la saturación de la eliminación.

Excreción biliar

El hígado, además de ser un órgano fundamental en el metabolismo, es una importante vía de excreción de fármacos, que se ve favorecida por la doble irrigación venosa y arterial. Aproximadamente, un 5% de la dosis de la gran mayoría de los fármacos se excreta por bilis, bien mediante un proceso de difusión pasiva o mediante procesos activos. En todas las especies domésticas, es la principal vía de excreción de los metabolitos glucuroconjugados y de los fármacos de elevado peso molecular. Existen diferencias interespecies, ya que hay excretadores biliares pobres (conejos, cobayas y hombre), buenos excretadores biliares (ratas, pollos y perros) y especies intermedias (gatos, ovejas y caballos). La clasificación como excretadores biliares pobres o buenos no está relacionado con el flujo de la bilis, que es muy alto en conejos (90 ml/min/kg) aunque sean considerados como pobres excretadores, y mucho menor en los perros (4-10 ml/min/kg) que son considerados buenos excretadores.

Excreción mamaria

Es especialmente importante en las especies productoras de leche como la vaca, la oveja o la cabra. El paso de fármacos de la sangre a la leche se admite que funciona como un mecanismo de difusión pasiva, influido por varios

factores: formulación del fármaco (ingrediente activo y vehículo), tratamiento (dosis, duración del tratamiento, vía de administración) y especie animal. Además, están las bombas de eflujo que dependen en gran medida del tipo de sustrato que deben atravesar esa barrera

La excreción de fármacos por la glándula mamaria tiene una doble importancia, ya que permite el acceso de fármacos administrados por vías extramamarias a la glándula cuando existen problemas de mastitis y por el acúmulo de fármacos en la leche que puede dedicarse al consumo de las crías o comercializarse para consumo humano.

FARMACODINAMIA

Cada individuo posee una dotación genética determinada que depende no solo del *filum*, género o especie a la que pertenece, sino que incluso la raza va a tener trascendencia en su proteómica relacionada con la capacidad de responder a la presencia de un fármaco en su organismo. Cada individuo tendrá una dotación específica, que le hará distinto a los demás y que desde un punto de vista farmacodinámico y farmacocinético le proporcionará un comportamiento único.

Si bien las dianas farmacológicas de los fármacos utilizados en medicina veterinaria suelen ser las mismas y por tanto los mecanismos de acción son similares, en la mayoría de las especies hay diferencias en el número y localización de los receptores (o dianas farmacológicas en general) y en la afinidad del fármaco por ese receptor, por lo que la respuesta farmacológica presentará variaciones y por tanto el efecto terapéutico puede diferir del esperado.

A continuación, expondremos algunos ejemplos de estas diferencias farmacodinámicas, como muestra de la dificultad de “predecir” una respuesta, sin datos específicos sobre la interacción fármaco-diana.

Comenzaremos con los AINE y sus diferencias entre especies. Cuando se generalizó el uso de los fármacos preferentes/selectivos de la isoforma COX2, los COXibs, en perros, gatos y caballos, se observaron una serie de acontecimientos adversos en los sistemas gastrointestinales y renales, diferentes de los de tipo cardiovascular agudo en seres humanos debidos a la distinta importancia de la COX-2 en el endotelio y a la variabilidad en la selectividad

de los fármacos en las distintas especies. Por ejemplo, el carprofeno, ha demostrado una mayor afinidad por la COX2 en perro y gato, es COX no selectivo en el caballo y COX1 selectivo en el hombre.

Otros fármacos, muy utilizados en veterinaria, son los agonistas alfa2-adrenérgicos, por sus efectos analgésicos y tranquilizantes. Se ha observado que hay 4 tipos de receptores α 2-adrenérgicos (α 2A, α 2B, α 2C y α 2D). Los seres humanos expresan solo los subtipos A-C, mientras que algunos animales domésticos, como los bovinos, expresan también el subtipo D. La presencia y el porcentaje de subtipos varía según la especie, lo que probablemente explique los diferentes efectos farmacológicos entre las diferentes especies. En general, el subtipo α 2A se asocia con el nivel conciencia y excitación y el subtipo α 2B se asocia con la vasoconstricción. El ganado bovino tiene un mayor porcentaje de subtipos α 2D, que también parecen asociados con la excitación. Estas diferencias cualitativas y cuantitativas explicarían que los rumiantes necesiten dosis 10 veces menores de estos fármacos, que otras especies.

Aunque se ha demostrado que la activación de subtipos particulares (α 2A, α 2B, α 2C y α 2D) da lugar a diferentes respuestas fisiológicas (por ejemplo, analgesia o vasoconstricción), ninguno de los fármacos actuales es específico de un subtipo, por tanto, al utilizarse fármacos agonistas α 2 se provocaran las diferentes repuestas fisiológicas, con mayor o menor intensidad.

Un caso similar es el de los receptores opioides y su efecto en las diferentes especies animales por la diferente distribución y número de receptores μ (μ), κ (κ) y δ (δ), e incluso diferente afinidad de estos receptores por su agonista. En el córtex cerebral de perro, cobaya y hombre los receptores κ y δ son predominantes, con una pequeña población de receptores μ . En cambio, los receptores μ predominan en rata y ratón con pequeñas poblaciones de κ y δ . Estudios de autorradiografía demuestran una alta densidad de receptores μ en córtex frontal, córtex somatosensorial, cerebro medio y cerebelo en el caballo, en comparación con perros, (córtex frontal) en los que predominarían los receptores κ . Por otra parte, existe una alta homología entre los receptores μ del caballo, el gato y cerdo (94%) y la vaca (93%), y menor homología con los del ratón (88%) y la rata (86%). Estas y otras

razones podrían explicar por qué los opioides provocan sedación en perro, mono, cobaya y hombre, mientras que, en el gato, rata, ratón, vaca y caballo, producen excitación e incremento de actividad locomotora.

La eficacia de la analgesia con fentanilo o morfina en caballos es muy controvertida, en cambio el uso de agonistas/antagonista opioides como butorfanol o buprenorfina son de uso frecuente en la clínica equina.

En las especies donde provocan sedación, esta se debe a una inhibición directa de las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* y se observa una alta densidad de receptores en amígdala y corteza frontal. En las especies que provocan excitación existe menor densidad de receptores en estas regiones y una posible activación de vías dopaminérgicas y noradrenérgicas.

Se podrían seguir poniendo ejemplos sobre la distinta eficacia que presentan, según especies, fármacos que actúan sobre receptores histaminérgicos H_1 (tratamiento de cinetosis) u otro tipo de receptores, pero consideramos que con esta muestra queda reflejada la complejidad del tema.

CONCLUSIONES

Las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas pueden tener una enorme repercusión en la eficacia terapéutica de un medicamento y en el tiempo de permanencia en el organismo. Al tener en cuenta todas estas variables y evitar en lo posible la extrapolación entre especies, por muy próximas que sean o por muy semejantes que parezcan, la farmacología clínica veterinaria tiene una enorme importancia para una correcta prescripción de medicamentos.

No solo los efectos terapéuticos y las reacciones adversas en el animal tratado son relevantes, sino que conocer las variaciones farmacocinéticas entre especies es fundamental para poder establecer los tiempos de espera en las especies productoras de alimentos para evitar la presencia de residuos en los alimentos procedentes de esos animales, con importantes repercusiones para la salud pública. Cada fármaco (o medicamento) debería ser investigado especie por especie, incluso raza por raza, para garantizar la eficacia y seguridad de los medicamentos, pero como esto es prácticamente imposible, la mejor manera de asegurar el bienestar animal y salvaguardar el

medioambiente y los alimentos procedentes de animales tratados, es conocer, hasta donde sea posible, las características de cada "individuo" o "paciente".

Por tanto, parafraseando a G. Orwell de su novela *Animal Farm: All animals are equal, but some animals are more equal than others*", debemos potenciar y aumentar nuestro conocimiento en farmacología veterinaria, para poder llevar a cabo un uso racional de los fármacos, basado en conocimientos científicos y no hacer uso del empirismo ni la extrapolación entre especies.

Referencias

- Ju C, Wei L, Man KKC, Wang Z, Ma TT, Allen, D.G., Dowling, P.M., Smith, D.A., Pasloske, K., Woods, P (2004). Handbook of Veterinary Drugs. 3rd ed. Wiley-Blackwell.
- Baggot, J.D. (2001). *The Physiological Basis of Veterinary Clinical Pharmacology*. Blackwell Science. Oxford.
- Botana, L.M. (2022). Farmacología Veterinaria. Fundamentos y aplicaciones terapéuticas. Editorial Médica Panamericana.
- Brown, M.J., Sharma, P., Mir, F.A., Bennet, P.N. (2018). Clinical Pharmacology. 12ª Ed. Elsevier. Barcelona.
- Carpenter, J.W. (2018) Exotic Animal Formulary. 5th ed. Elsevier.
- Court MH, Hay-Kraus BL, Hill DW, Kind AJ, Greenblatt DJ (1999) Propofol hydroxylation by dog liver microsomes: assay development and dog breed differences. Drug Metab Dispos 27:1293–1299.
- Cunningham, F. Elliot, J. Lees P. Comparative and Veterinary Pharmacology. DOI 10.1007/978-3-642-10324-7 Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010
- Keven Flammer K. (2013) Antimicrobial Drug Use in Companion Birds en: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine 5th ed Giguère S., Prescott J.F., Dowling P. M. John Wiley and Sons Inc.
- FAO (2000) World watch list for domestic animal diversity, 3rd edn. UNEP FAO, Rome, Italy.
- Fink-Gremmels J (2008) Implications of hepatic cytochrome P450-related biotransformation processes in veterinary sciences. Eur J Pharmacol 585:502–509.
- Fleischer S, Sharkey M, Mealey K, Ostrander EA, Martinez M (2008) Pharmacogenetic and metabolic differences between dog breeds: their impact on canine medicine and the use of the dog as a preclinical animal model. AAPS J 10:110–119.
- Frazier, D.L.; Jones, M. Y Orosz, S.E. (1995) Pharmacokinetic considerations of the renal system in birds. Part II. Review of drugs excreted by renal pathways. Journal of Avian Medicine and Surgery, 9: 104-121
- Gayrard V, Alvinerie M, Toutain PL (1999) Comparison of pharmacokinetic profiles of doramectin and ivermectin pour-on formulations in cattle. Vet Parasitol 81:47–55.
- KuKanich B, Coetzee JF, Gehring R, Hubin M (2007) Comparative disposition of pharmacologic markers for cytochrome P-450 mediated metabolism, glomerular filtration rate, and extracellular and total body fluid volume of Greyhound and Beagle dogs. J Vet Pharmacol Ther 30:314–319.
- Lees P, Landoni MF, Giraudel J, Toutain P-L (2004) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. J Vet Pharmacol Ther 27:479–490.
- Mealey, K.L. 2019 (Ed.) Pharmacotherapeutics for Veterinary Dispensing. Wiley Blackwell.
- Merck Veterinary Manual. (2016). 11th ed. Merck Publishing Group,.
- Nebbia C, Ceppa L, Dacasto M, Nachtmann C, Carletti M (2001) Oxidative monensin metabolism and cytochrome P450 3A content and functions in liver microsomes from horses, pigs, broiler chicks, cattle and rats. J Vet Pharmacol Ther 24:399–403.
- Paulson SK, Engel L, Reitz B, Bolten S, Burton EG, Maziasz TJ, Yan B, Schoenhard GL (1999) Evidence for polymorphism in the canine metabolism of the cyclooxygenase 2 inhibitor, celecoxib. Drug Metab Dispos 27:1133–1142.
- Plumb, D.C. (2018). *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 9th Ed. Wiley-Blackwell. EE.UU.
- Riviere, J.E. (2011). *Comparative Pharmacokinetics: Principles, Techniques and Applications*. 2nd Ed. Wiley-Blackwell. EE.UU.
- Riviere, J.E., Papich, M.G. (2018). Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 10th ed. Wiley- Blackwell.
- Soave O, Brand CD (1991) Coprophagy in animals: a review. Cornell Vet 81:357–364.
- Williams, R.T. (1991). Species variations in drug biotransformations. En: Fundamentals of drug metabolism and drug disposition. Ed. LaDu B.N., Mandel, H.G., Way, E.L. Williams &Wilkins

Resistencia terapéutica en oncología moderna: retos actuales y oportunidades para la innovación farmacológica

Marión Chaveza y Nicolás Maldonado.

Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad San Sebastián, Puerto Montt, Chile.

La resistencia a la terapia oncológica constituye uno de los principales desafíos en la práctica clínica moderna. A pesar de los avances significativos en quimioterapia, terapias dirigidas e inmunoterapia, la mayoría de los tumores sólidos y hematológicos desarrollan mecanismos que limitan la eficacia inicial de los tratamientos, condicionando recaídas y reduciendo la supervivencia global de los pacientes. En estadios metastásicos, la tasa de supervivencia a cinco años se mantiene por debajo del 20 % en la mayoría de los cánceres, lo que refleja la urgencia de comprender y abordar los procesos subyacentes a la resistencia (Wei et al., 2025).

La resistencia puede ser intrínseca, cuando el tumor presenta desde el inicio características que lo hacen refractario al tratamiento, o adquirida, cuando surge tras la exposición sostenida a fármacos, favorecida por la plasticidad celular y la presión selectiva del tratamiento (Khan et al., 2024). Estas adaptaciones incluyen mutaciones en los blancos terapéuticos, activación de vías compensatorias de señalización, remodelación del microambiente tumoral y cambios epigenéticos que alteran la respuesta farmacológica.

En la práctica clínica, estos fenómenos se traducen en escenarios recurrentes: pacientes que inicialmente responden a inhibidores de tirosina quinasa en cáncer de pulmón pero recaen por mutaciones secundarias; resistencia a quimioterápicos como cisplatino asociada a la sobreexpresión de proteínas de choque térmico (Skrabalak et al., 2025); pérdida de eficacia de la enzalutamida en cáncer de próstata por plasticidad transcripcional y epigenética (Shuai & Huang, 2025); o progresión bajo terapias inmunológicas anti-PD-1/PD-L1 debido a la evasión inmunitaria tumoral (Wei et al., 2025).

Esta revisión tiene como objetivo sintetizar la evidencia reciente sobre los principales mecanismos moleculares y celulares que sustentan la resistencia a la terapia en cáncer, y analizar las estrategias innovadoras actualmente en desarrollo para superarla. Con ello, se pretende ofrecer una visión integradora que vincule los avances molecu-

lares con su relevancia clínica, aportando elementos útiles para la toma de decisiones en oncología.

Mecanismos moleculares y celulares de resistencia

a. Reprogramación transcripcional y epigenética

La plasticidad transcripcional y las modificaciones epigenéticas son procesos centrales en la resistencia terapéutica. Tumores inicialmente sensibles pueden activar programas de transcripción alternativos que les permiten sobrevivir bajo presión farmacológica. Un ejemplo clínico es el cáncer de próstata resistente a la enzalutamida, donde las células tumorales desarrollan un fenotipo independiente del receptor de andrógenos mediante reprogramación de factores de transcripción y remodelación de la cromatina (Shuai & Huang, 2025).

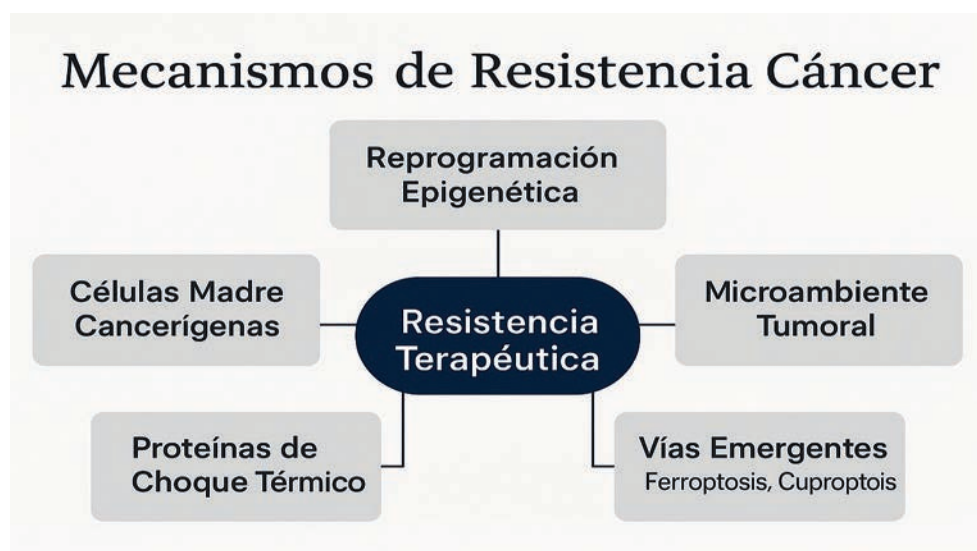


Figura 1. Mapa conceptual de los principales mecanismos de resistencia terapéutica en cáncer. La resistencia se configura como un proceso multifactorial sustentado en reprogramación epigenética y transcripcional, la persistencia de células madre cancerígenas y la heterogeneidad tumoral, la influencia del microambiente tumoral inmunosupresor, la sobreexpresión de proteínas de choque térmico, y la activación de vías emergentes de muerte celular regulada como la cuproptosis y la ferroptosis. Estos mecanismos, interrelacionados, contribuyen al fracaso terapéutico y condicionan la necesidad de estrategias farmacológicas innovadora.

Además, las alteraciones epigenéticas — como la metilación aberrante del ADN y las modificaciones de histonas— contribuyen a la silenciamiento de genes supresores y a la activación de programas de tolerancia farmacológica. En tumores gastrointestinales y de cabeza y cuello, la sobreexpresión de metiltransferasas e histona-metilasas se ha vinculado con resistencia a platinos y fluoropirimidinas (Khan et al., 2024). Estas observaciones refuerzan la relevancia de terapias combinadas que incluyan moduladores epigenéticos, como inhibidores de DNMT o HDAC, actualmente en evaluación clínica.

b. Células madre cancerígenas y heterogeneidad tumoral

La resistencia terapéutica se asocia también a la presencia de células madre cancerígenas (CSC), subpoblación con capacidad de autorrenovación y alta plasticidad. Estas células son responsables de la recaída tumoral y muestran resistencia intrínseca a quimioterapia y radioterapia. En tumores sólidos como mama y próstata, se

ha documentado que las CSC activan vías de señalización como Notch, Wnt y Hedgehog, confiriéndoles resistencia a fármacos como trastuzumab y docetaxel (Khan et al., 2024).

La heterogeneidad intratumoral agrava este problema: bajo la presión selectiva del tratamiento, emergen clones resistentes que colonizan el tumor recurrente. Esta dinámica explica por qué pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, tratados con inhibidores de EGFR, desarrollan recaídas a los pocos meses debido a la aparición de mutaciones secundarias o la expansión de clones con fenotipos resistentes (Wei et al., 2025).

c. Microambiente tumoral e inmunorresistencia

El microambiente tumoral (TME) desempeña un papel clave en la resistencia. Factores como fibroblastos asociados a cáncer, matriz extracelular rígida, vesículas extracelulares y citoquinas inmunosupresoras generan un entorno protector para las células malignas (Khan et al., 2024).

Mecanismos moleculares y celulares de resistencia terapéutica en cáncer

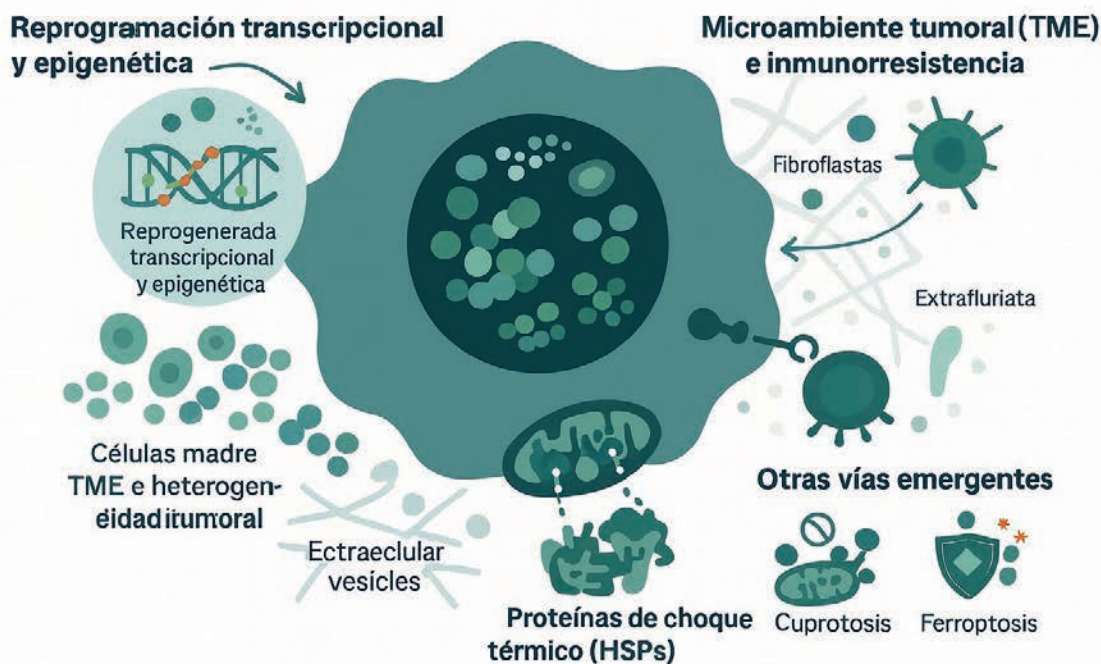


Figura 2. Representación esquemática de los mecanismos moleculares y celulares que sustentan la resistencia terapéutica en cáncer. Se destacan cinco procesos principales: (1) reprogramación transcripcional y epigenética, que modifica la expresión génica y permite la activación de programas alternativos de supervivencia; (2) células madre cancerígenas y la consecuente heterogeneidad tumoral, responsables de recaídas y expansión de clones resistentes; (3) el microambiente tumoral e inmunorresistencia, donde fibroblastos, matriz extracelular y señales inhibitorias como PD-1/PD-L1 limitan la acción de los linfocitos T; (4) la sobreexpresión de proteínas de choque térmico (HSPs), que estabilizan oncoproteínas y mitocondrias bajo condiciones de estrés; y (5) vías emergentes de muerte celular regulada, como la cuproptosis y la ferroptosis, cuya evasión contribuye a la persistencia tumoral. Estos mecanismos, de manera integrada, explican la complejidad y multifactorialidad de la resistencia a terapias oncológicas.

En la clínica, la inmunorresistencia es evidente en terapias con inhibidores de puntos de control inmunológico (anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA-4). A pesar de sus resultados prometedores, un porcentaje considerable de pacientes no responde o progresa debido a baja carga mutacional tumoral, pérdida de antígenos tumorales o supresión de la infiltración de linfocitos T (Wei et al., 2025). Estos mecanismos limitan el beneficio de la inmunoterapia y justifican la búsqueda de biomarcadores predictivos.

d. Proteínas de choque térmico y respuestas al estrés

Las proteínas de choque térmico (HSPs) son chaperonas moleculares que mantienen

la homeostasis proteica bajo condiciones de estrés. Su sobreexpresión en células tumorales favorece la adaptación a entornos hostiles y la evasión de terapias. Por ejemplo, en tumores resistentes a cisplatino y oxaliplatino, la sobreexpresión de HSP60 y HSP70 preserva la integridad mitocondrial y promueve la supervivencia celular (Skrabalak et al., 2025).

Asimismo, HSP90 estabiliza múltiples oncoproteínas (p53 mutado, HER2, AKT, entre otras) y regula vías asociadas a proliferación, angiogénesis y evasión inmune. En la práctica clínica, esto explica por qué la inhibición de HSP90 se estudia como estrategia para revertir resistencias en cáncer de mama y pulmón.

e. Otras vías emergentes: cuproptosis, ferroptosis y muerte celular regulada

Nuevos tipos de muerte celular regulada también participan en la resistencia tumoral. La cuproptosis, inducida por sobrecarga mitocondrial de cobre, puede ser bloqueada por la activación de factores transcripcionales como NFE2L2 y HIF1A, que aumentan los niveles de glutatión y reducen la lipoylación de enzimas, impidiendo la toxicidad del cobre (Tang & Kang, 2025). En modelos clínicos, la radioterapia ha demostrado sensibilizar a tumores resistentes al reprimir a BACH1, potenciando la cuproptosis y mejorando la respuesta al tratamiento combinado con ionóforos de cobre.

De manera similar, la ferroptosis, caracterizada por la peroxidación lipídica dependiente de hierro, es evitada por tumores mediante la sobreexpresión de GPX4 y transportadores antioxidantes, reduciendo así la eficacia de terapias basadas en estrés oxidativo (Khan et al., 2024). Estas vías emergentes abren nuevas oportunidades terapéuticas, aunque aún en fases experimentales.

Estrategias terapéuticas innovadoras

a. Inhibidores dirigidos y terapias combinadas

El desarrollo de inhibidores selectivos contra proteínas clave ha transformado la oncología, pero la resistencia secundaria limita su eficacia. Ejemplos paradigmáticos incluyen los inhibidores de EGFR en cáncer de pulmón no microcítico y los inhibidores de BRAF en melanoma. Aunque producen respuestas iniciales, la aparición de mutaciones secundarias y la activación de vías de escape conducen a recaídas en pocos meses (Wei et al., 2025).

Para contrarrestar este fenómeno, las terapias combinadas han emergido como estrategia central. El uso conjunto de inhibidores de EGFR con antiangiogénicos como bevacizumab ha demostrado mejorar la tasa de control de enfermedad en cáncer de pulmón avanzado, reduciendo la posibilidad de

bypass de señalización (Wei et al., 2025). De manera similar, en cáncer colorrectal con mutación BRAF V600E, la combinación de inhibidores de BRAF, MEK y EGFR ha prolongado la supervivencia de pacientes refractarios a monoterapia (Wei et al., 2025). Estos enfoques demuestran que la resistencia no puede abordarse con un blanco único, sino mediante la inhibición simultánea de vías críticas de supervivencia tumoral.

b. Nanomedicina, ADCs y PROTACs

La nanomedicina ofrece la posibilidad de mejorar la entrega de fármacos al tumor, superando barreras de penetración y reduciendo la toxicidad sistémica. Se han desarrollado nanopartículas cargadas con quimioterápicos que liberan el fármaco de manera controlada en el microambiente tumoral, aumentando la concentración local y disminuyendo la exposición sistémica (Wei et al., 2025).

Los anticuerpos conjugados a fármacos (ADCs) representan otra innovación. Estos agentes combinan la especificidad de los anticuerpos monoclonales con la potencia de quimioterápicos citotóxicos. Ejemplos clínicos incluyen trastuzumab-emtansina (T-DM1) en cáncer de mama HER2 positivo, que logra superar parcialmente la resistencia a trastuzumab.

Por otro lado, las moléculas PROTAC (Proteolysis-Targeting Chimeras) constituyen una nueva generación de terapias que no solo inhiben, sino que degradan proteínas oncopatogénicas. Esta estrategia es particularmente útil frente a blancos tradicionalmente considerados intratables, como mutaciones específicas en EGFR o quinasas resistentes a inhibidores clásicos. PROTACs dirigidos a EGFR y a proteínas epigenéticas ya están en evaluación preclínica y clínica (Wei et al., 2025).

c. Inmunoterapia y terapias basadas en células

La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento oncológico, aunque la resistencia

primaria y adquirida limita su eficacia en una proporción considerable de pacientes. Los anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 y anti-CTLA-4 han mostrado actividad clínica significativa en melanoma, pulmón y tumores urológicos, pero muchos pacientes progresan debido a baja antigenicidad tumoral, defectos en la presentación antigénica o un microambiente inmunosupresor (Khan et al., 2024; Wei et al., 2025).

Las estrategias actuales buscan superar la inmunorresistencia mediante:

- Terapias combinadas, uniendo inmunoterapia con radioterapia o quimioterapia para potenciar la liberación de neoantígenos.
- Terapias celulares adoptivas, como los linfocitos T con receptores quiméricos (CAR-T), que han demostrado eficacia en neoplasias hematológicas, aunque aún enfrentan barreras en tumores sólidos.
- Inhibidores de nuevos checkpoints inmunológicos (ej. LAG-3, TIGIT), actualmente en fase clínica, que podrían ampliar la respuesta en pacientes refractarios a PD-1/PD-L1.

Estos avances reflejan una tendencia hacia la individualización del tratamiento, en la que el perfil genómico e inmunológico del tumor será determinante para seleccionar combinaciones y maximizar el beneficio clínico.

Desafíos y perspectivas futuras

A pesar de los avances terapéuticos, la resistencia en cáncer sigue siendo un obstáculo clínico que compromete la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Los principales desafíos actuales incluyen:

1. Heterogeneidad tumoral y evolución clonal.

La coexistencia de múltiples subpoblaciones celulares dentro de un mismo tumor genera respuestas variables al tratamiento. Bajo la presión selectiva de la terapia, emergen clones resistentes que producen recaídas clínicas, como ocurre en pacientes con cáncer de pulmón tratados con inhibidores de

EGFR (Wei et al., 2025).

2. Ausencia de biomarcadores robustos.

Aunque se han identificado mutaciones (ej. EGFR, BRAF, ALK) y firmas epigenéticas asociadas a resistencia, la falta de biomarcadores predictivos universalmente validados limita la capacidad de seleccionar terapias personalizadas (Khan et al., 2024).

3. Toxicidad y tolerabilidad de combinaciones.

Las terapias combinadas, aunque eficaces, suelen incrementar efectos adversos, lo que restringe su aplicabilidad clínica, especialmente en pacientes con comorbilidades o fragilidad (Wei et al., 2025).

4. Limitaciones en inmunoterapia.

Un número significativo de pacientes no responde a inhibidores de puntos de control inmunológico debido a la inmunosupresión del microambiente tumoral. La integración de nuevos blancos inmunológicos (LAG-3, TIGIT) y terapias celulares aún requiere mayor validación clínica (Khan et al., 2024; Wei et al., 2025).

5. Resistencia mediada por mecanismos emergentes.

Procesos recientemente descritos, como la cuproptosis y ferroptosis, amplían la complejidad de la resistencia. Su modulación terapéutica representa una oportunidad, pero aún se encuentra en etapas experimentales (Tang & Kang, 2025).

El abordaje de la resistencia terapéutica exige una estrategia multidimensional que combine investigación básica, innovación farmacológica y aplicación clínica:

- Oncología de precisión: la integración de secuenciación genómica, transcriptómica y proteómica en la práctica clínica permitirá una selección más exacta de tratamientos, minimizando la resistencia primaria.
- Nuevas generaciones de fármacos: el desarrollo de PROTACs, ADCs y nanomedicina abre la posibilidad de atacar blancos previamente inaccesibles y mejorar la entrega tumoral de los medica-

mentos (Wei et al., 2025).

- Modulación del microambiente tumoral: terapias que bloqueen factores inmunosupresores o remodelen la matriz extracelular podrían aumentar la eficacia de quimioterapia e inmunoterapia (Khan et al., 2024).
- Uso racional de combinaciones: el diseño de regímenes terapéuticos basados en la biología tumoral y la farmacodinámica podría maximizar la eficacia y reducir la toxicidad.
- Innovación en biomarcadores: la identificación de perfiles moleculares dinámi-

cos, incluidos los derivados de biopsias líquidas, permitirá monitorear la evolución clonal y ajustar terapias en tiempo real.

En conjunto, el futuro del manejo de la resistencia terapéutica en cáncer dependerá de la capacidad de integrar medicina de precisión, desarrollo de fármacos innovadores e inmunoterapia personalizada, con el objetivo último de transformar la resistencia de un obstáculo clínico insalvable a una condición controlable en la práctica oncológica.



Figura 1. El diagrama representa de manera integrada el tránsito desde los principales desafíos clínicos actuales hacia las perspectivas futuras en la superación de la resistencia terapéutica en cáncer. A la izquierda se destacan los obstáculos que persisten en la práctica oncológica: la heterogeneidad tumoral y la evolución clonal, que generan una diversidad celular difícil de controlar; la ausencia de biomarcadores robustos que permitan predecir con certeza la respuesta terapéutica; la toxicidad derivada de combinaciones farmacológicas que, aunque eficaces, suelen ser mal toleradas; las limitaciones en inmunoterapia, reflejadas en la falta de respuesta de un número importante de pacientes; y la emergencia de nuevas vías de resistencia, como la cuproptosis y la ferroptosis, que aumentan la complejidad del fenómeno. En el centro del esquema, una flecha señala el papel fundamental de la investigación traslacional y de la innovación farmacológica como puente que conecta el conocimiento básico con la práctica clínica. A la derecha, se proyectan las soluciones que marcan el rumbo de la oncología moderna: la incorporación de biomarcadores dinámicos para guiar decisiones personalizadas; el diseño racional de combinaciones que equilibren eficacia y seguridad; el desarrollo de fármacos innovadores, como PROTACs, ADCs y plataformas de nanomedicina, capaces de expandir las opciones terapéuticas; y la innovación en inmunoterapia, que avanza tanto en la identificación de nuevos puntos de control como en la aplicación de terapias celulares avanzadas, entre ellas los linfocitos CAR-T. En conjunto, la figura sintetiza cómo la integración entre ciencia básica, farmacología innovadora y medicina de precisión abre un horizonte esperanzador para transformar la resistencia terapéutica en un reto clínico abordable.

Conclusión

La resistencia a la terapia en cáncer continúa siendo uno de los principales retos en la práctica clínica, limitando el beneficio de quimioterapia, terapias dirigidas e inmunoterapia. Los avances en la comprensión de los mecanismos moleculares y celulares —incluyendo reprogramación epigenética, plasticidad mediada por células madre cancerígenas, interacción con el microambiente tumoral, sobreexpresión de proteínas de choque térmico y vías emergentes como cuproptosis y ferroptosis— han permitido identificar nuevas oportunidades terapéuticas.

En la actualidad, estrategias innovadoras como las combinaciones de inhibidores, el desarrollo de nanomedicina, los anticuerpos conjugados (ADCs), las moléculas PROTAC y la inmunoterapia personalizada, ofrecen un horizonte prometedor para superar la resistencia. No obstante, persisten limitaciones clínicas importantes, como la heterogeneidad tumoral, la búsqueda de nuevos biomarcadores predictivos y de pronóstico, además de la toxicidad de las terapias combinadas.

El futuro del tratamiento oncológico dependerá de la integración de la medicina de precisión, el diseño de fármacos innovadores y la modulación del microambiente tumoral, orientados a prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La resistencia, de ser hoy una barrera crítica, podría transformarse en un desafío clínico controlable mediante investigación traslacional y aplicación racional de la farmacología oncológica. Esto facilitará el desarrollo racional de fármacos y estrategias terapéuticas que puedan prevenir, eludir o revertir la resistencia a la terapia contra el cáncer.

Referencias

1. Skrabalak, I., Rajtak, A., Malachowska, B., Skrzypczak, N., Skalina, K. A., Guha, C., Kotarski, J., & Okla, K. (2025). Therapy resistance: Modulating evolutionarily conserved heat shock protein machinery in cancer. *Cancer Letters*, 616, 217571. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2025.217571>
2. Tang, D., & Kang, R. (2025). Transcriptional regulation of cuproptosis resistance in cancer therapy. *Trends in Cancer*, 11(xx), 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.tre-can.2025.06.006>
3. Tang, Y., & Kang, R. (2025). Unveiling the mechanisms and challenges of cancer drug resistance. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01302-1>
4. Wei, J.-R., Lu, M.-Y., Wei, T.-H., Fleishman, J. S., Yu, H., Chen, X.-L., Kong, X.-T., Sun, S.-L., Li, N.-G., Yang, Y., & Ni, H.-W. (2025). Overcoming cancer therapy resistance: From drug innovation to therapeutics. *Drug Resistance Updates*, 81, 101229. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2025.101229>
5. Xie, N., Chen, H., Jia, S., Li, J., & Zhang, Y. (2025). Transcriptional and epigenetic reprogramming: Lineage plasticity and therapy resistance in prostate cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 125, 103994. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2025.06.001>
6. Yang, R., Zhao, L., & Han, X. (2025). Resistance mechanisms to immune checkpoint inhibitors: Updated insights. *Frontiers in Immunology*, 16, 1506789. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02212-7>

Actualización de la guía ICH de Buenas Prácticas Clínicas: la nueva ICH E6(R3)

Rita Nogueiras-Álvarez.

Facultativa Especialista Médica de Farmacología Clínica. Osakidetza/Servicio Vasco de Salud. Hospital Universitario Galdakao-Usansolo, Bizkaia/Vizcaya, España. Vocal del Comité de Ética de la Investigación de la Organización Sanitaria Integrada Barrualde-Galdakao.

La guía de Buenas Prácticas Clínicas del ICH constituye una norma unificada internacional de calidad ética y científica para la realización de investigación en humanos..

De esta forma la guía facilita la aceptación mutua de los resultados de los ensayos clínicos por parte de las autoridades reguladoras de todos los países y de las regiones miembros de la ICH, al proporcionar un marco común.

A continuación, se revisan los cambios y novedades que aporta la nueva versión de la guía de BPC de la ICH (conocida como R3) que ha sido publicada y ha entrado en vigor en 2025.

Resumen

La guía de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) del Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Medicamentos de Uso Humano (ICH, siglas en inglés de *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) establece una norma internacional de calidad ética y científica para el diseño, realización, registro y notificación de ensayos clínicos en los que participan seres humanos.

El 23 de julio de 2025 entró en vigor la versión ICH E6(R3) y su Anexo 1. Esta nueva versión supone una revisión completa del documento principal en cuanto a su contenido, pero también en cuanto a su estructura.

Así, la revisión R3 pretende fomentar la integración de aspectos innovadores en el diseño de los ensayos clínicos y facilitar el uso de nuevas tecnologías en el desarrollo de los mismos. De esta forma, el objetivo de la ICH E6(R3) es aplicar y adaptar los principios de BPC a la realidad actual.

Palabras clave

Buenas Prácticas Clínicas; ICH E6 (R3); investigación biomédica; investigación clínica.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Good Clinical Practice (GCP) guidelines establishes international ethical and scientific quality standards for the design, conduct, recording and reporting of clinical trials involving human subjects.

On 23 July 2025, the version ICH E6(R3) and its Annex 1 came into force. This new version represents a complete revision of the main document in terms of both content and structure.

The R3 revision aims to promote the integration of innovative aspects into the design of clinical trials and to facilitate the use of new technologies in their development. The objective of ICH E6(R3) is therefore to apply and adapt GCP principles to the current reality.

Key words

Good Clinical Practice; ICH E6 (R3); biomedical research; clinical research.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Introducción

El Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Medicamentos de Uso Humano (ICH, siglas en inglés de *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) es una asociación que agrupa a autoridades reguladoras y a la industria farmacéutica para debatir sobre aspectos científicos y técnicos relacionados con el registro de medicamentos.

El ICH se creó en el año 1990 con la intención de armonizar los procesos de desarrollo y registro de medicamentos a nivel mundial. Esta unificación se realiza a través de un proceso de consenso científico en el que participan tanto organismos reguladores como expertos de la industria, elaborando las conocidas como guías ICH.

Desde su creación, el ICH ha ido adaptándose y evolucionando para poder dar respuesta al proceso de globalización que ha ido experimentando el desarrollo de medicamentos. El objetivo final es garantizar que los medicamentos sean seguros, eficaces y de alta calidad de una manera lo más eficiente posible [1].

La guía de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6

La guía de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) de la ICH, conocida como ICH E6, establece una norma internacional para el diseño, la realización, el registro y la notificación de los ensayos clínicos que incluyen participantes humanos.

Esta guía proporciona un marco unificado para facilitar la aceptación mutua de los resultados de los ensayos clínicos por parte de las autoridades reguladoras de todos los países y regiones miembros de la ICH [2].

La primera versión de la Guía de BPC ICH E6 se finalizó en 1996 y en ella se describían las responsabilidades de todos los agentes que

participan en la realización de ensayos clínicos, incluidos investigadores, monitores, promotores y comités de ética. Todo ello con el objetivo de proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en los ensayos, al tiempo que se intenta garantizar la integridad y credibilidad de los datos resultantes de los ensayos clínicos [2, 3].

Las BPC abarcan diversos aspectos, como la elaboración de informes, la supervisión o el archivo de los ensayos clínicos. En relación con ello, en las BPC se incorporan anexos con información sobre los documentos esenciales y sobre el manual del investigador [4].

Como se ha comentado previamente, el ICH ha ido evolucionando a lo largo del tiempo y sus guías también han ido actualizándose para adaptarse a los cambios que se han producido.

La Guía de BPC ICH E6 fue modificada en el año 2016, añadiendo un *Addendum* para fomentar la aplicación de enfoques más eficientes en el diseño, realización, supervisión, registro y notificación de los ensayos clínicos. Además, incluyó una actualización sobre las normas relativas a los registros electrónicos y documentos esenciales destinados a aumentar la calidad y la eficiencia de los ensayos clínicos.

La revisión de la Guía de BPC de la ICH: ICH E6(R3)

El 6 de enero de 2025 se publicó la versión final de la Guía de BPC ICH E6 (R3), que es una actualización de la versión previa E6(R2) de 2016.

Para garantizar que la nueva versión respondía a las necesidades de todas las partes interesadas, se llevó a cabo un proceso de consulta pública y se valoraron todos los comentarios recibidos.

La ICH E6(R3) introduce disposiciones nuevas que han sido diseñadas para aplicarse a diversos tipos de ensayos clínicos, así como a los

diferentes entornos posibles, reforzando la importancia de su pertinencia ante los continuos avances tecnológicos y metodológicos. Esta nueva versión de la guía proporciona un nuevo lenguaje para promover aspectos innovadores en el proceso de diseño de los ensayos clínicos, el empleo de tecnología y nuevos abordajes operativos de los ensayos clínicos.

Así, la ICH E6(R3) fomenta un enfoque para la realización de ensayos clínicos basado en, y proporcional a, los riesgos con la intención de promover soluciones que se adapten a la finalidad prevista en cada ensayo clínico específico. Además, insiste en fomentar la transparencia mediante el registro de los ensayos clínicos y la notificación de sus resultados y se incluyen recomendaciones para mejorar el proceso de consentimiento informado.

En este sentido, la estructura de la nueva versión se ha modificado para aumentar su clari-

dad e intentar mejorar su legibilidad. De esta forma, la ICH E6(R3) consta de un documento de principios y objetivos generales, un Anexo 1 (ensayos clínicos intervencionistas) y un Anexo 2 (consideraciones adicionales para ensayos clínicos intervencionistas no tradicionales).

El ICH y el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos (CHMP por sus siglas en inglés, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) han adoptado los principios generales y el Anexo 1, que han entrado en vigor en julio de 2025.

De manera paralela, tras la finalización de un proceso de consulta pública, se espera que a lo largo del año 2025 se finalice el Anexo 2, que incluye consideraciones adicionales de BPC centradas en ejemplos de ensayos clínicos con elementos descentralizados, elementos pragmáticos y/o datos del mundo real [5].

Cronología de elaboración de la guía ICH E6(R3)



Figura 1. Cronología de elaboración de la guía ICH E6(R3) [información extraída de la web de la Agencia Europea de Medicamentos][6].

Novedades y cambios principales de la ICH E6(R3)

En la ICH E6(R3) se incluyen 11 principios de BPC, frente a los 13 que presentaba la E6(R2). Aunque el contenido de los principios en ambas versiones se mantiene, se ha modificado su enfoque y se han incorporado dos principios nuevos: Principio 7 (Riesgo proporcional) y Principio 10 (Funciones y responsabilidades). Además, también se ha realizado una revisión del resto de principios con la intención de aumentar su claridad.

A continuación, se exponen algunas de las modificaciones y novedades que presenta la ICH E6(R3) respecto a la revisión anterior [7, 8]:

- Funciones y responsabilidades de las partes (Principio 10). Esta sección refuerza la importancia de que todas las partes conozcan y ejerzan sus responsabilidades dentro del ensayo clínico. Se insiste en la necesidad de supervisión y responsabilidad por parte del promotor, se exige que los investigadores estén cualificados (mediante educación, formación y experiencia) y que se demuestre que se dispone de recursos suficientes e instalaciones adecuadas para llevar a cabo los ensayos clínicos.
- Diferentes tipos de diseño de ensayos clínicos. La ICH E6(R3) hace referencia a diseños de ensayos más variados que sus versiones previas, incluyendo diseños adaptativos.
- Proporcionalidad y gestión del riesgo. Se ha añadido un nuevo principio sobre proporcionalidad de riesgos (Principio 7) que indica que “los procesos, medidas y enfoques de los ensayos clínicos deben aplicarse de forma proporcional a los riesgos para los participantes y a la importancia de los datos recogidos y de forma que se eviten cargas innecesarias a participantes e investigadores”.
- Calidad desde el Diseño. Se fomenta un enfoque que exige la identificación de factores críticos para la calidad a fin de mitigar aquellos posibles riesgos que pudieran comprometer la seguridad de los participantes y la fiabilidad de los datos. Este enfoque se extiende a lo largo del ciclo de vida de un ensayo clínico: planificación, diseño, ejecución, seguimiento y presentación de resultados de los ensayos clínicos. De esta forma, se fomenta una identificación y control proactivo de los riesgos.
- Importancia de incorporar avances tecnológicos. La nueva versión de la guía señala que los avances tecnológicos deben tenerse en cuenta e incorporarse tanto en el diseño como en la realización de los ensayos clínicos. Ejemplos de esto serían la realización del proceso de monitorización de manera remota o la ejecución de ensayos clínicos descentralizados.
- Seguridad de los participantes. Se incorpora una descripción más detallada sobre las responsabilidades y funciones del investigador, del promotor y de la Junta de Revisión Institucional/Comité de Ética Independiente (IRB/IEC por las siglas en inglés de *Institutional Review Board/Independent Ethics Committee*), para asegurar y salvaguardar los derechos y la seguridad de los participantes en un ensayo clínico.
- Manejo de los datos. En el Anexo 1 se incorpora una sección sobre Gobernanza de los Datos que pretende orientar a investigadores y promotores sobre la gestión de la integridad, trazabilidad y seguridad de los datos a lo largo de todo el ciclo de vida de un ensayo clínico. Un aspecto que resulta clave es que se garantice en todo momento la confidencialidad de los datos de los participantes y que se proteja la información relacionada con procesos críticos del ensayo (como la aleatorización y el enmascaramiento).

Conclusiones

Las BPC están formadas por un conjunto de normas internacionales de calidad ética y científica para el diseño, realización, registro y notificación de ensayos clínicos en los que participan seres humanos.

El ICH a través de su guía ICH E6(R3) proporciona una norma unificada con el fin de facilitar la aceptación mutua de los datos clínicos y resultados procedentes de ensayos clínicos por parte de las autoridades reguladoras de diferentes regiones como son la Unión Europea, Estados Unidos y Japón.

Al realizar un ensayo clínico de acuerdo con esta norma unificada, se ayuda a garantizar que los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes se encuentran protegidos. Además, al adherirse a dicha norma, se garantiza que la realización de dicho ensayo clínico es coherente con los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki [9] y que los resultados del ensayo clínico son fiables.

El 23 de julio de 2025 entró en vigor la versión ICH E6(R3) y su Anexo 1. A diferencia de la actualización previa de esta guía de referencia en materia de BPC, esta nueva versión supone una revisión completa del documento principal en cuanto a su contenido, pero también en cuanto a su estructura. La revisión R3 pretende fomentar la integración de aspectos innovadores en el diseño de los ensayos clínicos y facilitar el uso de nuevas tecnologías en el desarrollo de los mismos.

Por tanto, el objetivo de la ICH E6(R3) es aplicar y adaptar los principios de BPC a la realidad actual, donde cada vez es más amplia la variedad de tipos de ensayos y fuentes de datos que sustentan la toma de decisiones reguladoras relacionadas con los medicamentos.

Referencias

1. Página web de The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Acceso: <https://www.ich.org/>
2. ICH E6 Good clinical practice - Scientific guideline. Información disponible en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Acceso: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-good-clinical-practice-scientific-guideline>
3. Normas de Buena Práctica Clínica ICH E6 (R3). Información disponible en la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Acceso: <https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/normas-buena-practica-clinica-ICH-E6-R3-2025.pdf>
4. E6 Good Clinical Practice. Información disponible en la web de ICH. Acceso: <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>
5. Noticia en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): Revised ICH E6(R3) principles and Annex 1 published. Acceso: https://accelerating-clinical-trials.europa.eu/newsroom/news/revised-ich-e6r3-principles-and-annex-1-published-2025-01-14_en
6. Guideline development timeline. Información disponible en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Acceso: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-good-clinical-practice-scientific-guideline#ich-e6r1-8266>
7. The ICH E6(R3) Guideline: A Major Update to Good Clinical Practice. Acceso: <https://www.thefdalawblog.com/2025/02/the-ich-e6r3-guideline-a-major-update-to-good-clinical-practice/>
8. Summary of Key Changes in the ICH E6 (R3) Guidelines. Información disponible en la web del National Institute for Health and Care Research. Acceso: <https://www.ct-toolkit.ac.uk/news/summary-key-changes-ich-e6-r3-guidelines>
9. Declaración de Helsinki. Investigación médica en seres humanos. Última actualización (octubre de 2024). Acceso: <https://pdf-it.dev.acw.website/please-and-thank-you?url=https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/&pdfName=wma-declaration-of-helsinki>

Ensayo clínico aleatorizado ESTREL: falta de eficacia de levodopa en la recuperación motora tras un accidente cerebrovascular

Feruz Muratova

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

Engelter ST, Kaufmann JE, Zietz A, Luft AR, Polymeris A, Altersberger VL, et al. Levodopa Added to Stroke Rehabilitation: The ESTREL Randomized Clinical Trial. JAMA. 4 de noviembre de 2025;334(17):1523-32.

Contexto clínico y características del fármaco

Los accidentes cerebrovasculares siguen siendo una de las principales causas de discapacidad en adultos y la demanda de servicios de rehabilitación tras el ictus está en aumento. Aún se necesitan avances sustanciales en la práctica de la rehabilitación tras el ictus para satisfacer esta demanda y mejorar los resultados de los pacientes en comparación con la atención actual.

La terapia farmacológica en la rehabilitación tras el ictus se considera un complemento a las terapias fisioterapéuticas, ocupacionales y logopédicas estándar, con el objetivo de mejorar la neuroplasticidad y la recuperación funcional. Los agentes más estudiados son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los fármacos dopaminérgicos (por ejemplo, levodopa) y los neuroestimulantes (como metilfenidato o modafinilo), pero la evidencia sólida para su uso rutinario sigue siendo limitada(1,2)and to determine whether treatment with SSRIs is associated with adverse effects.\nSEARCH METHODS: We searched the Cochrane Stroke Group Trials Register (last searched 7 January 2021.

Se han investigado agentes dopaminérgicos como la levodopa para la recuperación motora, con resultados dispares. El reciente ensayo ESTREL no encontró ningún beneficio significativo de la levodopa agregada a la rehabilitación estandarizada, y los metanálisis sugieren solo una tendencia no significativa hacia la mejoría (3). Otros neuroestimulantes (por ejemplo, metilfenidato, modafinilo) pueden tener una eficacia limitada para la mejoría cognitiva y funcional, y el modafinilo puede ayudar con la fatiga posterior a un accidente cerebrovascular, pero la evidencia es insuficiente para su uso rutinario.

Métodos

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, realizado en 11 centros de rehabilitación en Suiza.

Los participantes recibieron levodopa 100 mg/ carbidopa 25 mg o un placebo equivalente durante un periodo total de 39 días. La medicación (proporcionada por Bichsel Pharma) se administró siguiendo un esquema estructurado de tres fases: una fase inicial de aumento progresivo de dosis (días 1-6), una fase de dosis completa (días 7-34) y una fase final de reducción gradual hasta el día 39. La duración de 39 días se eligió para reflejar la estancia habitual en los centros suizos de neurorrehabilitación y así facilitar la integración del tratamiento en un entorno clínico real. Además, se diseñó teniendo en cuenta la ventana terapéutica considerada óptima para potenciar la recuperación tras un ictus mediante levodopa.

La medicación del estudio se administró como complemento a la rehabilitación estándar basada en entrenamiento activo y orientado a tareas. Para asegurar la uniformidad entre los centros, la rehabilitación se estandarizó en colaboración con la Comunidad de Intereses de Fisioterapia en la Rehabilitación. Siguiendo recomendaciones para la práctica habitual suiza, los pacientes

recibían al menos tres sesiones terapéuticas al día. Cabe destacar que la toma de la medicación no se coordinaba con estas sesiones, sino que seguía un horario fijo diario para mantener la consistencia del protocolo.

Criterios de valoración

El criterio de valoración principal fue la diferencia entre grupos en la puntuación total motora de la escala Fugl-Meyer (FMA) a los 3 meses tras la aleatorización. Este momento se seleccionó para evaluar si los posibles efectos de la levodopa se mantenían más allá del periodo de tratamiento y reflejaban la recuperación a largo plazo. La FMA permite medir la afectación motora después de un ictus, la escala consiste en 50 ítems puntuados de 0 a 2, con un total de 0 a 100 puntos.

Los criterios secundarios incluyeron

1. Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS-29; PROMIS-10 Global Health) cuestionarios estandarizados que evalúan la salud física y mental mediante preguntas sobre dominios como depresión, ansiedad, fatiga, función física, dolor, y calidad del sueño. Así como la percepción del paciente sobre la mejoría motora y su relevancia en la vida diaria (2 ítems personalizados; medida administrada por el entrevistador, informada por el paciente (sí/no) que evalúa la mejoría percibida y su relevancia en la vida diaria; evaluada en persona durante las visitas de estudio).
2. Las puntuaciones separadas de la FMA para extremidades superiores e inferiores
3. FMA puntuación total del lado no afectado
4. La escala NIHSS (se utiliza para evaluar la gravedad de la discapacidad neurológica en pacientes con ACV, analizando factores como conciencia, motricidad, lenguaje y visión).
5. La escala Rankin modificada (mRS; puntuación de 0 a 6, donde 0 indica ausencia de los síntomas y 6 - muerte)
6. El índice de movilidad de Rivermead (una escala de 15 ítems que se usa para medir la movilidad funcional, por ejemplo, marcha, equilibrio, transferencia)

Todas las escalas/parámetros anteriores evaluados a los 3 meses.

7. La puntuación total de la FMA a las 5 sema-

nas como resultado motor intermedio.

Las medidas de seguridad incluyeron mortalidad por cualquier causa, recurrencia de ictus, eventos adversos graves y eventos adversos potencialmente relacionados con la levodopa.

Análisis estadístico

El análisis principal se realizó según intención de tratar, es decir, los participantes se evaluaron en el grupo al que fueron asignados originalmente, independientemente de la adherencia al tratamiento o de cualquier evento intercurrente, lo que permitía estimar el efecto del tratamiento tal como se aplicaría en la práctica clínica real.

El resultado primario se analizó mediante regresión lineal, ajustando por la puntuación basal del FMA e incluyendo el grupo de tratamiento como variable principal. Los resultados se expresaron como efecto estimado del tratamiento con su valor P y el IC del 95%, usando un umbral de significación bilateral de $\alpha = 0,05$.

Además, se definieron siete parámetros adicionales para evaluar el impacto de cinco eventos intercurrentes, como muerte antes de los 3 meses, eventos adversos graves con deterioro motor, baja adherencia al fármaco ($<80\%$), menor intensidad de rehabilitación de la prevista (<5 sesiones/semana) y evaluaciones fuera del intervalo temporal permitido.

También se repitió post hoc el análisis principal estratificando a los participantes según la gravedad basal (FMA ≤ 35 vs >35). Los resultados secundarios se analizaron mediante modelos de regresión ajustados por valores basales; en caso de componentes faltantes, se imputó la puntuación completa mediante imputaciones múltiples. Para la escala mRS se utilizó un modelo de regresión logística ordinal sin imputación de datos faltantes.

Resultados

A los 3 meses, fallecieron 28 participantes: 11 (3.6%) del grupo de levodopa y 17 (5.6%) del grupo de placebo, quedando 582 para el análisis principal. La exposición a terapia de rehabilitación y la adherencia al fármaco fueron similares entre grupos. En la evaluación primaria, la puntuación FMA total no mostró diferencias significativas entre levodopa y placebo (diferencia ajustada - 0,90; IC 95%, - 3,78 a 1,98; $p = 0.54$). Los análisis adicionales de estimandos, los análisis

post hoc y el subanálisis según la gravedad basal confirmaron estos resultados. En los desenlaces secundarios (las escalas PROMIS, NIHSS, mRS, Rivermead y subescalas FMA), las puntuaciones fueron prácticamente idénticas entre grupos y sin diferencias clínicamente relevantes. A las 5 semanas, tampoco se observaron diferencias en la FMA total. En conjunto, levodopa no mostró beneficio sobre la recuperación motora ni sobre otros resultados funcionales en comparación con placebo.

Discusión

En este ensayo clínico aleatorizado, el tratamiento con levodopa/carbidopa añadido a una rehabilitación activa y orientada a tareas no mejoró la recuperación motora tras el ictus ni aumentó los efectos adversos. La diferencia en la puntuación total de la FMA a los 3 meses fue mínima y no significativa; además, la frecuencia de eventos adversos graves y de mortalidad fue similar entre los grupos. Los resultados secundarios confirmaron la ausencia de beneficio, en consonancia con estudios previos, y no respaldan el uso de levodopa para potenciar la rehabilitación postictus.

Pese a la evidencia preclínica sólida, los hallazgos sugieren que la estimulación farmacológica del sistema dopaminérgico no logra mejorar la recuperación en pacientes con ictus. Las posibles explicaciones incluyen un funcionamiento ya cercano al techo, efectos inespecíficos del fármaco o una disrupción de las vías dopaminérgicas tras el ictus.

Limitaciones

Entre las limitaciones potenciales de este estudio, cabe destacar que se llevó a cabo exclusivamente en Suiza, lo que podría limitar la generalización de los resultados a otros sistemas de salud, prácticas de rehabilitación y poblaciones con distintos perfiles genéticos.

En segundo lugar, la fiabilidad interevaluador de la FMA no se evaluó de forma sistemática en toda la cohorte. Tampoco se midieron los niveles séricos de levodopa, por lo que no fue posible analizar diferencias farmacocinéticas individuales que pudieran influir en la respuesta al tratamiento. Además, aunque la rehabilitación se estandarizó entre los centros, no se evaluó la homogeneidad real de las terapias aplicadas. El

estudio tampoco tuvo en cuenta la variabilidad genética potencialmente modificadora del efecto del fármaco. Finalmente, aunque la recuperación motora es un componente fundamental de la rehabilitación postictus, representa solo una parte del proceso, por lo que sigue siendo incierto si levodopa/carbidopa podría influir en otros dominios como la fatiga o la depresión postictus, con posible impacto en la recuperación a largo plazo.

Conclusión

ESTREL es un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, realizado en 11 centros de rehabilitación en Suiza, en el que se compararon dos grupos de pacientes para evaluar la eficacia de adición de levodopa a rehabilitación física activa postictus contra placebo durante un periodo total de 39 días.

Hasta la fecha es el mayor ensayo clínico que evalúa el efecto de levodopa/carbidopa en la recuperación motora postictus. Sus principales fortalezas incluyen protocolos de rehabilitación estandarizados, una elevada integridad de los datos y la coherencia de los resultados en los análisis adicionales.

Sin embargo, estos hallazgos no permiten descartar completamente un posible efecto en subpoblaciones específicas o en otros dominios de recuperación. Se requieren más estudios adicionales que incluyan muestras más diversas, contextos clínicos distintos y parámetros funcionales más amplios para determinar si el tratamiento podría tener un impacto significativo en otros aspectos de la rehabilitación o en perfiles de pacientes concretos.

Referencias

1. Legg LA, Rudberg AS, Hua X, Wu S, Hackett ML, Tilney R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 de noviembre de 2021;11(11):CD009286.
2. Poulsen MB, Damgaard B, Zerahn B, Overgaard K, Rasmussen RS. Modafinil May Alleviate Poststroke Fatigue. *Stroke* [Internet]. diciembre de 2015 [citado 12 de diciembre de 2025]; Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.115.010860>
3. Engelter ST, Kaufmann JE, Zietz A, Luft AR, Polymeris A, Altersberger VL, et al. Levodopa Added to Stroke Rehabilitation: The ESTREL Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 4 de noviembre de 2025;334(17):1523-32.

Red interuniversitaria de innovación docente en farmacología: nuevos retos tras 10 años compartiendo recursos y experiencias

Pilar D'Ocon Navaza, Marisa Ferrándiz Manglano y M. Dolores Ivorra Insa.

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación.
Universitat de València.

Correspondencia a Pilar D'Ocon Navaza: M.Pilar.Docon@uv.es

La Red Interuniversitaria de profesores de Farmacología que agrupa a un gran número de docentes, pertenecientes a Universidades españolas y extranjeras, se inició en el año 2015 y ha ido ampliando su alcance hasta la actualidad. En ella no solo se comparte material docente sino también la experiencia en su utilización, constituyendo una herramienta de gran valor para facilitar la formación de los docentes y el proceso enseñanza/aprendizaje. Después de 10 años de recorrido, asume nuevos retos y proyectos, entre ellos, el desarrollo de actividades formativas que den respuesta a la irrupción de la inteligencia artificial generativa en la docencia de la Farmacología.

INTRODUCCIÓN

En el momento actual, la enseñanza de la Farmacología afronta nuevos retos que incluyen cambios en los planes de estudios, en las competencias o en los conocimientos a adquirir, pero que implican también cambios en el proceso enseñanza/aprendizaje, con la disponibilidad de numerosas herramientas digitales o de simulación, y la irrupción de la inteligencia artificial generativa (IAG) en la docencia.

Dentro de este marco educativo cambiante, la transferencia de conocimiento entre las diferentes universidades constituye un potencial añadido para la innovación y la formación de calidad en la enseñanza universitaria y la existencia de una red de docentes se perfila como un espacio alternativo a la formación tradicional, que permite la creación de comunidades docentes, en un marco de intercambio de experiencias y vivencias (Marín-Díaz & Moreno López, 2013). Las redes docentes interinstitucionales han mostrado mejorar prácticas concretas de enseñanza y facilitar la adopción de metodologías y recursos compartidos (Hoeh et al., 2023). Además, el trabajo en red contribuye a la internacionalización y a la coherencia curricular entre centros, sin eliminar la identidad local de cada titulación (Angouri et al., 2024), facilitando la respuesta a nuevos retos como la digitalización y el im-

pacto de la IAG. Del mismo modo, compartir recursos docentes como casos clínicos, recursos digitales o metodologías de evaluación, reduce duplicidades, optimiza el tiempo y fomenta la creación de herramientas de mayor calidad, diseñadas colectivamente y validadas por múltiples equipos docentes.

Más allá del beneficio académico, una red interuniversitaria crea una comunidad profesional sólida, que estimula el crecimiento docente continuo, facilita la actualización en temas farmacológicos emergentes y fomenta la coordinación en proyectos de investigación educativa. Esta sinergia no solo mejora la enseñanza de la Farmacología, sino que también repercute directamente en la formación de futuros profesionales sanitarios mejor preparados, críticos y capaces de aplicar el conocimiento farmacológico con rigor y responsabilidad. En definitiva, trabajar en red no es solo una ventaja, sino un elemento esencial para una docencia moderna, colaborativa y de calidad.

Es por ello que una red interuniversitaria de profesores de Farmacología se convierte en una herramienta muy útil que permite proponer e intercambiar experiencias, contenidos, actividades e información sobre una temática concreta, y que va a potenciar la optimización de los nuevos sistemas de aprendizaje.

En este contexto se crea la Red Interuniversitaria de Innovación Docente en Farmacología (D'Ocon et al., 2023; Baños et al., 2024), sustentada como un proyecto de innovación docente de la Universidad de Valencia, pero que cuenta con la participación de profesores de esta materia de otras muchas universidades.

OBJETIVOS DE LA RED

La Red se planteó con los siguientes objetivos:

1. Organizar un espacio común de trabajo colaborativo
2. Compartir experiencias
3. Compartir material docente
4. Desarrollar actividades formativas

RESULTADOS

Analizamos a continuación los resultados de la Red desglosados por objetivos, para finalizar con un comentario general sobre el impacto de la Red en la formación docente de sus integrantes.

OBJETIVO 1. Organización de un espacio común de trabajo colaborativo

Origen: La Red comenzó en el curso 2015-16, en el marco de un proyecto de innovación educativa y mejora de la calidad docente convocado por el *Vicerektorat de Politiques de Formació i Qualitat educativa de la Universitat de València*. Desde entonces, se ha mantenido gracias a la obtención de proyectos de innovación anuales

similares. La organización del espacio se inició con la creación de una plataforma Moodle, con Sede en la plataforma virtual de la Universidad de Valencia, como herramienta digital para el intercambio de material y experiencias entre los miembros de la Red, y estableciendo la dinámica de actuación (reuniones anuales), el tipo de material o recurso a compartir y el formato a utilizar para facilitar el intercambio de experiencias.

Desarrollo (2015 a 2024): Incluye la presentación del proyecto al profesorado del área de Farmacología de las universidades españolas. Para ello se han utilizado diferentes foros, incluyendo los congresos de la Sociedad Española de Farmacología realizados anualmente. Gracias a la difusión de la Red, el núcleo inicial de 45 profesores pertenecientes a 11 universidades españolas ha crecido hasta alcanzar los 219 profesores pertenecientes a 45 Universidades, 36 españolas: U. de Valencia (sede de la red), U. de Alcalá, U. de Alicante, U. de Almería, U. Autónoma de Barcelona, U. Autónoma de Madrid, U. de Barcelona, U. de Cádiz, U. Castilla-La Mancha, U. Cardenal Herrera-CEU (Moncada), U. Católica de Valencia, U. Complutense de Madrid, U. Europea de Valencia, U. Francisco de Vitoria (Madrid), U. de Granada, U. de las Islas Baleares, U. Internacional de Valencia, U. de La Laguna, U. de Las Palmas, U. de León, U. de Lleida, U. de Málaga, U. Manresa (U. Central Barcelona), U. Miguel Hernández (Elche), U. de Murcia, U. de Navarra, U. de Oviedo, U. del País Vasco, U. Rey Juan

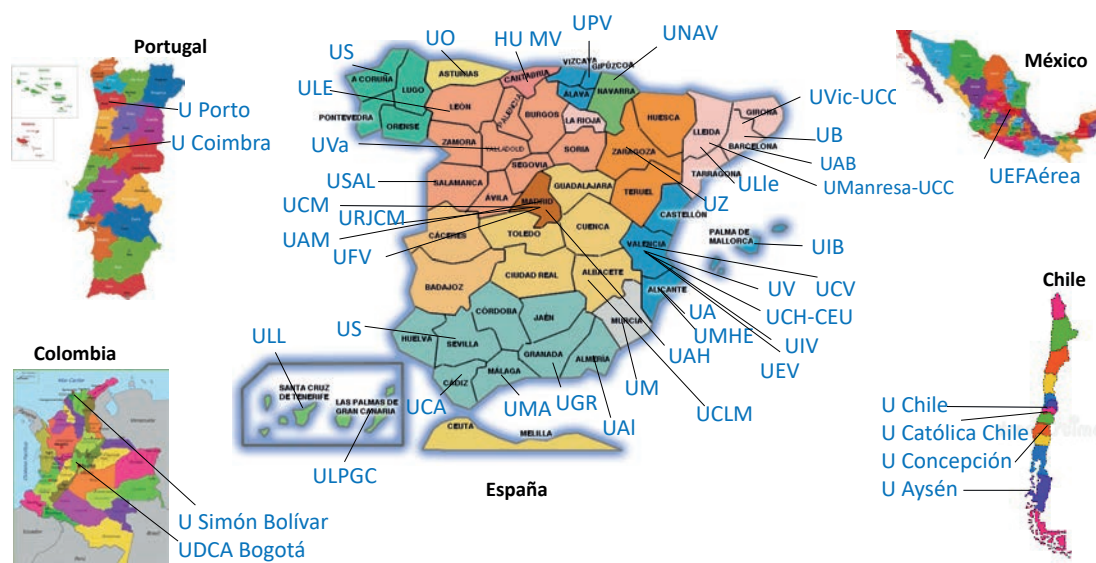


Figura 1. Universidades participantes en la Red.

Carlos (Madrid), U. de Salamanca, Hospital Universitario Marques de Valdecilla (U. Santander), U. de Santiago de Compostela, U. de Sevilla, U. de Valladolid, U. de Vic (U. Central Barcelona), U. de Zaragoza; y 9 universidades extranjeras: 2 universidades portuguesas: U. de Oporto y U. de Coimbra; 4 universidades chilenas: U. de Chile, U. católica de Chile, U. de Concepción y U. de Aysén, 1 universidad mexicana: U. del Ejército y Fuerza Aérea de México; y 2 universidades colombianas: U. Ciencias Ambientales y Aplicadas de Bogotá y Universidad Simón Bolívar (Barranquilla) (Figura 1).

Los profesores que participan en el proyecto imparten su docencia en diferentes Grados (Enfermería, Farmacia, Medicina, Veterinaria, Ciencias Biomédicas, Óptica, Nutrición,...) y Másteres de Ciencias de la Salud. Además, han participado a su vez en numerosos proyectos de innovación docente convocados por las Universidades a las que pertenecen.

Situación actual (2025): en el año 2025 se migran los contenidos de la plataforma Moodle a una web específica de la Red (<https://www.uv.es/redfarminn/>), gracias a la colaboración del Vicerrectorado de Formación Permanente, Transformación Docente y Ocupación, y a la ayuda de la Unidad de WEB y Marketing de la U. de Valencia. Esta Web se ha convertido en una herramienta de difusión de la Red, a la vez que se utiliza como espacio común de trabajo colaborativo, para compartir material y experiencias, noticias de interés, facilitar contacto entre los miembros,...

OBJETIVO 2: Compartir experiencias a través de reuniones anuales

Un factor clave en el desarrollo de la Red ha sido la celebración de reuniones anuales en las que han participado todas las universidades integrantes.

Las cuatro primeras reuniones se realizaron en los meses de julio de 2016, 2017, 2018 y 2019 en la Facultad de Farmacia de la Universitat de València, invitando a participar con fondos del proyecto de innovación docente a un representante de cada universidad, pero abierta a todo el profesorado interesado en asistir. Las reuniones de los años 2020 y 2021 se programaron *en línea* como aconsejaba la situación sanitaria. A partir del año 2022, las reuniones se han venido pro-

gramando en un formato híbrido, presencial, para quien pueda acudir a Valencia, y *en línea* para quien quiera participar sin desplazarse fuera de su universidad. El formato *en línea* ha permitido un incremento significativo de la participación en las reuniones, lo que redundo en beneficio del intercambio de experiencias.

Cada reunión se planifica como un foro de debate sobre un tema relevante, previamente consensuado o propuesto por los integrantes de la Red y a ese tema se le dedica una mesa redonda de 60 min de duración, precedida de varias comunicaciones cortas sobre experiencias docentes relacionadas con el tema. Se han abordado distintos temas como la utilidad de la gamificación, las ventajas de la docencia inversa, el aprendizaje activo, la docencia virtual, la problemática de la evaluación en entornos colaborativos, el método del caso, el interés de la simulación clínica, el impacto de la IAG en la docencia...

Además, en cada reunión se programa la presentación de 10-15 experiencias docentes, que no tienen porque estar directamente relacionadas con el tema propuesto, y se reserva un espacio para el debate y el intercambio de ideas y opiniones.

Toda la información sobre las reuniones celebradas, incluyendo el programa y los resúmenes de las presentaciones, pueden consultarse en la web de la Red.

En la actualidad, gracias a la mayor visibilidad de la Red obtenida a través de la web, y a la difusión que ha hecho de la misma la Sociedad Española de Farmacología, participan también en las reuniones profesores de Farmacología que no son miembros de la Red. Se certifica la participación en las reuniones a todas las personas que lo solicitan.

OBJETIVO 3: Compartir material docente

La consecución de este objetivo comenzó con la creación y organización de un repositorio de material docente, inicialmente alojado en la plataforma Moodle de la Universidad de Valencia y accesible sólo a los miembros de la Red. Desde enero de 2025, todo el material recopilado está disponible en la web de la Red, y puede ser consultado por cualquier profesor de Farmacología, sea o no miembro. Para acceder a él, basta con solicitar la contraseña escribiendo a redfarminn@uv.es

Actualmente, constituye el mayor repositorio de material docente de Farmacología en español, y está organizado en cuatro apartados.

Recursos para seminarios, tutorías y prácticas

Recursos para la evaluación

Temario de Farmacología para el aprendizaje activo

Simulación clínica basada en casos reales

Los dos primeros apartados incluyen recursos aportados por los integrantes de la Red, basándose en experiencias previas de innovación docente aplicables en ámbitos específicos de la Farmacología (Enfermería, Farmacia, Medicina, Odontología, Veterinaria...). Los recursos docentes han sido previamente utilizados, y se aporta también la experiencia de su uso y la evaluación de los resultados obtenidos.

Los dos últimos apartados incluyen material docente elaborado dentro de proyectos de innovación desarrollados por la propia Red. En estos proyectos, la participación es voluntaria y el material se prepara utilizando un esquema común, previamente consensuado.

A continuación se describen brevemente los contenidos de cada apartado:

- **Recursos para seminarios, tutorías y prácticas:** casos y problemas farmacológicos para seminarios o sesiones prácticas; videos para clase invertida o como alternativa al uso de animales de experimentación en la docencia práctica; actividades de discusión basadas en películas, series, lectura de textos literarios y noticias de prensa; uso de redes sociales, gamificación, ... así como otros recursos para las sesiones prácticas como software de simulación por ordenador.
- **Recursos para la evaluación:** diferentes sistemas de evaluación y autoevaluación utilizados en cada institución.
- **Temario de farmacología para el aprendizaje activo.** Incluye material complementario para la asignatura de Farmacología, común en diferentes grados y postgrados de Ciencias de la Salud. El material se ha diseñado para permitir su uso tanto en docencia presencial como virtual. Dicho material puede complementar

las clases magistrales y se puede emplear para reforzar el aprendizaje activo de los estudiantes. Todos los temas siguen un esquema común y se clasifican en 12 módulos que corresponden con un programa general de Farmacología (General, SNC, SNP, Dolor e Inflamación, Sangre, Cardiovascular y renal, Respiratorio, Digestivo, Endocrino y metabolismo, Cancer e inmunidad, Antiinfecciosos y antiparasitarios, Farmacología dermatológica y ocular). Dentro de cada módulo, los temas que prepara cada participante se eligen libremente en función de la experiencia docente, las preferencias personales,...

La información de cada tema se distribuye en 3 apartados:

IDEAS CLAVE. Resumen los aspectos esenciales en 5-7 conceptos clave, con un formato de texto-tablas o de modo gráfico (figura, algoritmo).

COMPRUEBA (preguntas tipo test de evaluación). Abarcan cualquier aspecto del tema, no sólo las ideas clave. Cada ítem de respuesta debe llevar un *feed-back* explicativo y pueden incluir alguna referencia bibliográfica o enlace WEB.

APLICA. Se plantean casos farmacoterapéuticos-clínicos o problemas farmacológicos para promover que el estudiante aplique los conocimientos adquiridos a la resolución de dichos casos. Para ello necesitará consultar material suplementario (fichas técnicas, guías clínicas, etc.). Para cada tema se plantea un caso o problema y unas cuestiones sobre el mismo que el estudiante debe responder buscando información complementaria. Las cuestiones son abiertas y pueden enlazarse a nuevas cuestiones. Deben tener una respuesta comentada así como referencias bibliográficas.

- **Simulación clínica basada en casos reales.** Incluye casos reales, aportados por los integrantes de la Red, que se trabajan en clases prácticas o seminarios. Es el último proyecto propuesto en el seno de la Red con el objetivo de potenciar la enseñanza basada en problemas utilizando técnicas de simulación y planteando casos clínicos con paciente robot y/o paciente estandarizado. Estas

simulaciones clínicas se pueden filmar para su posterior análisis y discusión, lo que estimulará el desarrollo del espíritu crítico. Esta metodología permite practicar y entrenar a los y las estudiantes, situándoles en contextos muy diversos; además, se pueden repetir los diferentes eventos clínicos, permitiendo el entrenamiento repetido y la rectificación de los errores previos cometidos. Contribuye al refuerzo y/o repaso de algoritmos, protocolos, etc., y desarrolla un aprendizaje basado en la propia experiencia y centrado en el alumno, no en el docente. El aprendizaje es interactivo, incluye un *feed-back* inmediato y aproxima a la realidad clínica diaria.

En la actualidad se encuentra disponible en la plataforma web un caso clínico modelo, así como el formato requerido para presentar estos casos, y a lo largo del presente curso se irán incorporando los casos preparados por los miembros de la Red que, voluntariamente, han querido participar en este proyecto.

La información contenida en este repositorio **es responsabilidad de los correspondientes autores y todo el material está protegido por licencia Creative Commons (BY-NC-SA).**

Reconocimiento - NoComercial - CompartirIgual (BY-NC-SA): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original.

Para acceder al material incluido en el repositorio, como ya se ha comentado anteriormente, es necesario solicitar la contraseña de acceso a redfarminn@uv.es

Este repositorio está en continua evolución pues se siguen recibiendo aportaciones de todos los integrantes de la Red, lo que permite su crecimiento y actualización continuos.

OBJETIVO 4. Desarrollar actividades formativas

Las actividades formativas de la Red pueden encuadrarse en dos vertientes:

Proyectos de innovación docente

Los miembros de la Red participan anualmente en proyectos de innovación docente financiados por la Universidad de Valencia. Los proyectos

permiten el trabajo conjunto, facilitan la organización de reuniones y consolidan la participación real. Se plantean con un objetivo concreto y gracias a la aportación de recursos docentes, y al intercambio de los mismos, favorecen la formación en nuevas herramientas docentes. Los proyectos desarrollados hasta el momento son:

Red de innovación docente interuniversitaria en Farmacología: un espacio común para mejorar el aprendizaje, cursos 2015-16, 2016-17, 2017-18, 2018-19, 2019-20.

Intercambio de experiencias innovadoras en evaluación y en metodologías activas de aprendizaje a través de una red interuniversitaria, curso 2020-21.

Preparación e intercambio de material docente para el aprendizaje activo en plataformas digitales, a través de la Red de innovación docente Interuniversitaria, curso 2021-22.

Red de innovación docente interuniversitaria en Farmacología: elaborando material y compartiendo experiencias docentes en Simulación Interdisciplinar en Salud, curso 2022-23.

Red de innovación docente interuniversitaria en Farmacología: avanzando en la simulación como herramienta docente en los Grados de Ciencias de la Salud, curso 2023-24.

Red interuniversitaria de innovación docente en Farmacología: simulación a través de casos reales como herramienta docente en Grados de Ciencias de la Salud, curso 2024-25.

Red interuniversitaria de innovación docente en Farmacología: compartiendo material docente de simulación en Grados de Ciencias de la Salud, curso 2025-2026.

Talleres monográficos

Ya se ha comentado el interés formativo de las reuniones anuales de la Red al permitir el intercambio y la discusión de experiencias docentes. Además de eso, en algunas reuniones se ha reservado un espacio para la formación en un aspecto concreto de la docencia, organizando talleres monográficos:

- “Como sacarle el máximo partido a nuestra docencia en línea a través de la plataforma Blackboard collaborate” (2020) en un momento en que la docencia virtual se impuso por imperativo sanitario.

- “Problemática de la evaluación en entornos colaborativos” (2021), una cuestión que preocupaba mayoritariamente a los integrantes de la Red, y en el que se aportaron soluciones y visiones complementarias sobre el tema.
- “Simulación: learning by doing” (2023) para optimizar el uso de los centros de simulación que se están implantando en nuestras Universidades.
- “La IAG entra en clase” (2025), para poner de manifiesto el cambio sustancial que supone la IAG como herramienta docente.

En la actualidad, queremos ampliar estos talleres monográficos de manera que se puedan realizar dos o tres por año, y así trabajar más en profundidad temas que requieran una formación específica. Es por ello que durante el curso 2025-2026 se van a programar dos talleres virtuales sobre IA, el primero de ellos, titulado “La IA entra en clase: primeros pasos”, se impartirá en enero de 2026, y tiene como objetivo introducir a los docentes en el conjunto de oportunidades, limitaciones y necesidades formativas reales que les permitan integrar la IAG en la docencia de Farmacología. Estos primeros pasos incluyen:

- Familiarizarse con los principios básicos de la IAG
- Explorar aplicaciones de IAG disponibles
- Practicar preparando recursos docentes

Además de un recorrido guiado por un/a docente de Farmacología con experiencia en estos aspectos, se finalizará el taller con una discusión conjunta sobre lo experimentado, destacando las oportunidades, fortalezas, riesgos, limitaciones,... de la IAG en Farmacología.

Entendemos que a pesar de los numerosos talleres sobre este tema que se están impartiendo en las distintas universidades, el punto fuerte de los que planteamos en la Red es la posibilidad de que el tutor/a sea precisamente un profesor/a de Farmacología que siempre aportará su experiencia en IAG aplicada a nuestra materia común.

El acceso a este y a los siguientes talleres es libre, y no es necesario pertenecer a la Red. El enlace de acceso al taller se anunciará en la web y se enviará directamente a todos los miembros de la Red.

IMPACTO DE LA RED

La Red de innovación docente interuniversitaria en Farmacología viene funcionando, como se ha comentado, desde el curso 2015-2016 hasta la actualidad de forma ininterrumpida (10 cursos académicos). Es la única Red que, creada dentro del ámbito de la Universitat de València, existe en España y reúne a un número muy elevado de profesores (219) de diferentes universidades españolas (36) y extranjeras (9). Los integrantes de la Red imparten docencia de Farmacología en diferentes Grados (Enfermería, Farmacia, Medicina, Veterinaria, Ciencias Biomédicas, Óptica, Nutrición,...) y Postgrados de Ciencias de la Salud por lo que el intercambio de experiencias y recursos supone un enriquecimiento mutuo. Prueba de ello es el crecimiento continuo de la Red, con la incorporación año tras año de nuevos profesores y Universidades, que nos ha llevado a integrar en la actualidad a una gran parte de las universidades españolas.

La Red sigue abierta a la participación de todos los profesores de Farmacología que pueden unirse contactando con: redfarminn@uv.es

Las reuniones anuales de la Red se han convertido en foros de innovación docente en Farmacología, y la participación en ellas está reconocida por los organismos evaluadores de la innovación docente.

Los proyectos de innovación docente, programados anualmente y financiados por la universidad de Valencia, permiten la participación voluntaria de los miembros de la Red y aportan material docente que se recoge en el repositorio y se comparte con la comunidad de profesores de Farmacología, sean o no miembros de la Red.

Gracias a estas actividades a lo largo de los años, se ha creado una comunidad docente sólida, que comparte recursos pero, sobre todo, que garantiza la viabilidad de esos recursos y su utilidad en el proceso enseñanza/aprendizaje. En la actualidad, aunque son muchos los proyectos de innovación docente que se plantean y ejecutan, son pocos los que se someten a una evaluación crítica y plural, que es precisamente uno de los objetivos de nuestra Red. Esto supone un valor añadido ya que, gracias a compartir información entre distintos profesores, con distintas experiencias y aproximaciones docentes, se contrastan los verdaderos beneficios de un recurso docente determinado, y se valida su utilidad.

Las principales conclusiones de nuestra experiencia son:

- ✓ La Red nos permite integrar y consolidar nuevos métodos de enseñanza desarrollados en el marco de proyectos de innovación y, sobre todo, analizarlos y evaluarlos
- ✓ La Red nos permite disponer de un extenso repositorio de material docente compartido, que optimiza recursos
- ✓ La Red aborda proyectos de innovación docente en los que participan un gran número de profesores de distintos grados y que, por tanto, se enriquecen con la diversidad de enfoques y experiencias docentes
- ✓ La Red se dedica activamente a la formación docente, programando actividades formativas y respondiendo a las dudas y cuestiones que se plantean entre los miembros.
- ✓ La experiencia con la Red demuestra que la colaboración entre profesores a escala interuniversitaria es una estrategia eficaz para promover y mejorar el proceso de enseñanza/aprendizaje.

Referencias

1. Angouri J, Moriau L, S'Jegers R. (2024). Connected learning communities: A model for transnational education. *LA-TISS Learning and Teaching in the Social Sciences*, 17(2), 1. <https://doi.org/10.3167/latiss.2024.170202>
2. Baños J, Blanco-Reina E, Bellido-Estévez I, Bosch F, Cabello MR, Cambra-Badii I, De la Cruz JP, D'Ocon P, Ivorra MD, Ferrándiz M, González-Correa JA, Martín-Montañez E, Martros F, Pavía J, Sanz E (2024) Beyond lectures and practical courses: Teaching pharmacology using imaginative pedagogical tools. *Pharmacological Research* 202, 107130. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107130>
3. D'Ocon P, Ferrándiz M, Ivorra MD (2023). Red de innovación docente interuniversitaria en farmacología: Un espacio común para mejorar el aprendizaje. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica* 20 (3/4), 214-220. https://www.socesfar.es/wp-content/uploads/2023/01/AFTV20N3_4-08-Docencia-en-farmacologia.pdf
4. Hoeh E, Bonati ML, Chatlos S, Squires M, Countermine B (2023). Stop, Collaborate, and Listen: A Faculty Learning Community Developed to Address Gaps in Pre-Service Education about Interdisciplinary Collaboration. *IJ-SoTL*, Vol. 17, No. 1, Art. 25. <https://doi.org/10.20429/ijso.2023.17125>
5. Marín-Díaz, V. & Moreno López, M.A. (2013). Las redes de comunicación para el aprendizaje y la formación docente universitaria. *helvia.uco.es*. (Disponible en <http://helvia.uco.es/xmlui/handle/10396/11473>)

PREMIO MEJOR COMUNICACIÓN 2025

Dr. Natàlia Llopart Jiménez

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

XLII Annual SEF Meeting

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 (H3R), con el objetivo de identificar un compuesto selectivo frente al heterómero entre H3R y los receptores D1 de dopamina (H3R–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 A_1 de adenosina (A_1R) y su heteromerización con D_1R , 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 nuevos heterómeros de GPCRs como potenciales dianas terapéuticas para enfermedades neurológicas y neu-

rodegenerativas, 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 D_1R , 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 heterotetramer. *Pharmacol Res*. 2022 Aug;182:106322. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106322. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35750299; PMCID: PMC9462584.

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 describir 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, Gabriellsson 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.

The pharmacological characterization of the major metabolite of infigratinib clarifies clinically-observed side-effects and unlocks repurposing opportunities

Luca Ruvo^{1,2}, Leticia Manen-Freixa^{1,2}, S. Santos^{1,2,4}, JoseBrea³, María Isabel Loza³, L. Josa⁴, C. Serra⁴, A. Llebaria⁴, AA. Antolín^{1,2,5}

Drug metabolites are often present in the plasma of patients at significant concentrations, yet they remain largely uncharacterized in drug discovery and development. A few recent studies demonstrate that drug biotransformation can yield chemical entities with distinct potency, selectivity and safety profiles relative to their parent drugs, and that such metabolites can materially contribute to efficacy and adverse effects when systemic concentrations are appreciable.

This overlooked dimension of pharmacology could open new avenues for drug repurposing and more effective patient treatment [1, 2]. Recently, we profiled the major metabolite of the PARP inhibitor rucaparib (M324) and showed a differentiated kinase-interaction landscape that translated into measurable synergy with the parent drug in prostate-cancer models. We further demonstrated that M324 exhibits unique PLK2 inhibition at clinically relevant concentrations, with potential implications for both efficacy and safety. Given the role of PLK2 at phosphorylating α -synuclein, we also tested the metabolite in iPSC Parkinson's disease models and demonstrated a complete reduction of α -synuclein accumulation in these setting [3]. Our study illustrates two general points relevant to precision pharmacology: first, metabolite and parent drug can have nonoverlapping polypharmacology despite close structural relation; second, integrating computational profiling with targeted assays can reveal liabilities and combinational opportunities that are invisible if one considers only the parent compound. Taken together, these observations support a simple proposition: if drug metabolism routinely generates molecules with sufficient exposure to modulate targets, and if a large share of possible targets remains untapped, then systematic characterization of metabolite polypharmacology is a practical route to expand efficacy, clarify toxicity and identify repurposing opportunities. The "*Proyecto de Generación de conocimiento*" META-PRIME addresses this gap by coupling computational prediction with orthogonal validation to surface clinically relevant divergences between parent drugs and their metabolites.

The project aims to map and functionally characterize the pharmacological diversity emerging from clinically relevant metabolites of anticancer drugs detected at plasma levels exceeding

10 % of the parent compound's area under the curve (AUC) yet rarely profiled beyond metabolic clearance assays. At the computational level, META-PRIME employs a suite of cheminformatics and machine-learning workflows to prioritize metabolites likely to diverge from their parent molecules in target space. The experimental arm of the project validates these predictions through coordinated biochemical and cellular assays. Selected parent-metabolite pairs are synthesized or purchased and tested in binding assays with isolated protein targets at CROs or in collaboration with leading groups in Spain such as Prof. Mabel Loza's in CiMUS (Galicia). We also test the metabolites in cancer cell lines and in more advanced disease models in collaboration with leading Spanish groups with expertise in specific diseases such as Prof. Merce Pallas in UB (Barcelona) or the oncologist Dr. Jose M^a Piulats in the Catalan Institute of Oncology (Barcelona).

Infigratinib is an oral pan-FGFR inhibitor originally granted U.S. accelerated approval in 2021 for previously treated FGFR2-rearranged cholangiocarcinoma. That indication was voluntarily withdrawn and approval formally rescinded in May 2024, after the sponsor was unable to complete confirmatory trials. Despite this setback, the drug remains an active focus of investigation in achondroplasia, where Phase-2 PROPEL-2 results reported clinically meaningful gains in annualized height velocity and a favorable short-term safety profile, demonstrating its repurposing potential for this orphan disease [4]. At steady state in patients, the major metabolite of infigratinib (BHS697) accounts for roughly one-fifth of total infigratinib exposure in plasma. Our computational analysis and experimental validation confirmed that BHS697 shows more potency and less off-target effects than its parent drug and thus should be considered as an improved standalone

treatment for achondroplasia, particularly given the higher sensitivity to neuropsychiatric adverse events of this pediatric population. Overall, infigratinib and its major metabolite provide an excellent example of differential pharmacological activity between a drug and its metabolites and its important implications for precision medicine.

METHODOLOGY

Candidate parent–metabolite sets were curated from public databases. We first filtered antineoplastic drugs in canSAR and DrugBank, then restricted to targeted inhibitors with documented human pharmacokinetics. We retained pairs where at least one major circulating metabolite exceeded 10% of parent AUC in human studies, ensuring exposure plausibility for pharmacological effects. Within this subset, we prioritized cases with predicted divergent targets between parent and metabolite and finally enriched for pairs showing differential off-target hypotheses of translational interest. This procedure yielded an initial panel of 18 FDA/EMA-approved anticancer drugs and their major metabolites for experimental follow-up. Parent–metabolite target profiles were first estimated with multiple, independent tools to reduce single-model bias. We used Chemotargets CLARITY® as a consensus, multi-method, ligand-based platform for off-target inference. We complemented this with PPB2, which combines nearest-neighbor searches on multiple fingerprints with Naïve Bayes classifiers and other machine learning approaches [5]. Where ligand-based methods suggested specific divergences relevant to safety or repurposing, we performed targeted docking to gain further insight into the predicted off-targets and prioritize them for experimental validation. Docking was executed in MOE (Molecular Operating Environment; default protein preparation and standard induced-fit refinement) against publicly available structures.

Biochemical assays on isolated targets were performed through an external collaboration. Specifically, the comparative HTR2C inhibition studies for infigratinib and its metabolite BHS697 were performed at the Innopharma Drug Screening and Pharmacogenomics Platform (CiMUS, University of Santiago de Compostela) under the supervision of Prof. José Brea and Prof. Mabel Loza. Standard small-molecule testing procedures were followed using DMSO as vehicle control and at least triplicate determinations per condition.

Mz-ChA-1 cholangiocarcinoma cells were obtained from the Isabel Fabregat Romero group at IDIBELL and maintained in DMEM low glu-

cose supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS), 1% (v/v) of 1 M HEPES, and 0.1% (v/v) amphotericin B at 37 °C with 5% CO₂. For phenotypic assays, cells were seeded in 384-well plates at 1000 cells per well in 50 µL and allowed to attach overnight. The following day, infigratinib or its metabolite BHS697 was added in 10 µL of medium containing DMSO, with vehicle and cytotoxic positive control (puromycin) wells included on every plate. Plates were imaged using an Incucyte® SX5 (Sartorius) for 5 days at 6-hour intervals with a 10× phase objective. Confluence was quantified using the Incucyte 2022B Rev 2 software (Sartorius) and exported as time series per well. The primary endpoint was cell viability relative to the vehicle control at each timepoint, calculated as:

Each confluence value was also normalized to its corresponding day 0 confluence to obtain a fold change of growth, accounting for potential fluctuations in the initial cell number per well. Each concentration and compound condition was run in triplicate wells (technical replicates) within two biological replicates per experiment, and inhibition profiles for the parent and metabolite were compared on matched plates.

RESULTS AND DISCUSSION

Ligand-based models flagged the serotonergic receptor HTR2C as a plausible off-target for both infigratinib and its major metabolite BHS697, prompting a targeted hypothesis check. Docking to crystallographic HTR2C templates yielded plausible poses for BHS697 within the orthosteric pocket. The metabolite exhibited a coherent binding orientation and produced scoring values that can be compared against those of the natural ligand.

Independent biochemical assays on isolated HTR2C provided direct experimental evidence on their functional effects. Infigratinib showed measurable engagement of the receptor, with a K_i of 1.235 µM, whereas BHS697 produced only 44 percent inhibition at 10 micromolar. Together, these results indicate that the parent drug engages HTR2C more strongly than the metabolite despite their close structural relationship.

Functionally, this divergence reinforces a distinct target profile for BHS697 and suggests a potential safety advantage where serotonergic off-target modulation is undesirable, particularly in pediatric settings. It also illustrates the practical value of combining model consensus with focused docking and orthogonal wet-lab checks to resolve parent-metabolite pharmacology at clinically relevant off-targets.

Across Mz-ChA-1 models, live-cell imaging over five days showed that the metabolite BHS697 reduced confluence more strongly than the parent compound at matched concentrations, with a consistent 2–3× shift in apparent activity across the concentration range examined. Replicate concordance within plates was moderate, and the effect held when viability was normalized to time-matched vehicle controls. These results indicate that BHS697 produces a more pronounced antiproliferative phenotype than infiratinib in cholangiocarcinoma cell lines models.

Several mechanistic explanations are plausible. BHS697 may display enhanced engagement of the FGFR pathway in these models, for example through altered isoform selectivity, improved cellular uptake, or longer target residence time. Alternatively, the metabolite could interact with additional proteins that reinforce growth inhibition in a tumor context while sparing liabilities seen with the parent. Discriminating among these hypotheses will require direct biochemical profiling beyond HTR2C, kinetic assays on FGFRs, and uptake or efflux measurements.

The observation that a major circulating metabolite outperforms its parent contradicts the common assumption that metabolites are less active or merely equivalent. Together with the isolated-target data indicating weaker serotonergic engagement for BHS697, the cellular results support a distinct and potentially more favorable pharmacology for the metabolite. This has clear translational implications. If on-target efficacy is maintained or improved while serotonergic off-targets are reduced, BHS697 warrants consideration as a standalone candidate for indications where safety margins are critical, including pediatric applications such as achondroplasia.

More broadly, these findings illustrate the value of META-PRIME's integrated strategy. Model-driven hypotheses about parent-metabolite divergence, followed by targeted biochemical checks and phenotypic validation, can reveal clinically relevant pharmacological diversity that is invisible when only the parent drug is profiled. This case anchors a larger program to expand systematic metabolite characterization across a growing panel of anticancer agents and to incorporate metabolite data into precision-oncology pipelines for rational repurposing and risk clarification.

Referencias

1. Fura, A. et al. Drug Discov Today (2006). DOI: 10.1016/S1359-6446(05)03681-0
2. Hidalgo M. et al. Clin Cancer Res (2006). DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0118
3. Hu, H., ..., Antolin AA. Cell Chem Biol. (2024). DOI: 10.1016/j.chembiol.2024.01.007
4. Hoyer-Kuhn, Heike. "Oral Infigratinib in Children with Achondroplasia - Targeted Treatment." The New England journal of medicine. doi:10.1056/NEJMe2500304
5. Manen-Freixa, L., & Antolin, A. A. Expert Opin Drug Discov (2024). DOI:10.1080/17460441.2024.2376643.

DONIDALORSEN (DAWNZERA®): nueva terapia antisentido dirigida al ARN para prevenir ataques de angioedema hereditario.

Martín Pérez-Leal.

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

En agosto de 2025, la FDA aprobó donidalorsen (Dawnzera®) como tratamiento profiláctico para prevenir los ataques de angioedema hereditario (HAE) en adultos y adolescentes a partir de los 12 años (1). Se trata del primer y único medicamento dirigido al ARN aprobado para esta indicación, desarrollado por Ionis Pharmaceuticals. Dawnzera se administra mediante autoinyector subcutáneo cada 4 o 8 semanas, ofreciendo una opción de dosificación más prolongada que los tratamientos actuales (2). Su aprobación se basa en los resultados positivos del ensayo clínico OASIS-HAE, que demostró una reducción significativa en la tasa de ataques mensuales (3).

El angioedema hereditario (HAE) es una enfermedad genética rara, con una prevalencia estimada de 1 por cada 50.000 personas (4). Se caracteriza por episodios recurrentes de edema no pruriginoso que pueden afectar la piel, el tracto gastrointestinal y las vías respiratorias superiores. Estos ataques, que pueden comenzar en la infancia o adolescencia, son impredecibles y varían en frecuencia y gravedad. La forma más común de HAE (tipo I) se debe a una deficiencia del inhibidor de C1, una proteína reguladora del sistema del complemento. El HAE tipo II implica una forma disfuncional de esta proteína, mientras que el HAE tipo III presenta niveles normales de C1-INH pero con mutaciones en otros genes, como *F12* o *PLG* (4,5).

El manejo del HAE incluye tratamientos a demanda para los ataques agudos (como icatibant, ecallantide o C1-INH recombinante) y profilaxis a largo plazo con fármacos como lanadelumab, berotralstat o C1-INH plasmático (4). Aunque estas opciones han mejorado el control de la enfermedad, muchos pacientes siguen enfrentando ataques impredecibles y una carga terapéutica significativa, especial-

mente por la frecuencia de administración.

Donidalorsen (Dawnzera®) es un oligonucleótido *antisentido* conjugado con GalNAc3, diseñado para dirigirse específicamente a los hepatocitos y reducir la producción de precalicreína plasmática (PKK), proteína clave en la cascada inflamatoria del HAE. Al disminuir los niveles de PKK, se reduce la producción de bradicinina, el mediador principal de los ataques de angioedema (6,7).

La aprobación por parte de la FDA se basó en los resultados del ensayo OASIS-HAE, un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo (3). Donidalorsen administrado cada 4 semanas logró una reducción del 81% en la tasa mensual de ataques en comparación con placebo durante 24 semanas. Esta reducción aumentó al 87% cuando se midió desde la segunda dosis. Además, se observó una disminución del 90% en los ataques moderados a graves. El estudio de extensión abierto OASISplus confirmó la eficacia sostenida con la dosificación cada 8 semanas.

El fármaco se administra en dosis de 80 mg mediante autoinyector subcutáneo cada 4 o 8 semanas, lo que representa la opción de dosificación más prolongada disponible actualmente. Los efectos adversos más frecuentes incluyen reacciones en el lugar de la inyección, infecciones respiratorias altas e infecciones urinarias, todas con una incidencia $\geq 5\%$ (6,7).

La aprobación de Dawnzera® marca un hito en el tratamiento del HAE, al introducir una terapia dirigida al ARN con una dosificación más conveniente y una eficacia sostenida. Actualmente, se encuentra en revisión por otras agencias regulatorias, y su perfil de seguridad y eficacia podría posicionarlo como una opción preferente en la profilaxis del HAE.

Bibliografía

1. U.S. Food and Drug Administration. Approval Letter for NDA 219407. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2025/219407Orig-1s000ltr.pdf
2. Ionis Pharmaceuticals. Dawnzera (donidalorsen) approved in the U.S. as first and only RNA-targeted prophylactic treatment for hereditary angioedema. Business Wire. Disponible en: <https://www.businesswire.com/news/home/20250818615141/en>
3. Riedl MA, Yarlal A, Bordone L, Treadwell S, Wang S, Newman KB, Cohn DM. Patient-Reported Outcomes in the Phase III OASIS-HAE Study of Donidalorsen for Hereditary Angioedema. *Allergy*. 2025 Aug;80(8):2361-2368. doi: 10.1111/all.16563. Epub 2025 Apr 19. PMID: 40251904; PMCID: PMC12368753.
4. Abdulkarim A, Craig TJ. Hereditary Angioedema. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482266/>
5. Zhang Y, Tortorici MA, Pawaskar D, Pragst I, Machnig T, Huttmacher M, Zuraw B, Cicardi M, Craig T, Longhurst H, Sidhu J. Exposure-Response Model of Subcutaneous C1-Inhibitor Concentrate to Estimate the Risk of Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2018 Mar;7(3):158-165. doi: 10.1002/psp4.12271. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29316335; PMCID: PMC5869560.
6. Riedl MA, Bernstein JA, Jacobs JS, Craig T, Banerji A, Perego F, Lumry WR, Wedner HJ, Gierer S, Manning ME, Bordone L, Treadwell S, Lin T, Newman KB, Yarlal A, Cohn DM. Donidalorsen Treatment of Hereditary Angioedema in Patients Previously on Long-Term Prophylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025 Sep;13(9):2381-2389.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2025.06.018. Epub 2025 Jul 17. PMID: 40673861.
7. Riedl MA, Tachdjian R, Lumry WR, Craig T, Karakaya G, Gelincik A, Stobiecki M, Jacobs JS, Gokmen NM, Reshef A, Gompels MM, Manning ME, Bordone L, Newman KB, Treadwell S, Wang S, Yarlal A, Cohn DM; OASIS-HAE Team. Efficacy and Safety of Donidalorsen for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2024 Jul 4;391(1):21-31. doi: 10.1056/NEJMoa2402478. Epub 2024 May 31. PMID: 38819395.

Aprobado por la FDA el uso de ELAMIPRETIDA para el síndrome de Barth.

Mateo Ruiz-Conca.

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

El fármaco elamipretida (Forzinity®) fue aprobado por la agencia americana por la vía acelerada el pasado 19 de septiembre para pacientes adultos y niños (≥ 30 kg que padecen el síndrome de Barth, enfermedad rara que afecta a la función mitocondrial).

El síndrome de Barth (BTSH) es un trastorno genético ligado al cromosoma X que altera el metabolismo de los lípidos. Afecta a en su práctica totalidad hombres. Las mujeres son generalmente portadoras asintomáticas de las mutaciones causantes de la enfermedad, que alteran la función del gen de la tafazzina (TAZ o G4.5), enzima esencial para la remodelación de la cardiolipina, lípido fundamental en la función mitocondrial (1).

El BTSH puede presentar diferentes síntomas incluyendo, miocardiopatía, neutropenia, debilidad e intolerancia frente al ejercicio, retraso durante los primeros años de vida, aumento de ácidos orgánicos en la orina (aciduria 3- metilglutacónica), y deficiencia de cardiolipina, entre otros problemas clínicos. Aunque todos los síntomas pueden no estar presentes, las miocardiopatías están en la gran mayoría de los casos, siendo los problemas cardiovasculares una causa de la muerte habitual en las personas afectas (1,2).

El síndrome de Barth se considera una enfermedad ultra rara, estimándose su prevalencia en 1/454.000 personas, aunque podría estar subdiagnosticada debido a la variabilidad clínica. La tasa de mortalidad es mayor en los primeros 4 años de vida, y los pacien-

tes adultos no suelen superar los 40-45 años (3).

Actualmente, es una enfermedad sin cura. Hasta la fecha, el tratamiento ha consistido en el manejo de los síntomas de forma multidisciplinar, tratando fundamentalmente los problemas cardiovasculares, dando soporte nutricional para mejorar el crecimiento, y realizando terapia física para mejorar la función motora (4,5).

El fármaco elamipretida (Forzinity®), actúa uniéndose a la membrana interna mitocondrial, donde protege a la cardiolipina del estrés oxidativo, aumentando la producción de ATP y mejorando la función mitocondrial. El fármaco, desarrollado por la compañía Stealth BioTherapeutics (Needham, Massachusetts, EEUU) fue aprobado por la FDA el pasado mes de septiembre a través de la vía acelerada, convirtiéndose en el primer fármaco para tratar la enfermedad (6).

La aprobación no ha estado exenta de polémica, debido que se produce a pesar del rechazo por parte de varios de los revisores de datos de la FDA (10 a favor, 6 en contra), que mostraron dudas sobre la efectividad del tratamiento, algo muy inusual en este tipo de aprobaciones, tal y como fue informado por la agencia de noticias Reuters (7). La lí-

der del equipo clínico de la FDA y cardióloga, Charu Gandotra, llegó a afirmar que los datos aportados por la compañía no proporcionaron evidencia sustancial de efectividad para respaldar la aprobación tradicional o acelerada (7).

Cabe recordar que el visto bueno a la aprobación de elamipretida fue inicialmente rechazado en el año 2021, y de nuevo en mayo de 2025 tras un periodo de revisión que se alargó en 16 meses, en votaciones que mostraron grandes divisiones en el comité asesor (8).

La aprobación del tratamiento con elamipretida, que tendrá un coste de 800.000 dólares al año en EE. UU., se basó en los resultados de seguridad y eficacia obtenidos en el estudio clínico TAZPOWER, un ensayo de Fase II con un diseño cruzado, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, compuesto por dos etapas. En la Fase 1, se evaluaron la seguridad, tolerancia y eficacia de 40 mg diarios de elamipretida administrados por vía subcutánea durante 12 semanas en pacientes con BTHS. Los indicadores principales fueron la distancia recorrida en la prueba de marcha de seis minutos y la puntuación de fatiga total del cuestionario de evaluación de síntomas para síndrome de Barth (BTHS-SA). En esta fase no se encontraron diferencias significativas entre elamipretida y placebo. La Fase 2 consistió en un estudio de extensión abierta de un solo brazo para analizar la seguridad a largo plazo y la evolución de la eficacia con el uso diario de elamipretida durante un máximo de 192 semanas. De los 12 participantes originales, 10 pasaron a la fase extendida y 8 llegaron a la evaluación de la semana 168. Los objetivos principales de esta etapa fueron confirmar la seguridad y tolerancia prolongada del tratamiento. Entre los objetivos secundarios se incluyeron cambios en la prueba de marcha, la fatiga, la fuerza del extensor de rodilla, los resultados clínicos reportados, medidas ecocardiográficas y biomarcadores como la cardioplipina o la monolisocardioplipina. La distancia en la prueba de marcha de seis minutos mejoró en

todos los puntos de medición, alcanzando un incremento total de 96 metros en la semana 168. La fatiga reportada se mantuvo mejor que al inicio, y también se observaron mejoras en los parámetros cardíacos y en la relación monolisocardioplipina/ cardioplipina. Las reacciones adversas más comunes fueron las asociadas al sitio de inyección, que pueden tratarse con antihistamínicos por vía oral o corticosteroides tópicos (9, 10, 11).

Tras la aprobación, la compañía farmacéutica debe llevar a cabo un ensayo confirmatorio, a requerimiento de la FDA, que será necesario para mantener la autorización del fármaco.

Con la autorización de Forzinity®, los pacientes y sus familias dispondrán ahora de una opción terapéutica que era inexistente hasta la fecha y que podría mejorar su calidad de vida y aumentar su esperanza de supervivencia.

Bibliografía

1. Ferreira C, Pierre G, Thompson R, et al. Barth Syndrome. 2014 Oct 9 [Updated 2020 Jul 9]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025.
2. Roberts AE, Nixon C, Steward CG, Gauvreau K, Maisenbacher M, Fletcher M, Geva J, Byrne BJ, Spencer CT. The Barth Syndrome Registry: distinguishing disease characteristics and growth data from a longitudinal study. *Am J Med Genet A*. 2012 Nov;158A(11):2726-32. doi: 10.1002/ajmg.a.35609. Epub 2012 Oct 8. PMID: 23045169.
3. Miller PC, Ren M, Schlame M, Toth MJ, Phoon CKL. A Bayesian Analysis to Determine the Prevalence of Barth Syndrome in the Pediatric Population. *J Pediatr*. 2020 Feb;217:139-144. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.09.074. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31732128.
4. Zegallai HM, Hatch GM. Barth syndrome: cardiolipin, cellular pathophysiology, management, and novel therapeutic targets. *Mol Cell Biochem*. 2021 Mar;476(3):1605-1629. doi: 10.1007/s11010-020-04021-0. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33415565.
5. Finsterer J. Barth syndrome: mechanisms and management. *Appl Clin Genet*. 2019 Jun 5;12:95-106. doi: 10.2147/TACG.S171481. PMID: 31239752; PMCID: PMC6558240.
6. U.S. Food and Drug Administration. (2025, 19 de septiembre). FDA grants accelerated approval to first treatment for Barth syndrome [Press release]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-first-treatment-barth-syndrome>
7. Wingrove, P. (2025, 5 de noviembre). US FDA cleared pricey rare disease drug over reviewer objections. Reuters. <https://www.reuters.com/business/health-care-pharmaceuticals/us-fda-cleared-pricey-rare-disease-drug-over-reviewer-objections-2025-11-05/>
8. U.S. Food and Drug Administration. (2021, 20 de octubre). FDA issues refusal to file letter for application for Barth syndrome. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-issues-refuse-file-letter-application-barth-syndrome>
9. Thompson WR, Manuel R, Abbruscato A, Carr J, Campbell J, Hornby B, Vaz FM, Vernon HJ. Long-term efficacy and safety of elamipretide in patients with Barth syndrome: 168-week open-label extension results of TAZPOWER. *Genet Med*. 2024 Jul;26(7):101138. doi: 10.1016/j.gim.2024.101138. Epub 2024 Apr 8. PMID: 38602181.
10. Gwaltney C, Shields A, Love E, Ollis S, Stokes J, Mazar I, Arenson E, Aiudi A, Wirth RJ, Houts C. Initial Psychometric Evaluation of the Barth Syndrome Symptom Assessment (BTHS-SA) for Adolescents and Adults in a Phase 2 Clinical Study. *Orphanet J Rare Dis*. 2025 Apr 25;20(1):199. doi: 10.1186/s13023-025-03693-5. PMID: 40281531; PMCID: PMC12032656.
11. Kim AY, Vernon H, Manuel R, Almuqbil M, Hornby B. Quality of life in Barth syndrome. *Ther Adv Rare Dis*. 2022 Jun 11;3:26330040221093743. doi: 10.1177/26330040221093743. PMID: 37180415; PMCID: PMC10032447.

Una nueva generación de terapias endocrinas: INLURIYO® (IMLUNESTRANT) para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con mutación ESR1 y ER+ HER2-.

Enola Missonnier.

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

El 25 de septiembre de 2025, la FDA aprobó imlunestrant (Inluriyo®), desarrollado por Eli Lilly, para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico. Este tratamiento está indicado para pacientes con progresión tras al menos una línea de terapia endocrina y con la presencia de los siguientes marcadores específicos: receptor de estrógeno (ER+), receptor transmembrana de tipo tirosina cinasa (HER2-) y la mutación ESR1 el gen que codifica para el receptor de estrógenos alfa (ER α). La aprobación se sustentó en los datos del ensayo de fase III EMBER-3, que demostraron una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión, con una reducción del riesgo de progresión o muerte del 38 % en comparación con la terapia endocrina estándar, además de presentar un perfil de seguridad considerado manejable.

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres, con una prevalencia estimada de 1 de cada 8 mujeres a lo largo de la vida. Aproximadamente entre el 70% y el 80% de los tumores de mama son positivos para el receptor de estrógeno (ER+) (1), lo que implica que el crecimiento tumoral puede depender de la señalización estrogénica. Además, en un porcentaje significativo de casos avanzados o metastásicos, pueden aparecer mutaciones adquiridas en el gen *ESR1*, que codifica el receptor alfa de estrógenos. Estas mutaciones, en particular las situadas en el dominio de unión al ligando, confieren una activación constitutiva del receptor incluso en ausencia de estrógenos, lo que se traduce en un mecanismo clave de resistencia a las terapias endocrinas, incluidos los inhibidores de la aromatasa. Desde el punto de vista clínico, el cáncer de mama metastásico ER+/HER2- suele evolucionar

con bastante lentitud. Sin embargo, la presencia de mutaciones en el *ESR1* se asocia con una pérdida significativa de la eficacia de los tratamientos hormonales convencionales, lo que dificulta el control de la enfermedad y limita las opciones terapéuticas disponibles.

Los enfoques estandarizados para el tratamiento del cáncer de mama metastásico ER+ suelen basarse en (i) inhibidores de la aromatasa (como el letrozol o el anastrozol), para reducir la concentración de estrógenos en sangre (2), (ii) moduladores o degradadores del propio receptor (por ejemplo, el fulvestrant), (iii) así como en la combinación de inhibidores de cinasas dependientes de ciclina 4 y 6 (CDK4/6) con hormonoterapia (3). Sin embargo, en presencia de mutaciones del gen *ESR1*, la eficacia de estos tratamientos puede disminuir. Por ejemplo, el fulvestrant, presenta ciertas limitaciones farmacocinéticas y también de biodisponibilidad, al

ser inyectado por vía intramuscular. Además, su actividad contra ciertas mutaciones sigue siendo incompleta (4). Por otro lado, las opciones de administración oral, capaces de degradar eficazmente el receptor mutado, aunque cada vez están más presentes, continúan siendo insuficientes.

Paralelamente, la FDA también ha aprobado el test Guardant360 CDx como diagnóstico complementario, lo que permite la detección de mutaciones *ESR1* en el ADN tumoral circulante, esencial para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de Inluriyo® (5).

Imlunestrant no sólo actúa como antagonista del $ER\alpha$, sino que también promueve su degradación, incluso en las formas mutadas de *ESR1*. Esto permite bloquear la señalización estrogénica responsable de la proliferación tumoral (6, 7).

El ensayo de fase III EMBER-3 evaluó la eficacia de imlunestrant en 256 pacientes con mutación de *ESR1* (8, 9). Se trató de un ensayo abierto, aleatorizado y multicéntrico que comparó imlunestrant con un tratamiento endocrino elegido por el investigador (fulvestrant o exemestano) (8). Los resultados del estudio mostraron que el imlunestrant mejora la supervivencia libre de progresión (por sus siglas en inglés, PFS), con una mediana de 5,5 meses, frente a los 3,8 meses del tratamiento endocrino exemestano. La razón de riesgo para la progresión o la muerte fue de 0,62 (IC del 95 %; 0,46-0,82; $p = 0,0008$) (8). La tasa de respuesta objetiva (ORR) también fue superior, 14,3 % de pacientes cuya tumoración responde positivamente al tratamiento con imlunestrant frente al 7,7 % en el grupo de control (10). Sin embargo, los resultados de supervivencia global (OS) todavía no se habían completado en el momento del análisis.

La dosis recomendada de imlunestrant es de 400 mg al día, administrados en forma de dos comprimidos de 200 mg (8). El tratamiento se toma por vía oral y debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o

hasta la aparición de una toxicidad inaceptable (5). En cuanto a la tolerancia, los efectos adversos más frecuentes (≥ 10 %) incluyeron disminución de la hemoglobina, dolor musculoesquelético, hipocalcemia, neutropenia, elevación de las transaminasas AST y ALT, fatiga, diarrea, aumento de triglicéridos, náuseas, disminución de plaquetas, estreñimiento, aumento del colesterol y dolor abdominal (8, 10). Las interrupciones definitivas por efectos adversos fueron poco frecuentes, en torno al 4,6 %, y también se notificaron reducciones de la dosis e interrupciones temporales (8).

Por otro lado, es importante mencionar que existe una toxicidad embrio-fetal. En los estudios preclínicos se observaron mortalidad embrionaria y malformaciones, por lo que su uso está desaconsejado en mujeres embarazadas (8). Otros riesgos graves incluyeron reacciones severas en aproximadamente un 10 % de las pacientes, con casos de derrame pleural (1,2%), así como algunas muertes asociadas a causas como paro cardíaco, infarto de miocardio, shock hipovolémico o hemorragia gastrointestinal (8).

En cuanto a las interacciones farmacológicas, imlunestrant es un sustrato para el citocromo P3A (CYP3A), por lo que deben evitarse los inhibidores potentes de esta enzima. Si no pueden evitarse, se recomienda ajustar la dosis. Asimismo, el fármaco actúa como inhibidor de la glicoproteína-P (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) (8). Por ello, se aconseja reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (8).

La aprobación de Inluriyo® (imlunestrant) representa un avance muy importante para pacientes con cáncer de mama metastásico y mutación *ESR1*, un subgrupo que históricamente ha sido difícil de tratar con las terapias endocrinas convencionales. Al ser una píldora oral con capacidad para degradar receptores mutados, ofrece mayor comodidad para el paciente además de una mayor eficacia.

La EMA (Agencia Europea del Medicamen-

to) ha adoptado una opinión positiva del CHMP el 13 de noviembre de 2025 para conceder una autorización de comercialización en la Unión Europea (6). Esto sugiere que pronto podría estar disponible también en Europa para los pacientes que lo requieran.

Queda por ver cómo evolucionan los estudios de combinación con otros fármacos (por ejemplo, con inhibidores de CDK4/6) y si surgen datos de supervivencia global más robustos, así como su posicionamiento en las guías clínicas.

Bibliografía

1. Breast Cancer Hormone Receptor Status [Internet]. [27 nov 2025]. <https://www.breastcancer.org/pathology-report/hormone-receptor-status>
2. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 7 oct 2009;2009(4):CD003370.
3. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol*. oct 2022;40(28):3246-56.
4. Brett JO, Spring LM, Bardia A, Wander SA. ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res*. 15 aug 2021;23(1):85.
5. Research C for DE and. FDA approves imlunestrant for ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated advanced or metastatic breast cancer. FDA [Internet]. 25 sept 2025 [27 nov 2025]; <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-implunestrant-er-positive-her2-negative-esr1-mutated-advanced-or-metastatic-breast>
6. Inluriyo I European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2025 [27 nov 2025]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inluriyo>
7. Sharaf B, Hajjahjeh A, Bani Hani H, Abdel-Razeq H. Next generation selective estrogen receptor degraders in postmenopausal women with advanced-stage hormone receptors-positive, HER2-negative breast cancer. *Front Oncol* [Internet]. 10 may 2024 [27 nov 2025];14.
8. U.S. FDA approves Inluriyo (implunestrant) for adults with ER+, HER2-, ESR1-mutated advanced or metastatic breast cancer I Eli Lilly and Company [Internet]. [27 nov 2025]. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/us-fda-approves-inluriyo-implunestrant-adults-er-her2-esr1>
9. Jhaveri KL, Neven P, Casalnuovo ML, Kim SB, Tokunaga E, Aftimos P, et al. Imlunestrant with or without Abemaciclib in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 27 mar 2025;392(12):1189-202.
10. Das J, PhD. WebMD. [27 nov 2025]. Inluriyo: FDA Approves New Once-Daily Pill for ESR1-Mutated Advanced Breast Cancer in Patients Previously on Hormone Therapy

RHAPSIDO: nuevo tratamiento contra urticaria espontanea crónica.

Miguel Valverde Urrea.

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

La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado, en septiembre de 2025, remubrutinid (Rhapsido®), desarrollado por Novartis, para el tratamiento de la urticaria espontanea crónica que no responde a anti-histamínicos H1. Se trata del primer inhibidor selectivo de la tirosina quinasa de Bruton utilizado para tratar esta patología.

La urticaria espontánea crónica (UEC) es un trastorno dermatológico que afecta entre el 0,2 y el 0,3% de la población estadounidense (1), y se estima que podría llegar a afectar hasta al 1% de la población mundial (2). Se caracteriza por la aparición de habones y/o angioedema durante más de seis semanas, afectando de forma significativa la calidad de vida de los pacientes (3). De hecho, quienes padecen UEC presentan un riesgo seis veces mayor de sufrir depresión y ansiedad, con repercusiones tanto en la vida personal como laboral (4).

Esta patología está causada por la activación de los mastocitos, aunque el desencadenante concreto no está descrito. Se han propuesto dos vías interconectadas para explicar esta activación: la inmunidad tipo I y la inmunidad tipo IIb (5). En el primer caso, los anticuerpos IgE unidos a sus receptores comienzan a reconocer autoantígenos, lo que desencadena el *cross-linking* de los receptores FcεRI. Este agrupamiento provoca una fuerte activación de los mastocitos y la liberación de mediadores inflamatorios (6). En la inmunidad tipo IIb intervienen también anticuerpos IgG, que pueden unirse directamente a IgE o a los receptores FcεRI, potenciando la activación (6). Además, se ha sugerido que la señalización del receptor de células B promueve la

generación de células B autorreactivas, contribuyendo al proceso (5).

En esta red de señalización desempeña un papel clave la tirosina quinasa de Bruton (BTK), esencial para transmitir la señal tanto desde el receptor FcεRI como desde los receptores de células B hacia el interior celular. Por ello, la inhibición de BTK se ha planteado como una estrategia terapéutica para la UEC (6).

Durante años, la primera línea de tratamiento ha sido el uso de antihistamínicos H1 de segunda generación, que bloquean de forma selectiva los receptores H1 periféricos e impiden que la histamina ejerza sus efectos sobre el prurito, la vasodilatación y el edema. No obstante, estos fármacos no proporcionan un alivio suficiente en muchos pacientes: un estudio reciente observó que solo el 16% alcanzó un control completo de la enfermedad con esta terapia (7).

Posteriormente, la llegada de los biológicos permitió mejorar el control de la UEC en un mayor número de pacientes. En 2014 se aprobó omalizumab (Xolair®) (8), seguido de otros fármacos como dupilumab (Dupixent®) (9). Aunque han demostrado una eficacia superior, su elevado coste —que puede superar varios miles de dólares por dosis en

pacientes estadounidenses sin seguro— y la necesidad de administración por inyección limitan su accesibilidad y comodidad.

En 2025, la FDA aprobó el primer inhibidor selectivo de BTK administrado por vía oral: remibrutinib (Rhapsido®). Asimismo, Novartis ha presentado la documentación regulatoria ante la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

En los ensayos clínicos REMIX-1 y REMIX-2 —fase III, multicéntricos, doble ciego y aleatorizados— se evaluó la eficacia y seguridad del fármaco en un total de 470 pacientes. Los participantes recibieron 25 mg de remibrutinib o placebo dos veces al día durante 24 semanas (10).

El criterio principal de valoración fue la mejora de la UAS7, que recoge la intensidad del prurito y la aparición de habones durante una semana. Los pacientes tratados con remibrutinib mostraron una mejora significativa en la semana 12 respecto al placebo ($-20 \pm 0,7$ vs $-13,8 \pm 0,1$ en REMIX-1 y $-19,4 \pm 0,7$ vs $-11,7 \pm 0,9$ en REMIX-2), resultados que se mantuvieron en la semana 24.

En cuanto a la seguridad, no se observaron diferencias significativas en la frecuencia de efectos adversos entre ambos grupos, aunque se registró una ligera mayor tendencia a presentar Petequias en el grupo tratado con remibrutinib. El resto de los eventos adversos fueron leves o moderados, y los pocos eventos graves reportados no fueron considerados relacionados con el ensayo.

Con la llegada de remibrutinib, los pacientes con urticaria espontánea crónica cuentan por primera vez con un tratamiento oral dirigido que mejora significativamente el control de la enfermedad. Su aprobación abre la puerta a terapias más accesibles y cómodas, y marca un cambio relevante en el abordaje de esta condición.

Bibliografía

1. Geissbühler, Y., Balp, M. M., McConnon, A., Gomme, J., McKenna, S. J., Kohli, R. K. y Soong, W. (2025). Incidence and Prevalence of Chronic Spontaneous Urticaria Among Adult and Pediatric Populations in the United States. *Advances in Therapy*, 42(6), 2808-2820.
2. Gonçalo, M.; Giménez-Arnau, A.; Al-Ahmad, M.; Ben-Shoshan, M.; Bernstein, J.A.; Ensina, L.F.; Fomina, D.; Galván, C.A.; Godse, K.; Grattan, C.; Hide, M.; Katelaris, C.H.; Khoshkhui, M.; Kocatürk, E.; Kulthanan, K.; Medina, I.; Nasr, I.; Peter, J.; Staubach, P.; Wang, L.; Weller, K. y Maurer, M. (2021). The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *British Journal of Dermatology*, 184(2), 226-236.
3. Maurer, M.; Weller, K.; Bindslev-Jensen, C.; Giménez-Arnau, A.; Bousquet, P. J.; Bousquet, J.; Canonica, G. W.; Church, M. K.; Godse, K. V.; Grattan, C. E. H.; Greaves, M. W.; Hide, M.; Kalogeromitros, D.; Kaplan, A. P.; Saini, S. S.; Zhu, X. J. y Zuberbier, T. (2011). Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report 1. *Allergy*, 66(3), 317-330.
4. Maurer, M.; Abuzakouk, M.; Bérard, F.; Canonica, W.; Oude Elberink, H.; Giménez-Arnau, A.; Grattan, C.; Hollis, K.; Knulst, A.; Lacour, J.-P.; Lynde, C.; Marsland, A.; McBride, D.; Nakonechna, A.; Ortiz de Frutos, J.; Proctor, C.; Sussman, G.; Sweeney, C.; Tian, H.; Weller, K.; Wolin, D. y Balp, M.M. (2017). The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*, 72(12), 2005-2016.
5. Bernstein, J. A., Maurer, M. y Saini, S. S. (2024). BTK signaling—a crucial link in the pathophysiology of chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 153(5), 1229-1240.
6. Shamji, M. H., Valenta, R., Jardetzky, T., Verhasselt, V., Durham, S. R., Würtzen, P. A., y van Neerven, R. J. (2021). The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease. *Allergy*, 76(12), 3627-3641.
7. Bernstein, J. A., Winders, T. A., McCarthy, J., Saraswat, P., Chapman-Rothe, N., Raftery, T. y Weller, K. (2025). Urticaria Voices: Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Chronic Spontaneous Urticaria. *Dermatology and Therapy*, 1-15.
8. U.S. Food and Drug Administration. (2024). Xolair (omalizumab): Highlights of prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/103976s5245lbl.pdf
9. U.S. Food and Drug Administration. (2024). Dupixent (dupilumab): Highlights of prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761055s064lbl.pdf
10. Metz, M.; Giménez-Arnau, A.; Hide, M.; Lebwohl, M.; Mosnaim, G.; Saini, S.; Sussman, G.; Szalewski, R.; Haemmerle, S.; Lheritier, K.; Martzloff, E.; Seko, N.; Wang, P.; Zharkov, A.; Maurer, M.; for the REMIX-1 y REMIX-2 Investigators. (2025). Remibrutinib in chronic spontaneous urticaria. *New England Journal of Medicine*, 392(10), 984-994.

SEBETRALSTAT (EKTERLY®), primer y único tratamiento oral para los ataques agudos del angioedema hereditario.

Estela Tébar Garcerán.

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

El 7 de julio de 2025, sebetralstat (EKTERLY®) recibió su primera aprobación en Estados Unidos para el tratamiento a demanda de ataques agudos de angioedema hereditario. Este inhibidor de la calicreína plasmática desarrollado por KalVista Pharmaceuticals, ofrece una alternativa terapéutica oral frente a las opciones parenterales disponibles hasta el momento.

El Angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad genética poco común (entre 1:50.000 a 1:100.000 personas), causada por un déficit (tipo I) o una disfunción (tipo II) del inhibidor de la esterasa C1 (C1-INH), regulador clave de la vía calicreína-cinina. Cuando la actividad de la C1-INH se ve comprometida, la activación exacerbada de la calicreína plasmática provoca una producción excesiva de bradicinina. Este péptido funciona como un potente vasodilatador, provocando un aumento de la permeabilidad vascular y la extravasación de fluidos hacia los tejidos. Esto resulta en ataques transitorios recurrentes y dolorosos, caracterizados por la inflamación de la piel, las mucosas y los tractos gastrointestinal y respiratorio. El inicio clínico del AEH generalmente ocurre durante la infancia o la adolescencia. Algunos ataques están precedidos por síntomas y signos prodrómicos como fatiga, sensación de hormigueo o erupción cutánea sin picazón (1,2).

Actualmente, los enfoques farmacológicos existentes para el AEH se basan en tres principios: tratamiento a demanda, para los ataques agudos; profilaxis a largo plazo, para pacientes que experimentan ataques frecuentes e incapacitantes que causan un gran deterioro de la calidad de vida; y profilaxis a corto plazo, para la prevención de ataques

predecibles (3). Todos ellos se basan en modular de manera dirigida la vía calicreína-cinina, mediante la administración de C1-INH exógeno (plasmático o recombinante), antagonistas del receptor B2 de bradicinina o inhibidores de calicreína. A pesar de la eficacia de estos tratamientos, estos deben administrarse mediante inyecciones intravenosas o subcutáneas, lo que supone una carga terapéutica significativa (4,5).

El 7 de julio de 2025 la FDA aprobó el primer y único tratamiento oral a demanda para el AEH. Sebetralstat (EKTERLY®) es un inhibidor de la calicreína plasmática desarrollado por KalVista Pharmaceuticals. Al inhibir competitivamente la calicreína plasmática, previene la escisión de HK, reduciendo así la producción de bradicinina. A su vez, también inhibe el mecanismo de retroalimentación positiva del sistema calicreína-cinina. Este doble mecanismo, inhibición directa de la bradicinina e interrupción del ciclo de amplificación, permite a sebetralstat controlar eficazmente los ataques agudos del AEH. Esta aprobación se basó en los resultados obtenidos en el ensayo de fase III KONFIDENT (NCT05259917) (6,7).

KONFIDENT es un ensayo aleatorizado, doble ciego, cruzado de 3 vías en pacientes ≥ 12 años con AEH tipo I o II. Participaron 136 pa-

cientes con antecedentes recientes de ataques y acceso a terapias convencionales a demanda. Cada paciente recibió secuencialmente sebetralstat 300 mg, sebetralstat 600 mg o placebo durante ataques elegibles, con períodos de suspensión de al menos 48 horas entre ataques/dosis. El criterio principal, tiempo hasta el alivio inicial de los síntomas (definido como “ligeramente mejor” en la escala de Impresión Global del Cambio del Paciente en dos o más momentos consecutivos dentro de las 12 horas posteriores a la primera administración), se redujo de forma significativa con sebetralstat (1,61 h con 300 mg y 1,79 h con 600 mg) frente a placebo (6,72 h; $p \leq 0,001$). Entre los criterios secundarios, tanto la reducción de la gravedad del ataque como la resolución completa en 24 horas fueron significativamente más rápidas con sebetralstat, alcanzándose resolución completa en el 43-50% de los ataques frente al 27% con placebo. Sebetralstat y placebo tuvieron perfiles de seguridad similares. Los eventos adversos leves más comunes relacionados con el tratamiento con sebetralstat fueron: dispepsia, fatiga, náuseas y dolor de cabeza (todos 1 %). No se informaron eventos adversos graves relacionados con los agentes del ensayo. Los resultados demuestran que sebetralstat permite un alivio rápido y sostenido de los ataques de AEH, con administración temprana tras el inicio de los síntomas. La biodisponibilidad oral a demanda proporciona una alternativa a las terapias convencionales inyectables que resultan más difíciles de usar para los pacientes (8,9).

El 15 de julio de 2025 Reino Unido aprobó el uso de sebetralstat para el tratamiento de ataques de AEH en adultos y adolescentes de 12 años o más y cumplió con los requisitos de los criterios de Designación de medicamento huérfano de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios. Sebetralstat está actualmente en revisión regulatoria en Japón, Australia, Suiza y Singapur (10).

Bibliografía

1. Padinharayil H, Varghese J, John MC, Rajanikant GK, Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet*. 2012;379(9814):474–481.
2. Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, Norwood H, Malone K, Vemulapalli H, Ahmadzadeh S, Cornett EM, Shekoohi S, Kaye AD. Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. *Adv Ther*. 2023;40(3):814-827.
3. Costanzo G, Sambugaro G, Firinu D. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency: current therapeutic approaches. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2024;24(6):488-495.
4. Costanzo G, Sambugaro G, Firinu D. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency: current therapeutic approaches. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2024;24(6):488-495.
5. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, Craig T, Davis-Lorton M, Frank MM, Li HH, Lumry WR, Zuraw BL. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):132-150.e3.
6. KalVista Pharmaceuticals. KalVista Pharmaceuticals Announces FDA Approval of EKTERLY (sebetralstat), First and Only Oral On-demand Treatment for Hereditary Angioedema. Press release. Cambridge (MA) & Salisbury (England): KalVista Pharmaceuticals; 2025 Jul 07.
7. DrugBank. Sebetralstat. DrugBank Online. DB18305. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB18305>.
8. A Phase III, Crossover Trial Evaluating the Efficacy and Safety of KVD900 (Sebetralstat) for On-Demand Treatment of Angioedema Attacks in Adolescent and Adult Patients With Hereditary Angioedema (HAE). *ClinicalTrials.gov*. Identifier NCT05259917. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05259917>.
9. Riedl MA, Farkas H, Aygören-Pürsün E, Psarros F, Soteres DF, Staevska M, Cancian M, Hagin D, Honda D, Melamed I, Savic S, Stobiecki M, Busse PJ, Dias de Castro E, Agmon-Levin N, Gower R, Kessel A, Kurowski M, Lleonart R, Grivcheva Panovska V, et al. Oral sebetralstat for on-demand treatment of hereditary angioedema attacks. *N Engl J Med*. 2024;391(1):32-43.
10. Blair HA. Sebetralstat: first approval. *Drugs*. 2025;85(11):1499-1505.

RANIBIZUMAB (SUSVIMO®) implante de liberación prolongada para el tratamiento de la retinopatía diabética.

Marta Estalrich Soliveres.

Grupo de Farmacología y Fisiología de las Enfermedades Neurodegenerativas (FARMAFISEN).

El 22 de mayo de 2025, Roche anunció que la Agencia Americana del Medicamento (FDA) aprobó un implante de liberación continuada que contiene 100 mg/mL ranibizumab (Susvimo®). Este dispositivo constituye el primer y único tratamiento capaz de liberar el fármaco de forma prolongada y controlada, demostrando mantener la visión en pacientes con retinopatía diabética con un intervalo de recarga de nueve meses. Representa una alternativa a las inyecciones intravítreas mensuales o bimensuales, ofreciendo una administración más predecible y cómoda y reduciendo la frecuencia de tratamiento respecto al estándar.

La retinopatía diabética (RD) es una complicación microvascular frecuente de la diabetes mellitus (DM) y constituye la principal causa de pérdida visual en personas mayores. La hiperglucemia sostenida y las alteraciones metabólicas inducen estrés oxidativo y desencadenan procesos de neurodegeneración en las fases iniciales de la enfermedad (1). En la retinopatía diabética no proliferativa (RDNP), los signos tempranos característicos incluyen el daño endotelial vascular, la formación de microaneurismas y la hemorragia intrarretiniana, que pueden conducir al desarrollo de edema macular diabético (EMD). La disrupción de la barrera hematorretiniana y la fuga de citocinas inflamatorias y proteínas plasmáticas favorecen la aparición de exudados duros. A medida que la enfermedad progresa, la vasoconstricción y las oclusiones capilares generan tortuosidad vascular e isquemia retiniana, donde pueden observarse exudados algodonosos. En las etapas avanzadas, la hipoxia exacerbada estimula la neovascularización, las hemorragias vítreas y el desprendimiento de retina, que caracterizan la retinopatía diabética proliferativa (RDP) (1,2). Según un metaanálisis reciente (3), en personas con diabetes de

entre 20 y 79 años, la prevalencia global fue del 34,6% para cualquier grado de RD y del 7,0% para RDP, siendo significativamente mayor en pacientes con DM tipo 1 (77,3%) frente a aquellos con DM tipo 2 (25,2%) (3,4).

El tratamiento de la RD se adapta a los signos clínicos que se manifiestan en cada paciente, además del control médico óptimo de la glucemia, la presión arterial y los niveles séricos de colesterol. Cuando el EMD afecta al centro de la fovea y se asocia con pérdida de visión, las inyecciones intravítreas de fármacos anti-VEGF constituyen el tratamiento de primera línea (1,5). No obstante, la fotocoagulación láser focal continúa siendo una opción terapéutica útil para los casos de EMD que no afectan al centro de la fovea. Los corticoides intraoculares pueden emplearse como terapia de segunda línea en pacientes que no responden a los anteriores tratamientos, aunque deben considerarse sus posibles efectos adversos. En RDP y en determinados casos RDNP grave, la fotocoagulación láser panretiniana (FPR) sigue siendo el tratamiento de elección; sin embargo, estudios recientes han demostrado que la terapia anti-VEGF puede ser una alternativa segura y eficaz. El estudio CLARITY evi-

denció que los ojos tratados con anti-VEGF obtuvieron mejores resultados de agudeza visual (AV) que aquellos tratados con FPR tras un año de seguimiento (2,6). Asimismo, el ensayo aleatorizado de la Red de Investigación Clínica de la Retinopatía Diabética mostró que la AV en el grupo tratado con anti-VEGF no fue inferior a la del grupo FPR tanto a los dos como a los cinco años de seguimiento (2,7). En los estadios avanzados de la enfermedad, cuando se produce hemorragia vítrea o desprendimiento de retina traccional, el tratamiento indicado es la vitrectomía (1).

A pesar de los avances en el tratamiento anti-VEGF, la frecuencia óptima de administración y la duración del tratamiento siguen sin estar completamente establecidas. En este contexto, se están desarrollando dispositivos de liberación prolongada y controlada con el objetivo de optimizar la eficacia terapéutica y mejorar la comodidad de los pacientes que, con el tratamiento estándar, requieren inyecciones intravítreas mensuales o bimensuales. Roche consiguió que la FDA aprobara Susvimo®, un implante de liberación continuada que contiene 100 mg/mL de ranibizumab, con un intervalo de recarga de nueve meses, el cual se inserta quirúrgicamente en el ojo mediante una intervención ambulatoria (8). Este medicamento ya había sido aprobado previamente para la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) húmeda y el EMD (9). Su mecanismo de acción consiste en unirse e inhibir el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), impidiendo su interacción con los receptores VEGFR1 y VEGFR2 en la superficie de las células endoteliales, lo que reduce la proliferación endotelial, la neovascularización, la oclusión y la permeabilidad vascular (10). El estudio PAVILION (NCT04503551), un ensayo multicéntrico, aleatorizado y de fase III, evaluó la eficacia, seguridad y farmacocinética de Susvimo®. En la semana 52, el 80,1% de los participantes que se les implantó el dispositivo, frente al 9,0% del grupo control, presentaron una mejora de al menos dos pasos en la escala de gravedad

de la RD (DRSS) respecto al valor inicial. Tras un año de seguimiento, los pacientes con el implante mostraron una mejora significativa en la DRSS y un menor riesgo de desarrollar EMD con afectación central, RDP o neovascularización, en comparación con los del grupo control, con resultados de seguridad coherentes con informes previos. Estos hallazgos deben sopesarse con la disminución transitoria de la AV con corrección observada entre las semanas 4 y 12 posteriores a la implantación y con la necesidad de obtener datos a largo plazo sobre la AV con corrección y la seguridad. Las reacciones adversas descritas incluyen endoftalmitis, desprendimiento de retina regmatógeno, dislocación del implante, desplazamiento del tabique, hemorragia vítrea, erosión o retracción conjuntival y disminución posoperatoria de AV (11).

Susvimo® representa un avance significativo en el manejo de la RD al ofrecer una alternativa eficaz y de liberación prolongada frente a las inyecciones intravítreas convencionales. Su capacidad para mantener la AV y reducir la frecuencia de tratamiento mejora la adherencia terapéutica y la calidad de vida de los pacientes. No obstante, se requiere un seguimiento a largo plazo para confirmar la seguridad del implante, evaluar la estabilidad visual sostenida y optimizar los protocolos de recarga y manejo de posibles complicaciones.

Bibliografía

1. Wong, T. Y., Cheung, C. M. G., Larsen, M., Sharma, S., & Simó, R. Diabetic retinopathy. *Nature Reviews Disease Primers*, 2. (2016)
2. Lin, K. Y., Hsih, W. H., Lin, Y. B., Wen, C. Y., & Chang, T. J. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *Journal of Diabetes Investigation*, 12(8), 1322–1325. (2021).
3. Yau, J. W. Y., Rogers, S. L., Kawasaki, R., Lamoureux, E. L. et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 35(3), 556–564. (2012).
4. Fung, T. H. M., Patel, B., Wilmot, E. G., & Amoaku, W. M. K. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clinical Medicine*, *Journal of the Royal College of Physicians of London*, 22(2), 112–116. (2022).
5. Thomas, B. J., Shienbaum, G., Boyer, D. S., & Flynn, H. W. Evolving strategies in the management of diabetic macular edema: Clinical trials and current management. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 48(1), 22–30. (2013).
6. Sivaprasad, S., Prevost, A. T., Vasconcelos, J. C., Riddell, A., Murphy, C. et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *The Lancet*, 389(10085), 2193–2203. (2017).
7. FDA approves Roche's Susvimo for diabetic retinopathy. Roche. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2025-05-22> (2025, May 22).
8. Gross, J. G., Glassman, A. R., Liu, D., Sun, J. K., Antoszyk, A. N., Baker, C. W. et al. Five-Year Outcomes of Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*, 136(10), 1138–1148. (2018).
9. FDA approves Roche's Susvimo as the first and only continuous delivery treatment for the leading cause of diabetes-related blindness. Roche. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2025-02-04> (2025, February 4).
10. Heier, J. S., Singh, R. P., Wykoff, C. C., Csaky, K. G., Lai, T. Y., Loewenstein, A., Schlottmann, P. G., Paris, L. P., Westenskow, P. D., & Quezada-ruiz, C. (2021). The angiotensin/angiotensin II pathway in retinal vascular diseases. In *RETINA* Vol. 41.

Actualización de las recomendaciones de los controles hematológicos en los pacientes tratados con clozapina

Nota informativa MUH (FV), 04/2025, de 11 de julio de 2025

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha revisado la evidencia científica disponible sobre el riesgo de neutropenia y agranulocitosis asociado al tratamiento con clozapina.

La clozapina es un antipsicótico atípico indicado en pacientes esquizofrénicos resistentes a tratamiento y en pacientes esquizofrénicos que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratables con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo un antipsicótico atípico. La clozapina está también indicada en trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson, en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar.

La neutropenia implica niveles bajos de neutrófilos, un tipo de glóbulos blancos, que puede predisponer a la aparición de infecciones. La agranulocitosis es una forma grave de neutropenia, que consiste en un descenso brusco y pronunciado de los neutrófilos. Los pacientes son sometidos a análisis periódicos para detectar precozmente la neutropenia o la agranulocitosis asociada al uso de clozapina y así disminuir el riesgo de complicaciones.

Las nuevas evidencias científicas sugieren que, aunque la neutropenia inducida por clozapina puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento, su aparición es más frecuente durante el primer año, con una incidencia máxima en las primeras 18 semanas de tratamiento. Posteriormente, la incidencia disminuye, reduciéndose progresivamente tras dos años de tratamiento en pacientes sin episodios previos de neutropenia.

El PRAC, concluye, que en pacientes sin neutropenia la frecuencia de monitorización se re-

duzca a cada doce semanas después del primer año de tratamiento, y a una vez al año tras dos años de tratamiento. Además, recomienda que los análisis se basen en el recuento absoluto de neutrófilos, dado que la evidencia actual sugiere que este parámetro constituye un marcador más específico y clínicamente relevante para evaluar el riesgo de neutropenia. Por lo tanto, se elimina el requisito de realizar el recuento leucocitario.

Tras esta revisión del PRAC, se recomienda que se reduzca la frecuencia de los controles hematológicos en los pacientes tratados con este antipsicótico.

La información actualizada se incorporará a la ficha técnica y al prospecto de los medicamentos que contienen clozapina, que se podrán consultar en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

Por otro lado, los titulares de autorización de comercialización de estos medicamentos tendrán que distribuir una carta de seguridad dirigida a los profesionales sanitarios (DHPC, por sus siglas en inglés) previamente acordada con la AEMPS para informar de estas nuevas recomendaciones.

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.

41-Van Gogh y la digital

Aquel día otoñal, la Galería Nacional de Londres estaba concurrida. Pero la sala que albergaba los cuadros del pintor holandés Vincent Willem Van Gogh no cabía un alfiler. En sus pinturas paisajísticas, con sus atractivos girasoles, predominaba el color amarillo. Desde que en el siglo XIX construyera su afamada obra pictórica, llamó la atención su afición a la paleta de los amarillos. Por ello saltó a la órbita de la especulación si ello se debía a una preferencia intencionada por este color, que predominaba en sus más de 900 pinturas, o a que veía el mundo en ese color.

La cromatopsia es una enfermedad ocular que hace que la realidad se perciba en un solo color. La xantopsia es una variante en la que domina el color amarillo. No es una enfermedad sino más bien un síntoma que aparece como efecto colateral durante el tratamiento con algunos fármacos, entre otros, la digital. ¿Por qué iba Van Gogh a tomar digital?

En el siglo XIX ya se utilizaban los extractos de la planta *Digitalis purpurea* para la hidropesía, una acumulación de líquido en tejidos de partes blandas, secundaria a varias enfermedades entre otras la insuficiencia cardiaca congestiva. Pero el doctor Paul Gauchet trataba la epilepsia y la depresión de Van Gogh con digital. Quizás no tenía otras herramientas farmacoterápicas más adecuadas para tratar estas dos enfermedades, y se le ocurrió probar con digital que, seguramente, fue la que produjo la xantopsia del pintor.

La diana farmacológica de los digitálicos (digoxina, digitoxina, ouabaina) es la ATPasa dependiente de sodio y potasio de las células. En el miocito cardiaco esta "bomba de sodio", ubicada en el sarcolema, mantiene en equilibrio las concentraciones intracelulares de Na^+ y K^+ . Su inhibición por los digitálicos mantiene llenos los depósitos de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico, restituyendo el vigor de la contracción del corazón en el paciente con insuficiencia cardiaca. La digital posee efectos adversos importantes a nivel cardiaco, en el aparato gastrointestinal y en el sistema nervioso. En este último caso, la xantopsia podría estar vinculada a la inhibición de la bomba de Na^+ en las células de la retina o también, en los centros cerebrales que transforman las señales electroquímicas producidas por la luz, en imágenes visuales. Si la xantopsia se debe a la inhibición por la digital de la bomba de sodio en la retina o en el cerebro, es un misterio.

En 1890, el afamado pintor hizo un retrato de su médico, el doctor Paul Gauchet. Pocos meses después, Vincent Van Gogh se suicidaría; la digital no había demostrado tener efecto antidepresivo. Esta anécdota, y el retrato del doctor Gouchet se encuentra en el ameno libro "La historia de los medicamentos", de Michael C. Gerard, página 74, editado en español por Librero, en 2017.

Preguntas de estudio

41.1. La digital está indicada en el tratamiento de la epilepsia. (F)

Imagino que el doctor Gauchet trataba a Van Gogh de su epilepsia empíricamente; en el siglo XIX no había fármacos antiepilépticos específicos.

41.2 La digital se utilizaba en forma de digoxina pura, en siglo XIX. (F)

Es falsa porque si bien en ese siglo se conocían los efectos terapéuticos de la digital sobre la insuficiencia cardiaca, se utilizaba un extracto de la planta dedalera; no se conocían los principios activos digoxina, digitoxina o ouabaina.

41.3. Un efecto adverso de la digital es la xantopsia, la visión del entorno en un solo color, el amarillo. (V)

Es cierto. Quizás ello explicaría que Van Gogh utilizara preferentemente el color amarillo en sus cuadros, aunque este hecho es dudoso.

41.4. El mecanismo de acción de la digital, que aumenta la fuerza de contracción del corazón, está vinculado a su capacidad para inhibir la bomba de sodio. (V)

Así es; esta inhibición favorece el relleno del depósito de calcio del retículo sarcoplásmico; con la mayor disponibilidad del catión, el corazón late con más vigor.

41.5. La inhibición de la bomba de sodio por la digital podría explicar la producción de xantopsia, uno de sus efectos colaterales. (V)

Es verdadera porque se utiliza el futuro verbal "podría"; el hecho es que el mecanismo se desconoce.

42-Paciente diabético en coma

Un paciente de 64 años con una historia de diabetes mellitus llega al Servicio de Urgencias en coma. Una glucosa capilar de 39,4 mg/dL indica el tratamiento con un bolo de glucosa al 50%; ello mejora significativamente el nivel de conciencia. Durante 4 años se había estado tratando con dos antidiabéticos orales, glibenclamida (2,5 mg/12 h) y metformina (850 mg/12h). Acusa una nefropatía diabética de reciente diagnóstico de con una urea de 120 mg/dL y creatinina de 4,09 mg/dL. (caso clínico resumido de AFT, E. López Torres y M.I. Lucena González, 2003; 1: 84-85).

Preguntas de estudio

42.1. La glibenclamida posee dos metabolitos activos que pueden acumularse. (V)

Es cierto. Y como son activos, contribuyeron seguramente a la drástica hipoglucemia sufrida por el paciente.

42.2 Si hay un deterioro renal, la eliminación de la glibenclamida y la acumulación de sus metabolitos pueden generar graves hipoglucemias. (V)

Es verdad; se eliminan más lentamente y ello aumenta sus efectos hipoglucemiantes por aumentar sus niveles en sangre.

42.3. La asociación de metformina y glibenclamida no aumenta el efecto hipoglucemiante de esta última. (F)

No es verdad. Precisamente, la asociación de ambos fármacos se prescribe para potenciar sus efectos hipoglucemiantes. De ahí que en una situación de insuficiencia renal, su eliminación sea menor y la hipoglucemia mayor, hecho que precipitó el coma del paciente.

42.4. La vida media de glibenclamida y sus metabolitos estaría acortada en este paciente. (F)

Todo lo contrario; debido a la insuficiencia renal, la $t_{1/2}$ de ambos fármacos se prolonga lo que favorece su acumulación.

42.5. Por un problema de artrosis, el paciente estuvo tratado 2 años con naproxeno (500 mg/12h); ello podría haber contribuido al deterioro de la función renal. (V)

En efecto; a la nefropatía diabética habría que añadir el deterioro de la función renal inherente al uso crónico del AINE naproxeno.

43-Alprazolam y alcohol

Una mujer de 40 años tratada con alprazolam bebió unas copas de whisky. Al poco rato irrumpió en la casa de su vecino y, en un estado de excitación aguda, rompió muebles, artículos decorativos y cristales, cortándose los dos antebrazos. Después de este desaguisado volvió a su casa y cayó en un profundo sueño. Cuando despertó recordaba vagamente que había roto unos cristales. Fue a la policía que la ingresó en un hospital psiquiátrico, en el que se recuperó completamente del episodio de agresividad.

Este caso clínico lo he tomado del interesante libro "Forensic Medicine, de R. E. Ferner (p. 144, Oxford Medical Publications, 1996).

El triazolam es una benzodiacepina de acción corta. Como tal, posee efectos ansiolíticos e hipnóticos, pero se utiliza fundamentalmente en el tratamiento del insomnio grave. Como con todas las benzodiacepinas, la interacción con el alcohol puede incrementar las reacciones adversas, a saber, mareos, aturdimiento, respiración lenta o somnolencia extrema. El síndrome de excitación (agresividad) que acusó la paciente de este caso clínico es raro, pero se da en pacientes que tienen una personalidad psicopática. El triazolam posee una semivida plasmática de 2-4 horas y la duración de su efecto es ultracorta. Por ello se utiliza para reducir el tiempo que se tarda en conciliar el sueño, ya que puede evitarse el marcado efecto resaca al despertar, que poseen las benzodiacepinas de más larga duración, según cuenta en su página 534 el didáctico texto de "Farmacología" Rang y Dale, en su séptima edición.

Preguntas de estudio

43.1. Las benzodiacepinas y el alcohol se llevan mal; el alcohol potencia sus efectos depresores del SNC. (V)

Ciertamente es así; el efecto sumatorio de los hipnóticos y el alcohol, como depresores del sistema nervioso central que son, contraindica absolutamente la ingesta de alcohol.

43.2 Curiosamente, en el caso de la paciente del caso clínico, el alcohol precipitó una conducta agresiva, una reacción adversa frecuente. (F)

Esta reacción adversa de agresividad es rara; pero ocurre. De hecho, la paciente del caso clínico tuvo la reacción agresiva pero se siguió de un profundo sueño.

43.3. El triazolam se utiliza para inducir el sueño por poseer una semivida plasmática de 10 horas. (F)

Si así fuere, el triazolam produciría una tremenda resaca al despertar.

43.4. El triazolam posee en realidad una semivida corta; por ello, se utiliza para conciliar el sueño más rápidamente, sin los efectos de resaca al despertar que poseen otras benzodiacepinas con semividas más largas. (V)

Así es. La explicación está en la descripción del caso.

43.5. Para conciliar el sueño, las benzodiacepinas pueden utilizarse indefinidamente. (F)

No es así; deben tomarse a las mínimas dosis para lograr sus efectos (hipnótico, ansiolítico, anticonvulsivante) y durante periodos de tiempo lo más breves posibles. Hoy se acepta que su uso crónico crea adicción.

44-Un caso de angina de pecho

Se trata de un albañil de 57 años. Es un gran fumador y acude a consulta porque siente una sensación de presión en el área retroesternal. El problema se inició hacia 1 mes y las crisis se repetían 2-3 veces por semana cuando estaba trabajando; en reposo desaparecían y duraban unos 15 minutos. Su presión arterial era 150/100 mmHg y los exámenes físico y electrocardiográfico fueron normales.

Tras descartar otras causas, el médico le diagnostica, provisionalmente, de angina de pecho y le prescribe 0,3 mg de nitroglicerina por vía sublingual cuando tenga las crisis. El paciente tiene hipertensión y angina pero no padece diabetes, asma o insuficiencia cardíaca. Por ello, le prescribe también un beta-bloqueante cardiosselectivo, el atenolol, con la idea de bajar la presión arterial y prevenir los episodios de angina.

(Adaptado del texto de G.M. Brenner, Pharmacology, 2000).

Preguntas de estudio

44.1. *La nitroglicerina sublingual pasa por el hígado y se degrada rápidamente.* (F)

Es falso ya que justamente, la administración sublingual se hace para evitar el primer paso hepático del fármaco.

44.2 *La nitroglicerina se administra con el fin de producir vasodilatación coronaria y aumentar el aporte de oxígeno al corazón isquémico.* (V)

Es así; es el clásico abordaje del tratamiento de la angina de pecho antes de que se introdujeran los beta-bloqueantes. Sin embargo, hoy se acepta que la dilatación de las venas sistémicas, son la consiguiente reducción del retorno venoso hacia el corazón, disminuyendo la precarga y la demanda de oxígeno, es su principal mecanismo de acción.

44.3. *El atenolol es un beta-bloqueante que el médico prescribió para aumentar la aportación de oxígeno al corazón.* (F)

No es correcto; lo que hace un beta-bloqueante es disminuir la demanda de oxígeno al disminuir la frecuencia y el estrés catecolaminérgico sobre el corazón.

44.4. *El atenolol es un beta-bloqueante cardiosselectivo que al disminuir la frecuencia cardíaca, mitiga la demanda de oxígeno del corazón.* (V)

Es cierta; este fue el gran problema que quiso resolver James Black cuando descubrió el propranolol, es decir, disminuir la demanda de oxígeno en el corazón isquémico de la angina de pecho y del infarto de miocardio.

44.5. *Al ser cardiosselectivo, el atenolol no está contraindicado en pacientes con asma.* (F)

No es así; el concepto de selectividad de los fármacos para un determinado receptor es relativo. A dosis más elevadas pierden su selectividad; en el caso del atenolol, podría desencadenar una crisis de asma por bloquear los receptores adrenérgicos beta-2 bronquiales, además de los beta-1 cardíacos. El paciente de este caso clínico no padece asma y, por tanto, el atenolol está perfectamente indicado.

45-Dolor de la metástasis ósea

Un paciente de 67 años padece una neoplasia de próstata con metástasis ósea en raquis, pelvis y ambos fémures. Sufre dolores erráticos, sin localización precisa, que comienzan de manera imprevista sin que estén mediados por desencadenantes; y duran desde 1 hora hasta todo el día. Se trata de un dolor sordo, ardiente, de intenso a insoportable (8 en la escala visual analógica, EVA), que se asocia a rigidez muscular e hiperalgesia cutánea que obliga al paciente a permanecer en cama la mayor parte del día. La intensidad del dolor es mayor por la noche, provocándole insomnio; por ello se encuentra deprimido, sufre momentos de gran ansiedad y necesita ayuda constante. Se trata pues de medicarle para mejorar, hasta donde sea posible, su calidad de vida, según analizamos en un seminario conjunto para estudiantes de medicina, que impartimos en 1998 la doctora Guadalupe Blanc (Servicio de Anestesia) y yo (Servicio de Farmacología Clínica) (ver revista "Prescripción de Fármacos" del Hospital Universitario de La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Vol. 4-nº9, pp. 65-66, octubre de 1998). Surgen pues, las siguientes.

Preguntas de estudio

45.1. Nunca deben prescribirse analgésicos a demanda (V)

Es verdad. La socorrida frase "Nolotil sin dolor! debe desterrarse. En el dolor del cáncer es práctico seguir una puerta analgésica basada en dosis e intervalos fijos; nunca deben prescribirse analgésicos a demanda.

45.2 La escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) continúa siendo práctica. (V)

En efecto. Los analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos (AINE, aspirina, diclofenaco, ketorolaco, ibuprofeno) y el paracetamol, se utilizan en el leve a moderado. En el caso de las metástasis óseas, los AINE reducen la inflamación que acompaña.

45.3. Si con los AINE y el paracetamol persista el dolor, debe adicionarse morfina. (F)

No es cierto. Primero deben incrementarse las dosis de AINE hasta un máximo que definen los efectos adversos. Es en este segundo escalón cuando los AINE o el paracetamol deben asociarse a un opiáceo de eficacia moderada, tipo codeína, dihidrocodeína o tramadol.

45.4. Si el dolor persiste, se recurre a opiáceos potentes del tipo heroína (F)

Es falso; en el tercer escalón de la Escala de la OMS se recurre a opiáceos potentes tipo morfina, fentanilo o metadona.

45.5. Puede recurrirse también a la medicación coadyuvante, asociada a la morfina. (V)

Es verdad. Los antidepresivos tricíclicos tipo amitriptilina y desipramina, o los antiepilépticos gabapentina o pregabalina, contribuyen a controlar más eficazmente el dolor de las metástasis óseas.

Esta poesía se publicó en el volumen 1, pp 63, 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 educación médica. La poesía se titula “La vida es sueño” y la comentó Antonio G. García..

LA VIDA ES SUEÑO

(Escena XIX- Pedro Calderón de la Barca)

Es verdad, pues: reprimamos
esta fiera condición,
esta furia, esta ambición,
por si alguna vez soñamos.
Y sí haremos, pues estamos
en mundo tan singular,
que el vivir sólo es soñar;
y la experiencia me enseña,
que el hombre que vive, sueña
lo que es, hasta despertar.
Sueña el rey que es rey, y vive
con este engaño mandando,
disponiendo y gobernando;
y este aplauso, que recibe
prestado, en el viento escribe
y en cenizas le convierte
la muerte (¡desdicha fuerte!):
¡que hay quien intente reinar
viendo que ha de despertar
en el sueño de la muerte!

Sueña el rico en su riqueza,
que más cuidados le ofrece;
sueña el pobre que padece
su miseria y su pobreza;
sueña el que a medrar empieza,
sueña el que afana y pretende,
sueña el que agravia y ofende,
y en el mundo, en conclusión,
todos sueñan lo que son,
aunque ninguno lo entiende.
Yo sueño que estoy aquí,
destas prisiones cargado;
y soñé que en otro estado
más lisonjero me vi.
¿Qué es la vida? Un frenesí.
¿Qué es la vida? Una ilusión,
una sombra, una ficción,
y el mayor bien es pequeño;
que toda la vida es sueño,
y los sueños, sueños son.

Comentario:

La creación más afamada de Pedro Calderón de la Barca es “La vida es sueño”, a la que pertenece el soliloquio de Segismundo de la escena XIX. En esta obra universal se refleja la plasmación barroca de la idea de la fugacidad de la vida. A este pesimismo radical sobre el valor de la vida se contrapone el libre albedrío como afirmación personal de Segismundo: << ¿Y teniendo yo más vida/ tengo menos libertad?>>. En 2013 invité a un grupo de estudiantes de 3er tercer curso a ver (por enésima vez en mi caso) la inmortal “La vida es sueño”, interpretada por la genial Compañía de Teatro Clásico. Creo que todos quedamos impresionados con la obra y en, particular con el papel de Segismundo interpretado magistralmente por Blanca Portillo. Es cierto que la vida es fugaz:<<¿Qué es la vida? Un frenesí./¿Qué es la vida? Una ilusión, /una sombra, una ficción, /y el mayor bien es pequeño, /que toda la vida es sueño, / y los sueños sueños son.>> Pero también es verdad que si se buscan, la vida puede ofrecernos experiencias tan estupendas como la que viví con mis alumnos aquella tarde en el Teatro Pavón.

Antonio G. García

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.

Normas para los autores

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 recientemente comercializado o con el tratamiento de una determinada enfermedad.
5. Casos farmacoterápicos (1.500 palabras). Comentario de casos clínicos reales con orientación farmacológico-terapéutica.
6. Cultura y fármacos. En esta sección se recogen artículos sobre aspectos culturales o históricos relacionados con un determinado fármaco o con un científico de renombre. También se comenta el uso inapropiado de anglicismos y términos relacionados con los fármacos, si como comentarios sobre novedades editoriales relacionadas con la farmacología y la terapéutica (textos, monografías). La sección de “Poesía y medicina” también incluida aquí.
7. La SEF informa. Esta sección incluye Noticias de la SEF, congresos, simposios, premios y otras actividades.

Redacción de las colaboraciones

Los tipos de colaboraciones son muy variados. Por ello, se describen aquí unas normas generales válidas para todas y, posteriormente, se describirán unas normas más específicas para los artículos de más extensión. Las normas de estilo general son las siguientes:

- 1ª Redacción en forma clara y concisa.
- 2ª Utilizar solo los nombres genéricos de los fármacos, aceptados internacionalmente, en minúscula (“La adrenalina” y no “La Adrenalina”).
- 3ª Recurrir al artículo que precede al fármaco (“La adrenalina eleva la frecuencia cardíaca”. Es incorrecto escribir “Adrenalina eleva la frecuencia cardíaca”; en este caso se hace una defectuosa traducción del inglés: “Adrenaline augments the cardiac frequency”, en inglés no hay artículo, en español sí).
- 4ª Poner el título de cada artículo en letras mayúsculas.
- 5ª Autores y filiación. Escribir nombre de cada autor, seguido de su apellido o apellidos, y el centro de trabajo de cada uno, debajo del título de cada colaboración.

Para los **artículos originales** de Revisiones de Farmacoterapia y otros artículos más extensos, se seguirán las normas siguientes (además de las anteriores):

Los artículos monográficos sobre un fármaco tratarán todos los aspectos relacionados con el mismo: grupo farmacológico, estructura química, mecanismo de acción, farmacocinética, eficacia (sustentada en ensayos clínicos irreprochables), y efectos adversos e indicaciones.

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

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

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

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

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

Remisión de las colaboraciones

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

Redacción

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

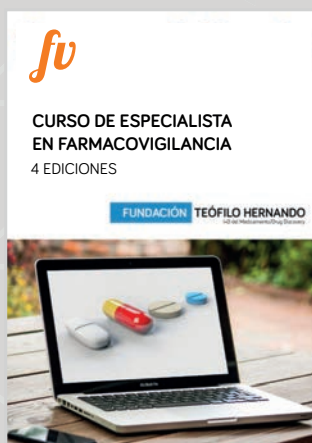
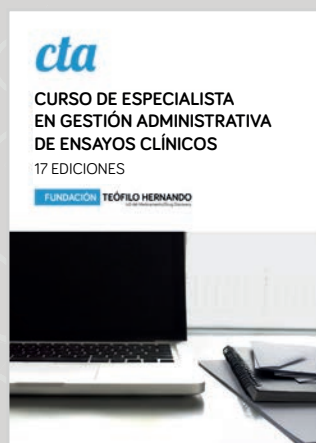
La secretaria del FTH, doña María Fagoaga, acusará recibo de la colaboración y el Redactor Jefe prof. Luis Gandía, gestionará la evaluación del manuscrito y su eventual aceptación.

28 años formando profesionales en I+D del medicamento

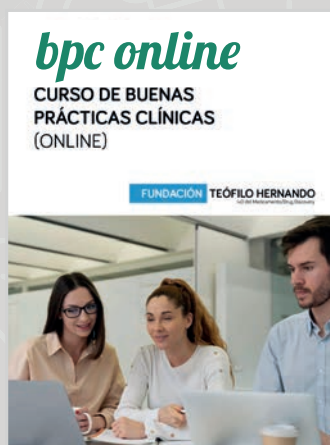
PROGRAMAS MÁSTER



CURSOS DE ESPECIALIZACIÓN



CURSOS ONLINE



docencia@ifth.es

¡Abierto el plazo de matrícula!

www.fth.es

FUNDACIÓN
TEÓFILO HERNANDO

EDICIONES
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO
Narrativas científicas y biografías

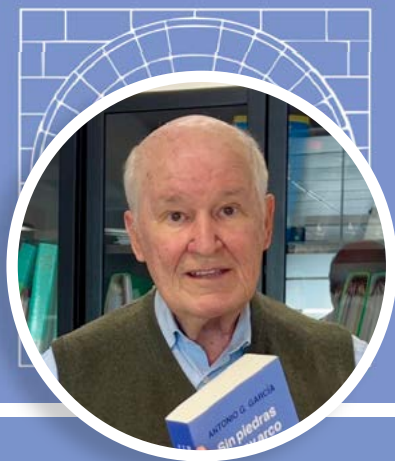
PRESENTACIÓN LITERARIA

Impulso de la medicina humanista y
apoyo de las vocaciones científicas

ANTONIO G. GARCÍA

Sin piedras no hay arco

La ilusión de crear,
la emoción de descubrir



**JUAN ANTONIO
VARGAS NÚÑEZ**

Reflexiones de un internista

Una visión de la medicina desde la
universidad, el hospital y el humanismo



17 FEBRERO 18:30 H - C/FORTUNY, 53, MADRID