

actualidad en
farmacología
y terapéutica

aft

AÑO 2026
VOL.24 Nº1
REVISTA
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

**Aspirin in the prevention of colorectal cancer:
mechanisms beyond cox inhibition and implications
for chemoprevention**



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO



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

Hemos participado en **más de 500 proyectos** de investigación preclínica y clínica, otorgado **más de 250 contratos pre y posdoctorales**, formado a **más de 1.300 alumnos** y desarrollado **más de 1.500 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@uam.es
Antonio Rodríguez Artalejo
c.e. artalejo@ucm.es
Ana María Sahagún Prieto
c.e. a.sahagun@unileon.es
Félix Bosch Llonch
c.e. fbosh@estevene.org
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
Victoria E. Maneu Flores
c.e. vmaneu@ua.es
Wilson da Costa Santos (Brasil)
c.e. wsantos@id.uff.br

DISEÑO Y PUBLICIDAD

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



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

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



FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Instituto Fundación Teófilo Hernando
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

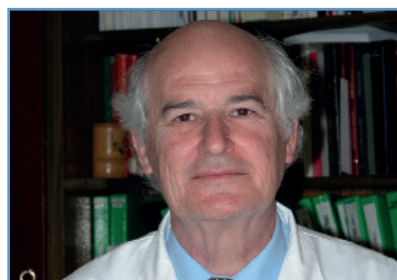
aft

AÑO 2026
VOL.24 Nº1
REVISTA
TRIMESTRAL

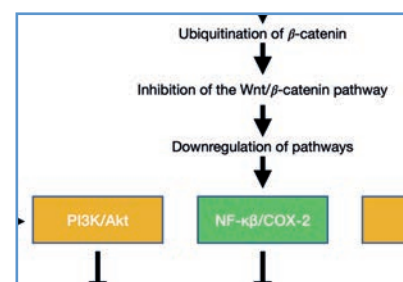
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA



7



12



19

misma u otra indic	NO	≡
Medicamento veterinario autori para una especie terrestre produ para la misma indic	NO	≡
Medicamento de uso huma	NO	≡

33



46

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	

70

19. Aspirin in the prevention of colorectal cancer: mechanisms beyond cox inhibition and implications for chemoprevention



Vol 24 N°1

Índice

Marzo 2026

7. EDITORIAL DEL PRESIDENTE

De la I+D+i y de su financiación

12. EDITORIAL DEL DIRECTOR

Fibrilación auricular

15. EDITORIAL INVITADO

15. Nuevas fronteras terapéuticas:
Sirtuinas en la lucha contra el
Alzheimer

18. Comment Review: Paying Peer Re-
viewers – Benefits, Risks, and
Challenges

19. REVISIONES EN FARMACOTERAPIA

19. Aspirin in the prevention of colorectal
cancer: mechanisms beyond
cox inhibition and implications for
chemoprevention

33. Uso racional de medicamentos
e indicadores de consumo en
veterinaria

46. ENSAYOS CLÍNICOS COMENTADOS

La selección de ensayos clínicos
destacados para 2026 realizada por la
revista Nature Medicine

51. FRONTERAS EN FARMACOTERAPIA

51. Exdensur® (Depemokimab-ulaa)

54. Lerochol®

57. Lynkuet (Elinzanetant®)

60. Nitisinone (Harliku®)

63. Nuzolvence® (zoliflodacina)

65. Paltusotina (Palsonify™)

67. DOCENCIA EN FARMACOLOGÍA

Evolución de la enseñanza de la
farmacología veterinaria en España hasta
la creación de las primeras facultades de
veterinaria en 1943

87. CASOS CLÍNICOS FARMACOTERÁPICOS

87. TDAH

88. Una interacción farmacológica
clínicamente relevante

89. Paciente mal digitalizada

90. Fármacos para el TDAH

91. Dolor irruptivo y fentanilo

92. EL FÁRMACO Y LA PALABRA

93. HAZTE SOCIO DE LA SEF

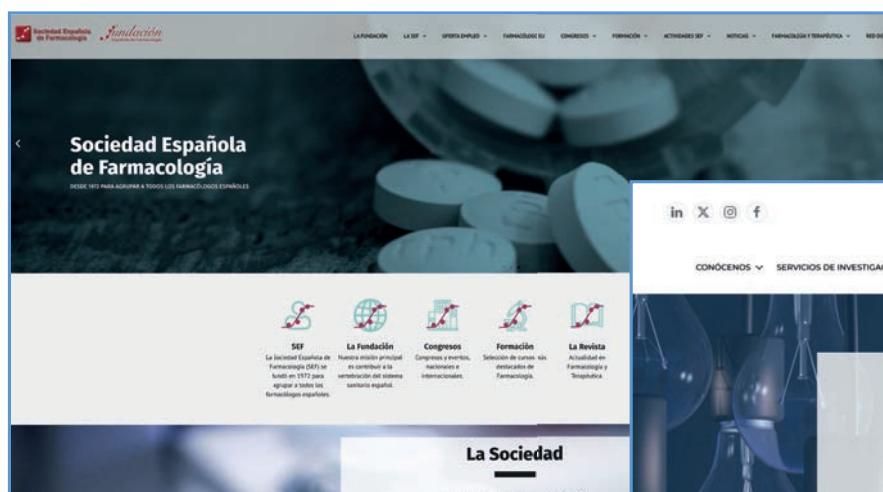
94. NORMAS PARA LOS AUTORES

Descárguese en formato electrónico la revista



actualidad en farmacología y terapéutica

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





**Antonio Rodríguez
Artalejo**

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

De la I+D+i y de su financiación

La Sociedad Española de Farmacología (SEF), o de forma más correcta, los farmacólogos que la integran tienen una marcada orientación investigadora. Tanto si desarrollan su actividad en el mundo académico (universidades, OPIs, hospitales), como en la empresa farmacéutica o en las administraciones públicas, la investigación forma parte de su quehacer cotidiano y frecuentemente condiciona su carrera profesional. Esta actividad investigadora queda en buena medida plasmada en nuestros congresos anuales y por su carácter colaborativo refleja las capacidades de los grupos de investigación. Cuando asistimos a una presentación oral o nos acercamos a un póster, asociamos su contenido científico con el grupo en el que se ha realizado. Reconocer un grupo, incluso su genealogía –hay grupos que constituyen lo que antiguamente se llamaban escuelas– es siempre gratificante, pero descubrirlo, quizás lo sea más.

Este es uno de los objetivos del mapa de capacidades en investigación de la SEF, una iniciativa del Dr. Amadeu Gavaldá, que en las próximas semanas será visible en la página web de la Sociedad. Es de esperar que nos permita reconocernos y descubrirnos, y también proyectarnos al exterior para que se conozca mejor lo que somos capaces de hacer en este terreno.

La actividad investigadora de la SEF es una muy pequeña parte de la que se hace en el Sistema Español de Ciencia, Tecnología e Innovación (SECTI). Aunque probablemente no seamos conscientes de ello, existe una Estrategia Española de Ciencia, Tecnología e Innovación (EECTI), que fue aprobada en el año 2021 y que estará vigente hasta el 2027 (<https://www.ciencia.gob.es/InfoGeneralPortal/documento/e8183a4d-3164-4f30->

[ac5f-d75f1ad55059](https://www.ciencia.gob.es/InfoGeneralPortal/documento/e8183a4d-3164-4f30-ac5f-d75f1ad55059)). Se trata de un documento que en 141 páginas recoge múltiples ejes de actuación y objetivos, así como numerosos indicadores para realizar su seguimiento y evaluación. Destaco algunos indicadores en forma de objetivos a cumplir en el año 2027. El primero y posiblemente principal es alcanzar un porcentaje del gasto nacional en I+D en relación al PIB del 2,12% (similar al de la media de la Unión Europea –UE– y un 0,72% superior al de partida en 2020), al que el sector empresarial habría de contribuir en un 58% (1,5% del PIB, lo que supone un aumento del 100%), con un 95% de ejecución de los costes no financieros (subvenciones) y del 45% de los costes financieros (préstamos). Como consecuencia, el número de investigadores por millón de habitantes pasaría a ser de 4.000 (un aumento del 33%) repartidos a

partes iguales entre el sector público y el empresarial, y con un porcentaje de doctores del 35%. Así mismo, se esperaba un modesto incremento ($\approx 10\%$) de los indicadores de resultados de la investigación (p. ej., el número de actuaciones del Programa Marco UE coordinadas por instituciones españolas –2.800–, la tasa de retorno española del Programa Marco UE –11%– o el porcentaje de la producción científica publicada en revistas del primer cuartil o Q1 –58%–). En cambio, para aquellos aspectos que se consideraban debilidades del SECTI, los objetivos fueron mucho más ambiciosos, cifrándose en un aumento del 100% del número de patentes de universidades y OPIs licenciadas por millón de habitantes (hasta llegar a 50) y del 45% en el número de spin-off creadas por universidades, OPIs y centros tecnológicos en los últimos 5 años (hasta llegar a las 800). La EECTI no se implementa por sí misma, sino que lo hace a través de Planes Estatales de Investigación Científica y Técnica y de Innovación (PEICTI), que recogen todas las iniciativas para conseguir los objetivos de la EECTI, así como los desarrollos normativos y estratégicos que afectan al SECTI. La actual estrategia ha contado con dos PEICTI (2021-2023 y 2024-2027) que se estructuran mediante programas verticales (Recursos Humanos, Investigación y Desarrollo Experimental, que incluye el subprograma de generación de conocimiento científico-técnico, Transferencia y Colaboración, Innovación e Infraestructuras de I+D+i) y transversales (Internacionalización, Cooperación Autonómica y Local e Impulso de Líneas Estratégicas), con sus correspondientes dotaciones presupuestarias (https://www.ciencia.gob.es/Ministerio/Estadisticas/sicti/ayudas_idi/convocatorias_age.html). Es importante señalar que la EECTI está sujeta a seguimiento anual por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MICyU) y a una evaluación final (externa e interna) que se realizará en el segundo semestre de 2029.

Un factor determinante en la implementación del EECTI 2021-2027 ha sido la puesta en marcha del programa Next Generation EU, diseñado para facilitar la recuperación económica de los países de la UE tras la pandemia de COVID 19 y promover una mayor resiliencia y competitividad ante futuras crisis. España ha sido uno de los mayores beneficiarios de los fondos europeos del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia (PRTR), al poder contar con 80.000 millones de euros en subvenciones, de los que una parte significativa se ha destinado a I+D+i y digitalización.

Cuando se cumplió más de la mitad de la duración de la actual EECTI, el informe de seguimiento del año 2024 (<https://www.ciencia.gob.es/InfoGeneralPortal/documento/e3c13acd-6acf-4047-a525-f711fac4bb16>), reveló la distancia que aún quedaba por recorrer para alcanzar buena parte de los objetivos más ambiciosos (<https://www.ciencia.gob.es/Estrategias-y-Planes/Estrategias/Seguimiento-y-evaluacion-de-la-EECTI-2021-2027.html>). A pesar de la incorporación de los fondos Next Generation al presupuesto público de I+D+i (constituido fundamentalmente por la Política de Gasto 46 –PG46– de los Presupuestos Generales del Estado), en el año 2024 el porcentaje de gasto en I+D respecto al PIB fue del 1,5%, un 0,1 % más que en 2020 y muy lejos aún del 2,12% previsto como objetivo en 2027; además, el porcentaje del gasto en I+D financiado por las empresas disminuyó desde el 49,2% al 47,7%, alejándose del objetivo del 58%, lo que no fue impedimento para que aumentara la contribución empresarial en relación al PIB, pasando del 0,78 al 0,84%, pero apenas avanzando hacia el objetivo del 1,5%. En los años 2023, 2024 y 2025, los fondos europeos han contribuido en un 51% al presupuesto público de I+D (9.094 millones de euros al año) frente al 49% de los fondos nacionales (8.672 millones de

euros anuales), habiendo tenido un grado de ejecución variable a lo largo de los años (del 50% al 77%). Llama, no obstante, la atención la disparidad en la ejecución del gasto entre los costes no financieros y financieros dependiendo del origen, nacional o europeo, de los fondos. Así, en el año 2024 fue respectivamente del 66% y 80% en el caso de los fondos europeos, y del 95% y del 48%, en el caso de los fondos nacionales. Para estos últimos, sí que se habrían conseguido los objetivos del EETCI, aunque la falta de ejecución del 52% de los fondos financieros nacionales suponga la nada despreciable cantidad de 2.477 millones de euros (el 38% de la PG46).

En lo que respecta a los recursos humanos, en los cuatro primeros años de la actual EETCI el número de investigadores por millón de habitantes ha aumentado en aproximadamente 700 (un incremento del 22% respecto al año 2020), un valor que permitiría anticipar el cumplimiento del objetivo en el año 2027 de producirse un aumento adicional del 10% (300 investigadores), hasta alcanzar los 4.000 investigadores. Ello no obsta para que el porcentaje de investigadores en relación con la población ocupada sea del 1,35%, aún bastante alejado de la media europea del 1,66%. Estos incrementos habrían tenido lugar predominantemente en el sector empresarial (47% del empleo e incremento del 29%), la enseñanza superior (35% de empleo e incremento del 17%) y las administraciones públicas (17% del empleo y e incremento del 13%); sin embargo, estos incrementos no han ocurrido en paralelo al porcentaje de doctores en el SECTI, que permanece estancado en el 29%.

Finalmente, y en relación con los resultados de la I+D+i, el SECTI alcanza o supera los objetivos sobre el número de publicaciones y su porcentaje en revistas de alto impacto (Q1) y la tasa de retorno del Programa Marco UE; otros, como el número de actuaciones del Programa Marco UE coordinadas por

instituciones españolas estamos en vías de alcanzarlos. Sin embargo, los resultados distan de ser buenos para el número de patentes licenciadas por millón de habitantes (ha pasado de 26 a 28 en cuatro años, cuando el objetivo es llegar a 50) o el número de empresas spin-off creadas en los últimos cinco, que partiendo de 489 en 2020 alcanzó la cifra de 531 en 2024, cuando el objetivo para 2027 es de 800.

El informe de seguimiento invita también a repasar las fortalezas y debilidades de nuestro sistema de I+D+i. Entre las primeras me gustaría destacar la relativa a los recursos humanos. España es uno de los países de la UE con mayor porcentaje de su población con educación superior y estudios de doctorado, lo que implica la existencia de una importante masa crítica potencial para desarrollar actividad de I+D+i. Además, es uno de los países con mayor proporción de mujeres investigadoras, si bien tienen una mayor presencia en el sector público que en el privado (10 puntos de diferencia). Además, España ocupa la posición 9 en términos de producción científica a nivel mundial, aunque cae al puesto 15 cuando se considera la producción en revistas Q1. Cabe señalar, no obstante, que el porcentaje de publicaciones en estas revistas en el año 2023 fue del 61% (Alemania y Francia tuvieron el 61,9%) y que dicho porcentaje aumentó 5 puntos desde el año 2020. Por último, cabe destacar los buenos resultados de nuestra participación en el Programa Marco Horizonte Europa (2021-2024). España es el tercer país que mayor subvención ha obtenido (4.507 millones de euros) con una tasa de retorno del 11,4%, superior a la lograda en el Programa Horizonte 2020.

Nuestros males o debilidades son bien conocidos. A la cabeza de ellos, la infrafinanciación. Como señala el último informe COTEC sobre la evolución de la I+D (<https://cotec.es/informes/evolucion-de-la-id/>), el incremento sostenido de la

inversión en I+D (pública y privada) durante los últimos 10 años no se ha traducido en un importante aumento del peso de la I+D en la estructura productiva española, al no superar el 1,5% del PIB. En el escenario más favorable que es del mantenimiento de la tasa de crecimiento del 6,9% del año 2024 de la inversión en I+D hasta el año 2027, el porcentaje de la I+D sobre el PIB alcanzaría el 1,59% en ese año, claramente por debajo del 2,12% marcado por la EECTI. Debe señalarse que, a pesar de los avances experimentados en los últimos años con una disminución de la brecha de inversión en I+D del 0,2% respecto a la media de la UE, esta distancia sigue siendo superior a la registrada en 2008 (0,52%) y que la inversión en I+D de España se situó en 2024 en solo el 67% de la media comunitaria (494 euros anuales por habitante en 2024, frente a los 897 euros de media en la UE).

En segundo de los males sería el escaso peso del sector empresarial. En España el sector empresarial es responsable del 56,37% de la inversión en I+D, 10 puntos por debajo de la media de UE (68,36%). Ello estaría en relación con el número de empresas que hacen I+D y con el tamaño y tipo de las mismas. Así, aún no hemos recuperado el número de empresas que hacía I+D antes de la crisis de 2008; así mismo, en España el número de empresas con más de 50 empleados es inferior a la media de la UE (0,78% frente a 0,91%) y, además, la contribución del sector industrial al tejido empresarial también es menor, factores ambos que condicionan negativamente la actividad I+D+i del sector privado en nuestro país. Otro aspecto a señalar conforme al reciente Informe COSCE “Análisis de la financiación pública de la I+D+i: Presupuestos Generales del Estado (PG-46) y financiación europea”, es el bajo porcentaje de las empresas innovadoras españolas ($\approx 3\%$) que acuden a la financiación de los Programas Marco de la UE ([chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://](https://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/)

cosce.org/wp-content/uploads/2026/03/Informe_PGE_COSCE_GRINEI_2025_S3.pdf).

El tercero de los males sería la insuficiente e irregular ejecución del presupuesto de I+D. Ello supone que una parte considerable de los incrementos presupuestarios contemplados en la PG46 (en el caso de los gastos financieros el porcentaje ejecutado ha variado desde el 24,18% en 2020 hasta el 64,1% en 2024) se haya quedado en el papel y no se haya incorporado al SECTI. Este aspecto incide nuevamente en la capacidad del sector empresarial, principal destinatario del gasto financiero, para acceder a una financiación que posiblemente no le resulta atractiva.

El informe de seguimiento del EECTI permite comprobar que mantenemos o progresamos en algunos aspectos (los relacionados con las fortalezas) y que otros (los relacionados con las debilidades) ya parecen ser asignaturas pendientes para el próximo EECTI, el de 2028-2034, que ha comenzado a elaborarse y que presumiblemente se aprobará antes de finalizar la evaluación del actual. Quizás esto haya determinado que el futuro EECTI será evaluable desde el inicio y contará con nuevos indicadores diseñados por expertos externos. La próxima EECTI aspirará a cambiar el modelo y, probablemente, lo haga buscando una mayor conexión con la política industrial europea y logrando mejores incentivos para las empresas innovadoras, con independencia de su tamaño. Será necesario también una mejor articulación de las políticas de recursos humanos con las necesidades de los empleadores (empresas, universidades, administraciones públicas) y, a diferencia del anterior, una mayor capacidad de respuesta ante posibles retrasos y desequilibrios en su implementación. Y, además, pretenderá simplificar los procesos, esa burocracia y cuellos de botella en la gestión de la que tanto se quejan los investigadores (públicos y privados).

Pero sobre todo, la futura EECTI se desarrollará en un contexto muy diferente al de la actual, que nació en medio de la pandemia de COVID 19 y ha recibido el impulso de los fondos Next Generation EU, que finalizarán en agosto de este año. No será fácil compensar la desaparición de estos fondos, dada su elevada contribución (50%) a la inversión pública en I+D. Por ello, de no mediar un compromiso presupuestario firme, cabe temer que la nueva EECTI será un mero deseo, lo que nos conduciría al estancamiento del sistema de I+D+i cuando no a la regresión del mismo.

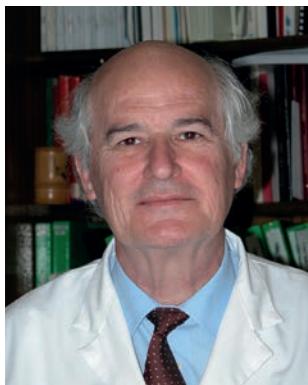
Finalizo haciéndome eco de la petición de Perla Wahnón, presidenta de la COSCE, de doblar los fondos del subprograma de generación de conocimiento científico técnico de la PECTI, aquel con el que se financian los proyectos de investigación básica, investigación aplicada y desarrollo experimental de todos los campos del conocimiento. Tengo la impresión de que se está produciendo un desequilibrio entre el crecimiento del empleo en I+D (en el trienio 2022-2024 se crearon varias docenas de miles de empleos) y los fondos disponibles en las convocatorias de proyectos, lo que se traduciría en un mayor número de solicitudes que, aún en el caso de mantenerse la tasa éxito de la convocatoria, llevaría también a un mayor número de solicitudes no financiadas. A este respecto, la conocida frase de los informes de las Comisiones de selección de la Agencia Estatal de Investigación “se trata de una propuesta de calidad presentada por un grupo de investigación solvente científicamente que, sin embargo, no ha alcanzado la prioridad suficiente”, pone de manifiesto la existencia de proyectos financiables para los que no existe financiación. La no concesión de financiación en estos casos comporta mantener infrautilizadas capacidades investigadoras valiosas (en términos de recursos humanos y equipamientos), algo que debería evitarse. Según los datos del

MICyU, los fondos de este subprograma han estado prácticamente congelados en torno a los 515 millones de euros los años 2022, 2023 y 2024 (https://www.ciencia.gob.es/Ministerio/Estadisticas/sicti/ayudas_idi/convocatorias_age.html). No parece fácil un desarrollo armónico del SECTI manteniendo estable una partida de esta importancia durante tanto tiempo.

En la presentación de la EECTI 2021-2024 el ministro Pedro Duque utiliza el símil de la ciencia y las plantas para indicar que “no sirve de nada inundar la planta si no se regó cada día anteriormente. La Estrategia Española de Ciencia, Tecnología e Innovación para los próximos siete años contempla precisamente que reguemos el árbol de la ciencia de forma suficiente y juiciosa a medio y largo plazo”. Yo añadiría que para esta EECTI y la venideras den fruto hace falta disponer de un jardinero fiel y sabedor de que si planta más árboles va a precisar más agua.

Antonio Rodríguez Artalejo

artalejo@ucm.es


Antonio García García

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

Cuento aquí cómo viví mi quinto episodio de fibrilación auricular

Fibrilación auricular

El 4 de abril de 1999 escribí en mi inseparable cuaderno de laboratorio la siguiente historia. El Domingo de Ramos fue un día completo. Pronto por la mañana hacía una brisa de primavera que invitaba a pasear entre los tulipanes amarillos y rojos de Recoletos y La Castellana. Acompañé un buen trecho, a paso tranquilo, a los cientos de corredores del tradicional Maratón de Madrid y por Doctor Arce accedí a Príncipe de Vergara y al Auditorio Nacional. Viví allí tres horas apasionadas con la maestra batuta de Rafael Frübeck de Burgos que dirigía la Orquesta y Coros Nacionales de España, que interpretaban La Pasión Según San Mateo, de Juan Sebastián Bach. La conversación entre el fagot, la flauta travesera, el violín, el violoncelo y la voz humana, alrededor de un aria que se repite sin cansar, fue una buena introducción espiritual a la Semana Santa.

No tuvo tanto éxito Bach cuando estrenó su partitura, como el que cosecharon la OCNE, Frübeck y los solistas aquel madrileño Domingo de Ramos. Cuando a las tres de la tarde abandoné el Auditorio Nacional, Estrella y yo pensábamos en la escalibada, el pan tostado con tomate y jamón, el bacalao, la crema catalana y el tinto Raimat que nos aguardaban en La Fonda, un restaurante cercano al Auditorio. Un día completo que culminó con manualidades en el jardín de mi casa de la sierra de Guadarrama.

Me acosté cansado y a las 6 de la madrugada del Lunes Santo me desperté sobresaltado con un cuadro que me era familiar: palpitaciones, inquietud, cansancio... Me tomé el pulso y rápidamente percibí con preocupación que era arritmico y que, seguramente, había caído en un nuevo episodio de fibrilación auricular. Había interrumpido mi

tratamiento antiarrítmico hacía unos meses y, en medio de un sentimiento de culpabilidad, me automediqué: 1.5 mg de bromacepam, 125 mg de ácido acetilsalicílico (con una dosis baja de aspirina quería reinstaurar una profilaxis antiagregante plaquetaria pues si mi aurícula izquierda latía precipitadamente, un coágulo acumulado en ella podía salir a circulación sistémica si entraba en ritmo sinusal). Con el sotalol pretendía bloquear los receptores β_1 cardiacos, protegiendo el corazón frente al efecto arritmogénico de una excesiva concentración de adrenalina y noradrenalina circulantes. Además, el sotalol, que pertenece al grupo IV de los antiarrítmicos beta-bloqueantes, según la clásica clasificación de Vaughan-Williams, posee un mecanismo antiarrítmico adicional: un efecto tipo amiodarona, de prolongación de la duración del potencial de acción por bloquear los

canales de potasio cardíacos (grupo III de Vaughan-Williams). Con la creencia de que mi corazón podría entrar en ritmo sinusal con este tratamiento, me dormí, pero a las tres horas todo continuaba igual. Repetí las dosis de bromazepam y sotalol y llamé al doctor Luis Martínez Herval, jefe del Servicio de Cardiología del Hospital de La Princesa, quien me aconsejó que acudiera a Urgencias inmediatamente. El ECG reveló una fibrilación auricular, con una frecuencia de pulso de 140-150 lpm. El Doctor Río Aguilar Torres, que estaba de cardiólogo de guardia, indicó una cardioversión farmacológica.

Mi condición de farmacólogo dificulta mis experiencias como paciente, ya que los médicos que me atienden se sienten tentados a razonarme los pros y contras de cada opción terapéutica; y ello a pesar de que les pido que me traten como a un paciente más, pues siempre he acatado sus decisiones y consejos. Antaño era habitual utilizar digoxina para obligar a un corazón que fibrila a entrar en ritmo sinusal. La digital pone un efecto vagal, otro antiadrenérgico, además de aumentar el periodo refractario del nodo aurículo-ventricular; tres propiedades que pueden ayudar a filtrar el paso de estímulos de aurícula a ventrículo, reduciendo así la frecuencia cardíaca. Hoy se considera obsoleta. Los calcio-antagonistas cardiotrópicos verapamilo y diltiazem constituyen una opción favorable. El potencial marcapasos es esencialmente calcio-dependiente y por ello, la administración iv de 5 mg de verapamilo suele dar un elevado porcentaje de éxitos en la cardioversión farmacológica a ritmo sinusal. La tercera opción son los beta-bloqueantes. Las catecolaminas que se liberan en situaciones de estrés, son verdaderos agresores para el corazón; elevan la pendiente del potencial de despolarización espontánea (fase 4), acercándolo más y más al potencial diastólico umbral, disparando así nuevos potenciales de acción a mayor frecuencia. Este efecto está mediado por receptores β_1 , cuya activación por catecolaminas incrementa el AMP cíclico y la fosforilación de los canales de calcio, que al permanecer

abiertos más tiempo favorecen la entrada de calcio, una rápida despolarización nodal y un incremento de la frecuencia cardíaca. La administración iv de sotalol era, pues, otra opción. Sin embargo, el hecho de que las dos dosis matinales que tomé no hubieran hecho efecto alguno, planteó serias dudas sobre su indicación. Quedaban los antiarrítmicos del grupo I de Vaughan-Williams, los bloqueantes de canales de sodio, y los del grupo III, los bloqueantes de canales de potasio tipo amiodarona.

La amiodarona es un excelente antiarrítmico, eso sí, con una difícil farmacocinética (marcada acumulación tisular) y un aparatoso perfil de reacciones adversas (particularmente, toxicidad tiroidea). En un artículo reciente que publiqué en mi columna de Noticias Médicas, he relatado su virtuosismo para evitar la muerte súbita en pacientes con infarto de miocardio y arritmias ventriculares graves. De entre los bloqueantes de canales de sodio estaban los clásicos quinidina y procainamida, y los más recientes propafenona y flecainida. El doctor Río Aguilar optó por esta última porque en su experiencia, logra una cardioversión en un porcentaje muy elevado de pacientes. A las 15 horas me administró iv media ampolla de flecainida, sin éxito; a las 15:30 horas me administró la otra media. Mi corazón continuaba latiendo desordenadamente una hora después. Le pregunté si sería acertado intentar otro antiarrítmico de otro grupo, con un mecanismo de acción diferente y me contestó juiciosamente que esa combinación arbitraria y precipitada podría desencadenar una arritmia más grave: todos los antiarrítmicos son proarrítmicos, sentenció. Programó con el anestesista una cardioversión eléctrica para las 18 horas del Lunes Santo.

Ir al quirófano siempre crea inquietud; aunque sea una intervención tan sencilla como la aplicación de un choque eléctrico sincrónico con el latido cardíaco, bajo anestesia general. Por ello, de las 16 a las 18 horas mi tiempo cambió de ritmo y de significado. Pensaba que había sufrido en los últimos años otros cuatro

En Urgencias del madrileño Hospital Universitario de la Princesa, se logró una cardioversión farmacológica con flecainida

episodios de fibrilación auricular en los más diversos ambientes (Santiago de Chile, Nueva York, Barcelona, Madrid) y que todos ellos habían cedido a la presión de calcio-antagonistas y beta-bloqueantes. Este quinto episodio se resistía incluso al más potente antiarrítmico flecainida. Con estos pensamientos miraba de cuando en cuando al monitor que tenía sobre mi cabeza, y que contaba indefectiblemente entre 130 y 150 lpm. Se aproximaba la hora de ir al quirófano y ya me había hecho a la idea. Estrella, mi esposa, estaba también pendiente del monitor desde mi ingreso en Urgencias; de vez en cuando me indicaba la frecuencia cardiaca, 130, 140, 150, 130,... De repente, hacía las seis menos cuarto, me dijo muy exaltada que la frecuencia se había reducido a 60, 70, 68, 64, 70,... lpm. ¡Mi corazón había entrado en ritmo sinusal! Pudo ser porque se había producido una cardioversión farmacológica tardía o por una cardioversión espontánea. Río me comentó más tarde que muchos pacientes (hasta un 40%) que acuden a Urgencias en fibrilación auricular, que no cede a los fármacos, se les envía a su casa y al día siguiente vuelven en ritmo sinusal.

Finalizaba el día y me preparaba para volver a casa. Me vestí y cuando salí a la calle me sentía bien y con ganas de tomar un vaso de leche y una empanada. Fui con Estrella a una cafetería cercana, sin recordar el consejo de una amable y competente enfermera que mientras me retiraba la vía, el suero y demás me recordó que me levantara despacio, que no anduviera, que me fuera directo a casa y que estuviera en reposo uno o dos días más. Me comentó que era obvio que le explicara esto a un médico, pero insistió en recordármelo. No la hice caso y me fui a un bar gallego a tomar un vaso de leche y un trozo de empanada, por cierto, riquísima. Al salir del bar sentí mareos y que las fuerzas me abandonaban; volví a entrar al bar apoyado en Estrella. La camarera me sentó en una silla, apoyé la cabeza sobre la mesa. Oí lejanamente las voces de Estrella y la camarera, que dudaban si llamar a urgencias. Cuando levantaba la cabeza sentía una sensación de sofoco y de calor intensísimo en el

cráneo, que me obligaba a apoyarla de nuevo sobre la mesa. Bajo este efecto de obnubilación, sentí voces que decían de tumbarme en el suelo, cogedle una vía, metedle un suero a alta velocidad, elevadle las piernas sobre una silla, quitadle la chaqueta, desabrochadle la camisa. En el suelo, comencé a recuperarme. Tengo una intensa reacción vagal, les decía, por favor inyectadme una ampolla de atropina. Los del Samur debieron sorprenderse cuando les pedía que me inyectaran atropina. Tiene 80/40 de presión arterial, y 40 pulsaciones. Me inyectaron 1 mg de atropina iv, un suero glucosado rápido y, a los pocos minutos, mi pulso creció a 70 y mi presión arterial a 120/70 mmHg. Me devolvieron a Urgencias y de allí a una habitación de Cardiología. La enfermera me recordó su consejo y Río Aguilar me dijo que no quería abandonarles.

El resto de la Semana Santa descansé. Me dio tiempo a admirar La Cena de Salzillo en la procesión del Viernes Santo, oliendo el azahar de los naranjos en las calles de Murcia y en la Plaza de las Flores; los rayos de sol deslumbrante, pasando por entre las recién nacidas hojas de grandes mimosas, iluminaban la cara de Jesús, Pedro, Juan, de la Verónica, del maravilloso Ángel de la Oración en el Huerto, de la Dolorosa. Caras de huertanos del barroco que Francisco Salzillo esculpió para siempre, para que pudiéramos emocionarnos con su contemplación en los mágicos Viernes Santo murcianos. Mientras admiraba ese ambiente colorido, y recorría pausadamente las calles de Platería y Trapería, las plazas de la Cruz y del Cardenal Belluga, la Glorieta de España y el Malecón, pensaba que debía dar las gracias a Bach, a Fröheck de Burgos, a la OCNE, a Salzillo, a la flecainida, al sotalol, a la atropina, a los médicos del Samur, al doctor Río Aguilar y a Estrella. A todos debo una Semana Santa, última del segundo milenio, llena de emociones espirituales y estéticas. Muchas gracias.

Antonio García García
antonio.garcia@ifth.es

No hice caso de los consejos de una enfermera, que me aconsejaba volver a casa y guardar reposo, y tuve una crisis vagal que los médicos del SAMUR revirtieron con atropina

Nuevas fronteras terapéuticas: Sirtuinas en la lucha contra el Alzheimer

Mario Morales-Cabello

Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga- IBIMA, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Málaga, España

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa responsable de más de dos tercios de los casos de demencia a nivel mundial. La EA se caracteriza por la acumulación de dos proteínas, en concreto, el péptido β -amiloide ($A\beta$), derivado de la escisión de la proteína precursora amiloide (APP), y la proteína tau hiperfosforilada

Los monómeros de $A\beta$ se agregan extracelularmente en el cerebro formando placas amiloides, mientras que tau se agrega en forma de ovillos intracelulares (**Beckett et al., 2024**). La disposición y agregación anómalas de estas proteínas, junto a la neuroinflamación, alteraciones metabólicas y pérdida sinápticas, son mecanismos claves y responsables del deterioro cognitivo en los pacientes con alzhéimer.

Las terapias actuales para combatir la EA se centran principalmente en el uso de anticuerpos dirigidos contra la proteína amiloide. Estos fármacos consiguen reducir temporalmente el deterioro cognitivo; sin embargo, no son capaces de detener el progreso devastador de la patología y, al poco tiempo, dejan de resultar efectivos (**Heneka et al., 2024**). Por este motivo, es de suma importancia la investigación de terapias que detengan de forma directa la progresión de la enfermedad. En este contexto, el estudio de las sirtuinas como posible diana terapéutica está mostrando resultados prometedores, tanto en modelos animales como en humanos (**Fernandez et al., 2024**).

Las sirtuinas (SIRT) constituyen una familia de enzimas implicadas en importantes funciones

celulares, tales como el control metabólico, la señalización y la supervivencia celular. Una de las proteínas más estudiadas de esta familia es la sirtuina 1 (SIRT1), que, mediante su actividad deacetilasa, inhibe la apoptosis en las células nerviosas, reduce la inflamación y el estrés oxidativo, y mantiene la estabilidad genómica (**Fernando & Wijayasinghe, 2021; Wu et al., 2022**). En el contexto de la EA, estas funciones se han vinculado con una disminución de la neuroinflamación y el daño neuronal. Asimismo, se ha demostrado que, a través de diversas vías, son capaces de reducir de forma directa tanto la patología amiloide como la taupatía (**Julien et al., 2009; Mishra et al., 2021**) (**Figura 1A**).

Otra proteína de esta familia con un efecto positivo en la EA es la sirtuina 3 (SIRT3). Esta proteína mitocondrial reduce el estrés oxidativo en dicho orgánulo, lo que se asocia con un aumento de la mitofagia y un correcto funcionamiento mitocondrial (**Tyagi & Pugazhenti, 2023**) (**Figura 1B**). No obstante, los niveles de esta proteína tienden a reducirse con el avance de la EA, lo que ocasiona la alteración metabólica en las células nerviosas y la pérdida de su función. De manera similar, en la EA se reduce la sirtuina 6 (SIRT6),

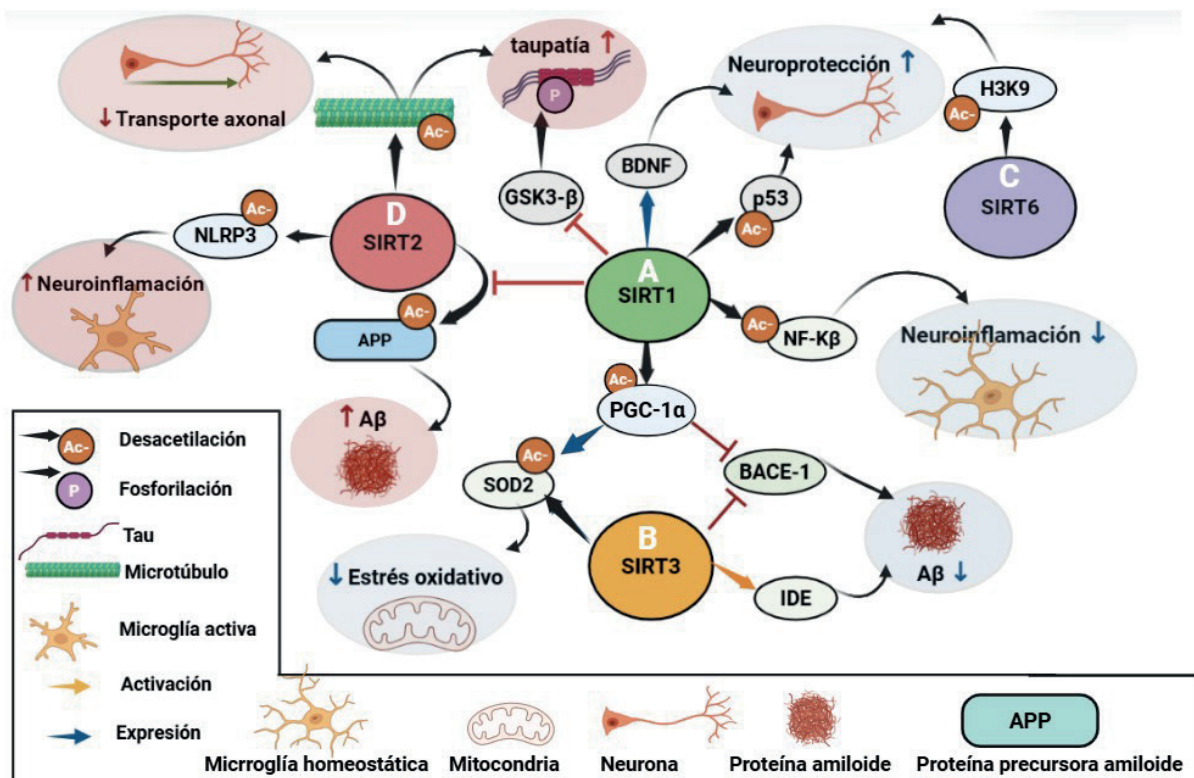


Figura 1. Impacto de las sirtuinas sobre la patología del Alzheimer. (1A) La sirtuina 1 (SIRT1) acetila al factor p53 y aumenta la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), lo que inhibe la apoptosis neuronal; y también acetila al factor nuclear Kβ (NF-kβ), lo que reduce la expresión de citoquinas proinflamatorias en las células microgliales. Además, mediante la acetilación del coactivador transcripcional del receptor activado por el proliferador del peroxisoma del receptor 1α (PGC-1α), activa la expresión de enzimas antioxidantes tales como la superóxido dismutasa 2 (SOD2). Asimismo, reduce la patología amiloide y tau, al inhibir la actividad de la β-secretasa BACE-1 y de la glucógeno sintasa quinasa 3β (GSK-3β). También inhibe la producción amiloide al acetilar a la proteína precursora amiloide (APP) e inhibir su acetilación por la sirtuina 2 (SIRT2). **(1B)** La sirtuina 3 (SIRT3) mitocondrial acetila y activa a la enzima SOD2, e inhibe a la enzima BACE-1 mientras que activa a la enzima degradadora de insulina (IDE), fomentando la reducción de proteína amiloide. **(1C)** La sirtuina 6 (SIRT6), de localización nuclear, acetila a la histona 3 lisina 9 (H3K9), involucrada en la reparación del genoma y la supervivencia neuronal. **(1D)** La sirtuina 2 (SIRT2) acetila a la y-tubulina de los microtúbulos, lo que impide la unión de tau y propicia la inestabilidad del transporte axonal. Asimismo, acetila a la proteína precursora amiloide en la lisina 132, lo que favorece la acción de BACE-1 y la consecuente acumulación de Aβ. Por último, acetila al receptor tipo NOD 3 (NLRP3), lo que lleva a la activación del inflamosoma y a la secreción de citoquinas proinflamatorias por parte de la microglía.

reconocida por su papel en la preservación de la estabilidad genómica de las neuronas mediante la modulación de las histonas (Guo et al., 2022) (Figura 1C).

Con el objetivo de potenciar la actividad de estas isoformas, se ha investigado el efecto de diferentes compuestos activadores, tanto naturales como sintéticos, sobre la patología de la EA. Entre estas sustancias destacan el resveratrol, la reina y la quercetina, que han demostrado reducir la patología en modelos animales de EA, al inducir la expresión y activación de SIRT1 (Yin et al., 2021; Zhang & Tang, 2023). La eficacia de los activadores

de SIRT1 no se limita únicamente a modelos animales, sino que otros compuestos como el sésamo o las procianidinas han reducido tanto la patología como la sintomatología en pacientes con deterioro cognitivo medio (Manjula et al., 2021). Asimismo, los activadores de SIRT3 y SIRT6 también han mostrado una notable eficacia, entre los que se destacan la curcumina y la fisetina (Liu et al., 2021; Wang et al., 2019).

Aunque las sirtuinas mencionadas previamente ejercen efectos beneficiosos en el contexto de la EA, existe una proteína de esta familia cuya actividad es mayormente perjudicial y

se encuentra sobreexpresada en pacientes de EA. Esta enzima es la sirtuina 2 (SIRT2), que en modelos animales se asocia con un aumento de la producción de la proteína amiloide y de la respuesta neuroinmunitaria (Díaz-Perdigón et al., 2020). Además, la α -tubulina es un sustrato de esta enzima, y su deacetilación inhibe su unión a la proteína tau, lo que favorece la acumulación de esta última en el organismo y la inestabilidad de los microtúbulos (Figura 1D). Dado lo anterior, la administración de inhibidores de su actividad ha demostrado ser la estrategia terapéutica más efectiva para contrarrestar sus efectos nocivos. Entre los inhibidores ensayados en animales destacan moléculas pequeñas y sintéticas como la AK-7 (Bai et al., 2022). Por lo que, estos ensayos preclínicos adquieren una relevancia significativa como posibles tratamientos para la EA y, en combinación con los fármacos ya aprobados, podrían actuar como posibles terapias complementarias para tratar a los pacientes con Alzheimer.

Referencias

- Bai, N., Li, N., Cheng, R., Guan, Y., Zhao, X., Song, Z.-Y., Xu, H., Yi, F., Jiang, B., Li, X., Wu, X., Jiang, C., Zhou, T., Guo, Q., Guo, W., Feng, Y., Wang, Z., Ma, M., Yu, Y., ... Cao, L. (2022). Inhibition of SIRT2 promotes APP acetylation and ameliorates cognitive impairment in APP/PS1 transgenic mice. *Cell Reports*, 40 2(2), 111062. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111062>
- Beckett, L., Andrews, J. S., Beach, T. G., Buracchio, T., Dunn, B., Graf, A., Hansson, O., Ho, C., Jagust, W. J., McDade, E., Molinuevo, J. L., Okonkwo, O. C., Pani, L., Rafii, M. S., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R. A., Teunissen, C. E., & Carrillo, M. C. (2024). Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers & Dementia*. <https://doi.org/10.1002/alz.13859>
- Díaz-Perdigón, T., Belloch, F. B., Ricobaraza, A., Elboray, E. E., Elboray, E. E., Suzuki, T., Suzuki, T., Tordera, R. M., & Puerta, E. (2020). Early sirtuin 2 inhibition prevents age-related cognitive decline in a senescence-accelerated mouse model. *Neuropsychopharmacology*, 45(2), 347–357. <https://doi.org/10.1038/S41386-019-0503-8>
- Fernandez, F., Griffiths, L. R., Sutherland, H. G., Cole, M. H., Fitton, J. H., Winberg, P. C., Schweitzer, D., Hopkins, L. N., & Meyer, B. J. (2024). Sirtuin Proteins and Memory: A Promising Target in Alzheimer's Disease Therapy? *Nutrients*, 16(23), 4088. <https://doi.org/10.3390/nu1623408>
- Fernando, K. K. M., & Wijayasinghe, Y. S. (2021). Sirtuins as Potential Therapeutic Targets for Mitigating Neuroinflammation Associated With Alzheimer's Disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 15, 746631. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2021.746631>
- Guo, Z., Li, P., Ge, J., & Li, H. (2022). SIRT6 in Aging, Metabolism, Inflammation and Cardiovascular Diseases. *Aging and Disease*, 13, 1787–1822. <https://doi.org/10.14336/AD.2022.0413>
- Heneka, M. T., Morgan, D., & Jessen, F. (2024). Passive anti-amyloid β immunotherapy in Alzheimer's disease—opportunities and challenges. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)01883-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01883-x)
- Julien, C., Tremblay, C., Emond, V., Lebbadi, M., Salem, N., Bennett, D. A., & Calon, F. (2009). Sirtuin 1 reduction parallels the accumulation of tau in Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 68(1), 48–58. <https://doi.org/10.1097/NEN.0B013E3181922348>
- Liu, M., Zhang, X., & Wang, Y. (2021). Curcumin Alleviates A β 42-Induced Neuronal Metabolic Dysfunction via the Thrb/SIRT3 Axis and Improves Cognition in APPTG Mice. *Neurochemical Research*, 46(12), 3166–3178. <https://doi.org/10.1007/S11064-021-03414-X>
- Manjula, R., Anuja, K., & Alcaín, F. J. (2021). SIRT1 and SIRT2 Activity Control in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 585821. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2020.585821>
- Mishra, P., Mittal, A. K., Kalonia, H., Madan, S., Ghosh, S., Sinha, J. K., & Rajput, S. K. (2021). SIRT1 Promotes Neuronal Fortification in Neurodegenerative Diseases through Attenuation of Pathological Hallmarks and Enhancement of Cellular Lifespan. *Current Neuropharmacology*, 19(7), 1019–1037. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200729111744>
- Tyagi, A., & Pugazhenth, S. (2023). A Promising Strategy to Treat Neurodegenerative Diseases by SIRT3 Activation. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 1615. <https://doi.org/10.3390/ijms24021615>
- Wang, Y., He, J., Liao, M., Hu, M., Li, W., Ouyang, H., Wang, X., Ye, T., Zhang, Y., & Ouyang, L. (2019). An overview of Sirtuins potential therapeutic target: Structure, function and modulators. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 161, 48–77. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2018.10.028>
- Wu, Q., Zhang, T.-N., Chen, H., Yu, X.-F., Lv, J., Liu, Y.-Y., Liu, Y., Zheng, G., Zhao, J., Wei, Y. F., Guo, J.-Y., Liu, F.-H., Chang, Q., Zhang, Y.-X., Liu, C., & Zhao, Y. (2022). The sirtuin family in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01257-8>
- Yin, Z., Geng, X., Zhang, Z., Wang, Y., & Gao, X. (2021). Rhein Relieves Oxidative Stress in an A β 1-42 Oligomer-Burdened Neuron Model by Activating the SIRT1/PGC-1 α -Regulated Mitochondrial Biogenesis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 746711. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2021.746711>
- Zhang, M., & Tang, Z. (2023). Therapeutic potential of natural molecules against Alzheimer's disease via SIRT1 modulation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 161, 114474. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114474>

Comment Review: Paying Peer Reviewers – Benefits, Risks, and Challenges

(Reflecting on Jaime A. Teixeira da Silva's article in *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*)

Antonio García 1¶, Wilson C. Santos1,2¶.

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

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

Jaime A. Teixeira da Silva raises an important and increasingly debated issue in academic publishing: whether peer reviewers should be financially compensated for their work. Peer review is considered the bedrock of scientific publishing, ensuring the integrity, validity, and quality of scholarly articles. As the pressure on the peer review system grows—with rising submission volumes, reviewer fatigue, and concerns about review quality—the question of payment becomes both practical and ethical.

One of the main arguments in favor of paying reviewers is fairness. Peer review requires time, subject-matter expertise, and intellectual labor. In many cases, reviewers contribute substantial value to improving manuscripts, yet their work remains unpaid and largely invisible. Financial compensation could recognize this labor formally, potentially increasing motivation, accountability, and timeliness. It might also reduce delays in editorial decisions, a persistent challenge in scholarly publishing.

However, compensation introduces significant risks. Payment may alter the intrinsic motivation that traditionally underpins peer review, which has long been framed as a collegial and community-driven responsibility. If reviewing becomes transactional, there is a concern that reviewers may prioritize speed over depth or accept assignments outside their expertise simply for financial gain. Additionally, introducing payment structures could widen inequalities between well-funded journals and smaller or non-profit publishers, potentially reshaping the publishing ecosystem in unintended ways.

Another major challenge is implementation. Key questions remain unresolved: How much should reviewers be paid? Who funds this compensation—authors, institutions, or publishers? Would payment compromise objectivity or introduce bias? Transparent systems would be essential to prevent conflicts of interest and maintain trust in the review process.

Teixeira da Silva's discussion also implicitly raises a broader systemic issue: the commercialization of academic publishing. Large publishers generate significant profits while much of the intellectual labor—writing, reviewing, and often editing—is provided without compensation. Paying reviewers may be seen not merely as an operational change, but as a corrective step toward a more equitable distribution of value within the publishing industry.

Ultimately, the debate is not simply about payment, but about sustainability, integrity, and fairness in scholarly communication. While financial incentives could alleviate reviewer fatigue and improve efficiency, they must be carefully structured to preserve independence, quality, and ethical standards, with input from the academic community. The debate remains open, and ongoing dialogue is essential to safeguard the integrity and sustainability of peer review.

The article contributes meaningfully to ongoing discussions about reforming peer review and challenges stakeholders—editors, publishers, institutions, and researchers—to reconsider long-standing assumptions about academic labor.

Referencias

- Jaime A. Teixeira da Silva. Paying peer reviewers: benefits, risks, and challenges. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00210-025-04969-0>

Aspirin in the prevention of colorectal cancer: mechanisms beyond COX inhibition and implications for chemoprevention

Anne A. Adeyanju^{1*}, Victoria Maneu²

1 Department of Applied and Basic Sciences, Faculty of Applied Sciences, Koladaisi University, Ibadan, Oyo State, Nigeria

2 Department of Optics, Pharmacology, Anatomy, University of Alicante, Alicante, Spain

* Correspondence to anne.adeyanju@koladaisiuniversity.edu.ng

Resumen

La aspirina es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo ampliamente estudiado. Ha demostrado potencial en la prevención del cáncer colorrectal (CCR) mediante la inhibición de la ciclooxigenasa y la reducción de la síntesis de prostaglandinas. Sin embargo, las nuevas evidencias sugieren que los efectos y mecanismos de la aspirina contra el CCR podrían extenderse más allá de las vías de la ciclooxigenasa (COX). Las estrategias antiinflamatorias centradas en la COX están siendo reemplazadas por enfoques multimodales de precisión que se dirigen a vías de señalización más allá de la síntesis de prostaglandinas, con el fin de mejorar los resultados en pacientes con cáncer colorrectal. Estos enfoques incluyen la modulación de las vías de señalización inflamatorias, la reprogramación del microambiente inmunitario tumoral, la terapia combinada, el aumento de la quimiosensibilidad en las células de CCR y las interacciones con alteraciones genéticas específicas del tumor. Esta revisión resume el conocimiento actual sobre los mecanismos de acción de la aspirina en el cáncer colorrectal, con énfasis en las vías independientes de la COX, destaca su relevancia potencial para la prevención del cáncer colorrectal y sus posibles implicaciones para los enfoques basados en la precisión.

Palabras clave

Aspirina, cáncer colorrectal, ciclooxigenasa, inhibición.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Aspirin is a well-researched nonsteroidal anti-inflammatory drug. It has shown potential in preventing colorectal cancer (CRC) by inhibiting cyclooxygenase and reducing prostaglandin synthesis. However, emerging evidence suggests that aspirin's effects and mechanisms against CRC may extend beyond cyclooxygenase pathways. Anti-inflammatory COX-centered strategies are being replaced by multi-pathway, precision-based approaches that target signaling pathways beyond prostaglandin synthesis to improve outcomes for patients with colorectal cancer. These include modulation of inflammatory signaling pathways, reprogramming of the tumor immune microenvironment, combination therapy, enhancement of chemosensitivity in CRC cells, and interactions with tumor-specific genetic alterations. This review summarizes the current understanding of aspirin's mechanisms of action in colorectal cancer with an emphasis on the COX-independent pathways, highlights their potential relevance for CRC prevention, and their possible implications for precision-based approaches.

Key words

Aspirin, Colorectal cancer, Cyclooxygenase, Inhibition.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

Introduction

Aspirin (acetylsalicylic acid, $C_9H_8O_4$) (Ornelas *et al.*, 2017) is a widely used drug, recognized for its pharmacological activities as an anti-inflammatory, analgesic and antipyretic, as well as its role in cardiovascular prophylaxis. Over time, aspirin emerged as a promising agent for the chemoprevention of colorectal cancer (CRC) (Thorat and Cuzick, 2015), and is currently under investigation for its ability to inhibit tumor development, metastasis, and inflammation across many cancer types. Clinical data suggest a possible reduction in cancer incidence with aspirin's use, especially in colorectal, breast, and gastric cancers. Moreover, its capacity to augment the effectiveness of chemotherapeutic agents suggests its utility as an adjunct therapy in oncological treatment (Ornelas *et al.*, 2017).

According to Weitz *et al.* (2005), colorectal cancer is the fourth most common cause of cancer-related deaths globally and the third most common type of cancer. Genetic mutations, epigenetic changes, metabolic reprogramming, immunological regulation, and tumor-microenvironment crosstalk are some of the intricate molecular interactions that cause colorectal cancer (Sun *et al.*, 2025). Aspirin's role in chemoprevention may be associated with a lower risk of CRC metastases and reduced incidence of CRC (Rothwell *et al.*, 2012). The analyses of numerous randomized controlled trials comparing aspirin to a control group indicate a probable correlation between its daily usage and reduced incidence and mortality of CRC, with benefits after an interval of about 8 to 10 years or more of follow-up (Johansson *et al.*, 2012; Rothwell *et al.*, 2010).

Low-dose aspirin is associated with fewer T4 tumors and metastases in CRC patients, according to a 2013 study by Jonsson *et al.* It has been shown that aspirin can reduce the potential for metastasis by inhibiting platelet-

tumor cell signaling and preventing the epithelial-mesenchymal transition in circulating tumor cells (Khorana, 2003). The potential of aspirin in the chemoprevention of colorectal cancer continues to be highlighted by recent studies. Inducing apoptosis, inhibiting the stemness of colorectal cancer cells, regulating oncogenic signaling cascades like Wnt/ β -catenin, NF- κ B, and PI3K-AKT-mTOR, and changing immune surveillance are just a few of the processes that aspirin is known to affect through COX-independent pathways (Din *et al.*, 2012; Ying *et al.*, 2023; Laila *et al.*, 2025).

Aspirin induces G1 cell cycle arrest and modulates the p53-Cyclin Dependent Kinases (CDK1) pathway, causing upregulation of p53 and downregulation of CDK1 (Zhang *et al.*, 2024). It can facilitate the secretion of tumor growth factor beta 1 (TGF- β 1), which can cause colorectal cancer cells to undergo apoptosis and stop proliferating (Wang *et al.*, 2018). In a CRC mouse model of inflammatory carcinogenesis, aspirin reduced the number and size of CRC lesions. It suppressed COX-2, inducible nitric oxide synthase, the active form of Yes-associated protein 1, and cytosolic high mobility group box 1, all of which are highly expressed at tumor sites in colorectal cancer (Ohnishi *et al.*, 2021). Additionally, an experimental study in mice suggests that aspirin may modify histone H3 lysine 27 acetylation marks and inhibit histone deacetylases, causing a reduction in the expression of inducible nitric oxide synthase, tumor necrosis factor- α , and interleukin-6. These effects have been linked to a reduction in colorectal cancer development in mice models (Guo *et al.*, 2016).

A more comprehensive understanding of aspirin's intricate mechanisms of action may elucidate its potential role in colorectal cancer prevention and assist in identifying patient subgroups that potentially benefit, but this has yet to be

conclusively determined. Aspirin integration into customized therapy approaches based on molecular biomarkers, tumor genetics, and other factors is gaining popularity as precision oncology develops (Laila et al., 2025). In addition to highlighting aspirin's potential for CRC prevention outside traditional anti-inflammatory mechanisms, this review explores the emerging and growing evidence supporting aspirin's COX-independent effects in colorectal cancer.

2.0 ASPIRIN'S EMERGING MECHANISMS OF COLORECTAL CANCER PREVENTION

2.1 Antitumor-Effect of Aspirin: COX-Dependent Mechanism

Cyclooxygenases convert arachidonic acid into prostaglandins, prostacyclins, and thromboxane A₂ (TXA₂). Unlike COX-1, which is constitutively expressed in many tissues, COX-2 is generally inducible and is absent or present at very low levels in most cell types under basal conditions. However, during inflammatory and other pathological states, such as cancer, its expression increases (Patrignani and Patrono, 2016). It has been suggested that aspirin's anti-cancer properties might result from inhibition of COX-2, given its involvement in cancer (Eberhart et al., 1994). Additionally, studies using deletions of COX-1 and COX-2 have shown decreased intestinal tumorigenesis (Chulada et al., 2000). Uncontrolled platelet activation triggers local recruitment of immune cells, leading to inflammation. Aggregation of platelets at these sites releases platelet-derived growth factors (PDGF), cytokines (interleukin-1 β), and lipid mediators (PGE₂ and TXA₂), promoting proliferation of adjacent nucleated cells in the colonic mucosa.

Furthermore, it is hypothesized that these agents may increase COX-2 levels (further enhancing PGE₂) and drive the epithelial–mesenchymal

transition (EMT) of intestinal epithelial cells, a characteristic early event in tumorigenesis. EMT activation generates tumor-initiating cells and triggers tumor cell invasion and metastasis to distant organs (Patrignani and Patrono, 2016; Dovizio *et al.*, 2012). Notably, PGE₂ binding to EP1-4 receptors (G-protein-coupled receptors) activates signal transduction pathways that promote adhesive, migratory, and invasive behavior of cells during the development and progression of cancer (Menter and Dubois, 2012). Therefore, in agreement with the platelet hypothesis, platelet aggregation and aberrant activation at the site of mucosal injury in the gastrointestinal (GI) tract are the driving factors for the genesis of adenomatous polyps and eventual progression to CRC. Aspirin's chemopreventive effect against CRC is thus attributed to its ability to inhibit COX-1 in platelets, prevent the release of lipid or protein mediators of inflammation, and subsequently decrease COX-2 expression in colorectal tissues.

Recent works by Yang et al. (2025) and Langley and Burn (2025) have demonstrated the potential of aspirin to reduce the risk of metastasis by limiting platelet TXA₂-induced suppression of T cell immunity. This mechanism may contribute to aspirin's chemopreventive and anti-metastatic potential.

2.2 Limitations of the COX-Centric Model

John R Vane was awarded the Nobel Prize in 1982 for the discovery that aspirin irreversibly acetylates the cyclooxygenase enzymes, thereby inhibiting the conversion of arachidonic acid to prostaglandins (Vane, 1971). The upregulation of cyclo-oxygenase-2, the inducible form of the enzyme, in cancer, together with prostaglandin E₂ (PGE₂), has been implicated in stem cell proliferation, migration, apoptosis resistance, invasion, and metastasis (Pang *et al.*, 2016). Hence, inhibition of COX-2 activity was initially

proposed as the primary mechanism that can explain the anti-tumor effects of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (Chan *et al.*, 2007).

The COX-centric paradigm has provided a good framework for understanding the anticancer effect of aspirin. However, several findings and observations have challenged the completeness of this dominant model. Findings suggest that COX inhibition represents only one dimension of a larger, interconnected network of aspirin-mediated antitumor mechanisms. Understanding these alternative pathways optimizes the use of aspirin in colorectal cancer treatment and identifies patients most likely to benefit.

Some limitations of the COX-inhibition hypothesis have been described. The platelet hypothesis (COX-dependent pathway) proposes sequential inhibition of COX-1 activity in platelets and COX-2 expression in nucleated cells of the colonic mucosa (Thun *et al.*, 2012, Patrignani, and Patrono, 2016). Although this is an interesting and attractive hypothesis, a critical issue is that the primary target (platelet COX-1) and the subsequent downstream effector (epithelial COX-2) are in different cell types. The platelet hypothesis lacks an explanation for the preferential protective effects of aspirin against CRC compared with other types of cancer. Aspirin influences multiple cellular compartments, including platelets, immune cells, stromal fibroblasts, and the intestinal microbiota, many of which act independently of tumor epithelial COX signaling (Sankaranarayanan *et al.*, 2020). If platelet COX-1-dependent inhibition by aspirin is primarily responsible for cancer prevention following its absorption into the circulation, it is logical to expect aspirin to be equally effective against all cancers, which is not the case.

The hypothesis also suggests that the chemopreventive effects of aspirin apply only to CRC that develops after mucosal injury-

induced platelet activation; it does not explain how low-dose aspirin works against cancers due to sporadic mutations, where platelets may not be involved. The hypothesis was derived to accommodate the inability of low-dose aspirin to directly inhibit COX-2, a COX isoform implicated in the development of many cancers (Sankaranarayanan *et al.*, 2020). The only known effect of low-dose aspirin was COX-1 inhibition in platelets. The hypothesis argued that COX-1 inhibition in platelets may be central to the prevention of tumorigenesis (Dovizio *et al.* 2012). However, the clinical efficacy of aspirin in the treatment of CRC remains under investigation. It should be noted that although COX-2 expression is implicated in the development of CRC, aspirin has been reported to inhibit cancer cell growth even in cells that do not overexpress COX-2 (Hanif *et al.*, 1996). Further, some CRC cell lines do not produce COX-2 or express its inactive form (Hsi *et al.*, 2000). The report by Rothwell *et al.* (2010) also showed that right-sided CRCs, which generally do not overexpress COX-2, were more responsive to aspirin use than those of the left-sided colon cancer. These observations raise the possibility that aspirin's chemopreventive effects in colon cancer treatment extend beyond COX inhibition, with other alternative pathways likely playing a significant role.

Another report showed that aspirin and other NSAIDs promote cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer cell lines that do not express COX-1 or COX-2 enzymes and in mouse embryo fibroblasts that are COX-null (Rigas and Shiff, 2000). Additionally, their growth-inhibitory properties could not be reversed by the addition of prostaglandins (Drew *et al.*, 2016). Moreover, NSAID derivatives that do not remarkably affect the catalytic activity of COXs maintain their anti-tumor properties in tissue culture (Piazza *et al.*, 1997) and animal models (Mahmoud *et al.*, 1998). Hence, this provides further evidence that inhibition of COX is not the only mechanism by

which NSAIDs promote apoptosis and prevent the growth of neoplastic lesions (Tegeader *et al.*, 2001). Several COX-independent targets have been identified, including the WNT (Qiu *et al.*, 2010), AMP-activated protein kinase (AMPK) (Hardie *et al.*, 2012) and MTOR (Din *et al.*, 2012) signaling pathways, and the cross-talk between these pathways is shown in figure 1.

2.3 Rationale for Targeting Non-COX Pathways

Although COX-2 overexpression has been identified to play a role in CRC and the progression of tumorigenesis, the process involves many signaling pathways beyond prostaglandin synthesis. Other pathways that involve modulation of inflammatory signaling pathways, reprogramming of the tumor immune microenvironment, combination therapy, promotion of chemosensitivity of CRC cells, and interactions with tumor-specific genetic alterations are involved, as shown in Table 1. Targeting these non-COX pathways may overcome resistance to COX inhibitors, decrease toxicity, and enable more personalized therapeutic strategies. Furthermore, non-COX targets might improve health outcomes by working in concert with already available chemotherapeutic drugs.

2.4 COX-Independent Mechanisms

2.4.1 Immune Modulation

The importance of aspirin in boosting immune responses against inflammation-associated colorectal cancer has been highlighted (De Matteis *et al.*, 2022). Aspirin suppresses PD-1 expression in macrophages and CD8+ T cells by controlling specific pro-resolving mediators (SPMs) in colonic tissues. Experimental investigations suggest that aspirin may alter important transcription factors (Sp1, Sp3, Sp4), which could contribute to CRC prevention, though clinical

validation is lacking (Marimuthu *et al.*, 2011). Additionally, frequent aspirin use has been linked to a rise in tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), which may improve the results of conventional chemotherapy or immunotherapy (Cao *et al.*, 2016). It enhances the activity of effector T cells (CD8+ T cells, Th17 cells, and B cells) by suppressing TIGIT expression on T cells and enhancing immune responses against CRC progression (Liu *et al.*, 2024). This modulates gut microbiota composition by reducing *Enterococcus cecorum*. Immunogenic cell death has been identified in colon cancer cells treated with aspirin. This is characterized by the expression of calreticulin (CRT) and HSP70, together with activation of endoplasmic reticulum stress and glycolytic changes, which could be leveraged in combination with immune checkpoint inhibitors like anti-PD-1 and anti-CTLA-4 (Lei *et al.*, 2023).

2.4.2 Combination Therapy-Dependent Approach

Many studies have explored the combination therapies involving aspirin in the treatment of colorectal cancer. Its combination with oleanolic acid inhibits CRC cell proliferation and invasion, by inducing S-phase arrest, and promoting apoptosis through the Akt/NFκB/IκBα/COX2 pathway (Zhou *et al.*, 2024). Aspirin and zinc suppress tumor progression in colitis-associated colorectal cancer in mice, improving markers such as PCNA and STAT3, while also enhancing antioxidant defenses such as Nrf-2, catalase, and superoxide dismutase (Babu *et al.*, 2023). Studies in FAP model Min mice suggested that aspirin obstructs intestinal tumorigenesis by regulating β-catenin signaling, oxidative stress, and inflammation pathways (Hamova *et al.*, 2023). Additionally, aspirin combined with genistein exhibited cytotoxicity in HCT-116 colorectal cancer cells by inhibiting cell migration and altering cell morphology.

Table 1: COX-Independent Aspirin's Mechanisms of Action in Colorectal Cancer

COX-Independent Mechanisms	Molecular Targets	Biological Effects	Type of Study	Role	Dosage	References
Nuclear Factor (NF-Kappa B) Inhibition	RelA (P65), IκBα	Increased chemosensitivity, induction of apoptosis	Preclinical	Anticancer effect	High	Stark <i>et al.</i> , (2001)
Immune Modulation	Effector T cells (CD8+ T cells, Th17 cells, and B cells)	Improved Immune Response	Preclinical	Chemoprevention and anticancer-effect	Low	Marimuthu <i>et al.</i> , (2011)
Inhibition of Wnt Signaling and β-Catenin Phosphorylation	β-catenin	Ubiquitination and proteolysis of the oncoprotein. inhibition of protein phosphatase 2A	Preclinical	Anticancer effect	High	Bos <i>et al.</i> , 2006
Activation of AMP-Kinase and Inhibition of mTOR Signaling	AMPK, mTOR, effectors S6K1 and 4E-BP1	Cell survival, regulation of intracellular energy homeostasis and metabolism	Preclinical	Anticancer effect	High	Din <i>et al.</i> , 2012
Downregulation of c-myc, cyclin A2 and CDK2	c-myc mRNA, proteasomal pathways	Cell cycle arrest and inhibition of cell proliferation	Preclinical	Anticancer effect	High	Ai <i>et al.</i> , 2016; Dachineni <i>et al.</i> , 2016
Induction of Polyamine Catabolism	Spermidine/spermine N1-acetyltransferase (SSAT)	Reduction of tumorigenesis	Preclinical and clinical	Anticancer effect and Chemoprevention	Moderate	Babbar <i>et al.</i> , 2006
Induction of DNA Mismatch Repair Proteins	DNA mismatch repair proteins	G0/G1 cell cycle arrest, apoptosis	Preclinical	Anticancer effect	High	Goel <i>et al.</i> , 2003
Microbiota Modulation	Gut bacteria	Increase in chemosensitivity of colorectal cancer cells	Preclinical and clinical	Chemoprevention	Moderate to high	Ying <i>et al.</i> , 2023

A promising therapeutic approach for this genetic subtype of colorectal cancer is the combination of metformin and aspirin, which has demonstrated a substantial antiproliferative, cytotoxic, and antimigratory effect on PIK3CA-mutant HT-29 CRC cells (Goncalves *et al.*, 2024). Additionally, aspirin and cisplatin have shown synergistic effects. The effect inhibited cell invasion, proliferation, and migration, while also triggering apoptosis by targeting the PI3K/Akt, NF-κB/COX-2, and Bcl-2 signaling pathways (Jiang *et al.*, 2020).

In a colitis-associated cancer model, aspirin and γ-tocopherol reduce tumor size and multiplicity while reducing aspirin-induced gastric lesions with changes in the gut flora. Also, this combined therapy inhibited HCT-116 growth, indicating a new chemopreventive approach (Liu *et al.*, 2023). Delta-tocotrienol (DT3) and aspirin together prevented colon cancer stem cells from proliferating and induced apoptosis (Husain *et al.*, 2024). This is a result of more research on the effects of aspirin on Wnt signaling in colon cancer stem and adenoma development in APC^{min/+} mice.

2.4.3 Gut Microbiota-Dependent Approach

The amount of 4-Hydroxybenzoic acid (4-HBA) generated in the intestine through cytochrome P450 (CYP450)-mediated metabolism within cells or via microbial degradation in the lumen has been implicated in aspirin's colorectal cancer prevention. Following aspirin therapy, patients with a CYP2C9 variant allele had a lower risk of colorectal adenomas. According to Bigler *et al.* (2001), this might be because CYP2C9 cannot generate 2,5-DHBA, highlighting the significance of aspirin metabolites in cancer prevention. However, the capacity of microbes to biotransform aspirin to produce HBAs may vary. The observed heterogeneity in epidemiological research can be explained by the interaction between intestinal microbiota and nutrition, which suggests that both factors may contribute to the production of HBA. Numerous studies have shown how nutrition affects the composition of the microbiota (Singh *et al.*, 2017; Leeming *et al.*, 2019).

The association between aspirin's cancer-preventive qualities and HBAs may provide novel approaches for achieving the intended chemopreventive benefits in all populations. This could involve taking aspirin and a healthy, sustainable diet that includes more fruits and vegetables, or consuming appropriate probiotics with aspirin in areas where dietary change is challenging. According to a randomized clinical study, aspirin decreased the levels of Bacteroides, Parabacteroides, and Dorea species, which have been linked to a lower risk of colorectal cancer while increasing the abundance of Prevotella, Akkermansia, and Ruminococcaceae species (Prizment *et al.*, 2020).

An *in vivo* experiment with germ-free and conventionalized mice also demonstrated that aspirin was able to increase the probiotic bacteria Bifidobacterium and Lactobacillus,

indicating its role in CRC prevention. Furthermore, the study identified aspirin's ability to prevent tumor formation in germ-free mice, reinforcing the possibility that aspirin may prevent CRC through a microbiome-independent mechanism, such as inhibiting COX-2 and PGE2 synthesis (Zhao *et al.*, 2020). This anticancer effect is independent of metabolite formation. Additionally, Mignozzi *et al.* (2025) provided insights into the potential benefits of aspirin on intestinal adenoma and CRC, which may be connected to changes in the gut microbiota. The translational potential of microbiome-based interventions in the development of future therapeutic paradigms for colorectal cancer has been described by Neagu *et al.* (2025). Future research should explore how aspirin may increase beneficial bacteria that contribute to human gut health and cancer prevention. During oral absorption, some aspirin may remain unabsorbed and could act directly on colorectal tissues. However, aspirin may also be metabolized, producing 2,3-DHBA and 2,5-DHBA, which may also influence colorectal tissues to prevent cancer. Since 2,5-DHBA and 2,3-DHBA can inhibit cancer cell growth (Sankaranarayanan *et al.*, 2020), it would be valuable to investigate whether these metabolites enhance the cancer-preventive effects of aspirin when given to germ-free mice. The study should assess the combined roles of intact aspirin and its metabolites in preventing CRC.

Studies have demonstrated that metabolites of aspirin, 2,3-DHBA/pyrocatechuic acid and 2,5-DHBA/gentisic acid, are notable contributors to its anti-cancer effects against CRC (Sankaranarayanan *et al.*, 2020). 2,5-DHBA has been proven to be effective in arresting cancer cell growth in colon cancer cell lines (HCT-116 and HT-29) and breast cancer cell lines (MDA-MB-231), whereas 2,3-DHBA was more selective against the MDA-MB-231 cell line. Cyclin-

dependent kinases are likely cellular targets of the metabolites, as they were both found to inhibit them, particularly CDK1 and CDK6 (Dachineni *et al.*, 2017).

It is speculated that these metabolites are generated from the biotransformation of aspirin and salicylic acid, which are left unabsorbed in the intestine. Only 40–50% of the orally consumed aspirin is bioavailable (Dovizio *et al.*, 2012), because it undergoes rapid hydrolysis in the intestine and liver to generate salicylic acid (Rowland *et al.*, 1972). The *in vitro* studies by Sankaranarayanan *et al.* (2020) demonstrated the inhibitory effect of 2,3-DHBA and 2,5-DHBA on colon cancer cell growth at effective concentrations ranging from 100–500 μM . These concentrations are believed to be pharmacologically achievable in the human intestine. Interestingly, another cellular target of 2,5-DHBA besides CDKs has been discovered. For example, 2,5-DHBA can inhibit fibroblast growth factor (FGF) receptor function, suggesting that this pathway may also contribute to aspirin's anti-cancer effects (Fernandez *et al.*, 2010). In addition, its inhibitory effect on COX-2-mediated PGE₂ synthesis in murine macrophages (Hinz *et al.*, 2020) through its antioxidant properties has been reported (Borges and Castle). Recently, a study also showed that conjugation of 2,5-DHBA to gelatin induces heparin-like properties and hinders the invasion of cancer cells (Snigireva *et al.*, 2020). The alteration of the structure of matrix proteins surrounding cancer cells is also part of the potential of 2,5-DHBA reported to inhibit the growth of cancer cells (Altinoz *et al.*, 2018). Taken together, these suggest that 2,5-DHBA may be an important metabolite responsible for aspirin's chemopreventive actions. Interestingly, Hydroxybenzoic acids (HBAs) are also generated from flavonoid degradation and are present in fruits and vegetables (Russell *et al.*, 2009). The metabolite hypothesis thus proposes that HBAs produced from the degradation of aspirin/salicylic

acid, flavonoids and the presence of HBAs in the diet may contribute to their chemopreventive properties (Sankaranarayanan *et al.*, 2020).

2.4.4 Chemo Sensitivity-Dependent Approach

The development of resistance to chemotherapy during CRC treatment and the side effects on normal cells have seriously limited the application and therapeutic efficacy. Study by Ying *et al.*, (2023) identified an unexpected function of aspirin in sensitizing colon cancer cells to chemotherapeutic treatment of 5-Fu and cisplatin. The two agents displayed remarkably improved anti-tumor efficacy *in vitro* upon co-treatment with aspirin.

Cancer stem cells are a minor subpopulation within a tumor that exhibits regenerative capacity, induces chemotherapy resistance, and initiates metastasis, thereby advancing tumor progression and recurrence. Therefore, suppression of colon cancer stemness may be an important strategy to improve the resistance of colon cancer to chemotherapy. Ying *et al.* (2023) demonstrated that aspirin could efficiently inhibit the stemness of colorectal cancer cells. Lipopolysaccharide (LPS) plays an important role in tumor occurrence and metastasis (Wang *et al.*, 2003), and toll-like receptor 4 (TLR4) on CRC cells serves as a receptor for LPS (Watts *et al.*, 2013). Also, TLR4 is a key player in connecting inflammation and cancer invasion and progression (Ren *et al.*, 2015). One mechanism by which aspirin inhibited the invasive potential of CRC cells is by down-regulating LPS/TLR4/NF- κ B signaling pathway (Ying *et al.*, 2023). Ying *et al.* demonstrated that TLR4-positive colorectal cancer cells demonstrated high chemotherapy resistance, which indicates that TLR4 may also serve as a marker of colon cancer stem cells in colon cancer. Further research revealed that aspirin could increase the chemosensitivity of colorectal cancer cells by reducing stemness

via TLR4 downregulation. Thus, TLR4 could be used as an intervention target to increase the chemosensitivity of colon cancer cells during aspirin treatment.

2.4.5 Inhibition of Wnt Signaling and β -Catenin Phosphorylation

Aspirin reduces the expression of critical epithelial-mesenchymal transition (EMT) regulators in SW480 tumor cells via suppressing Wnt signaling (Jin and Wu, 2019). This suppression occurs via blocking cyclooxygenase metabolism, which reduces pro-inflammatory responses, specifically by lowering WNT6 via the NR4A2 transcription factor (Feng et al., 2021). These data imply that aspirin may have a role in the treatment of inflammation-related colon cancer. A study on the liquid formulation of aspirin, IP1867B, and its effects on TXB2 production and cyclooxygenase isozymes has been published (Hofling et al., 2022). Furthermore, NO-ASA, a derivative of aspirin that releases nitric oxide, has been demonstrated to dramatically suppress colon cancer cell proliferation. Its mechanism includes glutathione depletion, activation of oxidative stress, activation of apoptosis, as well as disruption of adherens junctions and inhibition of Wnt signaling, which strengthens its chemopreventive characteristics and provides a more effective strategy to colon cancer treatment (Gao et al., 2005).

Wnt-signaling is constitutively activated in colorectal epithelial progenitor cells. However, in mature cells, adenomatous polyposis coli (APC) expression inhibits the pathway. APC works by attaching to excess β -catenin in the cytoplasm, inducing ubiquitination and proteolysis of the oncoprotein. Colorectal cancer is caused by abnormal activation of the Wnt-signaling system, which is defined by a mutation of the APC gene, rendering it inactive (Fodde, 2002). The mutation favors unregulated proliferation and differentiation

of the colonic epithelia. An experimental study by Bos *et al.* (2006) suggested that aspirin may induce phosphorylation at doses ranging from 0.05 to 5 mM (through inhibition of protein phosphatase 2A) and subsequent ubiquitination of β -catenin, leading to the inhibition of the Wnt/ β -catenin pathway. It should be noted that these effects were observed at concentrations that may exceed those achievable with low-dose aspirin in clinical settings.

2.4.6 Inhibition of Nuclear Factor (NF)- κ B Signaling

In healthy cells, the activation of NF- κ B pathway is usually temporary (Hoesel and Schmid, 2013). In chronic inflammatory conditions and cancer, NF- κ B becomes abnormally active, transforming from a defense mechanism into a contributor to disease progression by increasing inflammation, blocking differentiation, driving cell proliferation, and inhibiting apoptosis (Vlahopoulos *et al.*, 2015). Research indicates that dysregulated NF- κ B activity plays a significant role in intestinal carcinogenesis, which is highly responsive to aspirin treatment. A meta-analysis of expression studies found that increased expression of NF- κ B is substantially associated with late-stage colorectal cancer with 3- to 5-year survival (Wu *et al.*, 2015). Studies showed that transgenic mice with active IKK in intestinal epithelial cells develop intestinal tumors and display accelerated adenoma development when crossed to *Min/+* mice (Shaked *et al.*, 2012). However, inactivation of IKK in intestinal epithelial or myeloid cells attenuates the inflammation associated with tumor development (Greten *et al.*, 2004). Furthermore, deletion of *RelA* in intestinal epithelial cells suppresses the formation of adenomas in the *Min/+* model (Myant *et al.*, 2013). These data have highlighted the inhibition of NF- κ B activity as a promising therapeutic target for the treatment of this disease.

Effect of aspirin with pharmacologically relevant doses (0.5–5 mM) on NF- κ B signaling revealed that prolonged treatment of colorectal cancer cells stimulates the NF- κ B pathway, as evidenced by phosphorylation of I κ B and nuclear translocation of RelA (Stark *et al.*, 2001). Furthermore, Stark *et al.* reported that cells expressing degradation-resistant I κ B demonstrated that this stimulation is absolutely required for the pro-apoptotic effects of aspirin. Additionally, an *in vivo* study demonstrated the effects of aspirin on NF- κ B signaling in colorectal neoplasia using the HT-29 xenograft and Min/+ mouse models. Aspirin, at doses relevant to humans (0.5–1.5 mM) was found to induce phosphorylation and degradation of I κ B α , nuclear translocation of RelA, and the induction of apoptosis in xenografted HT-29 tumours and in adenomas from Min/+ mice (Stark *et al.*, 2007). Furthermore, exposure to low doses of aspirin at 100 μ M *ex vivo* was recently shown to stimulate the NF- κ B pathway, as indicated by increased phosphorylation of RelA at serine 536, in 5 of 6 freshly resected human colorectal tumors. Collectively, these findings from experimental studies suggest that aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs may stimulate the NF- κ B pathway in neoplastic epithelial cells.

2.4.7 Activation of AMP-Kinase and Inhibition of mTOR Signaling

Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) is a crucial cellular energy sensor that is activated in response to stress. It is involved in processes that generate ATP to meet the body's energy demands. AMPK regulates several pathways, including those involving p53, fatty acid synthase, and mechanistic target of rapamycin (mTOR). AMPK has also been implicated in cancer progression, including CRC, because these pathways are vital for cell survival and metabolism (Steinberg *et al.*, 2013). Aspirin, at

a concentration of 5 mM, was shown to decrease mTOR signaling by inhibiting the effectors S6K1 and 4E-BP1, which are involved in translation and protein synthesis, leading to cell death. Din *et al.* (2012) revealed that aspirin could modify the AMP:ATP ratios in cells, leading to the activation of AMPK and subsequent inactivation of mTOR signaling. Also, it was noted that aspirin inhibited mTOR signaling in CRC patients treated with analgesic doses (600 mg/day for one week). The decrease in phosphorylation of S6K1 and S6 effectors in these patients suggests that their inhibition facilitated the regulation of intracellular energy homeostasis and metabolism, which may contribute to the protective effect of aspirin against CRC (Din *et al.*, 2012)

2.4.8 Downregulation of c-Myc, Cyclin A2 and CDK2

The cellular myelocytomatosis oncogene (c-myc) is a nuclear transcription factor that controls 15% of all genes. It influences many cellular functions, including cell proliferation, metabolism, apoptosis, growth, and differentiation. Its frequent overexpression in about 20% of all cancers is linked to poor clinical outcomes and a malignant metastatic phenotype. Aspirin and salicylic acid have been shown to reduce levels of c-myc mRNA and protein. This effect was observed at concentrations between 0.25 and 2.5 mM (Law *et al.*, 2000; Ai *et al.*, 2016), which might be higher than what can be achieved with low-dose clinical use. Another mechanism involves the downregulation of cell cycle regulatory proteins cyclin A2 and CDK2 through proteasomal pathways at concentrations from 0.5 to 2.5 mM (Dachineni *et al.*, 2016), potentially leading to cell cycle arrest and reduced cell proliferation.

2.4.9 Induction of Polyamine Catabolism

The transcriptional regulator c-myc activates the transcription of ornithine decarboxylase (ODC), the first enzyme involved in polyamine

synthesis. This results in elevated levels of mucosal polyamines that have been implicated in tumorigenesis. The use of aspirin between 20 and 100 μM , in Caco-2 cells, was associated with the transcriptional activation of spermidine/spermine N1-acetyltransferase (SSAT), a driver for polyamine catabolism. The resulting reduced levels of polyamines may reduce tumorigenesis (Babbar *et al.*, 2006).

2.4.10 Induction of DNA Mismatch Repair Proteins

DNA mismatch repair is a highly conserved mechanism that corrects mutations arising during DNA replication or damage. Epigenetic changes to mismatch repair genes have been associated with CRC development (Li and Martin, 2016). Evidence showed that in colon cancer cells, exposure to aspirin at concentrations of 1 to 10 mM induced key DNA mismatch repair proteins by 2–7-fold, depending on the cell line studied. This was accompanied by G0/G1 cell cycle arrest and apoptosis, which may contribute to aspirin’s anticancer effects (Goel *et al.*, 2003).

2.4.11 Acetylation of p53 and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase

p53 is a tumor suppressor protein that regulates cell proliferation. In normal cells, its activation is through acetylation and phosphorylation, after which it translocates to the nucleus and acts as a transcription factor. Approximately 50% of all tumors contain a mutated p53. Such mutations inactivate the functions of its tumor suppressor, leading to enhanced cell proliferation. Aspirin has been linked to direct acetylation of both wild-type and mutant p53, at concentrations between 0.05 and 2.5 mM, and this was associated with induction of p21 and Bax, suggestive of a role in restoration of p53 function and tumor suppression (Alfonso *et al.*, 2014; Ai *et al.*, 2016). Aspirin was also shown to acetylate glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD; at $\geq 100 \mu\text{M}$), with decreased enzyme activity. Studies by Marimuthu *et al.* (2011) and Ai *et al.* (2016) suggested that selective inhibition of G6PD may be a crucial mechanism by which aspirin exerts its anticancer effects by inhibiting ribonucleotide synthesis. According to Dore *et al.* (2016), aspirin has been reported to reduce G6PD, a mechanism that could potentially prevent cancer cell proliferation.

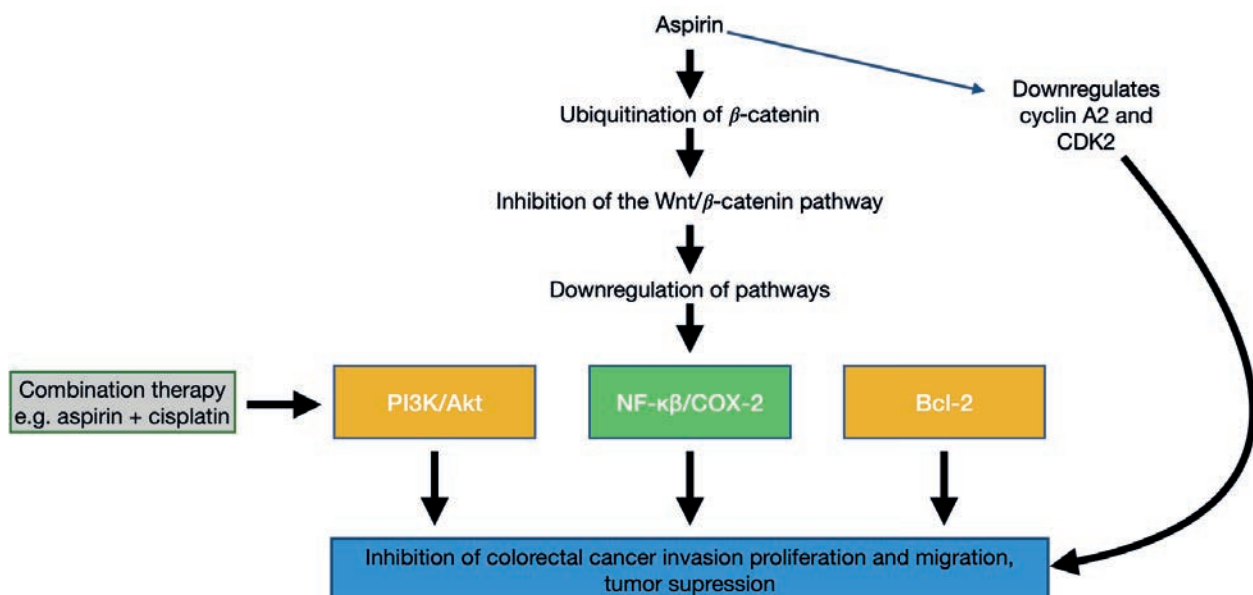


Figure 1: COX-Independent Pathways Crosstalk

Conclusions

Clinical Outcome of Non-COX-targets for CRC Patients: Implications for Precision Cancer Prevention and Therapy and Future Directions

Targeting non-COX pathways represents a shift from anti-inflammatory COX-centered treatments to multi-pathway, precision-based approaches to improving CRC patient outcomes. The method has the potential to overcome resistance to COX inhibitors while also reducing toxicity. Non-COX routes might be able to overcome resistance to COX inhibitors, minimize toxicity, and enable more tailored therapy approaches. Furthermore, non-COX targets may interact synergistically with existing chemotherapeutic, targeted, or immunotherapeutic treatments to improve clinical results. An immunology-based non-COX target can directly influence antitumor immune responses, leading to improved patient survival.

The report indicated that aspirin exerts anti-cancer effects by inhibiting various components of the tumor microenvironment, including platelets and the anti-inflammatory immune system. Its diverse inhibitory mechanisms enable aspirin to suppress numerous characteristics of neoplastic cells, such as their anti-apoptotic ability, as well as their capacity for migration, invasion, proliferation, and metastatic spread.

Furthermore, a shift toward precision oncology is shown in the mounting evidence in favor of non-COX targets in the treatment of colorectal cancer. Beyond what can be accomplished with COX inhibition alone, it addresses other important pathways that may enhance clinical results. Future studies should focus on discovering predictive biomarkers, optimizing combination strategies, and elucidating resistance mechanisms. Integration of non-COX targeted therapies with COX inhibitors, chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy may improve clinical results. Further research into these

targeted pathways will be necessary to improve patient care and develop CRC therapy.

Moreover, continued investigation into these targeted pathways will be essential for the advancement of CRC therapy and optimization of patient care.

Referencias

1. Ai G, Dachineni R, Kumar DR, Alfonso LF, Marimuthu S, Bhat GJ. Aspirin inhibits glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in HCT 116 cells through acetylation: identification of aspirin-acetylated sites. *Mol Med Rep.* 2016;14:1726–32.
2. Ai G, Dachineni R, Kumar DR, Marimuthu S, Alfonso LF, Bhat GJ. Aspirin acetylates wild type and mutant p53 in colon cancer cells: identification of aspirin acetylated sites. *Tumour Biol.* 2016;37:6007–16.
3. Ai G, Dachineni R, Muley P, Tummala H, Bhat GJ. Aspirin and salicylic acid decrease c-Myc expression in cancer cells: a potential role in chemoprevention. *Tumour Biol.* 2016;37:1727–38.
4. Alfonso L, Ai G, Spitale RC, Bhat GJ. Molecular targets of aspirin and cancer prevention. *Br J Cancer.* 2014;111:61–67.
5. Altinoz MA, Elmaci I, Cengiz S, Emekli-Alturfan E, Ozpinar A. From epidemiology to treatment: aspirin's prevention of brain and breast cancer and cardioprotection may associate with its metabolite gentisic acid. *Chem Biol Interact.* 2018;291:29–39.
6. Babbar N, Gerner EW, Casero RA Jr. Induction of spermidine/spermine N1-acetyltransferase by aspirin in Caco-2 colon cancer cells. *Biochem J.* 2006;394:317–24.
7. Babu SSN, Singla S, Jena G. Role of combination treatment of aspirin and zinc in DMH-DSS-induced colon inflammation, oxidative stress and tumour progression in male BALB/c mice. *Biol Trace Elem Res.* 2023;201(3):1327–43.
8. Bigler J, Whitton J, Lampe JW, Fosdick L, Bostick RM, Potter JD. CYP2C9 and UGT1A6 genotypes modulate the protective effect of aspirin on colon adenoma risk. *Cancer Res.* 2001;61:3566–69.
9. Borges RS, Castle SL. The antioxidant properties of salicylate derivatives: a possible new mechanism of anti-inflammatory activity. *Bioorg Med Chem Lett.* 2015;25:4808–11.
10. Bos CL, Kodach LL, van den Brink GR, Diks SH, van Santen MM, Richel DJ, et al. Effect of aspirin on the Wnt/beta-catenin pathway is mediated via protein phosphatase 2A. *Oncogene.* 2006;25:6447–56.
11. Cao Y, Nishihara R, Qian ZR, Song M, Mima K, Inamura K, et al. Regular aspirin use is associated with a lower risk of colorectal cancers with low numbers of tumor-infiltrating lymphocytes. *Gastroenterology.* 2016;151(5):879–92.
12. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to COX-2 expression. *N Engl J Med.* 2007;356:2131–42.
13. Chulada PC, Thompson MB, Mahler JF, Doyle CM, Gaul BW, Lee C, et al. Genetic disruption of PtgS-1 and PtgS-2 reduces intestinal tumorigenesis in Min mice. *Cancer Res.* 2000;60:4705–08.

14. Dachineni R, Ai G, Kumar DR, Sadhu SS, Tummala H, Bhat GJ. Cyclin A2 and CDK2 as novel targets of aspirin and salicylic acid. *Mol Cancer Res.* 2016;14:241–52.
15. Dachineni R, Kumar DR, Callegari E, Kesharwani SS, Sankaranarayanan R, Seefeldt T, et al. Salicylic acid metabolites inhibit CDK activity. *Int J Oncol.* 2017;51:1661–73.
16. De Matteis R, Flak MB, Gonzalez-Nunez M, Austin-Williams S, Palmas F, Colas RA, et al. Aspirin activates resolution pathways in colorectal cancer. *Sci Adv.* 2022;8(5):eabl5420.
17. Din FV, Valanciute A, Houde VP, Zibrova D, Green KA, Sakamoto K, et al. Aspirin inhibits mTOR signaling and induces autophagy in colorectal cancer cells. *Gastroenterology.* 2012;142:1504–15.
18. Dore MP, Davoli A, Longo N, Marras G, Pes GM. G6PD deficiency and colorectal cancer risk. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e5254.
19. Dovizio M, Tacconelli S, Sostres C, Ricciotti E, Patrignani P. Aspirin as an anticancer agent. *Pharmaceuticals.* 2012;5:1346–71.
20. Drew DA, Cao Y, Chan AT. Aspirin and colorectal cancer. *Nat Rev Cancer.* 2016;16:173–86.
21. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, Dubois RN. COX-2 upregulation in colorectal cancer. *Gastroenterology.* 1994;107:1183–88.
22. Feng Y, Tao L, Wang G, Li Z, Yang M, He W, et al. Aspirin prevents colon tumors via Wnt regulation. *Eur J Pharmacol.* 2021;906:174173.
23. Fernandez IS, Cuevas P, Angulo J, Lopez-Navajas P, Canales-Mayordomo A, Gonzalez-Corrochano R, et al. Genticic acid as FGF inhibitor. *J Biol Chem.* 2010;285:11714–29.
24. Fodde R. APC gene in colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2002;38:867–71.
25. Gao J, Liu X, Rigas B. NO-aspirin induces apoptosis via oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:17207–12.
26. Goel A, Chang DK, Ricciardiello L, Gasche C, Boland CR. Aspirin-mediated growth inhibition mechanisms. *Clin Cancer Res.* 2003;9:383–90.
27. Gonçalves J, Pinto S, Carmo F, Silva C, Andrade N, Martel F. Aspirin and metformin effects in colorectal cancer. *Int J Mol Sci.* 2024;25:5381.
28. Greten FR, Eckmann L, Greten TF, Park JM, Li ZW, Egan LJ, et al. IKK β in tumorigenesis. *Cell.* 2004;118:285–96.
29. Guo Y, Liu Y, Zhang C, Su ZY, Li W, Huang MT, et al. Epigenetic effects of aspirin. *Carcinogenesis.* 2016;37:616–24.
30. Hamoya T, Tomono S, Miyamoto S, Fujii G, Wakabayashi K, Mutoh M. Oxidative stress markers in aspirin trials. *Sci Rep.* 2023;13:21883.
31. Hanif R, Pittas A, Feng Y, Koutsos MI, Qiao L, Staiano-Coico L, et al. NSAIDs and apoptosis in colon cancer. *Biochem Pharmacol.* 1996;52:237–45.
32. Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK as drug target. *Chem Biol.* 2012;19:1222–36.
33. Hinz B, Kraus V, Pahl A, Brune K. Salicylates inhibit prostaglandin synthesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;274:197–202.
34. Hoesel B, Schmid JA. NF- κ B signaling in cancer. *Mol Cancer.* 2013;12:86.
35. Hofling U, Tacconelli S, Contursi A, Bruno A, Mucci M, Ballerini P, et al. Aspirin formulation effects in cancer cells. *Front Pharmacol.* 2022;13:1070277.
36. Hsi LC, Baek SJ, Eling TE. Lack of COX-2 activity in HT-29 cells. *Exp Cell Res.* 2000;256:563–70.
37. Husain K, Coppola D, Yang CS, Malafa MP. Aspirin and vitamin E in Wnt signaling. *Carcinogenesis.* 2024;45:881–92.
38. Jiang W, Yan Y, Chen M, Luo G, Hao J, Pan J, et al. Aspirin enhances cisplatin sensitivity. *Aging (Albany NY).* 2020;12:611.
39. Jin S, Wu X. Aspirin inhibits EMT in colon cancer. *Oncol Lett.* 2019;17:4675–82.
40. Johansson A, Hamzah J, Payne CJ, Ganss R. TNF α enhances immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:7841–46.
41. Jonsson F, Yin L, Lundholm C, Smedby KE, Czene K, Pawitan Y. Aspirin and cancer characteristics. *Br J Cancer.* 2013;109:1921–25.
42. Khorana AA. Malignancy and thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2003;1:2463–65.
43. Laila UE, Zhao ZL, Liu H, Xu ZX. Aspirin in cancer therapy. *Int J Nanomedicine.* 2025;20:2327–65.
44. Langley RE, Burn J. Understanding how aspirin prevents metastasis. *N Engl J Med.* 2025;393(23):2368–71.
45. Law BK, Waltner-Law ME, Entingh AJ, Chytil A, Aakre ME, Norgaard P, et al. Salicylate-induced growth arrest. *J Biol Chem.* 2000;275:38261–67.
46. Lei J, Zhou Z, Fang J, Sun Z, He M, He B, et al. Aspirin enhances immunotherapy. *Int Immunopharmacol.* 2023;121:110350.
47. Li SKH, Martin A. Mismatch repair in colon cancer. *Trends Mol Med.* 2016;22:274–89.
48. Liu J, Zhou Q, Meng K, Yang X, Ma B, Su C, et al. Aspirin and TIGIT pathway. *Int J Med Sci.* 2024;21:1990.
49. Liu KY, Wang Q, Nakatsu CH, Jones-Hall Y, Jiang Q. Aspirin and gut microbiota. *Eur J Pharmacol.* 2023;946:175656.
50. Mahmoud NN, Boolbol SK, Dannenberg AJ, Mestre JR, Bilinski RT, Martucci C, et al. Sulindac metabolite effects. *Carcinogenesis.* 1998;19:87–91.
51. Marimuthu S, Chivukula RS, Alfonso LF, Moridani M, Hagen FK, Bhat GJ. Aspirin acetylates cellular proteins. *Int J Oncol.* 2011;39:1273–83.
52. Menter DG, Dubois RN. Prostaglandins in cancer cell adhesion, migration, and invasion. *Int J Cell Biol.* 2012;2012:723419.
53. Mignozzi S, De Pinto G, Guglielmetti S, Riso P, Cintolo M, Penagini R, et al. Role of aspirin on colorectal cancer risk and bacterial translocation to bloodstream. *PLoS One.* 2025;20(3):e0319750.
54. Myant KB, Cammareri P, McGhee EJ, Ridgway RA, Huels DJ, Cordero JB, et al. ROS production and NF- κ B activation triggered by RAC1 facilitate WNT-driven intestinal stem cell proliferation and colorectal cancer initiation. *Cell Stem Cell.* 2013;12:761–73.
55. Neagu AI, Bostan M, Ionescu VA, Gheorghe G, Hotnog CM, Roman V, et al. The Impact of the Microbiota on the Immune Response Modulation in Colorectal Cancer. *Biomolecules.* 2025; 15(7):1005.
56. Ohnishi V, Hiramoto S, Ma N, Kawanishi S. Chemoprevention by aspirin against inflammation-related colorectal cancer in mice. *J Clin Biochem Nutr.* 2021;69(3):265–71.
57. Ornelas A, Zacharias-Millward N, Menter DG, Davis JS, Lichtenberger L, Hawke D, et al. Beyond COX-1: the effects of aspirin on platelet biology and potential mechanisms of chemoprevention. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(2):289–303.
58. Pang LY, Hurst EA, Argyle DJ. Cyclooxygenase-2: A role in cancer stem cell survival and repopulation of cancer cells during therapy. *Stem Cells Int.* 2016;2016:2048731.
59. Patrignani P, Patrono C. Aspirin and cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:967–76.
60. Piazza GA, Rahm AK, Finn TS, Fryer BH, Li H, Stoumen AL, et al. Apoptosis primarily accounts for the growth-inhibitory properties of sulindac metabolites and involves a mechanism that is independent of cyclooxygenase inhibition, cell cycle arrest, and p53 induction. *Cancer Res.* 1997;57:2452–9.

61. Prizment AE, Staley C, Onyeaghala GC, Vivek S, Thyagarajan B, Straka RJ, et al. Randomised clinical study: oral aspirin 325 mg daily vs. placebo alters gut microbial composition and bacterial taxa associated with colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(6):976–87.
62. Qiu W, Wang X, Leibowitz B, Liu H, Barker N, Okada H, et al. Chemoprevention by nonsteroidal anti-inflammatory drugs eliminates oncogenic intestinal stem cells via SMAC-dependent apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:20027–32.
63. Ren W, Wang Z, Hua F, Zhu L. Plasminogen activator inhibitor-1 regulates LPS-induced TLR4/MD-2 pathway activation and inflammation in alveolar macrophages. *Inflammation.* 2015;38(1):384–93.
64. Rethinking intervention duration. *Nutrients.* 2019;11(12):2862.
65. Rigas B, Shiff SJ. Is inhibition of cyclooxygenase required for the chemopreventive effect of NSAIDs in colon cancer? A model reconciling the current contradiction. *Med Hypotheses.* 2000;54:210–5.
66. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9754):1741–50.
67. Rothwell PM, Wilson M, Price JF, Belch JF, Meade TW, Mehta Z. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomized controlled trials. *Lancet.* 2012;379(9826):1591–601.
68. Rowland M, Riegelman S, Harris PA, Sholko SD. Absorption kinetics of aspirin in man following oral administration of an aqueous solution. *J Pharm Sci.* 1972;61:379–85.
69. Russell WR, Scobbie L, Labat A, Duthie GG. Selective bio-availability of phenolic acids from Scottish strawberries. *Mol Nutr Food Res.* 2009;53(Suppl S1):S85–91.
70. Sankaranarayanan R, Kumar DR, Altinoz MA, Bhat GJ. Mechanisms of colorectal cancer prevention by aspirin—A literature review and perspective on the role of COX-dependent and -independent pathways. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):9018.
71. Sankaranarayanan R, Valiveti CK, Dachineni R, Kumar DR, Lick T, Bhat GJ. Aspirin metabolites 2,3DHBA and 2,5DHBA inhibit cancer cell growth: Implications in colorectal cancer prevention. *Mol Med Rep.* 2020;21:20–34.
72. Shaked H, Hofseth LJ, Chumanevich A, Chumanevich AA, Wang J, Wang Y, et al. Chronic epithelial NF- κ B activation accelerates APC loss and intestinal tumor initiation through iNOS up-regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:14007–12.
73. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017;15(1):73.
74. Snigireva AV, Morenkov OS, Skarga YY, Lisov AV, Lisova ZA, Leontievsky AA, et al. 2,5-Dihydroxybenzoic acid-gelatin conjugate inhibits the basal and Hsp90-stimulated migration and invasion of tumor cells. *J Funct Biomater.* 2020;11:39.
75. Stark LA, Din FVN, Zwacka RM, Dunlop MG. Aspirin-induced activation of the NF- κ B signalling pathway: a novel mechanism for aspirin-mediated apoptosis in colon cancer cells. *FASEB J.* 2001;15:1273–5.
76. Stark LA, Reid K, Sansom OJ, Din FV, Guichard S, Mayer I, et al. Aspirin activates the NF- κ B signalling pathway and induces apoptosis in intestinal neoplasia in two in vivo models of human colorectal cancer. *Carcinogenesis.* 2007;28:968–76.
77. Steinberg GR, Dandapani M, Hardie DG. AMPK: mediating the metabolic effects of salicylate-based drugs? *Trends Endocrinol Metab.* 2013;24:481–7.
78. Sun YH, Zhang JX, Jin HS, Huang J. Crosstalk between metabolic reprogramming and epigenetic modifications in colorectal cancer: mechanisms and clinical applications. *Curr Issues Mol Biol.* 2025;47(9):751.
79. Tegeeder I, Pfeilschifter J, Geisslinger G. Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors. *FASEB J.* 2001;15:2057–72.
80. Thorat MA, Cuzick J. Prophylactic use of aspirin: systematic review of harms and approaches to mitigation in the general population. *Eur J Epidemiol.* 2015;30(1):5–18.
81. Thun MJ, Jacobs EJ, Patrono C. The role of aspirin in cancer prevention. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9:259–67.
82. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 1971;231:232–5.
83. Vlahopoulos SA, Cen O, Hengen N, Agan J, Moschovi M, Critselis E, et al. Dynamic aberrant NF- κ B spurs tumorigenesis: a new model encompassing the microenvironment. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26:389–403.
84. Wang JH, Manning BJ, Wu QD, Blankson S, Bouchier-Hayes D, Redmond HP. Endotoxin/lipopolysaccharide activates NF- κ B and enhances tumor cell adhesion and invasion through a beta 1 integrin-dependent mechanism. *J Immunol.* 2003;170(2):795–804.
85. Wang Y, Du C, Zhang N, Li M, Liu Y, Zhao M, et al. TGF- β 1 mediates the effects of aspirin on colonic tumor cell proliferation and apoptosis. *Oncol Lett.* 2018;15:5903–9.
86. Watts BA, George T, Good DW. Lumen LPS inhibits HCO₃⁻ absorption in the medullary thick ascending limb through TLR4-PI3K-Akt-mTOR-dependent inhibition of basolateral Na⁺/H⁺ exchange. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;305(4):F451–62.
87. Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *Lancet.* 2005;365(9454):153–65.
88. Wu D, Wu P, Zhao L, Huang L, Zhang Z, Zhao S, et al. NF- κ B expression and outcomes in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(40):e1687.
89. Yang J, Yamashita-Kanemaru Y, Morris BI, et al. Aspirin prevents metastasis by limiting platelet TXA₂ suppression of T cell immunity. *Nature.* 2025;640:1052–61.
90. Ying J, Zhou H, Wang Z, You Q, Chen J, Lu H, et al. Aspirin increases chemosensitivity of colorectal cancer cells and inhibits the expression of toll-like receptor 4. *Cancer Cell Int.* 2023;16:6.
91. Zhang Y, Sun H, Ji Y, Nie F, Wang R, Han W. Effects of aspirin on colon cancer using quantitative proteomic analysis. *Cancer Pathog Ther.* 2024;2(2):121–31.
92. Zhao R, Coker OO, Wu J, Zhou Y, Zhao L, Nakatsu G, et al. Aspirin reduces colorectal tumor development in mice and gut microbes reduce its bioavailability and chemopreventive effects. *Gastroenterology.* 2020;159:969–83.
93. Zhou Y, Lin S, Zhong X, Huang F, Huang J, Xu L. Oleanolic acid combined with aspirin plays antitumor roles in colorectal cancer via the Akt/NF κ B/I κ B/COX2 pathway. *Cell Death Discov.* 2024;10:504.

Uso racional de medicamentos e indicadores de consumo en veterinaria

Beatriz Romero Gómez, E. Milena Vázquez Acero, Raquel Díez Laiz.

Farmacología, Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Veterinaria, Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León.

Resumen

Como defiende la estrategia One Health, la salud humana, animal y ambiental están interconectadas y deben ser tratadas como un todo. Esta estrategia sitúa, además, el uso racional de medicamentos veterinarios como pieza clave para garantizar la Salud Pública y prevenir las resistencias antimicrobianas.

En medicina humana, la Organización Mundial de la Salud ha implementado una serie de medidas para favorecer una prescripción adecuada, como los estudios de consumo de medicamentos, así como parámetros de medida estandarizados. En medicina veterinaria estos estudios son muy limitados y la mayoría se centran en animales de producción, lo que evidencia la necesidad de desarrollar e implementar indicadores estandarizados y validados que permitan realizar comparaciones fiables dentro de una misma especie y entre especies diferentes. El artículo describe asimismo algunas de los estudios desarrollados hasta la fecha en animales de compañía.

Palabras clave

Uso racional, estrategia One Health, salud animal, veterinaria.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

As advocated by the One Health approach, human, animal, and environmental health are interconnected and must be treated as a whole. This concept also places the rational use of veterinary medicines as a key element in ensuring public health and preventing antimicrobial resistance.

In human medicine, the World Health Organization has implemented different measures to promote appropriate prescription, such as studies on drug consumption and standardized measurement parameters. In veterinary medicine, these studies are very limited, and most focus on food-producing animals, highlighting the need to develop and implement standardized and validated indicators that allow reliable comparisons within the same species and between species. The paper also describes some of the studies carried out to date on companion animals.

Key words

Rational use, One Health approach, animal health, veterinary.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

La estrategia *One Health*, o Una Sola Salud, reconoce que la salud de las personas, los animales y el medio ambiente están vinculadas y deben ser tratadas como un todo (1). La sanidad animal es fundamental para garantizar la Salud Pública, la seguridad y el abastecimiento de los alimentos y el desarrollo económico, así como el mantenimiento y la conservación de las especies animales (2). Este enfoque se puede aplicar también al consumo de medicamentos, promoviendo el uso responsable de los mismos, especialmente en el caso de los antimicrobianos, para combatir la resistencia a estos.

Según el Reglamento UE 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo del 11 de diciembre de 2018 sobre medicamentos veterinarios, un medicamento veterinario es *toda sustancia o combinación de sustancias que cumple, al menos, una de las siguientes condiciones:*

- *se presenta como poseedora de propiedades curativas para el tratamiento o prevención de enfermedades en animales;*
- *se destina a usarse en animales o a administrarse a estos con el fin de restaurar, corregir o modificar funciones fisiológicas al ejercer una acción farmacológica, inmunológica o metabólica;*
- *se destina a usarse en animales con el fin de establecer un diagnóstico médico;*
- *se destina a usarse para la eutanasia de animales (3).*

Junto con el Reglamento UE 2019/6, el Real Decreto 666/2023, de 18 de julio, regula la distribución, prescripción, dispensación y uso de medicamentos veterinarios que se utilizan con fines terapéuticos, profilácticos o metafilácticos (4). Según la Organización Mundial de la Salud, el uso racional de los medicamentos *requiere que los pacientes reciban fármacos adecuados a sus necesidades clínicas, en dosis que satis-*

fagan sus necesidades individuales, durante un periodo de tiempo adecuado, con el menor coste para ellos y para su comunidad (5). En medicina veterinaria, el uso prudente de los medicamentos contribuye a mejorar la eficacia de los tratamientos, disminuir el riesgo de desarrollar resistencias, reducir la presencia de residuos de medicamentos y minimizar la aparición de las reacciones adversas a los mismos (6,7). Para lograrlo, es fundamental que el proceso de prescripción sea adecuado, lo cual requiere un diagnóstico preciso, elegir tratamientos seguros y eficaces, seleccionar los medicamentos adecuados para una enfermedad en concreto, establecer las dosis y la duración correcta del tratamiento, proporcionar información clara al propietario y planificar la evaluación de la respuesta terapéutica (8).

El Reglamento UE 2019/6 define la prescripción veterinaria como *un documento expedido por un veterinario para un medicamento veterinario o un medicamento de uso humano para su uso en animales (3).* Las prescripciones veterinarias deberán emitirse únicamente tras la realización de un examen clínico o de cualquier otra evaluación adecuada del estado sanitario del animal o del grupo de animales por parte de un veterinario, y los medicamentos veterinarios se utilizarán conforme a las condiciones establecidas en su autorización de comercialización (3).

En el caso de las especies animales no productoras de alimentos, se establece que los veterinarios deben prescribir siempre un medicamento veterinario específico (autorizado en su país) para la especie animal y la indicación correspondiente. Sin embargo, cuando no existan medicamentos veterinarios autorizados para una indicación determinada en una especie animal concreta, el veterinario puede utilizar los medicamentos al margen de la autorización de comercialización, bajo su responsabilidad directa y para evitar causar un sufrimiento inaceptable. Así, podrá excepcionalmente tratar los animales con (figura 1) (3):

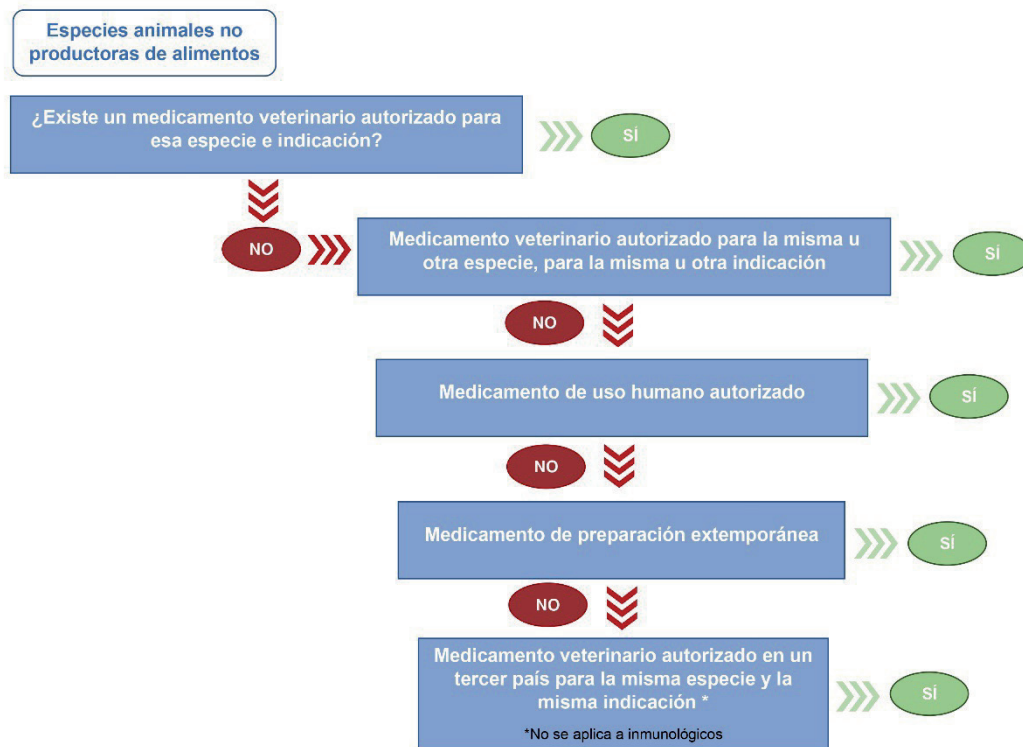


Figura 1. Prescripción excepcional en especies animales no productoras de alimentos.

- *Un medicamento veterinario autorizado en ese país o en otro Estado miembro, ya sea para la misma especie animal o para otra especie, y para la misma u otra indicación.*
- *En ausencia de los medicamentos veterinarios indicados en el punto anterior, un medicamento de uso humano autorizado según la normativa vigente.*
- *Si no se dispone de ninguno de los medicamentos mencionados en los dos puntos anteriores, un medicamento veterinario de fabricación extemporánea (fórmula magistral, preparado oficial o autovacuna), elaborado de acuerdo con la prescripción veterinaria.*

Salvo para los medicamentos veterinarios inmunológicos (artículo 112.2 del Reglamento UE 2019/6), cuando no esté disponible ninguno de los medicamentos a que se refieren los apartados anteriores, el veterinario podrá excepcional-

mente tratar con un medicamento veterinario autorizado en un tercer país para la misma especie animal y la misma indicación (3).

Para los animales productores de alimentos, el Reglamento UE 2019/6 separó la prescripción excepcional en dos cascadas de prescripción: una para animales terrestres y otra para animales acuáticos.

En el caso de los animales terrestres productores de alimentos, los veterinarios deben prescribir también un medicamento veterinario autorizado en su país específico para la especie animal y la indicación correspondiente. No obstante, cuando no exista un medicamento veterinario autorizado para una indicación concreta en una especie determinada, el veterinario puede, bajo su responsabilidad directa y para evitar causar un sufrimiento inaceptable, emplear (figura 2) (3):

- *Un medicamento veterinario autorizado en ese país u otro Estado miembro, ya sea para*

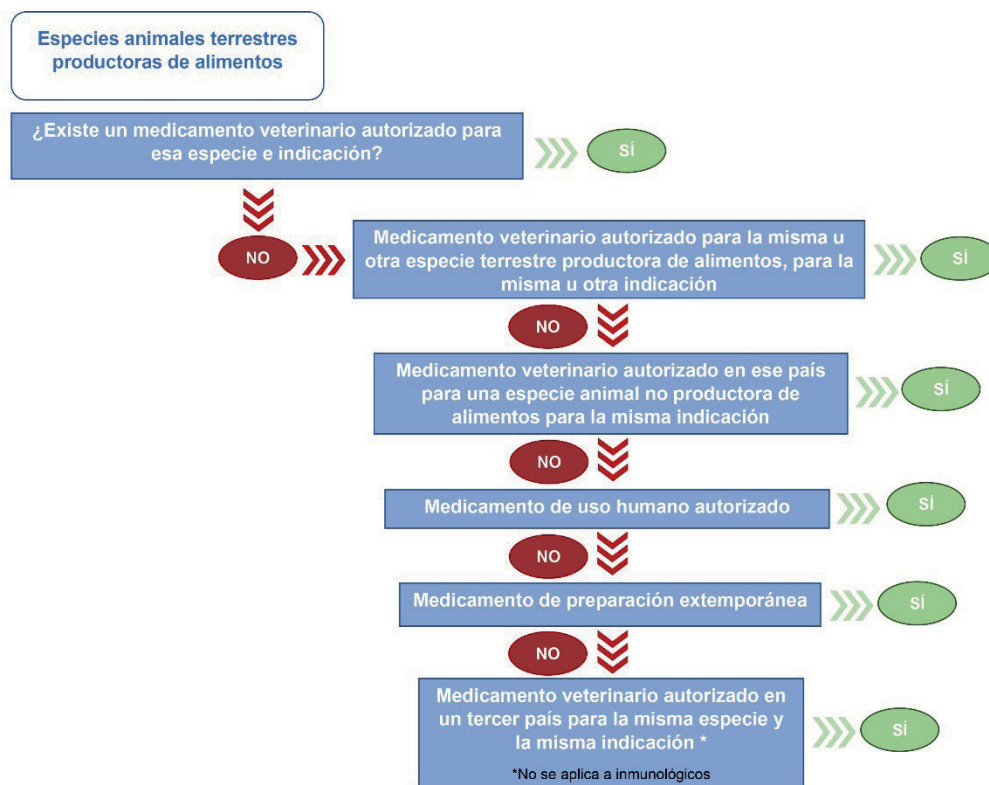


Figura 2. Prescripción excepcional en especies animales terrestres productoras de alimentos.

la misma especie u otra especie terrestre productora de alimentos, y para la misma indicación o una diferente.

- Si no existe ninguno de los medicamentos veterinarios mencionados en el punto anterior, un medicamento veterinario autorizado en el Estado miembro correspondiente para su uso en una especie animal no productora de alimentos para la misma indicación.
- Si no existe ninguno de los medicamentos veterinarios mencionados en los dos puntos anteriores, un medicamento de uso humano autorizado.
- Si no existe ninguno de los medicamentos mencionados en los tres puntos anteriores, un medicamento veterinario de fabricación extemporánea (fórmula magistral, preparado oficial o autovacuna) elaborado de acuerdo con la prescripción veterinaria.

De nuevo, salvo para los medicamentos veteri-

narios inmunológicos (artículo 113.2 del Reglamento UE 2019/6), cuando no esté disponible ninguno de los medicamentos a que se refiere el apartado anterior, el veterinario podrá excepcionalmente tratar a animales terrestres productores de alimentos con un medicamento veterinario autorizado en un tercer país para la misma especie animal y la misma indicación (3).

También se contempla la prescripción excepcional en el caso de especies acuáticas productoras de alimentos. Por lo tanto, cuando no existan medicamentos veterinarios autorizados para una indicación en estos animales, el veterinario, bajo su responsabilidad y para evitar causar un sufrimiento inaceptable, tendrá la opción de utilizar (figura 3) (3):

- Un medicamento veterinario autorizado en ese país u otro Estado miembro, para la misma especie acuática productora de alimentos o para otra, y para la misma o diferente indicación.

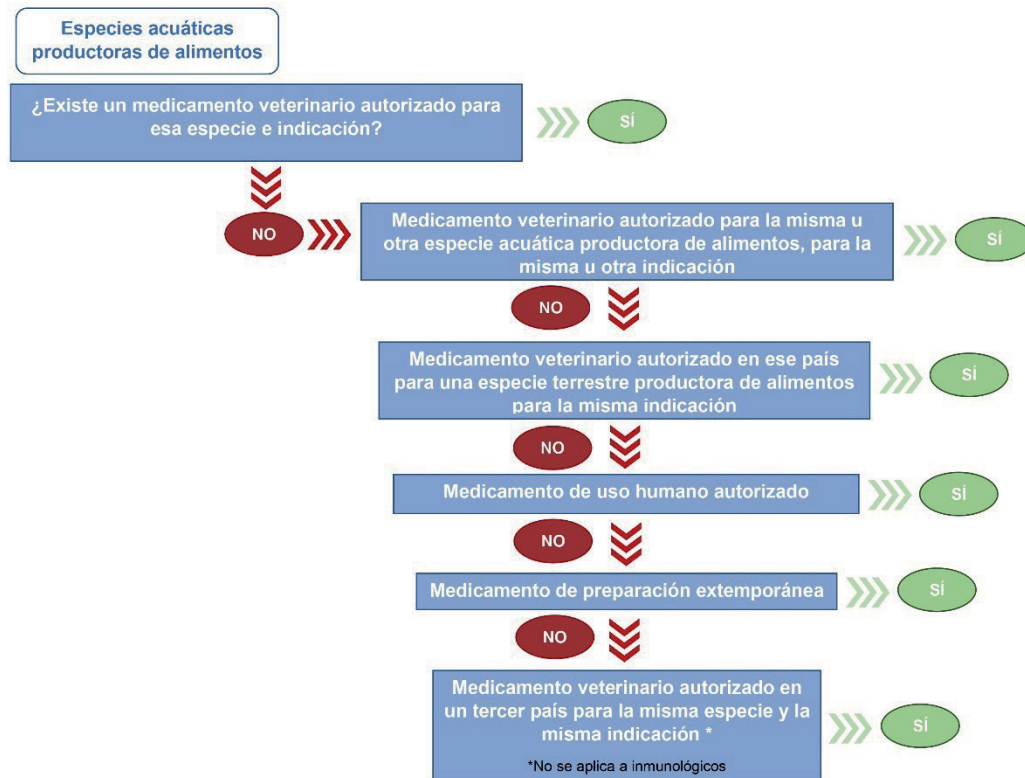


Figura 3. Prescripción excepcional en especies acuáticas productoras de alimentos.

- Si no existe ninguno de los medicamentos veterinarios mencionados previamente, un medicamento veterinario autorizado en el Estado miembro u otro Estado para la misma indicación y para su uso en una especie terrestre productora de alimentos.
- Si no existe ninguno de los medicamentos veterinarios mencionados en los dos puntos anteriores, un medicamento de uso humano autorizado.
- Si no existe ninguno de los medicamentos mencionados anteriormente, un medicamento veterinario de fabricación extemporánea (fórmula magistral, preparado oficial o autovacuna) elaborado según prescripción veterinaria.

Igual que en las cascadas de prescripción excepcional anteriores, salvo para los medicamentos veterinarios inmunológicos (artículo 114.4

del Reglamento UE 2019/6), cuando no esté disponible ninguno de los medicamentos a que se refiere el apartado anterior, el veterinario podrá excepcionalmente tratar a la especie acuática productora de alimentos con un medicamento veterinario autorizado en un tercer país para la misma especie animal y la misma indicación (3).

Numerosos factores contribuyen al uso incorrecto de los medicamentos en medicina veterinaria, entre los que se encuentran la falta de información, una formación insuficiente o inadecuada por parte de los veterinarios, una comunicación deficiente entre el profesional y el propietario del animal, la ausencia de herramientas diagnósticas apropiadas o la realización de diagnósticos poco precisos, entre otros (7,9). Esto provoca pérdidas en la industria animal, así como efectos negativos en la Salud Pública (9).

Un grupo de compuestos que, en los últimos años, está sujeto a una mayor restricción y

control en su uso es el de los antimicrobianos. Desde el año 2014 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) categoriza los antibióticos de uso veterinario teniendo en cuenta, por un lado, el riesgo que supone su empleo en animales para la Salud Pública por el posible desarrollo de resistencias y, por otro, la necesidad de su utilización. De este modo se diferencian cuatro categorías, de la A a la D (10) (figura 4):

- **Categoría A-Evitar.** Los antibióticos de esta categoría no están autorizados como medicamentos veterinarios en la Unión Europea, y su uso no está permitido en animales productores de alimentos. En casos excepcionales (solo aquellos que queden fuera del ámbito de aplicación del Reglamento (UE) 2022/1255 de la Comisión Europea de 19 de julio de 2022 por el que se designan antimicrobianos o grupos de antimicrobianos reservados para el tratamiento de determinadas infecciones en las personas (11) se pueden administrar exclusivamente a animales de compañía siempre que no se disponga de antibióticos de las categorías B, C o D que pudieran ser efectivos.
- **Categoría B-Limitar.** Los antibióticos de esta categoría son de importancia crítica en medi-

cina humana, por lo que su uso en animales debe limitarse para evitar riesgos para la salud pública, como la aparición de resistencias. Deben utilizarse cuando no existan antibióticos de las categorías C o D que sean efectivos. La excepción contempla que, en caso de animales de difícil manejo o que vivan en zonas poco accesibles y para facilitar su tratamiento, se podrán utilizar antibióticos de la categoría B. El veterinario, para utilizar esta categoría, siempre intentará basarse en las pruebas de identificación del patógeno y la sensibilidad de este al antibiótico o cualquier otra prueba diagnóstica equivalente reciente.

- **Categoría C-Precaución.** Para los antibióticos de esta categoría existen alternativas en medicina humana. Deben utilizarse solo cuando no haya antibióticos de la categoría D que sean efectivos. Al igual que en el caso anterior, se podrá utilizar la categoría C para facilitar el tratamiento a los animales de difícil manejo o que vivan en zonas poco accesibles.
- **Categoría D-Prudencia.** Estos antibióticos deben emplearse como tratamientos de primera línea.



Figura 4. Categorización de antibióticos para uso en animales.

De todo ello se puede extraer que es necesario implementar diversas medidas que favorezcan una prescripción más adecuada, entre las que se incluyen los estudios de consumo de medicamentos en veterinaria. Estos estudios describen qué principios activos se utilizan y en qué cantidad con el fin de detectar variaciones en el consumo, así como comparar países, regiones o centros en un momento concreto o bien a lo largo del tiempo (12).

En cuanto a las técnicas de cuantificación de estos estudios, se ha desarrollado un sistema internacional único de clasificación de los medicamentos, así como parámetros de medida estandarizados (12). El primero hace referencia a la clasificación anatómica-terapéutica-química veterinaria o ATCvet (*Anatomical Therapeutic Chemical*, por sus siglas en inglés). Se trata de un sistema de clasificación estandarizado de los principios activos y se basa en los principios generales del sistema ATC para sustancias empleadas en medicina humana, con mínimas modificaciones (13). Este sistema clasifica las sustancias activas también en cinco niveles diferentes, diferenciándose del de medicina humana por la letra Q que se coloca delante del código ATC (13).

Los compuestos para los que se dispone de más datos de consumo en veterinaria son los antimicrobianos. La EMA lleva más de 15 años monitorizando el consumo de antimicrobianos en animales a través del programa ESVAC (*European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption* o Vigilancia Europea del consumo de antimicrobianos en Veterinaria). Inicialmente los países participaban de forma voluntaria, pero con el Reglamento UE 2019/6 esta participación se convirtió en obligación, tal y como se recoge en su artículo 57 (3). El programa ESVAC finalizó en 2023 con la publicación del informe anual correspondiente al año 2022. El primer informe en el que se recogen datos de ventas de antimicrobianos en España fue el se-

gundo informe (2010), y fueron proporcionados voluntariamente a la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) por los laboratorios titulares de la autorización de comercialización, mientras que en el último informe (2022) la información fue aportada, de forma obligatoria, por establecimientos comerciales detallistas, oficinas de farmacia y fábricas de piensos, sobre ventas de antimicrobianos a veterinarios, ganaderos y propietarios/tutores de mascotas. Desde 2024 todos los países de la UE junto con Islandia y Noruega deben notificar a la EMA el volumen de ventas de medicamentos antimicrobianos que, posteriormente, se publican en los denominados *Informes anuales de vigilancia de ESUAVet* (*European Sales and Use of Antimicrobials for Veterinary Medicine* o Ventas y uso de antimicrobianos para Medicina Veterinaria de la UE) (14).

Respecto a los parámetros de medida del consumo, el parámetro más implementado por la EMA en la ESVAC fue la **Unidad de Corrección Poblacional o PCU** (*Population Correction Unit*, por sus siglas en inglés). Se trata de una medida adoptada a nivel europeo para ajustar el cálculo del uso de antimicrobianos en animales destinados a la producción de alimentos. Se establece multiplicando el peso promedio estandarizado en kilogramos de todos los animales en el momento del tratamiento por el número de animales, según las estadísticas nacionales, vivos y/o sacrificados (15). La unidad mg/PCU permite comparar la utilización de antimicrobianos entre países, ya que relaciona los mg de principio activo vendidos en el mercado interno de un determinado país con las unidades de producto animal producido (1 PCU equivale a 1 kg de diversas categorías de ganado y animales sacrificados). Con esta medida se ha observado un notable descenso de las ventas de antibióticos de uso veterinario en España desde el año 2014 (419 mg/PCU), en el que comenzó el Plan Nacional frente a la Resistencia a los antimicrobia-

nos (PRAN), hasta el año 2024 (166 mg/PCU) (14). Es importante señalar que los animales de compañía no se incluyen en el cálculo de la PCU.

En el momento actual el término PCU ha evolucionado hacia el parámetro *biomasa animal*, que es una extensión de la PCU. En 2023, para poder publicar los datos de venta y uso de antimicrobianos ajustados por población en los informes de ESUAvet, la EMA emitió una guía donde se describía la metodología para calcular la biomasa animal. Según esta guía, la biomasa animal para animales productores de alimentos incluye más especies y categorías y actualiza los pesos estandarizados definidos por la ESVAC, siendo el valor de la biomasa de los informes de ESUAvet mayor que la de la PCU de la ESVAC. Además, el principal indicador de ESUAvet pasa a ser mg/kg de biomasa animal o mg/kg. Esto determina en que los indicadores de ventas de los informes de ESUAvet (en mg/kg de biomasa animal o mg/kg) no son comparables con los valores del indicador mg/PCU de los informes previos de la ESVAC (16). El cálculo de la biomasa animal se realiza con la fórmula:

$$\text{Biomasa animal} = \sum (\text{número de animales} \times \text{peso medio estándar})$$

Para obtener el indicador de venta y uso de antimicrobianos en los informes ESUAvet, los miligramos de principio activo se normalizan en función de la biomasa animal (mg/kg de biomasa animal):

$$(\text{cantidad de principio activo antimicrobiano (mg)}) / (\text{biomasa animal (kg)})$$

Hay indicadores más refinados, como las Dosis Diarias Definidas (DDD), que permitirían mejorar

el conocimiento sobre el consumo de medicamentos en medicina veterinaria. Actualmente la EMA está trabajando con la DDD_{VET} y la DCD_{VET} en ganado vacuno, porcino y pollos de engorde. De este modo, se ha definido la **Dosis Diaria Definida Veterinaria (DDD_{VET})**. Se trata de la dosis media estimada por kilogramo de peso animal, por especie y día, y se establece a partir de las recomendaciones incluidas en la ficha técnica del medicamento y de la información disponible en la literatura científica (17,18). Sin embargo, el establecimiento de una DDD en medicina veterinaria resulta compleja debido a las diferencias metabólicas entre especies, la amplia diversidad de pesos corporales incluso dentro de una misma especie y al hecho de que la mayoría de los medicamentos se administran a animales en fase de crecimiento (19,20).

Otro parámetro es la **Dosis de Curso Definida para animales (DCD_{VET})**, la cual representa la dosis media estimada por kilogramo animal por especie y por ciclo de tratamiento (17). Ambas unidades se aplican a los agentes antimicrobianos de los grupos ATCvet para uso intestinal (antidiarreicos), intrauterino, sistémico o intramamario, así como a los antiparasitarios. Son considerados prioritarios para esta asignación los pollos y pavos de engorde y el ganado vacuno y porcino (17). Según el último informe de ESUAvet, estos dos indicadores deberían incluirse en futuros análisis para mejorar la información sobre la exposición de los animales a los antimicrobianos (21).

Dado que aún no existe un equivalente veterinario internacional a la Dosis Diaria Definida de medicina humana, se ha descrito una **Dosis Diaria Animal (DDD_{Animal})** a partir de la del hombre (22). Representa la dosis media de mantenimiento de un medicamento para su indicación principal en una especie concreta (23). Este parámetro se suele utilizar para caracterizar el uso de antimicrobianos en diversas especies animales de importancia veterinaria (24–30), comparar

el uso de antimicrobianos entre países (31–34) y establecer puntos de referencia en los programas nacionales de vigilancia del uso de antimicrobianos (35,36).

Cuando se conoce con precisión la dosis exacta utilizada, se puede calcular la **Dosis Diaria Utilizada (DDU)**. Es la dosis administrada al día por kilogramo de animal de un fármaco (37).

Por su parte, la **Dosis Diaria Administrada (DDA)** permite calcular la cantidad empleada de cada principio activo, y es especialmente útil para estandarizar el consumo de antimicrobianos, optimizar las prácticas de prescripción y promover el uso racional de los mismos para evitar el desarrollo de resistencias (38). Se calcula a partir de la dosis del principio activo y la concentración o proporción de este en el medicamento.

La **diversidad de prescripción (DP)** es otro parámetro que evalúa la frecuencia y variedad con la que se prescriben diferentes grupos farmacológicos (39,40), por lo que permite analizar los patrones de prescripción, comparar resultados entre diferentes regiones (41,42) y detectar tendencias que podrían favorecer la aparición de resistencias antimicrobianas (43,44). Proporciona una medida cuantitativa ajustada a una escala de 0 a 1, donde valores próximos a 1 reflejan una alta diversidad, mientras que aquellos cercanos a 0 reflejan una diversidad limitada (45). Se calcula aplicando la siguiente fórmula:

$$DP=1-(\sum np (np-1))/(NP (NP-1))$$

siendo np el número de prescripciones de una clase farmacéutica concreta dentro de una familia farmacéutica, y NP el número total de prescripciones dentro de una familia farmacéutica.

Como se ha indicado anteriormente, la mayor parte de los estudios de consumo de medicamentos veterinarios se han realizado con animales de producción, siendo, en general, bas-

tante limitados los estudios sobre consumo de medicamentos en animales de compañía. La mayoría se basan en encuestas (46–50) o se centran en el uso de antimicrobianos (51–59). No obstante, recientemente en España se han llevado a cabo dos estudios observacionales de carácter retrospectivo en el Hospital Veterinario de la Universidad de León con el objetivo de evaluar los patrones de prescripción de medicamentos en animales de compañía (60,61). El primero de ellos se centró en los animales exóticos y silvestres, ya que cada vez son más populares entre las mascotas de los hogares españoles. Los autores observaron que, para los tratamientos farmacológicos, de acuerdo con la clasificación ATCvet, el grupo más empleado fue el QN (Sistema nervioso), seguido del QB (Sangre y órganos hematopoyéticos) y QM (Sistema musculoesquelético). Considerando el quinto nivel de dicha clasificación, los principios activos más empleados fueron el pentobarbital, el isoflurano, el meloxicam y, dentro de los antibióticos, el marbofloxacin y el metronidazol (60). El segundo estudio tuvo como objetivo analizar el uso de medicamentos en el perioperatorio de perros y gatos, así como describir los patrones de prescripción e identificar las principales variables asociadas a su utilización. Más de la mitad de los tratamientos farmacológicos prescritos pertenecieron también al grupo QN, seguido del QB y QM, siendo los principios activos más utilizados el isoflurano, la metadona, el propofol, la asociación amoxicilina/ácido clavulánico y el marbofloxacin (61).

En ambos estudios se utilizaron como parámetros de medida la dosis diaria administrada (DDA) y la diversidad de prescripción (DP). Tal y como se ha señalado previamente, existen pocos estudios que utilicen las métricas de consumo de medicamentos en animales de compañía, aunque algunos autores han propuesto y analizado diversos parámetros con este fin (62,63). En relación con la DDA, los resultados obtenidos

en ambos estudios difieren notablemente de los descritos en la literatura, lo que dificulta cualquier comparación directa. En este contexto, los autores han concluido que las cantidades administradas dependen en gran medida de las dosis recomendadas, las cuales varían considerablemente entre principios activos y especies. Estas diferencias podrían explicarse por los distintos enfoques clínicos, el tipo de casos atendidos o las metodologías de cálculo empleadas. En cuanto a la diversidad de prescripción, el primer estudio mostró una mayor heterogeneidad en el uso de opioides (0,67), mientras que el valor obtenido para los antiinflamatorios no esteroideos refleja una diversidad muy limitada (0,03). En el segundo estudio los valores calculados para varios grupos farmacológicos sugirieron, en general, una baja diversidad de prescripción.

Además, en ambos estudios se llevaron a cabo prescripciones excepcionales. El 98,3% de las prescripciones documentadas del meloxicam fueron excepcionales. Por el contrario, para los antibióticos de uso humano (como la polimixina B y la tobramicina) se limitaron al 6,9%. En el segundo estudio también se realizaron prescripciones excepcionales de medicamentos de uso humano, que incluyeron antibióticos como la cefazolina (25,4%), anestésicos locales como la bupivacaína (23,6%), e hipnóticos y sedantes como el midazolam (51,0%). Este tipo de prescripciones implica retos significativos en términos de eficacia, seguridad y optimización de la dosis entre las diversas especies animales, debido principalmente a las diferencias fisiológicas y variaciones farmacocinéticas de los compuestos de unas especies a otras.

Otro aspecto importante que abordan estos dos estudios es el consumo de antibióticos. En el primero, el marbofloxacino fue el antibiótico más empleado seguido del metronidazol. En el segundo, la asociación amoxicilina/ácido clavulánico y el marbofloxacino fueron los más utilizados. Según la categorización de los antibióticos de la

EMA, el marbofloxacino pertenece a la categoría B, la asociación amoxicilina/ácido clavulánico a la categoría C y el metronidazol a la categoría D. Como hemos visto anteriormente, el uso de antibióticos de la categoría B debe limitarse y los antibacterianos de la categoría C deben usarse solamente cuando no haya antibióticos eficaces de la categoría D, que son los que deben emplearse como tratamientos de primera línea (10).

En Países Bajos, Bélgica y Dinamarca se deben realizar pruebas de sensibilidad antimicrobiana para verificar que ningún antibiótico de las Categorías C o D resulta clínicamente eficaz antes de poder prescribir una fluoroquinolona o una cefalosporina de tercera o cuarta generación (categoría B) (64–66). En España, esta regulación se aplica desde enero de 2025 para pequeños animales (67). Asimismo, en el ámbito europeo, el grupo VetCAST, subcomité del Comité Europeo para las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos (EUCAST), está desarrollando estándares y procedimientos operativos destinados a la realización de pruebas de sensibilidad en microorganismos patógenos. Esta labor se lleva a cabo en colaboración con la Red Europea para la optimización del tratamiento antimicrobiano (ENOVAT), con el propósito de fomentar un uso más prudente y eficaz de los antimicrobianos en medicina veterinaria (68).

En conclusión, todos estos datos mencionados evidencian la necesidad de desarrollar e implementar indicadores estandarizados y validados que permitan realizar comparaciones fiables tanto dentro de una misma especie como entre especies diferentes y a nivel internacional, favoreciendo de esta manera un uso racional y responsable de los medicamentos en la práctica de la medicina veterinaria. Por lo tanto, aunque en la profesión veterinaria están poco desarrollados, las agencias reguladoras de medicamentos ya los están incluyendo en sus guías, reconociendo su importancia como herramientas clave para fomentar una prescripción más adecuada.

Referencias

1. Souza MJ. One Health: Zoonoses in the Exotic Animal Practice. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* 2011;14(3):421–6.
2. Fernández C. Los medicamentos veterinarios en el enfoque One Health. *Panorama actual del medicamento.* 2022;46(455):723–45.
3. Unión Europea. Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE. 4 2019 p. 43–167.
4. Yitbarek T. Review on Rational Use of Veterinary Drugs and Its Status in Ethiopia. *J Veter Sci Med.* 2024;12(1).
5. World Health Organization. Rational Use of Medicines. In Ginebra; 2012.
6. Giguère S, Prescott JF, Baggot JD, Walker RD, Dowling PM. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine.* 4ª. Oxford: Blackwell Publishing; 2006.
7. Shivhare SC, Kunjwani HK, Manikrao AM, Bondre A V. Drugs Hazards and Rational Use of Drugs: A Review. *J Chem Pharm Res.* 2010;2(1):106–12.
8. Beyene T, Tesega B. Rational veterinary drug use: Its significance in public health. *J Vet Med Anim Health.* 2014;6(12):302–8.
9. Brahma D, Marak M, Wahlang J. Rational Use of Drugs and Irrational Drug Combinations. *Int J Pharmacol.* 2012;10(1).
10. European Medicines Agency. Categorisation of antibiotics in the European Union. 2019.
11. Diario Oficial de la Unión Europea. Reglamento de ejecución (UE) 2022/1255 de la Comisión de 19 de julio de 2022 por el que se designan los antimicrobianos o grupos de antimicrobianos reservados para el tratamiento de determinadas infecciones en las personas, de conformidad con el Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo. 191 Jul 20, 2022 p. 58–60.
12. Vallano Ferraz A, Pontes García C. Evaluación de la utilización de los medicamentos. In: Lorenzo Fernández P, Moreno González A, Leza Cerro J, Lizasoain Hernández I, Moro Sánchez M, Portolés Pérez A, editors. *Farmacología Clínica y Básica.* 20th ed. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana; 2025. p. 1283–91.
13. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *ATCvet Index 2025* [Internet]. 24th ed. Oslo; 2025 [cited 2026 Jan 13]. Available from: https://atcddd.fhi.no/atcvet/atcvet_index/
14. European Medicines Agency. European sales and use of antimicrobials for veterinary medicine (ESUAvet). Annual surveillance report for 2024. 2024.
15. European Medicine Agency. Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries. 2005.
16. European Medicines Agency. European sales and use of antimicrobials for veterinary medicine - Annual surveillance report for 2023. 2025.
17. European Medicines Agency. Principles on assignment of defined daily dose for animals (DDDvet) and defined course dose for animals (DCDvet) [Internet]. London; 2015. Report No.: EMA/710019/2014. Available from: www.ema.europa.eu/contact
18. European Medicines Agency. Defined daily doses for animals (DDDvet) and defined course doses for animals (DCDvet) [Internet]. London; 2016. Report No.: EMA/224954/2016. Available from: www.ema.europa.eu/contact
19. Chauvin C, Madec F, Guillemot D, Sanders P, Chauvin C. The crucial question of standardisation when measuring drug consumption. *Vet Res.* 2001;32:533–43.
20. Nicholls T, Acar J, Anthony F, Franklin A, Gupta R, Tamura Y, et al. Antimicrobial resistance: monitoring the quantities of antimicrobials used in animal husbandry. *Rev Sci Tech.* 2001;20(3):841–7.
21. ESUAvet. Ventas y uso de antimicrobianos para medicina veterinaria en España 2023. 2023.
22. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2024. Oslo; 2023.
23. Jensen VF, Jacobsen E, Bager F. Veterinary antimicrobial-usage statistics based on standardized measures of dosage. *Prev Vet Med.* 2004;64:201–15.
24. Agunos A, Léger DF, Carson CA, Gow SP, Bosman A, Irwin RJ, et al. Antimicrobial use surveillance in broiler chicken flocks in Canada, 2013-2015. *PLoS One.* 2017;12(6).
25. Davies P, Remnant JG, Green MJ, Gascoigne E, Gibbon N, Hyde R, et al. Quantitative analysis of antibiotic usage in British sheep flocks. *Vet Rec.* 2017;181(19):511.
26. Hopman NEM, Portengen L, Heederik DJJ, Wagenaar JA, Van Geijlswijk IM, Broens EM. Time trends, seasonal differences and determinants of systemic antimicrobial use in companion animal clinics (2012-2015). *Vet Microbiol.* 2019;235:289–94.
27. Redding LE, Lavigne S, Aceto H, Nollen-Walston R. Characterization of antimicrobial prescription frequency and diversity in a large animal veterinary medical teaching hospital. *Prev Vet Med.* 2019;168:66–74.
28. Redding LE, Bender J, Baker L. Quantification

- of antibiotic use on dairy farms in Pennsylvania. *J Dairy Sci.* 2019;102(2):1494–507.
29. Saini V, McClure JT, Léger D, Dufour S, Sheldon AG, Scholl DT, et al. Antimicrobial use on Canadian dairy farms. *J Dairy Sci.* 2012;95(3):1209–21.
 30. Timmerman T, Dewulf J, Catry B, Feyen B, Opsomer G, Kruif A de, et al. Quantification and evaluation of antimicrobial drug use in group treatments for fattening pigs in Belgium. *Prev Vet Med.* 2006;74(4):251–63.
 31. Echtermann T, Muentener C, Sidler X, Kümmerlen D. Antimicrobial Drug Consumption on Swiss Pig Farms: A Comparison of Swiss and European Defined Daily and Course Doses in the Field. *Front Vet Sci.* 2019;6.
 32. Grave K, Torren-Edo J, Mackay D. Comparison of the sales of veterinary antibacterial agents between 10 European countries. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(9):2037–40.
 33. Sjölund M, Postma M, Collineau L, Lösken S, Backhans A, Belloc C, et al. Quantitative and qualitative antimicrobial usage patterns in farrow-to-finish pig herds in Belgium, France, Germany and Sweden. *Prev Vet Med.* 2016;130:41–50.
 34. Sarrazin S, Joosten P, Van Gompel L, Luiken REC, Mevius DJ, Wagenaar JA, et al. Quantitative and qualitative analysis of antimicrobial usage patterns in 180 selected farrow-to-finish pig farms from nine European countries based on single batch and purchase data. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(3):807–16.
 35. Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark [Internet]. 2015. Available from: www.danmap.org
 36. European Medicines Agency. Principles on assignment of defined daily dose for animals (DDDA) and defined course dose for animals (DCDA) [Internet]. 2015. Available from: www.ema.europa.eu/contact
 37. Redding LE, Grunwald H, Melofchik C, Meily P, Henry A, Stefanovski D. Comparison of animal daily doses and days of therapy for antimicrobials in species of veterinary importance. *Prev Vet Med.* 2020;176.
 38. Schnepf A, Bienert-Zeit A, Ertugrul H, Wagels R, Werner N, Hartmann M, et al. Antimicrobial Usage in Horses: The Use of Electronic Data, Data Curation, and First Results. *Front Vet Sci.* 2020;7.
 39. Buckland EL, O'Neill D, Summers J, Mateus A, Church D, Redmond L, et al. Characterisation of antimicrobial usage in cats and dogs attending UK primary care companion animal veterinary practices. *Vet Rec.* 2016;179(19):489.
 40. Singleton DA, Sánchez-Vizcaíno F, Arsevska E, Dawson S, Jones PH, Noble PJM, et al. New approaches to pharmacosurveillance for monitoring prescription frequency, diversity, and co-prescription in a large sentinel network of companion animal veterinary practices in the United Kingdom, 2014–2016. *Prev Vet Med.* 2018;159:153–61.
 41. Jones PH, Dawson S, Gaskell RM, Coyne KP, Tierney, Setzkorn C, et al. Surveillance of diarrhoea in small animal practice through the Small Animal Veterinary Surveillance Network (SAVSNET). *Vet J.* 2014;201(3):412–8.
 42. German AJ, Halladay LJ, Noble PJM. First-choice therapy for dogs presenting with diarrhoea in clinical practice. *Vet Rec.* 2010;167(21):810–4.
 43. Radford AD, Noble PJ, Coyne KP, Gaskell RM, Jones PH, Bryan JGE, et al. Papers: Papers antibacterial prescribing patterns in small animal veterinary practice identified via SAVSNET: The small animal veterinary surveillance network. *Vet Rec.* 2011;169(12).
 44. Mateus A, Brodbelt DC, Barber N, Stärk KDC. Antimicrobial usage in dogs and cats in first opinion veterinary practices in the UK. *J Small Anim Pract.* 2011;52(10):515–21.
 45. Eguale T, Winslade N, Hanley JA, Buckeridge DL, Tamblyn R. Enhancing Pharmacosurveillance with Systematic Collection of Treatment Indication in Electronic Prescribing. A Validation Study in Canada. *Drug Saf.* 2010;33(7):559–67.
 46. Hösli M, Overesch G, Willi B, Heim D, Hatt JM. Survey on the use of antibiotics in exotic pets among Swiss veterinarians. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2021;163(3):227–37.
 47. Hill PB, Lo A, Eden CAN, Huntley S, Morey V, Ramsey S, et al. Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. *Vet Record.* 2006;158(16):533–8.
 48. Sano H, Barker K, Odom T, Lewis K, Giordano P, Walsh V, et al. A survey of dog and cat anaesthesia in a sample of veterinary practices in New Zealand. *N Z Vet J.* 2018;66(2):85–92.
 49. Otero Balda I, Fuertes-Recuero M, Penelo Hidalgo S, Espinel Rupérez J, Lapostolle B, Ayllón-Santiago T, et al. A Spanish Survey on the Perioperative Use of Antimicrobials in Small Animals. *Animals.* 2023;13(15).
 50. Tanaka N, Takizawa T, Miyamoto N, Funayama S, Tanaka R, Okano S, et al. Real world data of a veterinary teaching hospital in Japan: A pilot survey of prescribed medicines. *Vet Rec Open.* 2017;4(1).
 51. Beyene T, Endalamaw D, Tolossa Y, Feyisa A. Evaluation of rational use of veterinary drugs especially antimicrobials and anthelmintics

- in Bishoftu, Central Ethiopia Veterinary Research. BMC Res Notes. 2015 Sep 28;8(1).
52. Barbosa CK, Teixeira VN, Pimpão CT. Antibiotic usage patterns in exotic pets: A study in Curitiba, Paraná, Brazil. Open Vet J. 2023;13(12):1543–53.
 53. Suwanpakdee S, Chantong B, Wiratsudakul A, Tangcharoensathien V, Lekagul A, Sakcamduang W. Antibiotic use in companion animals in veterinary teaching hospitals in Thailand. PLoS One. 2025 Aug 1;20(8 AUGUST).
 54. Vernaccini M, De Marchi L, Briganti A, Lippi I, Marchetti V, Meucci V, et al. Antimicrobial Use in Cats in a University Veterinary Hospital in Central Italy: A Retrospective Study. Antibiotics. 2024 Oct 1;13(10).
 55. Wayne A, Mccarthy R, Lindenmayer J. Therapeutic antibiotic use patterns in dogs: Observations from a veterinary teaching hospital. J Small Anim Pract. 2011 Jun;52(6):310–8.
 56. Barbarossa A, Rambaldi J, Miraglia V, Giunti M, Diegoli G, Zaghini A. Survey on antimicrobial prescribing patterns in small animal veterinary practice in Emilia Romagna, Italy. Vet Rec. 2017 Jul 1;181(3).
 57. De Marchi L, Vernaccini M, Meucci V, Briganti A, Lippi I, Marchetti V, et al. Six-Year Prescription Pattern of Antimicrobial Use in Cats at the Veterinary Teaching Hospital of the University of Pisa. Animals. 2024 Feb 1;14(3).
 58. Merle R, Feuer L, Frenzer K, Plenio JL, Bethe A, Sarnino N, et al. Use of Antibiotics in Companion Animals from 133 German Practices from 2018 to 2023. Antibiotics. 2025 Jan 1;14(1).
 59. Mouiche MMM, Mpouam SE, Moffo F, Nkassa CMN, Mbah CK, Mapiefou NP, et al. Prescription Pattern of Antimicrobial Use in Small Animal Veterinary Practice in Cameroon. Top Companion Anim Med. 2021 Aug 1;44.
 60. Romero B, Susperregui J, Sahagún AM, Fernández N, López C, de la Puente R, et al. Drug prescription pattern in exotic pet and wildlife animal practice: a retrospective study in a Spanish veterinary teaching hospital from 2018 to 2022. Front Vet Sci. 2023;10.
 61. Romero B, Susperregui J, Sahagún AM, Altonaga JR, López C, de la Puente R, et al. Perioperative drug management in non-critical companion animals: a retrospective study at a Spanish veterinary teaching hospital (2018–2022). Vet Q. 2025;45(1):1–17.
 62. Hopman NEM, Van Dijk MAM, Broens EM, Wagenaar JA, Heederik DJJ, Van Geijlswijk IM. Quantifying antimicrobial use in Dutch companion animals. Front Vet Sci. 2019;6.
 63. Schnepf A, Kramer S, Wagels R, Volk HA, Kreienbrock L. Evaluation of antimicrobial usage in dogs and cats at a Veterinary Teaching Hospital in Germany in 2017 and 2018. Front Vet Sci. 2021;8:689018.
 64. Ministry of Health, Welfare, and Sport. Animal Health Register [Internet]. The Netherlands; 2023. Available from: https://wetten.overheid.nl/BWBR0035238/2023-01-01/#Hoofdstuk5_Paragraaf2_Artikel5.8.
 65. Belgisch Staatsblad. Koninklijk besluit betreffende de voorwaarden voor het gebruik van geneesmiddelen door de dierenartsen en door de verantwoordelijken van de dieren [Internet]. 2016. Available from: https://etaamb.openjustice.be/nl/koninklijk-besluit-van-21-juli-2016_n2016024152.html
 66. Ministry of Food, Agriculture and, Fisheries of Denmark, Danish Veterinary and, Food Administration. Distribution and use of veterinary medicinal products [Internet]. 2019. Available from: <https://en.foedevarestyrelsen.dk/animals/animal-health-/veterinary-medicine/distribution-and-use-of-veterinary-medicinal-products->
 67. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 666/2023, de 18 de julio, por el que se regula la distribución, prescripción, dispensación y uso de medicamentos veterinarios. 172 Madrid; 2023 p. 104689–735.
 68. Damborg P, Allerton F, Bousquet-Mélou A, Britt C, Cagnardi P, Carmo LP, et al. ENOVAT: the European Network for Optimization of Veterinary Antimicrobial Treatment. Open Res Eur. 2024;4.

La selección de ensayos clínicos destacados para 2026 realizada por la revista Nature Medicine

Rita Nogueiras-Álvarez.

Facultativa Especialista Médica de Farmacología Clínica. Osakidetza Servicio Vasco de Salud, Hospital Universitario Galdakao-Usansolo, Bizkaia/Vizcaya, España.

Presentación

Un año más la revista Nature Medicine ha publicado a finales de 2025 su propuesta de ensayos clínicos a tener en cuenta en el año siguiente.

Dentro de su selección se incluyen investigaciones en distintas áreas: cardiovascular, enfermedades infecciosas y oncología, entre otras.

La referencia bibliográfica del artículo mencionado es: May, M. Eleven clinical trials that will shape medicine in 2026. Nat Med 31, 3943–3947 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41591-025-04083-x>.

Resumen

En diciembre de 2025 la revista Nature Medicine ha vuelto a publicar, como viene siendo habitual, una propuesta que incluye diferentes ensayos clínicos cuyos resultados se prevé que tengan repercusión en el ámbito de la Medicina en 2026.

Diferentes expertos han sido consultados y realizan un resumen de aquellos ensayos clínicos que, en su opinión, plantean una innovación a tener en cuenta en el ámbito de la investigación biomédica.

Las once propuestas de este año incluyen investigaciones que abarcan distintas áreas: cardiovascular, enfermedades infecciosas, oncología médica o enfermedades neurológicas, entre otras.

Palabras clave

Ensayos clínicos; Medicina Personalizada de Precisión; opinión de expertos; investigación biomédica.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Once again, in December 2025, Nature Medicine has published a list of different clinical trials which are expected to have an impact on the medical field in 2026.

The journal has consulted different experts, and they have summarized what they consider will be the most important and innovative clinical trials in the field of biomedical research.

This year's eleven proposals include research on a wide range of areas, including cardiovascular issues, infectious diseases, medical oncology, or neurological disorders, among others.

Key words

Clinical trials; Personalised Precision Medicine; experts' opinion; biomedical research.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

1. ENFERMEDADES INFECCIOSAS:

▪ NUEVA VACUNA FRENTE A LA TUBERCULOSIS

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa presente en diferentes países y que afecta a todos los grupos de edad. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2024 aproximadamente 10,7 millones de personas contrajeron tuberculosis en todo el mundo y ésta fue la causa de mayor mortalidad en personas con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), además de ser una de las principales causas de muerte relacionadas con la resistencia a los antimicrobianos [1].

La vacuna antituberculosa BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) que se administra en ciertos países, ha mostrado una reducción de su protección con la edad.

Debido a ello, se ha diseñado una nueva vacuna llamada M72/AS01E, que ya ha mostrado resultados prometedores en un ensayo clínico de fase IIb realizado, en el cual se ha observado que reduce la progresión hacia tuberculosis pulmonar (forma más común de la enfermedad) en aproximadamente un 50% de las personas que presentaban signos de infección tuberculosa [2]. Tras ello, se ha llevado a cabo un ensayo clínico de fase III en aproximadamente 20000 personas de Sudáfrica, Kenia, Malawi, Zambia e Indonesia. El objetivo es evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna M72/AS01E frente a *Mycobacterium tuberculosis* en adolescentes y adultos. El ensayo se diseñó para ser llevado a cabo en 3 cohortes: cohorte positiva al ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA), cohorte negativa al IGRA y cohorte de personas con infección por VIH. Según Lee Fairlie, directora de salud maternoinfantil en la Universidad de Witwatersrand en Johannesburgo (Sudáfrica), a quien Nature Medicine ha consultado sobre la vacuna, el ensayo clínico se ha logrado finalizar 11 meses antes de lo previsto y se están analizando sus resultados.

En caso de que se demuestre que esta vacuna es bien tolerada y eficaz, la M72 podría convertirse en la primera vacuna para ayudar a prevenir la tuberculosis pulmonar en adolescentes y adultos.

▪ PRUEBAS DE ANTICUERPOS DE ACCIÓN PROLONGADA CONTRA EL VIH

La eficacia de los tratamientos antirretrovirales (TAR) actuales se fundamenta en impedir que el virus del VIH se multiplique; sin embargo, no eliminan los pequeños conjuntos de células infectadas ocultas en el organismo. Es por ello por lo que, cuando se suspende el tratamiento, el virus habitualmente reaparece.

El estudio RIO es un ensayo clínico de fase II, prospectivo, aleatorizado, de dos brazos controlado

con placebo y doble ciego. Su objetivo es evaluar el uso de anticuerpos ampliamente neutralizantes en participantes con infección primaria por VIH tratada [3].

Este estudio propone probar una nueva combinación de anticuerpos neutralizantes de amplio espectro y acción prolongada en pacientes que inician el TAR poco después de contraer el VIH, durante la infección primaria por el virus. Se plantea investigar el efecto de dos versiones de acción prolongada de estos anticuerpos (3BNC117-LS y 10-1074-LS) en un ensayo clínico aleatorizado diseñado para responder a la pregunta de si estos anticuerpos son eficaces para mantener la carga viral indetectable en ausencia de TAR [4]. Hasta el momento, los anticuerpos han demostrado ser seguros y se están llevando a cabo estudios de seguimiento.

▪ COVID PROLONGADO

Emma Wall, investigadora del Francis Crick Institute y consultora en enfermedades infecciosas del University College Hospital de Londres, explica a Nature Medicine el interés del STIMULATE-ICP, llevado a cabo en pacientes con COVID prolongado para evaluar la utilidad de diferentes tratamientos empleados en esta condición [5].

Con el objetivo de proporcionar una nueva vía de atención integral a las personas con COVID prolongado, el estudio del STIMULATE-ICP se diseñó para evaluar la atención actual a estos pacientes, la utilidad del empleo de resonancias magnéticas completas y rehabilitación. Además, dentro del estudio se incluyó un ensayo clínico de fase III, abierto, probando diferentes fármacos para medir los efectos de tres meses de tratamiento sobre los síntomas, la salud mental, la reincorporación al trabajo y otros resultados importantes.

El ensayo clínico fue diseñado en el año 2021 y se incluyeron a valoración diferentes medicamentos que podrían contribuir a disminuir la inflamación o mejorar el flujo sanguíneo (ejemplos: anticoagulantes, antiinflamatorios).

Wall comenta que, tras haber finalizado el ensayo clínico, los resultados ya han sido analizados y se encuentran recogidos en un manuscrito pendiente de publicación.

▪ DESARROLLO DE UNA VACUNA DOBLE CONTRA EL VIRUS DE LASSA Y LA RABIA

La fiebre de Lassa es una enfermedad vírica aguda causada por el virus de Lassa. Se trata de una enfermedad hemorrágica y es endémica en África occidental. En humanos la vía de transmisión es

principalmente a través del contacto con alimentos o enseres contaminados con orina o heces de roedores [6].

Debido a su potencial epidémico, la ausencia de tratamientos eficaces y su alta mortalidad, la OMS ha indicado que la fiebre de Lassa es una enfermedad prioritaria para la investigación y el desarrollo de vacunas.

El ensayo clínico CVD 1000 [7] propone la evaluación de una nueva vacuna contra la fiebre de Lassa, siendo éste el primer ensayo clínico en humanos alineado con la OMS.

Esta vacuna, la primera desarrollada frente a este virus en humanos, está basada en el antígeno completo del complejo de glicoproteínas de Lassa. Para ello, dicho antígeno se presenta en un vector del virus de la rabia modificado genéticamente y atenuado que expresa tanto el antígeno de la glicoproteína de la rabia como el complejo de glicoproteínas de Lassa.

Debido a que la vacuna desarrollada se basa en el virus de la rabia, se ha propuesto evaluar también su inmunogenicidad contra este virus.

Los primeros resultados muestran que la vacuna es bien tolerada y que produce una respuesta inmunitaria sólida, ya que todos los participantes desarrollan anticuerpos tras haber recibido dos dosis.

Se prevé que en mayo de 2026 se recojan los datos de los últimos pacientes.

2. EVENTOS CARDIOVASCULARES

▪ INHIBICIÓN DE LA IL-6 EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Ziltivekimab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que actúa sobre la interleucina (IL)-6, implicada en procesos inflamatorios.

Con la premisa de conocer si el bloqueo inmediato de la inflamación podría mejorar la recuperación de personas que han sufrido un síndrome coronario agudo y, a su vez, valorar si este bloqueo pudiese ayudar a reducir futuros episodios, se han propuesto tres ensayos clínicos que emplean ziltivekimab:

En primer lugar, el ensayo ZEUS, que evalúa si la inhibición de la IL-6 podría disminuir las tasas de eventos cardiovasculares en pacientes con antecedentes de aterosclerosis, enfermedad renal crónica y riesgo inflamatorio residual. Está previsto que este ensayo se complete a finales de 2026 [8].

En segundo lugar, el HERMES, un estudio multicéntrico internacional, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y fracción de eyección

ligeramente reducida que evalúa el efecto de 15 mg de ziltivekimab administrado una vez al mes, además de la atención estándar, en comparación con placebo. Los resultados a evaluar en el HERMES son: tiempo hasta hospitalización por insuficiencia cardíaca, necesidad de atención en Urgencias por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular [9].

En tercer lugar, el ensayo clínico ARTEMIS, diseñado para evaluar si ziltivekimab pudiera resultar de utilidad para reducir el riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas en personas que han sido ingresadas debido a un síndrome coronario agudo. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con placebo en el cual a los pacientes aleatorizados al brazo de ziltivekimab se les administra una primera dosis de carga del fármaco por vía subcutánea, seguida de una segunda dosis de mantenimiento, una vez al mes [10].

Todos estos ensayos comparten, como se ha comentado previamente, un objetivo común: evaluar si la inhibición de la IL-6 podría resultar útil para prevenir el desarrollo de eventos cardiovasculares.

▪ REDUCCIÓN DE NIVELES DE LIPOPROTEÍNA A

Niveles altos de lipoproteína(a) se han relacionado tanto genética como epidemiológicamente con eventos como la aterosclerosis, los infartos agudos de miocardio y los accidentes cerebrovasculares.

El pelacarsen es una molécula que ha sido diseñada específicamente para reducir los niveles de la lipoproteína(a).

El estudio HORIZON es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evalúa el impacto de reducir los niveles de lipoproteína(a) con pelacarsen (TQJ230) sobre la aparición de eventos cardiovasculares graves (enfermedad cardíaca, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria) en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.

Se espera que los resultados estén disponibles a lo largo del año 2026 y, si estos son favorables, este estudio plantearía una nueva opción para la prevención de enfermedades cardiovasculares [11].

3. ONCOLOGÍA MÉDICA

▪ CÁNCER DE PÁNCREAS

El cáncer de páncreas es uno de los cánceres más agresivos. En aquellos pacientes que presentan enfermedad metastásica, actualmente el tratamiento estándar consiste en el empleo de quimioterapia, asociada a importante toxicidad.

Se ha descrito que aproximadamente el 95 % de los cánceres de páncreas asocian una mutación en el gen *KRAS*.

El daraxonrasib (RMC-6236) es una nueva molécula que ha mostrado inhibir de manera amplia a RAS. Es un tratamiento vía oral de una única toma diaria, lo cual facilita su administración en comparación con la quimioterapia de administración intravenosa.

El ensayo clínico RASolute 302, es un estudio internacional, aleatorizado (proporción 1:1), abierto, de fase III, diseñado para evaluar si el tratamiento con RMC-6236 mejora la supervivencia libre de progresión o la supervivencia global en comparación con el empleo de quimioterapia estándar en pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático metastásico que han recibido previamente una línea de tratamiento con un régimen basado en 5-fluorouracilo o gemcitabina.

Por el momento se ha informado que las reacciones adversas asociadas a este nuevo tratamiento son principalmente de tipo cutáneo y gastrointestinal (náuseas, diarrea, inflamación bucal) y se espera que los resultados estén disponibles en 2026 [12].

▪ **INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA**

El cáncer de mama metastásico continúa siendo difícilmente curable. Con el objetivo de evaluar si una nueva inmunoterapia basada en células podría mejorar los resultados en personas que ya han pasado por muchas líneas de tratamiento previas, surgió el ensayo BRIA-ABC.

El BRIA-ABC es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y abierto para evaluar la supervivencia global con el régimen Bria-IMT en combinación con retifanlimab en pacientes con cáncer de mama metastásico avanzado o con recidiva local sin terapias alternativas disponibles.

El objetivo principal es averiguar si la combinación de Bria-IMT con retifanlimab, que es un fármaco inhibidor de puntos de control inmunitario, puede prolongar la supervivencia global en comparación con el empleo de quimioterapia estándar. Además, también se realiza un seguimiento de la supervivencia libre de progresión, las tasas de respuesta, la seguridad, la calidad de vida y el tiempo que los pacientes permanecen libres de metástasis cerebrales y en la columna vertebral. También se están explorando biomarcadores que puedan ayudar a predecir qué pacientes se beneficiarían más del tratamiento.

Un aspecto diferenciador del estudio BRIA-ABC es su carácter inclusivo, ya que incluye a personas con diferentes subtipos de cáncer de mama, así como pacientes con metástasis cerebrales y que ya han recibido tratamientos previos extensivos. Además, se

emplea un grupo comparador del mundo real, lo que hace que los resultados sean más significativos para la práctica clínica [13].

4. TRATAMIENTO DE LA MIASTENIA GRAVIS CON ARNm

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune crónica que interfiere en la comunicación entre los nervios y los músculos, provocando debilidad y fatiga.

El ensayo Descartes-08 de fase IIb evalúa la seguridad y eficacia preliminar de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR) de ARNm en pacientes con miastenia gravis generalizada.

La terapia se dirige específicamente a las células plasmáticas que expresan antígeno de maduración de células B, responsables de producir los anticuerpos dañinos. Al tratarse de una terapia tan específica, se evita el empleo de fármacos que ocasionen una inmunosupresión generalizada y los efectos secundarios asociados a la misma.

Además, a diferencia de los tratamientos con células CAR-Templeados en Oncología, este método programa a las células de forma temporal, disminuyendo los riesgos a largo plazo que se observan con dicho tipo de terapias (ejemplo: síndrome de liberación de citocinas).

El tratamiento consiste en 6 infusiones semanales cortas y, hasta ahora, los resultados de los primeros estudios han sido prometedores, por lo que se ha planteado un ensayo fase III con el objetivo de confirmarlos.

Otro aspecto interesante es que, en caso de ser eficaz, podría plantearse su empleo en otras enfermedades diferentes a la miastenia gravis, ya que estas células T CAR de ARNm podrían resultar de utilidad también en el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide o el lupus [14].

5. TERAPIA DE EDICIÓN GÉNICA EN ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA

La enfermedad granulomatosa crónica es un trastorno inmunitario hereditario poco frecuente en el cual los fagocitos no realizan adecuadamente su función y, debido a ello, las personas que padecen esta enfermedad presentan infecciones recurrentes y complicaciones inflamatorias.

Aunque el trasplante alogénico de médula ósea puede ser curativo, éste conlleva riesgos importantes y no siempre es posible su realización. En aquellos pacientes que no son candidatos a un trasplante, el tratamiento consiste en el empleo de profilaxis

antiinfecciosa con antibióticos y antifúngicos de por vida.

El Prime-0101 es un estudio multicéntrico, abierto, de fase I/II, de un solo grupo que evalúa la seguridad y eficacia de la terapia génica mediante el trasplante de células madre autólogas CD34(+) modificadas *ex vivo* con Prime Editing (PM359) en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen del factor citosólico neutrofílico 1 (*NCF1*).

El enfoque *ex vivo* corrige el gen defectuoso en las propias células madre hematopoyéticas del paciente antes de realizar su reinfusión. De esta forma, a diferencia de un trasplante alogénico, este enfoque autólogo elimina la enfermedad del injerto contra huésped y el rechazo del injerto [15].

6. CÉLULAS MADRE AUTÓLOGAS DERIVADAS DE MÉDULA ÓSEA EN ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

El estudio NEST (*Neurologic Stem Cell Treatment Study*) evalúa si el empleo de células madre de la médula ósea de pacientes con ciertas condiciones y enfermedades neurológicas podría ayudar a mejorar sus funciones neurológicas.

En este estudio se aíslan células madre extraídas de la médula ósea de los pacientes y, posteriormente, se transfieren de nuevo a su organismo: al sistema vascular y al tercio inferior de las fosas nasales, lo que les permite acceder vía intranasal hasta el cerebro y promover su reparación.

El origen de este estudio se encuentra en trabajos previos sobre el tratamiento de enfermedades oculares con células madre. Así, como ejemplo, en pacientes con enfermedades oftalmológicas en los que se realizaron cirugías con empleo de células madre retinianas se observaron mejoras en diferentes síntomas neurológicos, como recuperación del habla o del movimiento.

Uno de los investigadores principales del estudio NEST, traslada en el artículo original de Nature Medicine que, aunque esta técnica no supone una cura, sí ha mostrado resultados notables en pacientes con diferentes enfermedades y afecciones neurológicas, como: enfermedad de Alzheimer, accidentes cerebrovasculares, enfermedad de Parkinson, traumatismos craneoencefálicos o esclerosis múltiple [16].

Referencias

- [1] Tuberculosis. Información en la web de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- [2] Tait DR, Hatherill M, Van Der Meeren O, et al. Final Analysis of a Trial of M72/AS01E Vaccine to Prevent Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2429-2439. doi:10.1056/NEJMoa1909953
- [3] A Randomised Placebo Controlled Trial of ART Plus Dual Long-acting HIV-specific Broadly Neutralising Antibodies (bNAbs) [RIO]. ClinicalTrials.gov ID: NCT04319367. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04319367>
- [4] Web del ensayo clínico RIO. Acceso: <https://riotrial.org/>
- [5] Web del ensayo clínico STIMULATE-ICP (Symptoms, Trajectory, Inequalities and Management: Understanding Long-COVID to Address and Transform Existing Integrated Care Pathways). Acceso: <https://www.stimulate-icp.org/>
- [6] Fiebre de Lassa Información en la web de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/lassa-fever>
- [7] DMID 23-0015; Lassa Fever CVD 1000. ClinicalTrials.gov: ID NCT06546709. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06546709>
- [8] ZEUS - A Research Study to Look at How Ziltivekimab Works Compared to Placebo in People With Cardiovascular Disease, Chronic Kidney Disease and Inflammation (ZEUS). ClinicalTrials.gov ID: NCT05021835. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05021835>
- [9] A Research Study to Look at How Ziltivekimab Works Compared to Placebo in People With Heart Failure and Inflammation (HERMES). ClinicalTrials.gov ID: NCT05636176. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05636176>
- [10] ARTEMIS - A Research Study to Look at How Ziltivekimab Works Compared to Placebo in People With a Heart Attack (ARTEMIS). ClinicalTrials.gov ID: NCT06118281. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06118281>
- [11] Assessing the Impact of Lipoprotein (a) Lowering With Pelacarsen (TQJ230) on Major Cardiovascular Events in Patients With CVD (Lp(a)HORIZON). ClinicalTrials.gov ID: NCT04023552. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04023552>
- [12] Phase 3 Study of Daraxonrasib (RMC-6236) in Patients With Previously Treated Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC) (RASolute 302). ClinicalTrials.gov ID: NCT06625320. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06625320>
- [13] Study of the Bria-IMT Regimen and CPI vs Physicians' Choice in Advanced Metastatic Breast Cancer. (BRIA-ABC). ClinicalTrials.gov ID: NCT06072612. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06072612>
- [14] Descartes-08 CAR-T Cells in Generalized Myasthenia Gravis (MG). ClinicalTrials.gov ID: NCT04146051. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04146051>
- [15] A Study of the Safety and Efficacy of Prime Editing (PM359) in Participants With p47phox Autosomal Recessive Chronic Granulomatous Disease (CGD). ClinicalTrials.gov ID: NCT06559176. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06559176>
- [16] Neurologic Stem Cell Treatment Study (NEST). ClinicalTrials.gov ID: NCT02795052. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02795052>

Exdensur® (Depemokimab-ulaa): biológico semestral para el asma grave con fenotipo eosinofílico

Enola Missonnier.

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

En diciembre de 2025, la FDA aprobó depemokimab-ulaa (Exdensur®) como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave caracterizada por un fenotipo eosinofílico en adultos y adolescentes ≥12 años desarrollado por GlaxoSmithKline (GSK). Paralelamente, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) emitió una opinión positiva recomendando su autorización en la Unión Europea para el tratamiento del asma grave con inflamación tipo 2/ eosinofílica. Depemokimab es un anticuerpo monoclonal anti-IL-5 de acción ultralarga, diseñado para administración cada 6 meses, cuya aprobación se sustentó en los ensayos fase III SWIFT-1 y SWIFT-2, que demostraron una reducción significativa de las exacerbaciones frente a placebo.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias caracterizada por síntomas respiratorios variables como disnea, sibilancias, tos y opresión torácica junto con una limitación variable del flujo aéreo. En un subgrupo de pacientes, la enfermedad permanece no controlada pese al tratamiento optimizado, configurando el espectro del asma grave (1).

Según la *Global Initiative for Asthma* (GINA), el asma grave se define como aquella que permanece no controlada a pesar del tratamiento con corticoides inhalados (ICS, por sus siglas en inglés) a dosis altas combinados con broncodilatadores β_2 de acción prolongada (LABA, por sus siglas en inglés) y una adecuada adherencia terapéutica, o bien aquella que empeora al reducir dicho tratamiento (1). Este fenotipo representa aproximadamente 5–10% de la población asmática, pero es responsable de una proporción significativa de la carga asistencial, incluyendo exacerbaciones graves, hospitalizaciones y uso frecuente de corticoides sistémicos (1).

Entre los distintos fenotipos de asma grave, destaca el asma eosinofílica, caracterizada por

una inflamación tipo 2 mediada por citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13. En este contexto, IL-5 desempeña un papel central en la maduración, activación y supervivencia de los eosinófilos, células implicadas en la inflamación bronquial, la hiperreactividad de las vías aéreas y el desarrollo de exacerbaciones asmáticas (2).

El manejo del asma grave implica confirmar el diagnóstico, optimizar la técnica inhalatoria y la adherencia al tratamiento, así como tratar comorbilidades asociadas. El tratamiento farmacológico estándar se basa en:

- ICS a dosis altas combinados con LABA.
- Posibles terapias adicionales como antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA, por sus siglas en inglés) o antagonistas de leucotrienos en pacientes seleccionados (1).

En pacientes que permanecen no controlados pese al tratamiento convencional, especialmente aquellos con inflamación tipo 2, se emplean terapias biológicas dirigidas contra dianas específicas de la respuesta inmunológica. Entre ellas se incluyen anticuerpos monoclonales dirigidos frente a IgE, IL-5, el receptor de IL-5,

el receptor alfa de IL-4 (IL-4R α) o la linfopoyetina estromal tímica (TSLP, por sus siglas en inglés), que han demostrado reducir exacerbaciones y mejorar el control de la enfermedad en subgrupos de pacientes con biomarcadores adecuados (1).

No obstante, la mayoría de estos tratamientos requieren una administración mensual o bimensual, lo que puede afectar a la adherencia y aumentar la carga asistencial.

Depemokimab-ulaa (Exdensur®) es un anticuerpo monoclonal desarrollado por GSK que recibió la aprobación de la FDA en diciembre de 2025 para el tratamiento de mantenimiento adicional del asma grave con fenotipo eosinofílico en pacientes de 12 años o más (3).

En Europa, el CHMP de la EMA emitió una opinión positiva en diciembre de 2025, recomendando su autorización para esta indicación, quedando pendiente la decisión final de la Comisión Europea (4).

Depemokimab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 dirigido contra la IL-5. Al unirse a esta citocina, inhibe su interacción con el receptor IL-5R presente en los eosinófilos, lo que reduce su proliferación, activación y supervivencia. Aunque este mecanismo explica su efecto biológico, el mecanismo exacto por el cual mejora el control del asma no se conoce completamente (5).

La dosis recomendada es de 100 mg administrados por vía subcutánea cada seis meses (5). Esta pauta semestral representa una de las principales características diferenciales del fármaco, ya que podría reducir significativamente la carga terapéutica y mejorar la adherencia al tratamiento en comparación con otros tratamientos biológicos disponibles.

La aprobación de depemokimab (Exdensur®) se basó principalmente en dos ensayos clínicos fase III, SWIFT-1 y SWIFT-2, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, con una duración de 52 semanas (5).

Los estudios incluyeron pacientes de 12 años o más con asma grave eosinofílica, con niveles de eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μ L en

el momento del cribado o ≥ 300 células/ μ L en el año previo, que estaban en tratamiento con ICS a dosis medias o altas y al menos un controlador adicional, y que habían presentado al menos dos exacerbaciones en el año anterior (5).

El objetivo primario fue la tasa anualizada de exacerbaciones clínicamente significativas, definidas como empeoramientos que requerían tratamiento con corticoides sistémicos, visita a urgencias o hospitalización.

Los resultados mostraron una reducción significativa de las exacerbaciones frente a placebo, en el ensayo SWIFT-1, la tasa anualizada de exacerbaciones fue de 0,46 con depemokimab frente a 1,11 con placebo (RR 0,42; IC95% 0,30–0,59; $p < 0,001$) (3), y en el ensayo SWIFT-2 con una tasa anualizada de 0,56 frente a 1,08 (RR 0,52; IC95% 0,36–0,73; $p < 0,001$) (5). Además, se observó una menor proporción de pacientes con exacerbaciones que requirieron hospitalización o atención en urgencias en los grupos tratados con depemokimab (5).

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 4\%$) incluyeron, infección del tracto respiratorio superior, rinitis alérgica, gripe, artralgia, y faringitis (5). También se han descrito reacciones de hipersensibilidad y se recomienda precaución en pacientes con infecciones por helmintos, así como evitar su uso para el tratamiento de broncoespasmo agudo o estatus asmático (5).

La aprobación de depemokimab-ulaa (Exdensur®) representa una nueva opción terapéutica para pacientes con asma grave eosinofílica, con la particularidad de una administración semestral, lo que podría mejorar la adherencia y reducir la carga asistencial. Los ensayos fase III han demostrado una reducción significativa de las exacerbaciones y un perfil de seguridad comparable al de otros biológicos dirigidos contra la IL-5.

La opinión positiva del CHMP de la EMA sugiere que el fármaco podría estar disponible próximamente en Europa, lo que ampliaría el arsenal terapéutico para el tratamiento del asma grave con inflamación tipo 2 (4).

Bibliografía

1. 2024 GINA Main Report. Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [cited 2026 Mar 5]. Available from: <https://ginasthma.org/2024-report/>.
2. Jackson DJ, Wechsler ME, Jackson DJ, Bernstein D, Korn S, Pfeffer PE, et al. Twice-Yearly Depemokimab in Severe Asthma with an Eosinophilic Phenotype. *N Engl J Med*. 2024 Dec 19;391(24):2337–49. doi:10.1056/NEJMoa2406673 PubMed PMID: 39248309
3. FDA. Exensur (depemokimab-ulaa) Approval Letter. U.S. Food and Drug Administration. 2025.
4. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 8-11 December 2025 | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2025 [cited 2026 Mar 5]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-8-11-december-2025>
5. Exensur (depemokimab-ulaa) Prescribing Information. 2025 [Internet]. [cited 2026 Mar 5]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761458Orig1s000lbl.pdf.

Lerochol®, una nueva estrategia farmacológica frente a la hipercolesterolemia

Lorena Vidal Gil.

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

Lerodalcibep (Lerochol®), un inhibidor de PCSK9 de tercera generación, puede reducir hasta un 60 % el colesterol LDL. Es bien tolerado, requiere inyecciones mensuales y no necesita refrigeración, y ya se comercializa en Estados Unidos mientras se espera su aprobación en Europa.

El 12 de diciembre de 2025, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso del medicamento lerodalcibep (Lerochol®), una nueva terapia indicada para el tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos, incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigótica (1).

El nuevo tratamiento, un inhibidor de la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) de tercera generación, de acuerdo con los datos presentados por la compañía LIB Therapeutics, es capaz de reducir hasta un 60% los niveles de colesterol LDL, comúnmente conocido como “colesterol malo”, de manera sostenida (2) si es combinado con dieta y ejercicio (3).

Lerodalcibep es una proteína de fusión recombinante diseñada para unirse e inhibir PCSK9, una proteína que tras su unión a los receptores LDL (rLDL), expresados en los hepatocitos, promueve la degradación de estos. Lerodalcibep bloquea la degradación de los receptores, lo que incrementa su presencia en la membrana de los hepatocitos y permite que se retire de manera más eficiente el colesterol LDL circulante (3). Cabe destacar, que estudios anteriores con fármacos dirigidos frente a PCSK9, como anticuerpos monoclonales o RNA de interferencia, fueron realizados en pacientes de linaje europeo, mostrando reducciones mínimas de LDL o pacientes que no respondían al

tratamiento cuando este fue aplicado en población de India, Turquía, Oriente Medio, Europa del Este y Asia. Además, estos inhibidores de PCSK9 de primera y segunda generación resultaron ser menos eficaces en el tratamiento de la enfermedad en niños que en adultos (4), haciendo necesaria la búsqueda de nuevos tratamientos farmacológicos.

El ensayo clínico en fase III LIBerate-HoFH (NCT04034485) estudió la eficacia y seguridad de lerodalcibep frente a evolocumab, un anticuerpo monoclonal inhibidor de la PCSK9, en pacientes de 6 países diferentes entre los que se incluyeron India, Israel, Noruega, Sudáfrica, Turquía y Estados Unidos. El estudio incluyó a pacientes de ambos sexos, de 10 años o más, con hipercolesterolemia familiar homocigótica (4,5). En este estudio, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en el período A para recibir mensualmente de manera subcutánea lerodalcibep 300 mg o evolocumab 420 mg, durante 24 semanas. Tras un periodo de lavado de 8 semanas o más después de la última dosis del fármaco del estudio, los pacientes ingresaron al período B, donde se realizó un cambio cruzado: los que recibían evolocumab pasaron a lerodalcibep y viceversa, durante las siguientes 24 semanas. Por tanto, cada paciente probó ambos fármacos. Los resultados, recogidos de manera mensual, mostraron que la disminución de LDL fue similar cuando se trataba a

los pacientes con uno u otro fármaco y, aunque ambos fueron bien tolerados, el tratamiento con evolocumab reveló más reacciones adversas relativas a infecciones debido al mayor número de inyecciones que deben realizarse para la aplicación del medicamento. Asimismo, el estudio evidenció que cuatro semanas después del tratamiento con lerodalcibep se producía una reducción de aproximadamente el 80 % en los niveles de PCSK9 libre (4). Estas características podrían explicarse por la alta afinidad de unión y solubilidad del fármaco, lo que permite volúmenes de inyección más pequeños y una menor frecuencia de administración en comparación con los anticuerpos monoclonales. Además, lerodalcibep presenta estabilidad a temperatura ambiente, por lo que no requiere refrigeración para su conservación (6).

Finalmente, la FDA aprobó lerodalcibep basándose en la evidencia procedente de dos ensayos clínicos que incluyeron a 1.844 adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o con mayor riesgo de eventos cardiovasculares (NCT04797247 y NCT04806893 respectivamente), así como en un ensayo adicional con 478 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (NCT04797104). Los tres ensayos se realizaron bajo el diseño de doble ciego y los estudios se llevaron a cabo en 65 centros de investigación distribuidos en 11 países. En todos los estudios participaron pacientes que ya seguían tratamientos para reducir el colesterol LDL, incluyendo una dieta baja en grasas y colesterol y una dosis máxima tolerada de estatinas, con o sin otros fármacos hipolipemiantes. En los tres estudios, los pacientes que recibieron lerodalcibep mostraron una reducción de entre el 50 y el 59% en colesterol LDL frente a aquellos pacientes que recibieron el placebo. Estos ensayos no mostraron diferencia según sexo, raza o edad y los efectos secundarios más frecuentes incluyen reacciones en el lugar de la inyección, nasofaringitis, diarrea, náuseas y edema periférico (7).

Desde 2025 se encuentra en marcha el ensayo clínico en fase III LIBerate Kids (NCT07102511), cuyo objetivo es evaluar la eficacia de lerodalcibep en la reducción del colesterol LDL en pacientes pediátricos de 6 a 17 años con hi-

percolesterolemia familiar heterocigótica. El estudio compara la administración mensual subcutánea de 300 mg de lerodalcibep, mediante autoinyector o pluma precargada, frente a placebo, en pacientes que mantienen una dieta estable y reciben tratamiento hipolipemiente oral a la máxima dosis tolerada, como las estatinas. Sin embargo, tendremos que esperar hasta mediados del año 2027 para conocer los datos de este estudio (8).

Actualmente, lerodalcibep se comercializa en Estados Unidos como jeringa precargada de 300 mg, para inyección subcutánea en el abdomen o el muslo una vez al mes. Además, la compañía farmacéutica ha informado que ya ha presentado la solicitud de autorización ante la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (2).

Bibliografía

1. U.S. Food and Drug Administration. (2025). Drug trials snapshots: Lerochol. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-lerochol>.
2. LIB Therapeutics. (2025). U.S. Food and Drug Administration approves LIB Therapeutics' Lerochol for adults with elevated LDL cholesterol. https://libtherapeutics.com/news-and-events/us-food-and-drug-administration-approves-lib-therapeutics-lerochol-for-adults-with-elevated-ldl-cholesterol.html?utm_source=lerochol.com&utm_medium=brand-referral&utm_campaign=lerochol.
3. DrugBank. (2025). Lerodalcibep (DB19071). <https://go.drugbank.com/drugs/DB19071>.
4. Raal, F. J., Mehta, V., Kayikcioglu, M., Blom, D., Gupta, P., Elis, A., Turner, T., Daniels, C., Vest, J., Mitchell, T., Caldwell, K., Bahassi, E. M., Kallend, D., & Stein, E. A. (2025). Lerodalcibep and evolocumab for the treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia with PCSK9 inhibition (LIBerate-HoFH): a phase 3, randomised, open-label, crossover, non-inferiority trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 13(3), 178–187. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00313-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00313-9).
5. ClinicalTrials.gov. (2023). Study NCT04034485: A study evaluating lerodalcibep in adults with hypercholesterolemia (Identifier NCT04034485). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04034485?term=NCT04034485&cond=hypercholesterolemia%20&rank=1>.
6. Mansfield, B. S., Bene-Alhasan, Y., Ballantyne, C. M., & Raal, F. J. (2026). The evolving therapeutic landscape of PCSK9 inhibition. *Atherosclerosis*, 414, 120670. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2026.120670>.
7. U.S. Food and Drug Administration. (2025). Drug trials snapshots: Lerochol. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-lerochol>.
8. ClinicalTrials.gov. (2023). Study NCT07102511: LIBerate Kids trial. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07102511?tab=researcher>.

Lynkuet (Elinzanetant®), nuevo tratamiento para los síntomas vasomotores asociados a la menopausia

Mateo Ruiz-Conca.

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

La EMA y la FDA aprobaron el pasado octubre de 2025 el fármaco elinzanetant (Lynkuet®) para el tratamiento de los síntomas vasomotores moderados o graves asociados a la menopausia. Elinzanetant es un antagonista dual de los receptores de neuroquinina NK1 y NK3, implicados en la regulación hipotalámica de la termorregulación. Esta aprobación se basó principalmente en los resultados de varios ensayos clínicos fase III, que demostraron una reducción en la frecuencia y gravedad de los sofocos con respecto al placebo. Este fármaco representa una nueva alternativa terapéutica no hormonal para el manejo de los síntomas vasomotores, especialmente relevante en mujeres con contraindicaciones, como aquellas con antecedentes de cáncer de mama o en tratamiento endocrino.

Los síntomas vasomotores constituyen una de las manifestaciones clínicas más frecuentes y molestas asociadas a la transición menopáusica. Se estima que entre el 60 % y el 80 % de las mujeres experimentan sofocos durante la menopausia, y aproximadamente un tercio presenta síntomas moderados o graves que pueden persistir durante varios años. Los sofocos se caracterizan por episodios súbitos de sensación intensa de calor, generalmente acompañados de rubor cutáneo, sudoración profusa y, con frecuencia, palpitaciones o ansiedad. Durante la noche, estos episodios se manifiestan como sudores nocturnos que alteran el sueño y deterioran la calidad de vida (1).

Desde el punto de vista fisiopatológico, los síntomas vasomotores se asocian a alteraciones en los mecanismos hipotalámicos de termorregulación. La disminución de los niveles de estrógenos durante la menopausia conduce a una hiperactividad de las neuronas KNDy (kisspeptina/neuroquinina B/dinorfina) en el núcleo arcuato del hipotálamo. Estas neuronas liberan neuroquinina B, que actúa principalmente sobre receptores NK3, contribuyendo a una

desregulación del centro termorregulador y a la aparición de estos episodios de sofocos (2).

Además de la menopausia natural, los síntomas vasomotores también pueden aparecer en mujeres que reciben terapias endocrinas para cáncer de mama, como los inhibidores de la aromataasa o el tamoxifeno, debido a la supresión estrogénica inducida por estos tratamientos. Históricamente, la terapia hormonal sustitutiva (THS) con estrógenos, con o sin progestágenos, ha sido el tratamiento más eficaz para el control de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia. Sin embargo, su uso está limitado en determinadas poblaciones debido a potenciales riesgos, entre ellos el aumento de la posibilidad de sufrir eventos tromboembólicos, enfermedad cardiovascular o ciertos tipos de cáncer hormonosensibles. En mujeres con antecedentes de cáncer de mama o en tratamiento con terapias endocrinas, la THS suele estar contraindicada, lo que ha impulsado el desarrollo de alternativas no hormonales. Entre las opciones farmacológicas no hormonales utilizadas actualmente se encuentran determinados antidepresivos inhibidores de la recapta-

ción de serotonina o serotonina-noradrenalina, gabapentina o clonidina. No obstante, estos fármacos presentan una eficacia moderada y perfiles de tolerabilidad variables (3, 4).

En los últimos años ha emergido una nueva estrategia terapéutica basada en la modulación del sistema de neuroquininas implicado en la regulación hipotalámica de la temperatura corporal. En este contexto, Elinzanetant (Lynkuet®), desarrollado por Bayer, es un antagonista dual de los receptores de neuroquinina NK1 y NK3 que actúa sobre las neuronas KNDy del hipotálamo, modulando los circuitos neuronales implicados en la termorregulación. La inhibición del receptor NK3 reduce la señalización mediada por neuroquinina B, mientras que la inhibición concomitante del receptor NK1 podría contribuir adicionalmente a la modulación de las vías neuronales implicadas en la regulación del sueño y otros síntomas asociados (5).

El pasado octubre de 2025, tanto la FDA como la EMA dieron luz verde a elinzanetant para el tratamiento de los síntomas vasomotores moderados o graves asociados a la menopausia (6, 7).

La aprobación de este fármaco se basó principalmente en los resultados del programa de ensayos clínicos OASIS, que incluyeron varios estudios fase III aleatorizados (8, 9, 10), doble ciego y controlados con placebo en mujeres posmenopáusicas con síntomas vasomotores moderados o graves a las 26 semanas (OASIS1, NCT05042362, n=396; OASIS2, NCT05099159, n=400) y a las 52 semanas (OASIS3, NCT05030584, n=628). En estos estudios, elinzanetant demostró reducciones estadísticamente significativas tanto en la frecuencia como en la gravedad de los sofocos en comparación con placebo tras varias semanas de tratamiento. Los beneficios terapéuticos se observaron desde las primeras semanas y se mantuvieron durante el periodo de seguimiento.

Además de la mejoría en los síntomas vasomotores, algunos estudios también evidenciaron mejoras en parámetros relacionados con el sueño y la calidad de vida. El perfil de seguridad observado fue generalmente favorable.

Los efectos adversos más frecuentes fueron de intensidad leve o moderada e incluyeron cefalea, fatiga y síntomas gastrointestinales.

Adicionalmente, el fármaco también fue estudiado en mujeres con, o con riesgo de, desarrollo de cáncer de mama con receptores hormonales positivos, que presentan síntomas vasomotores relacionados con terapias endocrinas para cáncer de mama (OASIS4, NCT05587296, n=474), una población con necesidades terapéuticas particularmente relevantes (11).

Así, la aprobación de elinzanetant representa una nueva opción terapéutica no hormonal para el tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia. Este fármaco podría resultar particularmente relevante para mujeres con contraindicaciones para la terapia hormonal, incluyendo pacientes con antecedentes de cáncer de mama o en tratamiento con terapias endocrinas. La disponibilidad de nuevas estrategias farmacológicas dirigidas a los mecanismos neurobiológicos de los síntomas vasomotores amplía el arsenal terapéutico y podría contribuir a mejorar la calidad de vida de un número considerable de pacientes.

Bibliografía

1. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal symptoms and their management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 Sep;44(3):497-515.
2. Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, Romanovsky AA, Krajewski-Hall SJ. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flashes. *Front Neuroendocrinol.* 2013 Aug;34(3):211-27.
3. Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(3):489-501.
4. Kronenberg F. Menopausal hot flashes: a review of physiology and biosociocultural perspective on methods of assessment. *J Nutr.* 2010;140(7):1380S-5S.
5. Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Inc. LYNKUET® (elinzanetant) [Prescribing Information]. Whippany, NJ; 2025 Oct.
6. Food and Drug Administration. Drug trials snapshot: Lynkuet (elinzanetant). U.S. Food and Drug Administration. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snaps-shots-lynkuet> (accessed 2026 Mar 6).
7. European Medicines Agency. Lynkuet. European Medicines Agency (EMA). Published 2025 Sep 19. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynkuet>
8. Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, Maki PM, Nappi RE, Panay N, Soares CN, Thurston RC, Caetano C, Haberland C, Haseli Mashhadi N, Krahn U, Mellinger U, Parke S, Seitz C, Zuurman L. Elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: OASIS 1 and 2 randomized clinical trials. *JAMA.* 2024 Aug 22;332(16):1343-54.
9. Pinkerton JV, Simon J, Panay N, Seitz C, Parke S, Caetano C, Mellinger U, Haseli Mashhadi N, Haberland C, Atanackovic G, Holz C, Mao G, Morrison M, Nisius S, Schaefer M, Zuurman L. Design of OASIS 1 and 2: phase 3 clinical trials assessing the efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause.* 2024 Jun 1;31(6):522-9.
10. Panay N, Joffe H, Maki PM, Nappi RE, Pinkerton JV, Simon JA, Soares CN, Thurston RC, Francuski M, Caetano C, Genga K, Haberland C, Haseli Mashhadi N, Laapas K, Parke S, Seitz C, Schwarz J, Zuurman L. Elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2025 Nov 1;185(11):1319-27.
11. Cardoso F, Parke S, Brennan DJ, Briggs P, Donders G, Panay N, Haseli-Mashhadi N, Block M, Caetano C, Francuski M, Haberland C, Laapas K, Seitz C, Zuurman L. Elinzanetant for vasomotor symptoms from endocrine therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2025 Aug 21;393(8):753-63.

Nitisinone (Harliku®): bloqueo farmacológico del catabolismo de la tirosina y su impacto en enfermedades metabólicas raras

Regla María Medina Galia.

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

El Nitisinone (Harliku) es un inhibidor farmacológico de la enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD) que bloquea una etapa temprana del catabolismo de la tirosina. Al impedir la formación de metabolitos tóxicos en esta vía metabólica, se utiliza como tratamiento para enfermedades metabólicas raras como la tirosinemia hereditaria tipo 1 y la alcaptonuria.

Los errores congénitos del metabolismo representan un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas, todas caracterizadas por alteraciones enzimáticas que promueven afectaciones de rutas metabólicas esenciales. Entre ellas, se destacan los trastornos del metabolismo de los aminoácidos aromáticos, en particular la degradación de la tirosina, la cual pueden generar la acumulación de metabolitos tóxicos responsables de daño hepático, renal y neurológico (1).

La tirosinemia hereditaria tipo 1 (HT-1) es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen *FAH*, que codifica la enzima fumaryl acetoacetato hidrolasa, responsable del último paso de la degradación de la tirosina (2). La acumulación de metabolitos como fumaryl acetoacetato y succinil acetona conduce a insuficiencia hepática progresiva, disfunción renal y riesgo elevado de carcinoma hepatocelular (3).

Hasta principios de la década de 1990, el tratamiento de esta enfermedad se limitaba a medidas dietéticas estrictas y al trasplante hepático en casos avanzados. El desarrollo del nitisinone supuso un cambio paradigmático al introducir una estrategia terapéutica basada en el bloqueo farmacológico de la vía metabólica para evitar la formación de metabolitos tóxicos (4).

La tirosina es degradada a través de una serie de reacciones enzimáticas que finalmente generan fumarato y acetoacetato, metabolitos que se integran en el ciclo de Krebs y el metabolismo energético. Las principales etapas incluyen:

1. Tirosina
2. p-hidroxifenilpiruvato
3. Homogentisato
4. Maleylacetoacetato
5. Fumarylacetoacetato
6. Fumarato y acetoacetato

En la tirosinemia tipo 1, la deficiencia de fumarylacetoacetato hidrolasa provoca acumulación de intermediarios altamente reactivos. Entre ellos, la succinil acetona es particularmente relevante, ya que inhibe la enzima δ -aminolevulinato deshidratasa, interfiriendo con la síntesis del grupo hemo y contribuyendo a manifestaciones neurológicas (5).

En este caso, el compuesto nitisinone (2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoyl)-1,3-ciclohexanodiona) actúa como un potente inhibidor competitivo de la enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD) (4). Esta enzima se encarga de ca-

talizar la conversión de p-hidroxifenilpiruvato en homogentisato, una etapa temprana en la degradación de la tirosina. Al inhibir esta reacción, el nitisinone impide la formación de los metabolitos posteriores responsables del daño hepático y renal en la tirosinemia tipo 1. Este enfoque terapéutico constituye un ejemplo paradigmático de intervención metabólica dirigida, en la que la inhibición farmacológica de una etapa inicial de la vía metabólica compensa un defecto enzimático distal.

Los primeros estudios clínicos que se realizaron demostraron que el tratamiento con nitisinone producía una reducción significativa de los niveles de succinilacetona y una mejoría sustancial en la función hepática de los pacientes con HT-1 (4).

La introducción de este tratamiento modificó de forma drástica la evolución natural de la enfermedad, aumentando significativamente la supervivencia y reduciendo la necesidad de trasplante hepático (6).

Actualmente, el tratamiento estándar incluye:

- administración oral de nitisinone
- dieta restringida en tirosina y fenilalanina
- monitorización bioquímica periódica

Cuando el tratamiento se inicia en etapas tempranas, especialmente tras diagnóstico neonatal, el pronóstico de la enfermedad mejora considerablemente (7).

El nitisinone fue desarrollado inicialmente en la década de 1980 como herbicida debido a su capacidad para inhibir la enzima HPPD en plantas (8). Posteriormente, estudios experimentales demostraron su potencial terapéutico en modelos animales de tirosinemia.

El primer uso clínico en pacientes con tirosinemia tipo 1 fue reportado en 1992 por Lindstedt y colaboradores, quienes demostraron que el fármaco reducía significativamente la producción de metabolitos tóxicos (4). Posteriormente, el medicamento recibió la designación de fármaco huérfano y fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2002 para

el tratamiento de la tirosinemia hereditaria tipo 1 bajo el nombre comercial Orfadin® (9,10,11).

Más recientemente, el nitisinone ha sido evaluado en pacientes con alcaptonuria, una enfermedad metabólica causada por deficiencia de homogentisato dioxigenasa que provoca acumulación de ácido homogentísico y degeneración progresiva del tejido conectivo.

Ensayos clínicos multicéntricos, incluyendo el estudio denominado SONIA-2, demostraron que el tratamiento con nitisinone reduce más del 90% la producción de ácido homogentísico y ralentiza la progresión de la enfermedad (9,10,12). Estos resultados han permitido así el desarrollo de nuevas indicaciones terapéuticas y la aprobación de formulaciones específicas como Harliku® para el tratamiento de esta enfermedad rara.

El principal efecto adverso asociado al tratamiento con nitisinone es el aumento de los niveles plasmáticos de tirosina debido al bloqueo de su degradación.

La hipertirosinemia en estos casos puede producir queratopatía corneal, fotofobia, lesiones cutáneas y alteraciones neurológicas en casos severos. Por este motivo, el tratamiento debe acompañarse de una dieta restringida en tirosina y fenilalanina y de monitorización bioquímica periódica (3).

El desarrollo del nitisinone representa un ejemplo destacado de cómo la comprensión de las rutas metabólicas puede conducir a terapias altamente específicas para enfermedades raras. La inhibición selectiva de la enzima HPPD permite prevenir la formación de metabolitos tóxicos responsables del daño hepático en la tirosinemia tipo 1, transformando una enfermedad previamente mortal en una patología tratable. Además, el éxito clínico de este fármaco ha impulsado su evaluación en otras enfermedades metabólicas como la alcaptonuria, ampliando su impacto terapéutico. El caso del nitisinone ilustra cómo la investigación traslacional puede convertir conocimientos bioquímicos fundamentales en tratamientos efectivos para enfermedades raras.

Bibliografía

1. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001.
2. Mitchell GA, Grompe M, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia. In: Scriver CR et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 2001.
3. de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:8. doi:10.1186/1750-1172-8-8
4. Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarsen O, Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet.* 1992;340:813-817. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92685-9
5. Ficicioglu C. Tyrosinemia Type I. 2006 Jul 24 [Updated 2025 Nov 20]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1515/>
6. van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, et al. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology.* 1994 Nov;20(5):1187-91. PMID: 7927251.
7. Guffon, N., Bröijersén, A., Palmgren, I., Rudebeck, M., Olsson, B. (2017). Open-Label Single-Sequence Crossover Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Once-Daily Dosing of Nitisinone in Patients with Hereditary Tyrosinemia Type 1. In: Morava, E., Baumgartner, M., Patterson, M., Rahman, S., Zschocke, J., Peters, V. (eds) *JIMD Reports*, Volume 38. *JIMD Reports*, vol 38. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/8904_2017_29
8. Lock EA. The Discovery of the Mode of Action of Nitisinone. *Metabolites.* 2022 Sep 25;12(10):902. PMID: 36295804; PMCID: PMC9609752. doi: 10.3390/metabo12100902.
9. European Medicines Agency. Orfadin (nitisinone) assessment report. EMA; 2002. Procedure No. EMEA/H/C/000555/II/0071
10. Ranganath LR, Psarelli EE, Arnoux JB, et al. Effect of nitisinone on clinical outcomes in alkaptonuria (SONIA-2 study). *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:762-772. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30228-X
11. Ranganath LR, Milan AM, Hughes AT, et al. Suitability of nitisinone therapy in alkaptonuria and its long-term metabolic effects. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2019;126:33-40.
12. A Cigdem Aktuglu-Zeybek & Tanyel Zubarioglu (2017) Nitisinone: a review, *Orphan Drugs: Research and Reviews*, 25-35, DOI: 10.2147/ODRR.S92995
13. Panay N, Joffe H, Maki PM, Nappi RE, Pinkerton JV, Simon JA, Soares CN, Thurston RC, Francuski M, Caetano C, Genga K, Haberland C, Haseli Mashhadi N, Laapas K, Parke S, Seitz C, Schwarz J, Zuurman L. Elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2025 Nov 1;185(11):1319-27.
14. Cardoso F, Parke S, Brennan DJ, Briggs P, Donders G, Panay N, Haseli-Mashhadi N, Block M, Caetano C, Francuski M, Haberland C, Laapas K, Seitz C, Zuurman L. Elinzanetant for vasomotor symptoms from endocrine therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2025 Aug 21;393(8):753-63.

Nuzolvence® (zoliflodacina): primer antibiótico oral de dosis única aprobado por la FDA para la gonorrea urogenital no complicada

Martín Pérez-Leal.

Facultad de Ciencias de Salud, Universidad Europea de Valencia; Centro Avanzado de Microbiología Aplicada, Universitat Politècnica de València.

*En diciembre de 2025, la FDA aprobó Nuzolvence® (zoliflodacina), una dosis única oral (3 g) indicada para el tratamiento de la gonorrea urogenital no complicada en adultos y pacientes pediátricos ≥ 12 años y ≥ 35 kg. Se trata del primer antibiótico de clase nueva (spiropiridinetrionas) frente a *Neisseria gonorrhoeae* aprobado en casi dos décadas. La aprobación se sustentó en un ensayo fase 3 internacional (n=930) que demostró no ser menos efectivo frente a ceftriaxona IM + azitromicina, con curación microbiológica urogenital del 90,9% y un perfil de seguridad favorable.*

La gonorrea continúa representando una elevada carga global de enfermedad (aprox. 82 millones de casos anuales), en un contexto de aumento sostenido de la resistencia antimicrobiana que ha comprometido a macrólidos, quinolonas y cefalosporinas de espectro extendido. En EE. UU., es la segunda infección bacteriana de transmisión sexual más notificada, y los CDC (Centros para el Control de Enfermedades, por sus siglas en inglés) advierten que el control de la enfermedad depende críticamente de disponer de tratamientos eficaces, ante la emergencia de cepas con susceptibilidad reducida a ceftriaxona. Hasta la autorización de zoliflodacina, la pauta preferente en guías CDC se centraba en ceftriaxona intramuscular (IM), con recomendaciones estrictas de vigilancia de fallos terapéuticos. La descripción reciente de aislados XDR (extensively drug-resistant) reafirma la necesidad de nuevas dianas y clases (1-2).

Zoliflodacina inaugura la clase de las spiropiridinetrionas y actúa por inhibición de topoisomerasas bacterianas tipo II (ADN girasa y topoisomerasa IV) mediante un modo de unión distinto al de las fluoroquinolonas, con preferencia por GyrB/ParE y sin resistencia cruce-

da descrita con otras clases. En una cohorte europea de 1.209 aislamientos clínicos, *N. gonorrhoeae* mostró alta susceptibilidad in vitro a zoliflodacina y conservación del blanco GyrB, un dato de vigilancia relevante para la barrera genética inicial (3-5).

El ensayo pivotal NCT03959527 (abierto, aleatorizado, 5 países) comparó zoliflodacina 3 g vía oral (VO) en dosis única con ceftriaxona 500 mg IM + azitromicina 1 g VO. El criterio primario fue la curación microbiológica urogenital al día 6 (± 2). Zoliflodacina alcanzó no ser inferior con 90,9% de curación frente al 96,2% del comparador (diferencia -5,3%). Los resultados en sitios extragenitales fueron comparables en los análisis, aunque la indicación aprobada por FDA se limita al tracto urogenital. En el programa clínico no se observaron acontecimientos adversos graves relacionados con el fármaco. Los eventos adversos más frecuentes fueron neutropenia, cefalea, leucopenia, mareo, náuseas y diarrea. Un estudio a nivel cardiaco demostró ausencia de prolongación clínicamente relevante del intervalo QT a dosis terapéuticas /supraterapéuticas (6-8).

La posología y administración registrada serían 3 g VO en dosis única, en ≥ 12 años y ≥ 35 kg. En-

tre las advertencias y precauciones figurarían: toxicidad embrio-fetal (evitar en embarazo; test de embarazo previo), toxicidad testicular y riesgo potencial sobre la fertilidad masculina. Contraindicado el uso concomitante con inductores moderados o potentes de CYP3A4 por descenso de exposición y posible fracaso terapéutico. En un estudio específico de interacción con itraconazol (inhibidor potente del CYP3A4), el aumento de exposición no fue clínicamente relevante a esta dosis única, sugiriendo un riesgo bajo con inhibidores potentes (8-11).

En conjunto, Nuzolence® (zoliflodacina) aporta una alternativa oral en monodosis con eficacia no inferior al estándar inyectable y un mecanismo de acción de nueva clase, lo que la convierte en una herramienta estratégica frente a las resistencias de *N. gonorrhoeae*. Fuera de EE. UU., la autorización en la UE y el Reino Unido continúa pendiente. En Europa se han formalizado decisiones que avalan la continuidad del desarrollo regulatorio, pero no se ha comunicado una autorización por parte de la EMA a la fecha. En paralelo, se prevén presentaciones y registros en numerosos países para facilitar el acceso responsable una vez se obtengan las aprobaciones locales.

Bibliografía

- van Hal SJ, Sherry N, Coombs G, Mowlaboccus S, Whiley DM, Lahra MM. Emergence of an extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* clone. *Lancet Infect Dis*. 2024 Sep;24(9):e547-e548. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00486-9.
- Chidiac O, AlMukdad S, Harfouche M, Harding-Esch E, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of gonorrhoea: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions, World Health Organization European Region, 1949 to 2021. *Euro Surveill*. 2024;29(9):2300226. doi:10.2807/1560-7917.ES.2024.29.9.2300226
- Bradford PA, Miller AA, O'Donnell J, Mueller JP. Zoliflodacin: An Oral Spiropyrimidinetrione Antibiotic for the Treatment of *Neisseria gonorrhoeae*, Including Multi-Drug-Resistant Isolates. *ACS Infect Dis*. 2020 Jun 12;6(6):1332-1345. doi: 10.1021/acscinfdis.0c00021.
- Unemo M, Ahlstrand J, Sánchez-Busó L, et al. High susceptibility to zoliflodacin and conserved target (GyrB) for zoliflodacin among 1209 consecutive clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates from 25 European countries, 2018. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(5):1221-1228. doi:10.1093/jac/dkab024
- Jacobsson S, Kularatne R, Kittiyaowamarn R, et al. High in vitro susceptibility to the first-in-class spiropyrimidinetrione zoliflodacin among consecutive clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Thailand (2018) and South Africa (2015-2017). *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(12):e01479-19. doi:10.1128/AAC.01479-19.
- Luckey A, Balasegaram M, Barbee LA, et al. Zoliflodacin versus ceftriaxone plus azithromycin for treatment of uncomplicated urogenital gonorrhoea: an international, randomised, controlled, open-label, phase 3, non-inferiority clinical trial. *Lancet*. 2026;407(10524):147-160. doi:10.1016/S0140-6736(25)01953-1.
- NCT03959527 – Zoliflodacin in Uncomplicated Gonorrhoea. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03959527>
- Newman LM, Kankam M, Nakamura A, et al. Thorough QT Study To Evaluate the Effect of Zoliflodacin, a Novel Therapeutic for Gonorrhea, on Cardiac Repolarization in Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(12):e0129221. doi:10.1128/AAC.01292-21
- Beninger P. NUZOLVENCE (zoliflodacin). *Clin Ther*. Published online February 13, 2026. doi:10.1016/j.clinthera.2026.01.010
- Luckey A, Alirol E, Delhomme S, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of zoliflodacin granules for oral suspension: Phase I open-label randomized cross-over study in healthy subjects. *Clin Transl Sci*. 2023;16(5):770-780. doi:10.1111/cts.13487
- US FDA – Etiquetado y Revisión Integrada de Zoliflodacin (NDA 219491) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2026/219491Orig1s000lbl.pdf

Paltusotina (Palsonify™) hace historia: primera terapia oral aprobada por la FDA para la acromegalia

Eva Tudurí López.

Dpto. Fisiología, genética y microbiología. Universidad de Alicante.

En septiembre de 2025, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobó paltusotina (Palsonify™), de Crinetics Pharmaceuticals, para el tratamiento de la acromegalia en adultos. Se trata del primer fármaco oral disponible para esta enfermedad rara, y actúa como agonista selectivo del receptor de somatostatina tipo 2, inhibiendo la secreción de hormona del crecimiento.

La acromegalia es una enfermedad de naturaleza endocrina que resulta de la producción excesiva de hormona del crecimiento (GH), con frecuencia debida a un adenoma hipofisario benigno (1). Como resultado, los niveles circulantes de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) se encuentran también elevados, lo que conduce a un crecimiento anormal de huesos y tejidos blandos. Las principales manifestaciones clínicas incluyen manos y pies agrandados, rasgos faciales toscos, dolor en articulaciones, fatiga y sudoración excesiva. Además de estos signos característicos, la acromegalia a menudo se acompaña de otras patologías como hipertensión, diabetes, enfermedad renal, complicaciones respiratorias, cardiomiopatía y aumento del riesgo de ciertos cánceres, lo que reduce tanto la calidad como la esperanza de vida (2). Esta enfermedad tiene una prevalencia global estimada de 5,9 casos por cada 100.000 personas (1). Las principales estrategias terapéuticas empleadas para manejarla se basan en cirugía transesfenoidal para extirpar el tumor productor de GH, radioterapia en algunos casos, y tratamientos farmacológicos diseñados para suprimir la producción hormonal o bloquear sus efectos periféricos. Entre los fármacos más utilizados se encuentran los análogos inyectables de somatostatina (octreótido y lanreótido), que se administran cada varias semanas para reducir los niveles de GH. También se emplean pasireótido (un análogo de acción más amplia), y pegvi-

somant (un antagonista del receptor de GH). Si bien son eficaces en el manejo de la enfermedad, las inyecciones frecuentes pueden dificultar la adherencia y afectar la calidad de vida de los pacientes (3).

El pasado mes de septiembre, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó Palsonify™ (paltusotina), desarrollado por Crinetics Pharmaceuticals, un tratamiento oral para la acromegalia que actúa como agonista no peptídico y selectivo del receptor de somatostatina tipo 2 (SST2), con una selectividad más de 4.000 veces superior frente a otros subtipos de receptores de somatostatina (4). Su mecanismo de acción imita el de la somatostatina: al unirse al SST2, inhibe la liberación de GH por las células somatotropas y, en consecuencia, reduce los niveles de IGF-1. Su formulación oral de única toma diaria busca favorecer la comodidad y la adherencia al tratamiento (4).

La aprobación de este medicamento se basa en los resultados obtenidos en dos ensayos clínicos de fase III en pacientes mayores de 18 años con acromegalia: PATHFNDR-1 (NCT04837040) y PATHFNDR-2 (NCT05192382), ambos internacionales, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (5,6).

En PATHFNDR-1 participaron 58 pacientes previamente estabilizados con octreótido o lanreótido durante al menos 12 semanas ($IGF-1 \leq 1,0$

x el límite superior de la normalidad). Se excluyeron aquellos con cirugía hipofisaria en las 24 semanas previas, radioterapia hipofisaria previa, tratamiento reciente con pasireotida (≤ 24 semanas) o con pegvisomant, agonistas dopaminérgicos o ligandos del receptor de somatostatina (SRL) de acción corta (≤ 12 semanas), así como aquellos con diabetes mal controlada ($\text{HbA1c} \geq 8,5\%$) o enfermedad cardiovascular, renal o hepática. La dosis inicial de paltusotina fue de 40 mg/día, con posibilidad de ajuste a 20–60 mg/día según respuesta y tolerabilidad. El 83,3% (25/30) de los pacientes tratados con paltusotina mantuvo niveles controlados de IGF-1 a la semana 36, frente al 3,6% (1/28) del grupo placebo ($p < 0,0001$) (4,7).

En PATHFNR-2 se incluyeron 111 pacientes con acromegalia bioquímicamente no controlada: sin tratamiento médico o tras suspensión de tratamiento previo, excluyéndose aquellos con radioterapia hipofisaria reciente, tratamiento previo con paltusotina o SRL fallidos, neoplasia o infección activa, uso reciente de fármacos en investigación, y enfermedades cardiovasculares o condiciones que comprometieran la seguridad. Los pacientes recibieron paltusotina ($n=54$) o placebo ($n=57$) durante 24 semanas. La dosis inicial fue de 20 mg/día, con ajuste a 40 mg en la semana 2 y hasta 60 mg entre las semanas 6–12 según niveles de IGF-1 y tolerabilidad. A la semana 24, el 55,6% de los tratados con paltusotina alcanzó el control bioquímico ($\text{IGF-1} \leq 1,0 \times$ el límite superior de la normalidad), frente al 5,3% con placebo ($p < 0,0001$) (4,8).

En ambos estudios se alcanzaron los criterios secundarios, con mejoría en los síntomas relacionados con la acromegalia y un mayor porcentaje de pacientes con valores de GH media $< 1,0$ ng/mL (7,8). La paltusotina mostró una reducción temprana y sostenida de IGF-1 desde las primeras semanas. Los efectos adversos más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal, destacando diarrea, náuseas y dolor abdominal, junto con otros como disminución del apetito, palpitaciones, bradicardia sinusal, hiperglucemia y gastroenteritis. No se observaron problemas de seguridad nuevos ni efectos graves relacionados con el tratamiento.

La aprobación de paltusotina por la FDA supone un hito en el tratamiento de la acromegalia al ofrecer la primera alternativa oral eficaz, que podría mejorar la adherencia y la calidad de vida de los pacientes. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ya está revisando el fármaco y podría dar su visto bueno para su comercialización en la Unión Europea a lo largo de 2026 (9).

Bibliografía

- 1.- Fleseriu M, Langlois F, Lim DST, et al. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(11):804-826.
- 2.- Hong S, Han K, Park CY. Long-Term Prognosis and Systemic Impact of Acromegaly: Analyses Utilizing Korean National Health Insurance Data. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2025;40(1):1-9.
- 3.- Melmed S, di Filippo L, Fleseriu M, et al. Consensus on acromegaly therapeutic outcomes: an update. *Nat Rev Endocrinol.* 2025;21(11):718-737.
- 4.- Lee A. Paltusotine: First Approval. *Drugs.* 2026;86(2):259-263.
- 5.- ClinicalTrials.gov. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Paltusotine in Participants With Acromegaly (PATHFNR-1). Identificador: NCT04837040. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04837040>
- 6.- ClinicalTrials.gov. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Paltusotine in Participants With Acromegaly (PATHFNR-2). Identificador: NCT05192382. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05192382>
- 7.- Gadelha MR, Casagrande A, Strasburger CJ, et al. Acromegaly Disease Control Maintained After Switching From Injected Somatostatin Receptor Ligands to Oral Paltusotine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;110(1):228-237.
- 8.- Biller BM, Casagrande A, Elenkova A, et al. Efficacy And Safety Of Once-daily Oral Paltusotine In Medically Untreated Patients With Acromegaly: Results From The Phase 3, Randomized, Placebo-controlled Pathfndr-2 Study. *J Endocr Soc.* 2024;8(Suppl 1):bvae163.1201.
- 9.- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 23-26 February 2026. European Medicines Agency (EMA); 2026 Feb 27.

Evolución de la enseñanza de la farmacología veterinaria en España hasta la creación de las primeras facultades de veterinaria en 1943

Carlos Mario Cárceles Rodríguez¹ y Francisco Gil Cano²

1. Dpto. de Farmacología. Universidad de Murcia.
2. Dpto. de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas. Universidad de Murcia.

Antes de la aparición de la farmacología como una ciencia, tanto en medicina humana como veterinaria, la aplicación de los remedios en los procesos morbosos se basaba en la denominada materia médica. Esta incluía el estudio de las fuentes vegetales, animales y minerales que se utilizaban en los tratamientos, su recolección, preparación y mezclas. Basada en el empirismo, además, estaba condicionada por creencias de diversa índole, incluidas las religiosas. Dado que constituía, en gran medida, un recetario en el que se incluían fórmulas magistrales no requería formación médica por lo que los albéitares, formados por albéitares y examinados por el tribunal del Protoalbeiterato, ejercían la medicina veterinaria (Salvador, 2010; Lees et al., 2022).

La materia médica, en España, era estudiada por los albéitares antes de la creación de las Escuelas de Veterinaria y durante los primeros años de estas, también se estudió en ellas. El albéitar, siguiendo la tradición de la medicina hipocrática, tenía que conocer y recordar los diversos remedios, sus cualidades y disponer de un cierto número de ellos: tópicos, emolientes, purgantes, etc. En los tratados de albeitería se detallan en cada receta los componentes de la fórmula y sus cantidades, su elaboración y forma de aplicación, ya que es el propio albéitar quien realiza casi todos los preparados, adquiriendo tanto los simples como los géneros extraoficinales necesarios en almacenes de droguería, y recurriendo únicamente a la elaboración en alguna botica cuando la dificultad en la elaboración de la fórmula es alta o la obtención de los elementos que la componen resulta difícil (Salvador, 2006).

Si bien, un número de nuevos albéitares no hacen más de lo que aprendieron de su maestro, algunos se esfuerzan por aprender más a través del estudio personal de sus casos, de libros provenientes de Francia u otros documentos (Agüera, 2002). De hecho, existieron desde sus inicios magníficos albéitares en nuestro

país que escribieron obras que traspasaron nuestras fronteras. Uno de ellos fue Domingo Royo, que escribió el libro *Llave de Albeytería*, obra compuesta de 2 partes, ocupándose en la segunda de *lo que es conveniente a la práctica o curación de las enfermedades que ocurren al cuerpo del animal*. Este libro se ocupa del caballo, principalmente, y de los bueyes (Gómez y Pérez, 2000) y es prologado por el reputado cirujano Juan Francisco Vinqueyra, evidenciando un nexo entre la medicina humana y veterinaria (Fernández et al., 2009). En España, la producción bibliográfica de los albéitares es abundante y pone de relieve su elevado nivel de conocimientos. Estas obras, de fácil comprensión, fueron de gran utilidad para la enseñanza de la albeitería y, en su comienzo, de la veterinaria, alcanzando muchas de ellas varias ediciones (Gómez y Pérez, 2000). En el libro *De Menescalía et de Albeyteria et Física de las Bestias* del mariscal español del siglo XIV, Álvarez de Salamiella, aparece una ilustración de la administración por vía nasal de un medicamento a un caballo (Gómez y Pérez, 2000).

Con la creación de las Escuelas de Veterinaria surge la profesión de veterinario, coexistiendo

albéitares y veterinarios desde 1800 hasta el 1 de octubre de 1850, en que se suprime, por los artículos 19 y 20 del Decreto de 1847 (Gaceta de Madrid N° 4729 de 26 de agosto de 1847), la albeitería y queda solamente la profesión veterinaria. Los veterinarios, formados con las nuevas enseñanzas impartidas en las Escuelas de Veterinaria que van a suministrar una formación reglada, moderna y con una base científica, *siguiendo el modelo liberal, propugnado por los reformistas ilustrados* (Salvador, 2010). La materia médica fue desapareciendo conforme la farmacología tomaba cuerpo como ciencia moderna, sustituyéndola plenamente. Según Lees *et al.* (2022), el final de la Materia Médica en veterinaria quedó marcado por la publicación del primer libro moderno de farmacología y terapéutica veterinaria por Meyer Jones en 1953. Sin embargo, su remplazo comienza mucho antes. Así, en nuestro país, el plan de estudios de 1847 contempla ya la farmacología en sustitución de la materia médica, en 1857 la cátedra responsable de la docencia se denomina *Patología General y Especial, Farmacología, Arte de Recetar, Terapéutica y Policía Sanitaria*, en 1871 Juan Téllez Vicén editó un *Curso de Farmacología y Toxicología* utilizado en el estudio de la asignatura, en 1890 Braulio García Carrión escribe *Tratado Elemental de Terapéutica Farmacológica Veterinaria*, precedido de unas *nociones de Farmacología General y de Arte de Recetar, ...* Lo anterior pone de manifiesto que la aparición de la farmacología comienza más tempranamente.

2. Dónde y cuándo comenzó la enseñanza de la farmacología veterinaria: Escuelas de Veterinaria.

En la segunda mitad del siglo XVIII, comienza a establecerse la formación reglada de la profesión veterinaria (Salvador, 2013) a imagen de la profesión médica (Lees *et al.* 2022) abriéndose un periodo de mayor calidad, que incorpora conocimientos, técnicas y métodos novedosos, por lo general procedentes de la medicina humana (Perea, 2015). Así, debido a las graves epizootias del ganado bovino producidas durante el periodo ilustrado y las enormes pérdidas de caballos del

ejército francés a causa de las continuas guerras, un decreto del Consejo de Estado de Francia autorizó, el 4 de agosto de 1761, abrir una Escuela en la que se enseñara públicamente los principios y métodos para curar las enfermedades de los animales y en 1762 se creó la primera Escuela de Veterinaria en Lyon, dirigida por Claude Bourgelat (1712-1779) (Infante, 1948; Salvador, 2010). Superadas las pruebas, los alumnos recibían un diploma que les permitía ejercer como veterinarios (Lafuente y Vela, 2011). Para Bourgelat era necesaria una nueva profesión, la veterinaria, cuyos profesionales contribuirían a la prevención y el control de los problemas sanitarios de las especies animales (Allué, 2011) y fue autor del primer libro de materia médica veterinaria, adoptando los preceptos de la materia médica de la medicina humana (Lees *et al.* 2022) y aplicando una metodología científica, adquirida en su trabajo con los cirujanos de Lyon estudiando la anatomía del caballo (Villamil, 2011). El 3 de junio de 1764, Bourgelat crea la segunda Escuela de Veterinaria en París, que se traslada a Alfort en 1776 (Infante, 1948; Pérez, 1998). En España, el 23 de febrero de 1792, por Orden de Carlos IV, se crea el Real Colegio Escuela Nacional de Veterinaria de Madrid siguiendo el modelo de la escuela de Alfort. Su primer director fue Segismundo Malats i Codina (1756-1826), que estudió en la Escuela de Alfort y continuó su formación veterinaria en Alemania, Dinamarca, Inglaterra e Italia (Salvador, 2010). La fundación de la Escuela de Madrid significó el establecimiento oficial de los estudios veterinarios, con un plan de estudios y una enseñanza especializada, y la profesionalización de la veterinaria. La Real Escuela de Veterinaria comienza su funcionamiento el 18 de octubre de 1793 (Salvador *et al.*, 2022). El 15 de agosto de 1835, se fusiona la Escuela con el Protoalbeiterato y se publica, en el número 228 de la Gaceta de Madrid, el nuevo Reglamento que crea la Facultad de Veterinaria, nombre que llevaría hasta 1847, en que el Decreto de 26 de agosto de 1847 (Gaceta de Madrid N° 4729) establece el nombre y rango de Escuela Superior a la Escuela de Madrid y la creación de dos Escuelas Subalternas de Veterinaria, una en Córdoba y otra en Zaragoza. Ese mismo

año, Rudolf Buchheim (1820-1879) creó el Instituto de Farmacología Experimental en la antigua Universidad de Dopart (Muscholl, 1995). En 1852, por la Real Orden de 16 de marzo de 1852 (Gaceta de Madrid de 19 de marzo) se creó la Escuela Subalterna de Veterinaria de León (Salvador, 2013) y, en 1882, el año en que Vincenzo Cervello (1854-1918) introdujo el uso del paraldehído en medicina (Gerard, 2015), se creó la de Santiago de Compostela que desapareció en 1924 (Conde, 2008). Tras la disolución del Real Consejo de Instrucción Pública, la Junta General de Instrucción Pública suspende toda legislación universitaria promulgada desde 1856, implantando la libertad de enseñanzas. Esto afectó a los estudios de veterinaria con la creación de las denominadas Escuelas libres: tres en Sevilla (dos en Sevilla capital y una en Alcalá de Guadaíra), dos en Huelva (una en Trigueros y otra en La Palma del Condado), una en Viator (Almería) y otra en Valencia. Estos centros, mal concebidos, fueron suprimidos por el Decreto de 29 de julio de 1874 (Suárez, 1994). Su repercusión en la docencia veterinaria fue mínima tanto por su calidad como por su importancia, por lo que no se tienen en cuenta en este artículo.

En este periodo de tiempo en que se crean las primeras escuelas de veterinaria, la farmacología empieza a dar sus primeros pasos en Europa impulsada por el desarrollo de la química y la aparición, en 1840, del libro de Justus Von Liebig (1803-1873) *La química orgánica en sus relaciones con la fisiología y la patología* (Avendaño, 2003) y con la creación, en 1844, del primer Instituto de Farmacología, fundado por Philip Phoebus (1804-1880) en la Universidad Justus Liebig de Giessen (Gießen) (Krachy *et al.*, sf). Pero su verdadero comienzo se debe, principalmente, a la creación del primer Instituto de Farmacología Experimental, en 1847, en la Universidad de Dorpat (actualmente Universidad de Tarfu, Estonia) por Rudolf Buchheim, considerado el padre de la Farmacología (Toomsalu, 2023). Ese año se crean las Escuelas de Veterinaria de Córdoba y Zaragoza y es importante para la farmacología veterinaria en España ya que se aprueba un nuevo plan de estudios para las Escuelas de Veterinaria en el que se recoge el término Farmacología como disciplina a impartir,

por lo que este año puede considerarse el inicio de la docencia de la farmacología veterinaria en nuestro país. Sin embargo, las denominaciones de las cátedras no recogerían el término farmacología hasta 1857, en que Ramón Llorente Lázaro, es nombrado catedrático de Patología General y Especial, Farmacología, Arte de Recetar, Terapéutica y Policía Sanitaria (Pérez, 1983), tres años antes de que Buchheim creara la cátedra de Farmacología en Dopart (Fresquet, 2021; Toomsalu, 2023).

Las escuelas inician la regulación oficial de los estudios de veterinaria, a través de una enseñanza reglada que recoge el progreso científico que va teniendo lugar y dotan al estudiante de un bagaje, basado en el conocimiento y el saber del momento, para el ejercicio de una profesión digna, moderna y abierta a la ciencia. Durante su evolución sus denominaciones cambian. En 1857 las Escuelas Subalternas pasan a ser Escuelas Profesionales y se adscriben las Escuelas de Veterinaria a una Universidad: la de Córdoba a la Universidad de Sevilla, la de León a la Universidad de Oviedo, la de Madrid (que recobra la denominación de Escuela ya que anteriormente era Facultad) a la Universidad de Madrid y la de Zaragoza a la Universidad de Zaragoza (Cordero, 1983). En 1912, el Real Decreto de 27 de septiembre de 1912 (Gaceta de Madrid de 28 de septiembre) reorganiza las Escuelas de Veterinaria como Escuelas Especiales de Veterinaria. En 1927, la Real Orden de 27 de junio de 1927 las convierte en Escuelas Superiores. (Serrano, 1971). En la Gaceta de Madrid nº 342 del 8 de diciembre de 1931 (pp.1500) se publica el Decreto que considera a los estudios de veterinaria como facultativos conducentes al grado de Licenciado en Veterinaria y Doctor en Zootecnia. Posteriormente, en 1933, las Bases para la reforma Universitaria (Gaceta de Madrid nº 78 de 19 de marzo) convierte las Escuelas de Veterinaria en Facultades de Veterinaria y Zootecnia. El Decreto de 17 de mayo de 1940 (BOE de 29 de mayo) devuelve la denominación de Escuelas de Veterinaria con dos grados: Profesional, dado por todas las escuelas, y Superior, exclusivamente en la Escuela de Madrid. Ya en 1943, la Ley del 29 de julio sobre la Ordenación de la Universidad

Española (BOE N° 212 de 31 de julio de 1943), en su artículo 15 dice: “Las facultades universitarias serán las siguientes: Filosofía y Letras, Ciencias, Derecho, Medicina, Farmacia, Ciencias Políticas y Económicas y Veterinaria”, creándose así las Facultades de Veterinaria de Córdoba, León, Madrid y Zaragoza.

3. Cómo se enseña la farmacología veterinaria en España: planes de estudio y asignaturas

Es preciso, a la hora de conocer cómo evoluciona la enseñanza de la farmacología en España, atender a los planes de estudio que paulatinamente han modelado la identidad de la profesión veterinaria, adaptándose a los nuevos conocimientos y a la aplicación del método experimental. Las asignaturas de la materia que corresponde a la farmacología han ido denominándose de forma distinta a lo largo del tiempo, comenzando con Materia Médica (Interna y Externa) hasta llegar a denominarse Farmacología, asociada a lo largo del tiempo a diversas materias, Farmacia, Terapéutica, Botánica y Química, y fue evolucionando hasta que, en 1847, con el nuevo plan aparece ya denominada Farmacología.

Plan de 1793. El 26 de marzo de 1793, se aprobó el primer plan de estudios de la Escuela de Veterinaria de Madrid, que fue elaborado a semejanza del de las escuelas francesas por Segismundo Malats i Codina e Hipólito Estévez (Pérez, 1998). El plan contemplaba 4 cursos que comenzaban en octubre y finalizaban en septiembre y los alumnos estaban en régimen de internado con horarios muy concretos (Salvador *et al.*, 2022).

Los estudios comenzaron el 18 de octubre de 1793 (Salvador *et al.*, 2022, Pérez, 1998), con 42 alumnos (Pérez, 1982). En el primer año los alumnos debían asistir, desde principios de octubre, a la curación de los animales enfermos durante su permanencia en el Colegio Escuela y en el segundo año, desde primeros de abril a final de septiembre, se realizaba el estudio de Materia Médica, *cuyo conocimiento es el de la Historia Natural; sustancias simples que suministran los tres Reinos, Animal, Vegetal*

y Mineral, destinados a la curación de las enfermedades de los hombres y de los animales, mediante el previo examen del conocimiento de sus calidades y virtudes (Pérez, 1982; Agüera, 2002). Esta asignatura, precursora de Farmacología, se asoció a Terapéutica y Farmacia.

El 13 de septiembre de 1800 se aprueba la ordenanza de la Escuela de Veterinaria de Madrid y se crean, entre otras, la cátedra de Patología y Terapéutica y la cátedra de Materia Médica e Higiene (Química y Botánica) y una plaza de subprofesor de Farmacia (Suárez, 1994). En 1800 se imparte Materia Médica (Interna y Externa) y Terapéutica en el tercer curso y un añadido, en cuarto curso, de Botánica y Operaciones Químicas como prácticas de farmacia. Se pretendía con Materia Médica dotar al veterinario de los conocimientos para curar con los remedios a su alcance en esos momentos. Materia Médica Interna se ocupa de los tratamientos sistémicos y generales y Materia Médica Externa se ocupa de los remedios tópicos, mientras que Botánica pretendía dar a conocer los remedios vegetales, así como las plantas venenosas. Las prácticas de Farmacia pretendían capacitar al veterinario para la elaboración de fórmulas magistrales (Pérez 1998).

Plan de 1822. El 24 de noviembre de 1822 se establece un nuevo plan de estudios en el que se incorporan nuevas materias permaneciendo las disciplinas de Terapéutica, Farmacia y Materia Médica inalteradas (Pérez, 1982).

Plan de 1827. En 1827 se modifica el plan de estudios y Terapéutica, Materia Médica y Botánica pasan al quinto curso (Llorente, 1856; Pérez, 1982). Las clases de Materia Médica, en la Escuela de Madrid, se realizaban de 8 a 10 de la mañana y las prácticas de Farmacia se realizaban todos los días (Suárez, 1994).

3.3. Plan de 1847. Este plan de estudios fue creado por el Real Decreto de 19 de agosto de 1847 (Gaceta de Madrid N° 4729 de 26 de agosto) y establece el Plan de Estudios para la Escuela Superior de Veterinaria de Madrid,

con una duración de 5 cursos y el de las Escuelas Subalternas de Córdoba y Zaragoza, con una duración de 3 años. En ambos planes desaparece Materia Médica en los estudios de Veterinaria y en su lugar se estudia Farmacología junto a Terapéutica General y Especial y Arte de recetar, que se imparten en el tercer año en la Escuela Superior y en el segundo año en las Escuelas Subalternas (Llorente 1856). Aparece así, Farmacología en los planes de estudio de Veterinaria.

Plan de 1854. El R.D. de 13 de febrero de 1854 y el Reglamento de 15 de ese mismo mes y año, modificó el plan de Madrid, pero no afectó a las Escuelas Subalternas. En este plan, las materias que nos ocupan continuaron sin ninguna modificación (Gómez y Pérez, 2000; Infante, 2002).

Plan de 1857. La Ley de Instrucción Pública del 9 de septiembre de 1857, conocida como Ley Moyano, y el Reglamento para su aplicación de 14 de octubre del mismo año, establece un nuevo plan de estudios de 5 años para la Escuela de Madrid y de 4 años para las de Córdoba, León y Zaragoza (Infante, 1948; Suárez, 1994). En el nuevo plan de estudios, la docencia de Farmacología, Terapéutica y Arte de recetar se realiza en el tercer año (Gaceta de Madrid nº 1710 de 10 de septiembre de 1857).

Plan de 1871. El Reglamento de las Escuelas de Veterinaria de 1871 (Gaceta de Madrid de 3 de julio de 1871), establece un plan de estudios de 5 años en el que, en el tercer año, se estudia Patología General y Especial, Farmacología, Arte de recetar, Terapéutica y Medicina Legal, (con una lección diaria) y deja bajo la responsabilidad del profesor de Farmacología el botiquín. Este plan es el que impartirá, también, la nueva Escuela de Veterinaria en Santiago de Compostela, creada en 1882 y desaparecida en 1924 (Infante, 1948; Cordero 1983; Castaño, 2009).

Plan de 1912. El Real Decreto de 27 de septiembre de 1912 (Gaceta de Madrid de 28 de septiembre) promulga un nuevo plan de estudios,

conocido como “Plan Alba”, que estuvo vigente hasta el año 1931 (Infante, 1948; Suárez, 1994; Castaño, 2009). En él, se impartía la docencia de Terapéutica Farmacológica y Medicina Legal en el tercer curso, con dos lecciones teóricas, de hora media, y otras 2 lecciones prácticas, de hora y media o más, semanales (Suárez, 1994). El catedrático responsable ocupaba la cátedra de Patología especial médica de enfermedades esporádicas, Terapéutica Farmacológica y Medicina Legal.-

Plan de 1931. El Decreto del Ministerio de Fomento de 8 de diciembre de 1931, publicado en la Gaceta de Madrid nº 342, modifica el plan de estudios, y establece el conocido como “Plan Gordón” (Castaño, 2009). En el nuevo Plan de estudios, en el primer semestre del tercer curso se impartían 4 lecciones semanales de Farmacología y Farmacodinamia y en el segundo cuatrimestre Terapéutica y Toxicología. El profesor encargado de impartir estas disciplinas es el catedrático de Patología especial de esporádicas en équidos, perros y gatos, de Terapéutica, Toxicología y Farmacología y Farmacodinamia (Infante, 1948).

Plan de 1940. El Decreto de 17 de mayo de 1940 (BOE de 29 de mayo) y la Orden del 13 de septiembre de 1940 (BOE de 20 de septiembre) establece que la Farmacología será responsabilidad del catedrático de Farmacología, Terapéutica, Toxicología y Veterinaria Legal en tercer curso. De esta manera, la enseñanza de la farmacología se independiza de la patología, adquiriendo un peso específico en la formación veterinaria.

Plan de 1944. El Decreto del 7 de julio de 1944 implanta un nuevo plan de estudios en las Facultades de Veterinaria en el que se imparte en tercer curso Farmacología y Toxicología, en el primer cuatrimestre, y Terapéutica, en el segundo cuatrimestre (Infante, 1948). Este plan estuvo vigente hasta 1953 en que el Decreto de 11 de agosto de 1953 (BOE nº 241 de 29 de agosto de 1953), en su artículo 17 establece un nuevo plan de seis años, en el que se estudia Farmacología, Terapéutica y Toxicología en cuarto curso.

4. Quién enseña: Profesores y libros utilizados en la docencia

Las figuras de profesores evolucionaron a lo largo del tiempo. Se sabe que en 1841 existían tres clases, catedráticos propietarios, catedráticos interinos y sustitutos, en 1845 dos (regentes y catedráticos), en 1847 catedráticos y agregados. En 1850 se suprimen los agregados y, en 1852, los regentes (Martínez, 2013). Las figuras docentes que se establecieron desde 1847 hasta 1871, en orden decreciente de rango, fueron catedrático numerario (uno por cada año de estudios) y catedrático supernumerario, que tiene a su cargo enseñanza u obligaciones especiales y la función de sustituir a los catedráticos numerarios. La figura de catedrático supernumerario desaparece en 1871 con el nuevo plan de estudios de ese mismo año (Cordero, 1983).

El catedrático numerario era nombrado tras oposición o por concurso de acceso entre catedráticos supernumerarios y se encargaban de la enseñanza de todo un año de la carrera, existiendo tantos catedráticos numerarios como años tenía el plan de estudios. Cada año, los alumnos recibían distintas materias impartidas por un mismo profesor. Esto obligaba al catedrático numerario a impartir las enseñanzas muy dispares (Infante, 2002). Así, el segundo año comenzaba con el estudio de Principios Generales de Angiología, Neurología y Adenología; seguía el estudio de Esplacnología y Fisiología; por último, el año acababa con el estudio de Materia Médica Interna (Pérez, 1982). Esto, si bien supone un principio de especialización del profesorado, ya no es el albitar el que lo enseña todo, no llegaba a un grado de especialización necesaria del profesorado en las diversas materias, pero, por otro lado, permitía una interdisciplinaridad que, dado el momento y los conocimientos de la época, podía ser alcanzada en un buen grado por los profesores. Con el tiempo la especialización del profesorado en farmacología veterinaria fue paralela a la ocurrida en farmacología humana. La especialización del profesorado exclusivamente en farmacología llegaría mucho más tarde, con la aparición del área de conocimiento Farmacología (RD 1888/1984, de 26 de septiembre).

Nos ocuparemos a continuación, sabiendo que olvidamos a otros profesores por no extender demasiado el artículo, de los responsables de Materia Médica y de Farmacología.

4.1. Profesores de la Real Escuela Veterinaria de Madrid

Benito Agustín Calonge fue el profesor encargado de impartir, Farmacia, Materia Médica, Botánica y Química (Salvador, 2010). Se incorpora al comenzar a impartirse la asignatura en 1796 y se ocupa de ella hasta 1800 (Suárez, 1994). Agustín comienza con las prácticas de Farmacia en la botica de la Escuela. Materia Médica Externa debía comenzar a primeros de abril y acabar a final de septiembre, sin embargo, comenzó su enseñanza el primer día de julio describiendo los remedios y el modo más conveniente de usarlos, su acción sobre el organismo y los síntomas de la enfermedad que conlleva, debiendo concluir el 30 de septiembre. (Salvador *et al.*, 2022). Para la docencia de Botánica, Calonge utiliza el herbario, custodiado en la Biblioteca Histórica “Marqués de Valdecilla” de la Universidad Complutense de Madrid, *Hebier fait suivant la methode de Tournefort a l'usage des élèves vétérinaires*, que consta de dos tomos, el primero recoge 443 plantas y el segundo 444 (Salvador, 2013). Comenzó el estudio de la Botánica el 1 de abril, abordando las clases, géneros y especies de plantas empleadas en la materia médica, las utilizadas en la cría y conservación de los animales domésticos, las tóxicas y las utilizadas como alternativa a las indicadas como primer tratamiento y terminó el 30 de junio (Salvador *et al.*, 2022).

Agustín permanece en la Escuela hasta 1817 (Pérez, 1982; Salvador, 2010) y, como profesor de Farmacia, se hace cargo de la botica de la escuela y deja de impartir Materia médica en 1800 (Salvador, 2013). La docencia de Materia Médica fue impartida desde ese año por Joaquín Villaba y Guitarte (Salvador, 2004). Pero, dado que la Gaceta de Madrid número 98, de 3 de diciembre de 1802 informa que Agustín Calonge y Villaba fueron los encargados del examen de Farmacia y Terapéutica, quizá Agustín Calonge y Villaba explicaran conjuntamente Materia Médica, al menos hasta ese año (Salvador, 2013).

Para el estudio de Materia médica, se utilizó los “Elementos de Veterinaria”, escritos por Segismundo Malats i Codina en los que hay dos tomos dedicados a Materia Médica, editados en 1795 y 1796, aunque en gran medida eran traducción de los textos de Bourgelat (Pérez, 1998; Gaspar *et al.*, 1992). Estos libros podían adquirirse en la calle Carretas frente a la Imprenta Real, como se publicita en la Gaceta de Madrid nº 37 de 6 de mayo de 1796, pag. 396. Malats, hace una descripción y presentación de las fórmulas magistrales distintas a cómo lo hacen los libros de albeitería (Salvador, 2013), detallando las dosis para el caballo y el hombre y la composición de la receta (Pérez, 1998). Además, elaboró un medicamento hemostático de gran fama llamado *bálsamo de Malats*, cuya formulación figuró en las ediciones sucesivas (años 1865 y 1884) de la Farmacopea Oficial Española (Gaspar *et al.*, 1992). Agustín Calonge, publicó en 1801 *Formulario de recetas y composición de farmacia y química que se usan en la Real Escuela Veterinaria* que se conserva en la Biblioteca de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid, que también pudo ser utilizado por sus alumnos.

Joaquín de Villalba y Guitarte (1752-1817) es nombrado catedrático de Hipofisiología el 20 de septiembre de 1798 y explica Materia Médica desde 1800 hasta 1817 (Vives, 2003), año en que Joseph Pelletier y Joseph Caventou aislaron la estricnina (Gerald, 2015). Escribe un buen número de manuscritos, entre ellos, a partir de 1805, *Elementos de Materia Médica Veterinaria y Terapéutica*, una obra inacabada pero bien estructurada, en la que indica, al principio, las ciencias auxiliares de la materia médica: la historia natural, la botánica, la química y la farmacia. Después clasifica los medicamentos atendiendo a su origen, su acción, su indicación, etc. Tras ello, se ocupa de las generalidades de la terapéutica veterinaria. Seguidamente, se ocupa de cómo actúan los medicamentos en los diversos aparatos y sistemas (Vives, 2003). En otros manuscritos se ocupa la materia médica externa clasificando los medicamentos en emolientes, anodinos, dulcificantes, resolutivos, regenerativos, diluyentes, estípticos y distónicos. Otros manuscritos se ocupan de la

terapéutica de las inflamaciones en general, de los medicamentos que obran sobre el sistema respiratorio, vía urinarias y órganos de los sentidos, de la terapéutica en las enfermedades de los huesos, fracturas, dislocaciones, caries, exóstosis, anquilosis, etc., de la terapéutica de las enfermedades de la piel y las varias especies de hernias y prociencias, incluyendo patologías como herpes y sarna, lamparones, higos, verrugas, etc. (Vives, 2003). Un escrito suyo, que según Vives (2003) *da buena prueba de la importancia que Villalba dio a la materia médica, es “La exposición de los medicamentos necesarios al Mariscal”*, que es más un formulario en el que se ocupa de las diferentes sustancias animales, vegetales y minerales, describiendo su carácter, virtudes y formas de administración.

Dado que las obras mencionadas están inacabadas, quizá no fueron utilizadas directamente como obras de texto por Villalba, entre otras cosas porque Malats impuso, por motivos económicos, la obligatoriedad de que se utilizaran los dos tomos de Materia Médica que él había escrito. Sin embargo, cabe pensar que, si no todos, al menos algunos de sus contenidos fuesen explicados oralmente en sus clases o que se distribuyeran de forma manuscrita entre los alumnos como ocurrió algo más tarde con los textos de Francisco González, profesor de Patología y Cirugía (Mañé *et al.* 2015-A; Mañé *et al.*, 2015-B). También es muy probable que se consultara, a lo largo de este periodo, la *Palestra farmacéutica chimico-galenica*, publicada en 1706, de Félix Palacios y Bayá, libro de obligada consulta en la Real Caballeriza (Salvador, 2009), en el que criticaba la medicina arábigo-galénica de la época, siendo partidario del uso terapéutico de las sustancias químicas. Otras obras que por su importancia y popularidad pudieron ser consultadas por los alumnos de la Escuela de Veterinaria son, comenzando por las más antiguas, el *Libro de Albeytería*, publicado en 1546 por Francisco de la Reina, albéitar que hace la primera alusión a la circulación de la sangre en el último capítulo de su libro: *la sangre anda en torno y en rueda por todos los miembros hasta el emperador del cuerpo, que es el corazón*. *Recopilación de Albeytería* publicado en 1658 por Martín Arredondo, considerado el albéitar más culto de su siglo, en el que describe

el primer formulario de terapéutica veterinaria en castellano (Gómez y Pérez, 2000). *Breve paráfrasis de Albeytería*, escrito en 1686 por Miguel Nicolás Ambrós que estaba al corriente de las ideas dominantes en Medicina humana, por lo que, según Gómez y Pérez (2000) *es la primera obra de Veterinaria que se asemeja a las de medicina. Llave de Albeytería*, mencionado al comienzo y publicado en 1735, de Domingo Royo que trata en la parte segunda de *lo que es conveniente a la práctica o curación de las enfermedades que ocurren al cuerpo del animal* y, en el capítulo 31 lo referente a *la albeitería infusoria y transfusión de la sangre* con la que *se puede pasar la salud de un sano a un enfermo*, ilustrando el proceso con una imagen practicando la transfusión de la vena safena de un caballo a la cefálica de otro. Cesáreo Sanz Egaña (1941), ilustre historiador veterinario, dijo: *Así como la Reina fue un precursor de la circulación de la sangre, Royo aparece entre los precursores teóricos de la transfusión de la sangre...* También se mencionará aquí, quizá olvidando otros buenos libros, *Guía Veterinaria Original*, publicada en 1786 (I tomo), 1788 (II tomo) y 1791 (III tomo) por los hermanos Alonso y Francisco Rus García. Esta obra representa, según Gómez y Pérez (2000) *el tránsito entre la Albeitería fruto de la observación y la Veterinaria basada en la experiencia*.

Francisco Pérez de la Cañada se hace cargo de la enseñanza de Materia Médica en 1822, dos años después del aislamiento de la emetina, la quinina y la cafeína (Gerald, 2015), hasta 1824 en que fue cesado por motivos políticos (Suárez, 1994). En 1822, Manuel Pascual Cussac y Pérez, albéitar de reconocido prestigio, publicó *Elementos de Medicina Práctica Veterinaria*, utilizado en la enseñanza (Llorente, 1856). En él describe numerosas enfermedades de los animales indicando las terapias que debían aplicarse y señalando las incorrectas. En 1834 Cussac publicó *La verdadera Medicina ó sea El Sistema Cierto de las Enfermedades* (Pinedo, 2008).

Antonio Brotons Blanes se encargó de la docencia de Materia médica desde 1824 a 1828,

año en el que se aisló la nicotina (Gerald, 2015). Fue un profesor muy criticado por sus alumnos que, liderados por José María Estarrona, que más tarde fue catedrático de esta disciplina, organizaron la primera protesta estudiantil por la calidad de sus clases (Suárez, 1994).

Francisco Puente Santander (-1832) estudió en la misma Escuela y fue examinado el 3 de diciembre de 1802 por Benito Agustín Calonge y Joaquín Villaba y Guitarte de Farmacia y Terapéutica, obteniendo junto a otros compañeros, el primer premio en su examen (Gaceta de Madrid nº 98). El 11 de junio de 1828, obtiene la cátedra ocupándose de Materia Médica hasta 1832 (Suárez, 1994)

Desde el comienzo de la Escuela de Madrid hasta estos momentos, para la enseñanza, se utilizan los *Elementos de Veterinaria que se han de enseñar á los alumnos del Real Colegio de Veterinaria de Madrid* que constan de 11 volúmenes, de los que 9 son escritos por Malats y 2 (el 5º y el 6º) por Hipólito Estévez y, posiblemente también se utilizaran las obras que se han mencionado anteriormente, hasta que, en 1827, la Ordenanza promulgada por el duque de Alagón, Francisco Ramón de Espes Fernández de Córdoba y Alagón, impone a cada catedrático la obligación de publicar el libro de texto de su asignatura en un plazo máximo de 5 años (Llorente, 1856). De esta manera, se moderniza y actualiza la docencia. Además, hubo profesores de otras materias que escribieron obras que fueron de gran utilidad para la enseñanza de la materia médica. Entre ellos se incluye Carlos Risueño y Mora (1778-1847), catedrático de Patología Interna y Externa, que fue director de la Escuela desde 1830 y miembro de la Real Academia de Ciencias Naturales y de la Sociedad Central de Medicina de París. Risueño impartió lecciones de Botánica y Química, materias muy relacionadas con la materia médica y escribió dos textos, *Elementos de Patología Veterinaria general y especial* y *Diccionario de Veterinaria y ciencias naturales* (Salvador, 2013). Este último, publicado en 1829, consta de 5 tomos y *contiene todo lo que la ciencia poseía entonces* (Llorente, 1856), y fue útil en el estudio de la materia médica.

José María Estarrona San Martín (1798-1845) obtuvo la cátedra de Materia Médica y Terapéutica el 10 de diciembre de 1832, y se encargó de su docencia hasta 1845. Además, fundó el *Boletín Veterinario* en 1845, de publicación quincenal. Estudió en la Escuela de Veterinaria de Madrid, en la que ingresó el 3 de diciembre de 1816 (Balaguer sf-A; Casas y Sampedro, 1845). Tan solo un año después de la aparición, en 1840, del libro de Justus Von Liebig *La química orgánica en sus relaciones con la fisiología y la patología*, considerado punto de partida de la farmacología científica (Fernández y Tamaro, 2004; Avendaño, 2003), escribió su *Tratado elemental sobre Materia Médica o Farmacología Veterinaria* (Suárez, 1994) y su *Tratado elemental de Terapéutica General Veterinaria* (Estarrona, 1841), que lleva a la veterinaria lo escrito en *Elementos de Terapéutica* (1825) de Ramón Capdevila y Masanasa, profesor en el colegio de San Carlos de Madrid y que fueron textos de estudio de los alumnos de la Escuela de Veterinaria de Madrid (Llorente, 1856). Opinamos, por ello, que la farmacología veterinaria tiene raíces profundas y estos datos indican que se estaba trabajando en ella a la par que en medicina humana. Estarrona (1841), dice en el prólogo: *en la Terapéutica farmacológica después de la acción general de los medicamentos arreglada á las ideas fisiológicas y patológicas actuales, pongo la clasificación que de ellos he adoptado en conformidad con estas mismas ideas...* Este texto contribuyó a modernizar los conocimientos de la farmacología en los estudios de veterinaria. Estarrona fue un profesor muy querido y valorado por sus alumnos y compañeros (Suárez, 1994).

Pablo Guzmán y Cabrero sustituyó a Estarrona tras su muerte en 1845 (Casas y Sampedro, 1845) y ocupó la cátedra hasta 1847 (Suárez, 1994).

Durante estos años se utilizaron, además de los libros mencionados, otros, entre ellos el *Manual de Albeitería o compendio de Veterinaria* de James White traducido en 1829 por Nicolás Casas de Mendoza (1801-1872), catedrático de Fisiología e Higiene. Casas publicó en 1830, junto con Guillermo Sampedro Canela (1798-1863), *Tratado elemental completo de Veterinaria* en cuatro tomos, con una segunda edición en 1844 (Balaguer, sf-B; Llorente, 1856). En 1845, Casas publica *Farmacopea Veterinaria y Formulario*

Magistral (Salvador, 2006) y en 1848 se publicó su segunda edición (Llorente, 1856). Tras la muerte de Estarrona, en su homenaje, publicó en 1850 una segunda edición del *Tratado elemental de Materia Médica o Farmacología Veterinaria* y del *Tratado elemental de Terapéutica General Veterinaria* (Casas, 1850), incorporando elementos procedentes del texto *Traité de pathologie vétérinaire* del profesor francés Jean Antoine Léon Lafosse (1816-1891) (Tarnier y Capot, 2018), actualizándolo debidamente. Este hecho pone de manifiesto que la farmacología veterinaria se iba actualizando de forma muy continuada en la enseñanza. Casas, tradujo numerosas obras de autores extranjeros para mejorar el acceso al conocimiento de los alumnos y profesionales de veterinaria. Traduce y amplía, en 1850, el libro de homeopatía veterinaria *Tratado Completo de Medicina Veterinaria Homeopática* escrito por F. A. Günther (1802-1865), profesor de la Escuela Veterinaria de Hannover (Günther, 1850; Suárez, 1994). La corriente homeopática, propugnada en 1810 por Samuel Christian Friedrich Hahnemann (1755-1843) en su libro *Organon der Rationellen Heilkunde*, es llevada a la veterinaria en 1833 por el veterinario alemán Guillaume Lux, que publica un primer artículo sobre el tema, pero es Johann Carl Ludwig Genzke (1801-1879) quien edita su libro en 1836 (Silva 1993). Casas también tradujo, en 1861, el *Compendio de Materia Médica y Terapéutica* de F. Tabourin, de la Escuela de Lyon y, en 1872, año de su muerte, el *Tratado completo de Patología y Terapéutica de los animales domésticos*, de F.M. Roell, de la Escuela de Viena (Suárez, 1994).

Don Ramón Llorente y Lázaro (1820-1880) ocupó la cátedra de Patología General y Especial, Materia Médica y Terapéutica el 11 de marzo de 1847 hasta su muerte en 1880 (Pérez, 1983). A la misma vez que estudiaba en la Escuela de Veterinaria, realizaba estudios en la Facultad de Ciencias y en el Colegio de San Carlos, diplomándose como individuo de número del Instituto Médico-Quirúrgico. En 1846, es nombrado Vicecatedrático de la Escuela de Veterinaria de Madrid (Matilla, 1987) y en 1847, accede a la cátedra e Patología General y Especial, Materia Médica y Terapéutica, y es nombrado director interino de la Escuela en sustitución de Nicolás Casas (Llorente 1856; Matilla, 1987;

Suárez, 1994). En 1854 se reorganiza la cátedra en Epizootias, Terapéutica general y especial, Policía sanitaria, Clínica, Historia, Bibliografía y Moral veterinaria. En 1857, con el nuevo Plan de Estudios de la Ley de Instrucción Pública de 9 de septiembre (Gaceta de Madrid nº 1710 de 10 de septiembre), la cátedra pasa a denominarse Patología General y Especial, Farmacología, Arte de Recetar, Terapéutica y Policía Sanitaria (Pérez, 1983), por lo que la denominación de esta cátedra incluye el término farmacología tres años antes de que Buchheim creara la cátedra de Farmacología en la Universidad de Dpart (Toomsalu, 2023). Llorente escribe diversos libros que utiliza para la docencia de esta materia, en 1854 su *Compendio de las Generalidades de Patología y Terapéutica Veterinaria* que reedita en 1858 y 1869 y, en 1857, *Compendio de Farmacología y Materia Médica Veterinaria* (Pérez, 1983). En 1861 fue académico fundador de la Real Academia Nacional de Medicina de España y fue académico de la Academia de Ciencias. Viajaba y hacia estancias frecuentes en Francia y Bélgica y fue distinguido con títulos y Diplomas de Sociedades científicas de varios países. Sus Tratados de Patología y de Farmacología Veterinaria adquirieron una gran difusión y fueron reeditados varias veces (Matilla, 1987).

Braulio García Carrión (1841-1893), catedrático de Patología general y especial, Farmacología y Arte de Recetar, Terapéutica, Medicina Legal y Clínica Médica de la Escuela de Veterinaria de León en 1876, se traslada a Madrid (misma cátedra) en 1880 en la que permanece hasta 1893 (Muñoz, 2014). En 1890 escribió *Tratado Elemental de Terapéutica Farmacológica Veterinaria. Precedido de unas nociones de Farmacología General y de Arte de Recetar* (García, 1890).

Juan Antonio Coderque y Téllez (1851-1889) en 1882 obtuvo la cátedra Patología General y Especial, Farmacología, Arte de Recetar, Terapéutica, Medicina Legal y Clínica Médica de la Escuela de Veterinaria de León, pero se trasladó a la Escuela de Madrid en 1893, ocupando la misma cátedra hasta 1902. Mejoró los servicios clínicos de la Escuela y creó el laboratorio de

Farmacología Veterinaria (Suárez, 1994). Su cultura médica era profunda y en concordancia con los conocimientos científicos de la época e introdujo en la Escuela de Veterinaria de Madrid las doctrinas de Pasteur. Fue el primero en utilizar el ácido láctico en enfermedades de la piel y así lo enseñó en sus clases (García, 1905).

Tiburcio Alarcón y Sánchez Muñoz (1859-1946) se incorpora a la Escuela de Madrid como profesor ayudante de clases prácticas en 1886, llegando a desempeñar, interinamente, la cátedra de Fisiología. Ese mismo año, se traslada a la Escuela de Veterinaria de Santiago de Compostela como catedrático por oposición de Patología General y Especial, Clínica Médica, Farmacología, Arte de Recetar, Terapéutica y Medicina Legal. En 1902 vuelve a Madrid, ocupando la misma cátedra desde el 7 de abril de 1902 hasta su jubilación en 1929 (Suárez, 1993). Fue primero subdirector y más tarde, el 13 de enero de 1928, director de la Escuela (Rodríguez, 2009). Fue nombrado académico de número de la Real Academia de Medicina el 30 de octubre de 1928.

El siguiente catedrático de la asignatura, que se denominó Farmacología, Toxicología y Terapéutica, Medicina Legal Veterinaria y Derecho de Contratación de Animales, fue Félix Sanz Sánchez (1915-1089), en 1946, constituidas ya las Facultades de Veterinaria desde 1943.

4.2. Profesores de la Escuela de Zaragoza.

Pedro Cuesta Rodríguez (1808-1876) fue nombrado catedrático de segundo año de la Escuela por Real Orden de 6 de octubre de 1849, para impartir las enseñanzas de Patología General y Especial, Terapéutica, Farmacología, Arte de Recetar, y Obstetricia en la Escuela subalterna de Zaragoza. Cuesta cursó los estudios de Veterinaria en Madrid y de Toxicología en la Universidad de Valladolid. En 1845 se incorpora a la Escuela de Veterinaria de Madrid, en la que permaneció hasta su llegada a la de Zaragoza en 1849. Durante su estancia en Madrid, en 1848, escribe un árbol o cuadro sinóptico de Anatomía Patológica Veterinaria que fue utilizado para el estudio de dicha asignatura. Falleció el 25 de

marzo de 1876 y, como mencionan Gómez y Pérez (2000), se escribió de él: ... *el renombrado saber práctico de tan distinguido maestro pasará indudablemente a la generación que nos suceda rodeado de una aureola de veneración y cariño*. Estos autores publican parte del programa de la asignatura que Cuesta impartió el curso 1872-1873 como muestra de su buen hacer.

Mariano Mondría García (1833-) fue nombrado catedrático supernumerario de tercero y cuarto año de la Escuela de Veterinaria de Zaragoza por R.O. de 8 de abril de 1859. Permaneció en el cargo hasta ser nombrado catedrático, el 31 de agosto de 1871, de Agricultura, Zootecnia, Derecho Veterinario Comercial y Policía Sanitaria. Mondría publicó, en los primeros meses de 1871, la obra titulada *La Farmacología en el bolsillo, colección de cuadros sinópticos de Materia Médica Veterinaria*. En 1880 se publicó la tercera edición de dicha obra (Gómez y Pérez, 2000).

Santiago Martínez de Miranda es nombrado, con fecha 23 de septiembre de 1876, auxiliar interino para hacerse cargo de la cátedra de Patología General y Especial y Clínica Médica, Farmacología y Arte de Recetar, Terapéutica y Medicina Legal y en 1878 obtuvo la cátedra (Gómez y Pérez, 2000). En 1893 obtuvo la cátedra de tercer año, la misma que ocupaba en Zaragoza por R. O. de 9 de julio de 1893, de la Escuela de Madrid, a la que renunció para continuar en Zaragoza. Sin embargo, en 1901, por R. O. de 26 de enero de 1901 fue cesado por problemas administrativos y económicos (Gómez y Pérez, 2000). A finales del verano del año 1896, el director de la Escuela, don Pedro Martínez de Anguiano, publicó *Los Anestésicos* (Zaragoza, Salas, Tipógrafo del Excmo. Sr. Arzobispo), traducción del libro francés de G. Desoubry, jefe de Trabajos de Fisiología y de Terapéutica en la Escuela de Veterinaria de Alfort (Gómez y Pérez, 2000).

Mariano Martín y Herrando fue profesor auxiliar y desempeñó las funciones de la cátedra tras el cese de Martínez Miranda. El 30 de noviembre de 1901 se hace cargo de la cátedra (Gómez y Pérez, 2000). Un año después, en 1902, por

concurso de méritos, se adjudica la cátedra de Patología General y Especial y Clínica Médica, Farmacología y Arte de Recetar, Terapéutica y Medicina Legal de la Escuela a Tiburcio Alarcón y Sánchez Muñoz, procedente de la de Santiago de Compostela, que no llegó a incorporarse, ya que obtuvo la misma plaza en la Escuela de Madrid, quedando nuevamente vacante esta cátedra en Zaragoza (Gómez y Pérez, 2000).

Juan Morros y García es nombrado, por R. O. de 16 de marzo de 1903, catedrático de Patología General y Especial y Clínica Médica, Farmacología y Arte de Recetar, Terapéutica y Medicina Legal de la Escuela de Zaragoza, pero su permanencia en la misma no llegó a los dos meses, ya que permutó su cátedra por la de Pedro Martínez Baselga en 1903 (Abad, 1973; Gómez y Pérez, 2000).

Pedro Martínez Baselga (1862-1925) fue nombrado, por R. O. de 17 de abril de 1903, catedrático del tercer año encargado de Patología General y Especial y Clínica Médica, Farmacología y Arte de Recetar, Terapéutica y Medicina Legal. Anteriormente, fue ayudante de clases prácticas de la Escuela de Veterinaria de Córdoba (R. O. de 28 de septiembre de 1898), ciudad donde permaneció hasta el 27 de mayo de 1902, en que obtuvo la cátedra en la Escuela de León (R. O. de 6 de mayo de 1902), que permuta para ir a la Escuela de Zaragoza el año siguiente. Permaneció en dicha cátedra hasta 1926, en que quedó vacante (Abad, 1973). Muy interesado en la buena formación de sus alumnos, logró que la Escuela adquiriera diversas obras, como la *Enciclopedia Veterinaria* de Cadeac, la última edición de la *Anatomía descriptiva* de González García y la *Anatomía del perro en sus relaciones con la vivisección* de M. Chaveau (Gómez y Pérez, 2000), y escribió *Patología Especial Veterinaria* en 1906, dedicado a sus alumnos. Como profesor, escribe de él Abad (1973), alumno suyo: *Una de sus características era la sencillez y sus lecciones resultaban magistrales, ya que las desmenuzaba de tal manera que las hacía fáciles de comprender al que las escuchaba, de forma que pudieran servirle el día de mañana, cuando ejerciera la profesión*.

Cristino García Alfonso procedía de la suprimida Escuela de Santiago de Compostela, donde era catedrático de Patología Quirúrgica, Operaciones, Anatomía Topográfica y Obstetricia. Como catedrático excedente fue nombrado para ocupar la cátedra vacante (R. O. de 21 de julio de 1926), dejada por Pedro Martínez Baselga, ya que el Consejo de Instrucción pública consideró que existía analogía entre ambas cátedras. Tomó posesión de la cátedra de Patología General y Especial y Clínica Médica, Farmacología y Arte de Recetar, Terapéutica y Medicina Legal el 13 de agosto de 1926. Sin embargo, poco tiempo después permuta la cátedra con el catedrático de la misma Escuela de Zaragoza, Moisés Calvo Redondo, que ocupaba la cátedra de Patología y Clínica quirúrgica, Operaciones, Anatomía topográfica y Obstetricia (R. O. de 28 de octubre de 1926) (Gómez y Pérez, 2000).

Moisés Calvo Redondo (1883-1954) tomó posesión de la cátedra de Patología General y Especial y Clínica Médica, Farmacología y Arte de recetar, Terapéutica y Medicina Legal el 5 de noviembre de 1926. En 1930 publicó el tomo I de *Elementos de Materia Médica Veterinaria*, que fue muy utilizado por los estudiantes y aparecía en revista *La Semana Veterinaria* (Año XVI, nº 819. pag. 618), recomendado como libro útil. Cesáreo Sanz Egaña (1941) dejó escrito: *el ilustre profesor de la Escuela de Zaragoza don Moisés Calvo, ha reunido en esta obra el estudio de un gran número de materiales que utiliza el veterinario para curar las dolencias de los animales domésticos. La medicina veterinaria ha progresado durante estos últimos años, remozando el número de fármacos empleados como agentes terapéuticos. Hay muchos remedios antiquísimos, que figuran en muchas obras, pero actualmente conocemos mejor sus efectos en el organismo. A su lado hay un gran número de remedios modernos, cuyo estudio estaba disperso por revistas y monografías. La moderna farmacología ha fijado los efectos fisiológicos de los fármacos en los animales de laboratorio y alguna vez en los domésticos, buscando preferentemente la aplicación en medicina humana. Es preciso retener estos conocimientos de la experimentación con aplicación a los animales domésticos, buscando*

además la presentación del fármaco. ...Podemos decir que para cada fármaco traza una pequeña monografía, de extensión variable, según su importancia científica, pero estudiando siempre los siguientes asuntos. 1.º Caracteres físicos o botánicos y químicos. 2.º Efectos fisiológicos. 3.º Usos terapéuticos. 4.º Dosis y medicamentación. Calvo Redondo, permaneció en la cátedra hasta diciembre de 1936, en que fue separado provisoriamente de su puesto en la Escuela. El 11 de mayo de 1937, se produjo su suspensión definitiva, por ser republicano y pertenecer a la Iglesia Evangélica Española, como figura en la placa que se instaló el 17 de julio de 2011 en la Facultad de Veterinaria de Zaragoza.

El siguiente catedrático fue Pascual López Lorenzo, que obtuvo la cátedra de Farmacología, Toxicología, Terapéutica, Medicina Legal y Derecho de Contratación Animal el 16 de mayo de 1949 (Fernández, 2018).

4.3. Profesores de la Escuela de Córdoba.

Desde su fundación hasta 1871, le Escuela de Córdoba disponía para la enseñanza de un catálogo de libros excepcional con obras de albeitería, botánica, farmacia, farmacopeas y terapéutica (pueden consultarse en Medina y Gómez, 1992, pp. 107 a 115) y un completo botiquín (Medina y Gómez, 1992, pp. 103 a 105).

Manuel Carrillo procedente de la Escuela de Zaragoza, donde era profesor agregado desde el inicio de dicha Escuela. Ocupó la cátedra de segundo año (Patología General y Especial, Terapéutica, Farmacología, Arte de Recetar y Obstetricia) desde 1849 a 1857. Entre sus ocupaciones, además de la docencia, se encontraba la elaboración de las fórmulas magistrales que se prescribían en la Escuela (Medina y Gómez, 1992). Para la enseñanza dispuso de una completa colección de medicamentos, representativos de la farmacopea de la época, además de una cuantiosa colección de hierbas aromáticas y medicinales usadas en aquel tiempo y un botiquín homeopático (Medina y Gómez, 1992).

D. José Prada y Guillén (XX-1867) se incorporó en 1850 como catedrático tras haber sido agregado en la Escuela de Zaragoza, sustituyendo a Carrillo. Más adelante pasa a hacerse cargo de la cátedra de 4º curso, desde 1858 hasta 1867 en que falleció (Infante, 2002).

Manuel Ruiz Herreros (1827-1890) obtiene la cátedra de Patología General y Especial y Clínica Médica, Farmacología y Arte de Recetar, Terapéutica y Medicina Legal, ya en tercer año desde 1857, de la Escuela de Córdoba en enero de 1858, puesto que ocupó hasta su fallecimiento en 1890, ejerciendo una labor docente renovadora y de calidad (Medina, 1986). Anteriormente fue nombrado profesor agregado de segundo año en 1853, que correspondía a la misma denominación con anterioridad a 1857, en Zaragoza. Ese mismo año obtiene la cátedra de segundo año en León, donde adquiere un gran prestigio. Elaboró, y dispuso para su docencia, una gran colección de medicamentos (Medina y Gómez, 1992).

Martín Núñez fue catedrático supernumerario de 3º y 4º desde 1 de mayo de 1859 a 19 de octubre de 1859 por traslado a Madrid (Medina y Gómez, 1992).

José Martín Pérez fue catedrático supernumerario de 3º y 4º desde 1860 por concurso oposición pero prontamente se trasladó a Madrid (Medina y Gómez, 1992).

Antonio Moreno Ruiz tras el fallecimiento de Ruiz Herreros, en 1890, se hace cargo interinamente de la cátedra y, en 1891, cuatro años después de acabar sus estudios, obtiene la cátedra que ocupó hasta 1925, año en que se jubiló. Su actividad terapéutica fue muy valorada y eficaz, lo que fue reconocido y agradecido mediante una comunicación del Inspector General de Caballería, del Ministerio de Guerra, en nombre del Rey y la Reina regente. Fue, además, secretario de la Escuela en 1897 (Medina y Gómez, 1992; Infante, 2002).

Félix Infante Luengo (1898-1956) fue discípulo de Moreno Ruiz. Toma posesión de la cátedra de Patología General y Especial y Clínica Médica, Farmacología y Arte de Recetar, Terapéutica y Medicina Legal el 11 de noviembre de 1930. Anteriormente ganó la plaza de Auxiliar numerario el 11 de noviembre de 1922. Se preocupó de actualizar sus enseñanzas utilizando, además, textos de medicina humana de prestigiosos autores, con clases amenas y muy valoradas por sus alumnos (Medina y Gómez, 1992)

El siguiente catedrático de la asignatura fue Félix Infante Miranda, hijo del anterior, primer catedrático de la ya constituida Facultad de Veterinaria de Córdoba, en 1965.

4.4. Profesores de la Escuela de León.

Antonio Giménez Camarero fue nombrado catedrático de primer año por la Real Orden de 16 de marzo de 1852 (gaceta del 19) y, en 1958 pasó a ser catedrático de 2ª año, encargándose de la docencia de la materia que nos ocupa, hasta su fallecimiento en 1882 (Cordero, 1983).

Agustín, Villar González es nombrado catedrático de 2º año y se encarga de la docencia de Patología General y Especial, Terapéutica, Farmacología y Arte de Recetar) desde el 2 de julio de 1858 hasta el 16 de septiembre del mismo año, en que se traslada a la Escuela de Córdoba (Cordero, 1983).

Juan Téllez Vicén (1830-1885) Estudió en la Escuela Superior de Madrid (1849-1854) y fue redactor y director de *El Eco de la Veterinaria* (en 1857 cambió su nombre a *La Veterinaria Española*), revista en la que siguió colaborando hasta los últimos años de su vida. El 8 de abril de 1859 es nombrado catedrático de tercer año y encargado de las asignaturas de Farmacología, Terapéutica, Policía Sanitaria y Patología General y Especial en la Escuela de Veterinaria de León (Suárez, 1994; Benegasí, 2022). Se encarga de la docencia de la farmacología veterinaria en la Escuela de Veterinaria de León hasta 1873, año en el que se traslada a la Escuela de Madrid como catedrático de Física, Química e Historia natural veterinaria con relación a los animales

y sus agentes exteriores. Fue un profesor muy querido, que transmitía sus vastos y modernos conocimientos de sus asignaturas de forma didáctica, lo que hacía que sus clases siempre estuviesen repletas de alumnos (Benegasí, 2022).

Persona de gran valía y elevado prestigio fue nombrado subdelegado de Veterinaria, y vocal de la Junta de Sanidad Provincial y de la de Agricultura y Estadística en León. Fue considerado líder de la profesión en su época, siendo uno de los promotores y presidente del I Congreso Nacional Veterinario Español en 1883. Fue socio de número de la Academia Central de Veterinaria (la denominada Academia Española de Veterinaria creada en 1855) y de la de Barcelona, director de la Sociedad Económica de Amigos del País en León y presidente de la sociedad Los Escolares Veterinarios, La Unión Veterinaria (1878-1883) y La Liga Nacional (1884), presidente honorario de la Asociación del Partido de Frechilla y de la Asociación de Veterinarios de las Riberas del Júcar. También colaboró con diversas revistas de la época entre las que mencionaremos *La Gaceta Médico-Veterinaria*, *El Eco de la Ganadería y de la Agricultura*, *El Diario Médico*, *La Revista de Ciencias Antropológicas* y *La Revista de Terapéutica y Farmacología*, entre otras (Sánchez de Lollano, sf). Editó un *Curso de Farmacología y Toxicología* en 1871 (Cordero, 1983) que fue utilizado en el estudio de la asignatura, obra que fue terminada por su sobrino Antonio Coderque y Téllez. Ya en Madrid, publicó, de 1877 a 1883, los tres tomos de del *Diccionario General de Veterinaria* y el mismo año *Novísimo Formulario de Veterinaria* (Suárez, 1994).

Braulio García Carrión (1841-1893) es nombrado catedrático de tercer año de la Escuela de Veterinaria de León en 1876 (R.O. de 7-VI-1876 y posesión R.O. 9-VI-1876). Se hace cargo de la docencia de la farmacología veterinaria hasta 1880, en que se traslada a Madrid, por concurso de traslado, el 30 de noviembre (Cordero, 1983). En 1890 publica su *Tratado elemental de Terapéutica Farmacológica Veterinaria*, precedido de unas nociones de *Farmacología General y Arte de Recetar* (Suárez, 1994).

Juan Antonio Coderque y Téllez (1851-1889), sobrino de Juan Téllez Vicén, en 1882 obtuvo la cátedra Patología general y especial, Farmacología, Arte de recetar, Terapéutica, Medicina legal y Clínica médica en la Escuela de León. Concluyó la obra que había iniciado su tío Juan Téllez Vicén, *Curso de Farmacología y Toxicología*, aún en su etapa leonesa (Cordero, 1982; Suárez, 1944).

Pedro Martínez Baselga obtiene la cátedra de Patología General y Especial y Clínica Médica, Farmacología y Arte de Recetar, Terapéutica y Medicina Legal de la Escuela de León el 27 de mayo de 1902, pero se traslada a la Escuela de Zaragoza en 1903 (Hidalgo *et al.* 2004).

Juan Morros García opositó en Zaragoza a la cátedra y la ganó en 1903 (R.O. de 16-III-1903), pero permaneció poco tiempo ya que pasó a León por permuta con Pedro Martínez Baselda el 1 de mayo de 1903. En 1912 su cátedra cambió de nombre (Plan de 1912): Patología especial médica de enfermedades esporádicas, Terapéutica, Farmacología y Medicina Legal, en la que estuvo hasta su muerte en 1937. Fue director de la Escuela desde 1908 hasta 1937 y formó parte del grupo de veterinarios que preparaba la *Biblioteca del Veterinario Moderno*, que dirigía Félix Gordón Ordás (Cordero, 1983).

Isidoro Izquierdo Carnero (1902-1979). Estudió en la Escuela de León y obtuvo el diploma de estudios superiores en la de Madrid, además fue Doctor en Farmacia y Licenciado en Ciencias Físicoquímicas. En 1941 se encargó de Farmacología, Toxicología, Terapéutica, Medicina Legal Veterinaria y Legislación y contratación de los animales. En 1946 obtuvo la cátedra, siendo el primer catedrático universitario y el primer decano de la Facultad de Veterinaria de León (1946-1951). Publicó un texto de 601 páginas que tuvo varias ediciones (la 1ª en 1948 y la tercera en 1955): *Farmacología, Terapéutica y Toxicología Veterinaria* (Cordero, 1983).

4.5. Escuela de Santiago de Compostela.

Tiburcio Alarcón y Sánchez Muñoz (1859-1946). En 1886 se incorpora a la Escuela de Veterinaria de Santiago de Compostela como catedrático por oposición de Patología General y Especial, Clínica Médica, Farmacología, Arte de Recetar, Terapéutica y Medicina Legal. Fue director de dicha Escuela desde 1889 a 1902, año en que se traslada a Madrid. En su etapa en Santiago de Compostela publicó, en 1895, *Ensayo patológico o contribución al estudio de los procesos mórbidos generales* (Suárez, 1994).

Abelardo Gallego Canel, fue catedrático en la Escuela de Veterinaria de Santiago de Compostela desde 1903 a 1922, de Patología General y Especial, Farmacología, Arte de recetar, Terapéutica y Medicina legal. En 1922 oposita, con Santiago Ramón y Cajal en el tribunal y obtiene la cátedra de Histología Normal, Patología general y Anatomía Patológica en la Escuela de Madrid. Como histólogo, *fue ampliamente reconocido, incluso en sus propias palabras, por la clase médica compostelana que compartía con él actividades científicas y sociales y le encargaba cursillos de histología para ellos en la Escuela de Veterinaria* (Ponte, 2022),

4.6. Obras utilizadas en la enseñanza en este periodo.

Además, de los distintos manuscritos y libros que elaboraron los distintos profesores de la asignatura y que se han ido mencionando al hablar de ellos. En las Escuelas se fueron elaborando bibliotecas muy completas a lo largo del tiempo adquiriendo libros de prestigio, entre ellos: *Filosofía farmacéutica o la farmacia reducida a sus verdaderos principios* (1814) de Gregorio Bañares; *Farmacología quirúrgica* (1819) de Sardán; *Compendio de Materia Médica* (1821) de Blasco; *Materia Médica* (1829) de Barbier; *Materia Médica Veterinaria* (1837) de Miorud; *Terapéutica y Materia Médica* (1842) de Trousseau; *Matière Médicale* (1853) de Delafont; *Materia Médica Homeopática o Palogenesis de los medicamentos Brasileños* (1859) y *Tratado de Terapéutica y Materia Médica* (1863) de Trousseau; *Terapéutica Farmacológica*

Veterinaria (1857) de Pedro Cuesta, *Formulario completo para recetar con explicación de los medicamentos, determinación de dosis* (1883) y *Novísimo formulario de veterinaria* (1888, 2º ed.) de R. Espejo y del Rosal, *Elementos de materia médica veterinaria* (1904) de C. Tomás y Gómez (Gómez y Pérez, 2000). En la Escuela de Córdoba existen en su Biblioteca, además, diversas obras de terapéutica que pueden consultarse en la página 113 del libro de Medina y Gómez (1992).

No se pueden dejar en el olvido obras anteriores a la creación de la Escuela de Veterinaria de Madrid que fueron de gran relevancia y consultadas, algunas de ellas, en otros países: *Verdadera Albeytería* (1685) de Pedro García Conde, en el que hace una clasificación de las enfermedades; *Compendio de Albeytería* (1717) de Fernando de Sande y Lago, autor que es considerado como un gran renovador de la ciencia en la España de la época (Gómez y Pérez, 2000); *Llave de Albeytería* (1734) de Domingo Royo; *Instituciones de Albeytería* (1740) de Francisco García Cabero, obra que adquirió una gran fama; *Sanidad del caballo y otros animales sujetos al arte de la albeitería* (1742) de Salvador Montó y Roca; *Farmacopea bateana* (1776) de Gregorio Eternesto Stall; *La Guía Veterinaria Original*, obra en cuatro tomos publicados en 1786 (tomo I), 1788 (tomo II), 1791 (tomo III) y 1792 (tomo IV), por los hermanos Alonso y Francisco Rus García, obra en la que se aportó a la veterinaria nuevas ideas y que, según Gómez y Pérez (2000), *representa el tránsito entre la Albeitería fruto de la observación y la Veterinaria basada en la experiencia. Breve paráfrasis de Albeytería* (1868) de Miguel Nicolás Ambrós en la que demuestra que estaba al corriente de las ideas que dominantes en la Medicina humana del momento y que, a juicio de Gómez y Pérez (2000), *es la primera obra de Veterinaria que se asemeja a las de Medicina*; Es preciso señalar que los estos y otros libros de Albeitería se valoraron y reconocieron por instituciones médicas como Los Colegios de Cirujanos de Barcelona y en todo el principado de Cataluña y el Ejército y la Armada. En la obra de Menéndez Pelayo, *La Ciencia Española*, en su tercera edición publicada entre 1887 y 1888, incluye a 18 autores y sus obras de albeitería y veterinaria como obras destacadas (Gómez y Pérez, 2000).

Referencias

1. Abad Boyra, F. Pedro Martínez Baselga (1862-1925). *Semblanzas Veterinarias*, 1973; vol I: 169-172. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/lilibres/1973-2011/72336/semvet_a1973v1_martinez.pdf
2. Agüera Carmona, E. Organización Docente: Titulaciones y Planes de Estudio. En: A.G Gómez Castro y E. Agüera Carmona (ed.) *La Facultad de Veterinaria de Córdoba (1847-1997) 150 Aniversario de los Estudios de Veterinaria*. Publicaciones Obra Social y Cultural Cajasur. Córdoba. 2002. pp. 133-154. ISBN: 87-7959-433-0.
3. Allué Blanch, V. Claude Bourgelat, arquitecto de la veterinaria moderna de Occidente. *Información Veterinaria*, 2011; 9 de octubre: 26-28. ISSN: 1130-5436. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.historiaveterinaria.org/update/historia_octubre_2011-1457517889.pdf&ved=2ahUKEWj4u5fHgrmNAxXVTaQEhbyFOR-0QFnoECBcQAQ&usg=AOvVaw1yynOnzTfRHQj5aB-8Y5RYm
4. Avendaño López, C. Relevancia de Liebig en el desarrollo de la Química Orgánica. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 2003; 69 (1): 41-82. ISSN: 1697-428X. Disponible en: https://analesranf.com/wp-content/uploads/2003/69_04/6904_04.pdf
5. Balaguer Perigüell, E. (A). José María Estarrona San Martín. Real Academia de la Historia. *Historia Hispánica*, SF. Disponible en: <https://historia-hispanica.rah.es/biografias/16038-jose-maria-estarrona-san-martin>
6. Balaguer Perigüell, E. (B). Nicolás Casas Mendoza. Real Academia de la Historia. *Historia Hispánica*, SF. Disponible en: <https://historia-hispanica.rah.es/biografias/10790-nicolas-casas-mendoza> <https://bdh.bne.es/bnearch/detalle/bdh0000055878>
7. Bases de la reforma universitaria. Gaceta de Madrid N° 78 de 19 de marzo de 1933. Disponible en: <https://www.boe.es/gazeta/dias/1933/03/19/pdfs/GMD-1933-78.pdf>
8. Benegasí Carmona, A. Nuestra historia. ¿Por qué todos los veterinarios deberíamos conocer la figura de D. Juan Téllez Vicén? *Información Veterinaria*, 2022; 4: 70-72. ISSN 1130-5436. Disponible en: https://www.colvet.es/files/reportajes/04_informacinveterinaria_2022-b.pdf
9. Casas Mendoza, N. Tratado elemental de materia médica o Farmacología y Terapéutica general y veterinaria. Segunda edición. Librerías de Ángel Calleja. Madrid y Santiago de Compostela. 1850. Disponible en: <https://bdh-rd.bne.es/viewer.vm?id=0000055878&page=1> <https://bdh.bne.es/bnearch/detalle/bdh0000055878>
10. Casas Mendoza, N. y Sampedro Canela, G. Necrológica de D. José María de Estarrona. *Boletín de Veterinaria*, 1845; I (n°5): 70-78. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/bolvet/bolvet_a1845m5d15t1n5@mavives.pdf
11. Castaño Rosado, María. La mujer Veterinaria. Lección inaugural curso académico 2009-2010 de la Universidad Complutense de Madrid. 2009. Disponible en: [https://www.ucm.es/data/cont/docs/3-2013-10-18-Lec-ci%C3%B3n%20Inaugural%202009-2010%20\(Mar%C3%ADa%20Casta%C3%B3s\).pdf](https://www.ucm.es/data/cont/docs/3-2013-10-18-Lec-ci%C3%B3n%20Inaugural%202009-2010%20(Mar%C3%ADa%20Casta%C3%B3s).pdf)
12. Conde Gómez, D. La Escuela de Veterinaria de Santiago de Compostela (1882-1924). *Información Veterinaria*, 2008; 3: 25-27. ISSN 1130-5436. Disponible en: <https://historiadelaveterinaria.es/wp-content/uploads/Escuela-de-Santiago.pdf>
13. Cordero del Campillo, M. Personajes de la Escuela de Veterinaria de León. Los Coderque: D. Juan Antonio Coderque Téllez, D. Ramón y D. Juan Coderque Navarro. *Boletín Syva*, 1982; 282: 149-151. Disponible en: <https://historiadelaveterinaria.es/wp-content/uploads/2023/10/1982-Los-Coderque.pdf>
14. Cordero del Campillo, M. La Universidad de León. De la Escuela de Veterinaria a la Universidad. Ed. Everest, S.A. León 1983. ISBN: 84-241-2711-0
15. Decreto del Ministerio de Fomento relativo a las Bases generales de organización de las Secciones en que se dispuso fueran distribuidos los diversos servicios de la Dirección general de Ganadería e Industrias Pecuarias (nuevo plan de estudios). Gaceta de Madrid n° 342 de 8 de diciembre de 1931. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.boe.es/gazeta/dias/1931/12/08/pdfs/GMD-1931-342.pdf&ved=2ahUKEWj-05HaiJaNAXWicfEDHX_GOEMQFnoE-CBwQAQ&usg=AOvVaw1ZAlcPcGveUXEmuK-eaqqC
16. Decreto de 17 de mayo de 1940 por el que se reorganizan los estudios de la carrera de Veterinaria. B.O.E. N° 150 de 29 de mayo. pp. 3647 y 3648. Disponible en: https://www.boe.es/diario_gazeta/comun/pdf.php?p=1940/05/29/pdfs/BOE-1940-150.pdf
17. Decreto del 7 de julio de 1944 sobre la Ordenación de la Facultad de Veterinaria. B.O.E. de 4 de agosto de 1944. Disponible en: <https://www.boe.es/datos/pdfs/BOE/1944/217/A05956-05961.pdf>
18. Decreto de 11 de agosto de 1953 por el que se establecen los planes de estudio de las Facultades de Filosofía y Letras, Ciencias, Derecho, Medicina, Veterinaria y Ciencias Políticas, Económicas y Comerciales. B.O.E. N° 241 de 29 de agosto de 1953. Disponible en: https://www.boe.es/diario_gazeta/comun/pdf.php?p=1953/08/29/pdfs/BOE-1953-241.pdf

20. Estarrona San Martín, J.M. Tratado elemental Terapéutica general veterinaria. Imprenta del Colegio de Sor-do-Mudos. Madrid. 1841. Disponible en: <https://bdh-rd.bne.es/viewer.vm?id=0000055892&page=1>
21. Fernández Doctor, A.; Seva Fernández, A.; Martínez Bordenava-Gassedat, M.C. Las relaciones de amistad y de docencia entre el albéitar Domingo Royo y el cirujano Juan Francisco Vinqueyra. XV Congreso Nacional y VI Iberoamericano de Historia de la Veterinaria. Ed. Colegio Oficial de Veterinarios de Toledo. 2009. pp 185-190. ISBN: 978-84-613-6022-2. Disponible en: <https://www.historiaveterinaria.org/update/15-toledo-2009-1457603962.pdf>
22. Fernández Salguero, J. Homenaje de la Facultad de Veterinaria de Madrid al Prof. Pascual López Lorenzo en 21 de febrero de 2014. XXIV Congreso Nacional y XV Congreso Iberoamericano de Historia de la Veterinaria. 26-28 Almería. Ed. Colegio Oficial de Veterinarios de Almería. 2018. pp. 177-283. Depósito Legal: AL 2420-2018 Disponible en: https://www.historiaveterinaria.org/update/libro_colegio_veterinarios_almeria.pdf
23. Fernández, T. y Tamaro, E. «Biografía de Justus von Liebig». En Biografías y Vidas. La enciclopedia biográfica en línea [Internet]. Barcelona, España, 2004. Disponible en <https://www.biografiasyvidas.com/biografia/l/liebig.htm>
24. Fresquet Febrer J.L. Rudolf Buchheim (1820-1879). Historia de la Medicina (Biografías). 2021. Disponible en: <http://www.historiadelamedicina.org/buchheim.html>
25. Gaceta de Madrid N° 98 de 3 de diciembre de 1802, (pp. 114-1215) Disponible en: <https://hemerotecadigital.bne.es/hd/es/results?d=date&d=1802-12-03&d=1802-12-03&g=e&g=i&g=o&p=0~1~86119975~0~0>
26. Gaceta de Madrid N° 342 de 8 de diciembre de 1931. Disponible en: https://www.boe.es/diario_gazeta/comun/pdf.php?p=1931/12/08/pdfs/GMD-1931-342.pdf
27. Gaceta de Madrid N° 228 de 15 de agosto de 1835. Disponible en: https://www.boe.es/diario_gazeta/comun/pdf.php?p=1835/08/15/pdfs/GMD-1835-228.pdf
28. Gaceta de Madrid N° 272 de 28 de septiembre de 1912. Disponible en: https://www.boe.es/diario_gazeta/comun/pdf.php?p=1912/09/28/pdfs/GMD-1912-272.pdf
29. García Carrión, B. *Tratado Elemental de Terapéutica Farmacológica Veterinaria*. Precedido de unas nociones de Farmacología General y de Arte de Recetar. Establecimiento Tipográfico Madrid. 1890. Disponible en: <https://bndigital.bne.es/bd/card?oid=0000047322&site=bdh>
30. Gracia Cobacho, J. El ácido láctico en las enfermedades de la piel. *La Veterinaria Española*, 1905; 48 (54) n° 1729. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/vetesp/vetesp_a1905m10n1729@unileon.pdf
31. Gapar García, M.D., Pérez García, J.M. y Ballesteros Moreno, E. Contribución inédita a la biografía de don Segismundo Malats y Codina (1756 ? - 1826) Mariscal mayor y fundador del primer Real Colegio de Veterinaria de España. *Historia y Humanidades*, 1992; 48 (3): 288-292. Disponible en: https://bibliotecavirtual.defensa.gob.es/BVMDefensa/es/catalogo_imagenes/grupo.do?path=343702
32. Gerald, M.C. (2015). La Historia de los medicamentos. Del arsénico a la viagra. 250 hitos en la historia de los medicamentos. Ed. Librero ISBN: 978-90-8998-497-5
33. Gómez Piquer, J. y Pérez García, J.M. La medicina Veterinaria en la historia. En: Crónica de 150 Años de Estudios Veterinarios en Aragón (1847-1997). 2000. Ed. Institución "Fernando el Católico". pp. 19-41. ISBN 84-7820-570-5. Disponible en:
34. https://ifc.dpz.es/recursos/publicaciones/21/02/_ebook.pdf
35. Günther, F.A. Tratado completo de Medicina veterinaria homeopática o tratamiento homeopático de las enfermedades del caballo, mulo y asno, del buey, oveja, cabra, cerdo, perro, gato, aves de corral, y enjauladas seguido de una farmacopea homeopático-veterinaria y de un memorandum terapéutico, para el uso de los profesores, de los ganaderos, labradores y simples particulares por Günther. Traducidos de alemán al francés por Martin y Sarrazin, y al castellano con muchas adiciones por D. Nicolás Casas. Madrid, C. Bailly-Baillière, 1850. Disponible en: <https://archive.org/details/b29289725/page/n5/mode/2up>
36. Hidalgo Cavero, M.T., Vives Vallés, M.A. y Mañé Seró, M.C. D. Pedro Martínez Baselga (1862-1925), una voluntad docente. Libro de Actas del X Congreso Nacional, IV Iberoamericano y I Hispanoluso de Historia de la Veterinaria. Olivenza, 22-23 de octubre de 2004, pp. 183-184. Depósito Legal: BA-523-2004.
37. Infante Luengo, F.: Datos históricos de la Facultad de Veterinaria de Córdoba en su primer centenario. *Zootecnia*, 1948; 2: 87-120 19-26. Córdoba. pp. 87-120. Disponible en: https://helvia.uco.es/bitstream/handle/10396/5796/zootecnia19_26.infante.pdf?sequence=1&isAllowed=y
38. Infante Miranda, F. Capítulo V. Departamento de Farmacología y Toxicología. En La Facultad de Veterinaria de Córdoba (1847-1997) 150 Aniversario de los Estudios de Veterinaria. A.G Gómez Castro y E. Agüera Carmona editores. Publicaciones Obra Social y Cultural Cajasur. Córdoba. 2002. pp: 317-332. ISBN: 87-7959-433-0.

39. Krachy, M., Schmidt, H., Dreyer, F. & Benedum, J. Erstes Pharmakologisches Institut in Deutschland und Wiege der Experimentellen Pharmakologie. Rudolf Buchheim Institut für Pharmakologie. Justus-Liebig Universität Giessen. Disponible en: https://www.uni-giessen.de.translate.goog/de/fbz/fb11/institute/rbi/institut/Geschichte/geschichterbi?_x_tr_sl=de&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=sc
40. Lafuente González, J. y Vela Palacio, Y. La veterinaria a través de los tiempos. Ed. Servet-Grupo Asís Biomedica, S.L. Zaragoza. 2011. ISBN: 978-84-92569-65-6. ISBN 10: 8492569654 / ISBN 13: 9788492569656. Disponible en: https://www.academia.edu/43117527/Veterinaria_a_Trav%C3%A9s_de_los_Tiempos_J_Gonzales_y_Y_Palacios
41. Lees, P., Bäumer, W. & Toutain, P-L. The Decline and Fall of Materia Medica and the Rise of Pharmacology and Therapeutics in Veterinary Medicine. *Front. Vet. Sci.*, 2022; 8: 777809 doi: 10.3389/fvets.2021.777809. PMID: 35127879; PMCID: PMC8810541.
42. Ley de Instrucción Pública. Gaceta de Madrid nº 1710 de 10 de septiembre de 1857. Disponible en: https://www.boe.es/diario_gazeta/comun/pdf.php?p=1857/09/10/pdfs/GMD-1857-1710.pdf
43. Ley de 29 de julio sobre la Ordenación Académica de la Universidad Española B.O.E. Nº 212, de 31 de julio de 1943 de Disponible en: https://www.boe.es/diario_gazeta/comun/pdf.php?p=1943/07/31/pdfs/BOE-1943-212.pdf
44. Llorente y Lázaro, R. Compendio de la bibliografía de la Veterinaria española. Ed. Ángel Calleja, Madrid, 1856. Disponible en: <https://bdh.bne.es/bnearch/detalle/bdh0000047545>
45. Mañé Seró, M.C., Salvador Velasco, A., y Vives Vallés, M.A. (A) La obra escrita conocida de Francisco González Gutiérrez, albéitar, mariscal y profesor de la Escuela de Veterinaria de Madrid. XXI Congreso Nacional y XII Iberoamericano de Historia de la Veterinaria. Baeza (Jaén). Ed. Instituto de Estudios Giennenses. Diputación de Jaén. 23, 24 y 25 de octubre de 2015. ISBN: 978-84-92876-53-2. Disponible en: <https://historiadelaveterinaria.es/wp-content/uploads/La-obra-conocida-de-FGG.pdf>
46. Mañé Seró, M.C., Vives Vallés, M.A, Salvador Velasco, A. y Etxaniz Makazaga, J.M. (B) “Curso completo de Patología ó enfermedades internas”, el texto de enseñanza que Francisco González no pudo publicar. Libro de Actas del XXI Congreso Nacional y XII Iberoamericano de Historia de la Veterinaria. Baeza, 23, 24 y 25 de octubre de 2015, pp. 213-219. Disponible en: <https://historiadelaveterinaria.es/wp-content/uploads/Curso-de-Patologia.pdf>
47. Martínez Neira, M. La creación del cuerpo de catedráticos de universidad (1812-1857). Estudio histórico-jurídico. Editorial Dykinson. Madrid. 2013, pp. 31-36. ISBN: 978-84-9031-767-9. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10016/18077>
48. Matilla Gómez, V. “202 Biografías Académicas”. Real Academia Nacional de Medicina, 1987. Disponible en: <https://ranm.es/1861/05/1861-llorente-y-lazaro-ramon/>
49. Medina Blanco, M. Sobre el Origen, Desarrollo e Identidad de la Ciencia Veterinaria. Lección inaugural curso 1985-1986 de la Universidad de Córdoba. Ed. Secretaría general de la Universidad de Córdoba. Tipografía Artística de Córdoba. Córdoba 1986. Depósito Legal CO-425-1986. Disponible en: <https://www.uco.es/organizacion/protocolo/images/documentos/memorias-cursos/1985-1986/leccion-magistral.pdf>
50. Medina Blanco, M. y Gómez Castro, A.G. Historia de la Escuela de Veterinaria de Córdoba 1847-1943. Ed. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. Córdoba. 1992. ISBN: 84-7801-155-2.
51. Muñoz Alcázar, F. A. Escuela Especial de Veterinaria de Madrid: Cinco Profesores castellano-manchegos en la orla del curso 1890-1891. Actas del XX Congreso NACIONAL y XI Iberoamericano de Historia de la Veterinaria. Soria. 17, 18 y 19 de octubre de 2014. Edita Colegio Oficial de Veterinarios de Soria. ISBN: 978-84-96695-93-1 pp. 159-166. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.historiaveterinaria.org/update/actas-soria-2014-red-1457605814.pdf&ved=2ahUKewjM_bqLpfSRAXVu2AIHHaEQFhMQFnoE-CBoQAQ&usq=AOvVaw2-5Sy1vukOWzR2Qlh1mpxb
52. Muscholl E. Second W.D.M. Paton Memorial Lecture. The evolution of experimental pharmacology as a biological science: the pioneering work of Buchheim and Schmiedeberg. *Br J Pharmacol.* 1995;116(4): 2155-2159. doi: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb15047.x. PMID: 8564242; PMCID: PMC1908990. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1908990/>
53. Orden de 13 de septiembre de 1940 referente a organización de las enseñanzas y acoplamiento del personal docente numerario actual en las Escuelas de Veterinaria. B-O-E. nº264 de 20 de septiembre de 1940. Disponible en: https://www.boe.es/diario_gazeta/comun/pdf.php?p=1940/09/20/pdfs/BOE-1940-264.pdf
54. Perea Ramujo, J.A. El devenir de las enseñanzas veterinarias en España. Discurso de Ingreso como académico Correspondiente en la Real academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental. *Anales*, 2015; 28 (1). Disponible en: <https://www.google.com/url?>

- [sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://helvia.uco.es/xmlui/bitstream/handle/10396/17075/RACVAO_29_2016_11.pdf%3Fsequence%3D1%26isAllowed%3Dy&ved=2ahUKEwjerrixJGNAXWMMRqQE-HQViOFgQFnoECBkQAQ&usq=AOvVaw0CgBjaTxx-VRaliC-O9O2BA](https://helvia.uco.es/xmlui/bitstream/handle/10396/17075/RACVAO_29_2016_11.pdf%3Fsequence%3D1%26isAllowed%3Dy&ved=2ahUKEwjerrixJGNAXWMMRqQE-HQViOFgQFnoECBkQAQ&usq=AOvVaw0CgBjaTxx-VRaliC-O9O2BA)
55. Pérez García, J.M. Planes de estudio de la antigua Escuela de Veterinaria de Madrid. Contribución a su historia. I Congreso Internacional de Historia Militar. Zaragoza. 24-27 de noviembre de 1982. Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.historiaveterinaria.org/update/plan-estudios-jmpg-red-1456246962.pdf&ved=2ahUKEwi4wdCwnpGNAXWSAPsDHbfcCQw-QFnoECBcQAQ&usq=AOvVaw15MH96BMUGhcDtnr-hLwPq>
 56. Pérez-García, J.M. Contribución a la Historia de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Escuela-Facultad de Veterinaria de Madrid. En Libro Jubilar en Honor del Profesor Dr. Carlos Sánchez Botija. 1983. Madrid Disponible en: <https://historiadelaveterinaria.es/wp-content/uploads/2024/03/Sanchez-Botija-JM-PG-red.pdf>
 - 57.
 58. Pérez García, J.M. La primera Escuela de Veterinaria. 1998. IV Congreso de Historia Militar. Zaragoza. Disponible en: <https://www.historiaveterinaria.org/update/la-primera-escuela-red.pdf>
 59. Pinedo y Forte, P.A. Manuel Cussac y Pérez, sus obras de Veterinaria y Medicina, Libro manuscrito del siglo XIX. XIV Congreso Nacional y V Hispanoamericano de Historia de la Veterinaria. Santiago de Compostela-Lugo. Ed. Asociación Historia Veterinaria Galega (HISVEGA). 2008. pp: 223-227. ISBN: 978-84-691-6708-3
 60. Ponte Hernando, F.J. Más allá de la hagiografía o el victimismo: la trayectoria de Abelardo Gallego Canel en Santiago de Compostela (1903-1921). *Ann. R. Acad. CC. Vet. Es.* (Supl. 1), 2022; 30: 241-288. ISSN: 1135-2795.
 61. Reglamento de las Escuelas de Veterinaria de 3 de julio de 1871. Gaceta de Madrid nº 184 de 3 de julio. <https://www.boe.es/gazeta/dias/1871/07/03/pdfs/GMD-1871-184.pdf>
 62. Real Decreto de reforma del estudio y ejercicio de la veterinaria. Gaceta de Madrid nº 4729 de 26 de agosto de 1847. Disponible en: <https://www.boe.es/gazeta/dias/1847/08/26/pdfs/GMD-1847-4729.pdf>
 63. Real Decreto de 27 de septiembre de 1912 sobre reorganización de las Escuelas de Veterinaria. Gaceta de Madrid de 28 de septiembre. Disponible en: https://www.boe.es/diario_gazeta/comun/pdf.php?p=1912/09/28/pdfs/GMD-1912-272.pdf
 64. Real Orden de 16 de marzo de 1852. Gaceta de Madrid nº 6479 de 19 de marzo de 1852. Disponible en: https://www.boe.es/diario_gazeta/comun/pdf.php?p=1852/03/19/pdfs/GMD-1852-6479.pdf
 65. Rodríguez García, M. Un catedrático Toledano, Don Tiburcio Alarcón Y Sánchez Muñoz, director de la Escuela de Veterinaria de Santiago de Compostela (1889-1902). Actas del XV Congreso Nacional y VI Congreso Iberoamericano de Historia de la Veterinaria. Ed. Colegio Oficial de Veterinarios de Toledo. 2009. pp: 215-220. ISBN: 978-84-613-6022-2. Disponible en: <https://www.historiaveterinaria.org/update/15-toledo-2009-1457603962.pdf>
 66. Salvador Velasco, A. Medicamento de uso animal: Nexo de dos Reales Instituciones, Real Caballeriza y Real Botica (1789-1868). Tesis Doctoral. 2004. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. ISBN: 84-669-2519-8. Disponible en: <https://historiadelaveterinaria.es/wp-content/uploads/2019/07/Tesis-farmacologia-AngelSalvador.pdf>
 67. Salvador Velasco, A. Medicamento de uso animal. Los inicios españoles de la veterinaria. *OFFARM: farmacia y sociedad*, 2006; 25 (7): 76-80. ISSN 0212-047X. Disponible en: <https://historiadelaveterinaria.es/wp-content/uploads/Medicamento-de-uso-animal.pdf>
 68. Salvador Velasco, A. Formación adquirida por los últimos albéitares y los primeros veterinarios. *Información Veterinaria*, 2009; 5: 22-25. ISSN: 1130-5436. Disponible en: https://www.historiaveterinaria.org/update/historia_mayo2009-1456480018.pdf
 69. Salvador Velasco, A. Nacimiento de la primera escuela de veterinaria de España. 2010. VIII Jornadas de Historia de la Veterinaria Española. Memorial "José Manuel Cid Díaz (1931-2002). Murcia. Disponible en: <https://historiadelaveterinaria.es/wp-content/uploads/Murcia-enero-2010.pdf>
 70. Salvador-Velasco, A. El Inicio de la Veterinaria en España. De la Ilustración al Liberalismo. 2013. Tesis Doctoral. Universidad de Extremadura. Disponible en: <https://dehesa.unex.es:8443/handle/10662/599>
 71. Salvador, A., Mañé, M.C. y Vives, M.A. La infravaloración veterinaria en la historia de la veterinaria española (III): el primer plan de estudios. Actas del XXVII Congreso Nacional y XVIII Iberoamericano de Historia de la Veterinaria. Cádiz, 2022. Ed. Grupo Asís Biomedica, Iltre. Colegio Oficial de Veterinarios de Cádiz y Asociación Nacional de Historia de la Veterinaria. ISBN 978-84-09-45255-2. <https://historiadelaveterinaria.es/wp-content/uploads/2023/01/La-infravaloracion-veterinaria-III.pdf>

72. Sánchez de Lollano Prieto, Joaquín. Juan Téllez Vicén. Real Academia de la Historia. Dbe.rah.es/biografías. Disponible en: <https://historia-hispanica.rah.es/biografias/48957-juan-tellez-vicen> .
73. Sanz Egaña, C., *Historia de la Veterinaria Española. Albeitería, Mariscalería, Veterinaria*, Ed. Espasa-Calpe, Madrid 1941. p 253
74. Serrano Tomé, V. Andadura y destino de la enseñanza veterinaria. *Revista Pausa*. Madrid.1971. Disponible en:
75. <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://historiadelaveterinaria.es/wp-content/uploads/2024/03/Andadura-y-destino.pdf&ved=2ahUKEwjV65qh2LOSxWiVqQEHW4GHkQF-noECDgQAQ&usg=AOvVaw2V62DEuQJHHlrskENNFCSu>
76. Silva Cabrera, E. Homeopatía Veterinaria. Estudio Re-capitulativo de 1980 a 1990. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de México. Mexico D.F.1993. Disponible en: <https://ru.dgb.unam.mx/server/api/core/bitstreams/102da595-2593-4dc0-bd61-5a8e4f4bcd11/content>
77. Suárez Fernández, G. (ed.). Libro conmemorativo del Bicentenario de la Facultad de Veterinaria 1793-1993. Ed. Complutense. Madrid, 1994. ISBN: 84-7491-445-0.
78. Tarnier, S. & Capot, M. Lafosse Jean Antoine Léon. *Comité des travaux historiques et scientifiques. Institut rattaché a l'École nationales des chartes*. 2018. Disponible en: <https://cths.fr/an/savant.php?id=3978>
79. Toomsalu, M. Rudolf Richard Buchheim, the founder of pharmacology *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2023; 396: 2793–2811. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00210-023-02528-z>
80. Villamil Jiménez, L.C. 250 años de educación veterinaria en el mundo. *Revista de Medicina Veterinaria*, 2011; 1(21): 9-12. DOI: 10.19052/mv.569. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-93542011000100001
81. Vives Vallés, M.A. Joaquín de Villalba y la Veterinaria Española. Congreso de Historia de la Veterinaria San Sebastián-Bilbao. Octubre 2003. Disponible en: <https://historiadelaveterinaria.es/wp-content/uploads/Joaquin-de-Villalba.pdf>

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.

46-TDAH

El otro día escuché una original y didáctica charla sobre el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en niños (TDAH). La impartió la doctora Katya Rubin (Instituto de Neuropsiquiatría de Londres) en la Real Academia Nacional de Medicina de España (RANME). Se refirió a la medicación estimulante central (metilfenidato, desmetilfenidato, anfetamina, lisdexanfetamina), que funciona en el 70% de los casos, y luego se centró en su trabajo sobre neuroterapias (neurofeedback, estimulación cerebral y estimulación del trigémino). Las preguntas de estudio se centrarán en el tema farmacoterápico.

Preguntas de estudio

46.1. Las catecolaminas están patogénicamente implicadas en el TDAH; de ahí que los fármacos estimulantes centrales sean eficaces en su tratamiento. (V)

Es cierto; aunque parezca paradójico, la anfetamina y algunos de sus derivados son eficaces en niños con TDAH.

46.2. El metilfenidato, sin embargo, es el fármaco de elección en el tratamiento inicial. (V)

Pues sí, es cierto ya que los ensayos clínicos demuestran que hasta el 70% de los niños responden a este fármaco.

46.3. La dosis inicial de 5 mg de metilfenidato, en el desayuno y la comida, debe mantenerse indefinidamente. (F)

No es así, ya que esta dosis puede incrementarse gradualmente, según la respuesta del niño, hasta un máximo de 60 mg/día.

46.4. La larga vida media del metilfenidato permite su administración una sola vez al día. (F)

Es falsa porque su T_{1/2} es corta y por ello se requieren al menos dos dosis al día.

46.5. El desarrollo de preparados de liberación sostenida de metilfenidato, dextroanfetamina y anfetamina permite el tratamiento con uno de estos fármacos con una sola administración diaria. (V)

Así, es; ello favorece la adherencia al tratamiento y un mejor control de los síntomas del TDAH.

47-Una interacción farmacológica clínicamente relevante

Relato aquí una curiosa interacción entre fármacos que presentó el doctor Carlos Blas, del Servicio de Hematología del Hospital Universitario La Princesa, en la Sesión Clínica General de los viernes. La tal interacción aconteció en una mujer de 24 años de edad, periodista de profesión, y la comentaba en mi editorial de la revista "Farmacoterapia", volumen 15, p 4/116 de 1998.

La enferma padecía leucemia aguda linfoblástica y tras la debida inmunosupresión, se le practicó un trasplante alógeno de médula ósea. Tres semanas después se presentó un cuadro de grave neutropenia y shock séptico con infiltrados nodulares en ambos pulmones. Se sospechó que el cuadro era compatible con una aspergilosis invasiva y la paciente se trató con anfotericina B iv, 0,5-1 mg/kg/día. El shock se trató con aminas simpaticomiméticas y la neutropenia con factores estimulantes de colonias de granulocitos.

Para complicar aún más el estado de la periodista, una semana después sufrió una crisis convulsiva tónico-clónica. La TAC reveló un absceso en formación en lóbulo parietal derecho, que confirmó el diagnóstico de aspergiloma con hifas tabicadas, que se drenó quirúrgicamente. Las convulsiones se trataron con fenobarbital y fenitoína; se le dio el alta con esta medicación a la que se añadió itraconazol.

Preguntas de estudio

47.1. *La fenitoína reduce los niveles plasmáticos de itraconazol, disminuyendo así su eficacia antifúngica (V)*

Es cierto. La fenitoína se metaboliza en hígado e induce las enzimas del citocromo P450; ello conlleva un mayor metabolismo hepático del itraconazol y la consiguiente reducción de sus niveles plasmáticos.

47.2 *El fenobarbital, sin embargo, no induce las enzimas microsomales hepáticas y, por tanto, no afecta el metabolismo de otros fármacos. (F)*

No es verdad. El fenobarbital posee una semivida plasmática larga (50-120 horas) y posee gran capacidad para inducir las enzimas hepáticas.

47.3. *Cuando se la dio de alta, la paciente continuó año y medio tomando fenobarbital y fenitoína, una prescripción médica correcta. (F)*

Es falsa. Por dos razones fundamentales. La primera se relaciona con el hecho de que el aspergiloma en el lóbulo parietal se drenara; ello, seguramente, habría terminado con la causa de las convulsiones. Por otra parte, no es adecuado prescribir una medicación con una farmacocinética tan compleja, durante tan largo tiempo. Probablemente, la paciente no estaba curada de su aspergilosis ya que 3 años después del alta continuaba con nódulos pulmonares y catarros frecuentes. Es probable, por tanto, que el itraconazol perdiera su eficacia por la interacción antes mencionada.

47.4. *El médico podría haber recurrido a otra medicación anticonvulsivante, con una menor capacidad para inducir las enzimas microsomales hepáticas. (V)*

En efecto; en 1998 ya estaban disponibles otros fármacos antiepilépticos tipo lamotrigina, gabapentina, ácido valproico o felbamato, que producen una menor inducción de los enzimas microsomales hepáticos.

47.5. *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 pregabalin, contribuyen a controlar más eficazmente el dolor de las metástasis óseas.

48-Paciente mal digitalizada

Una mujer de 37 años y 57 kg de peso ingresa en el Hospital Universitario de La Princesa con un cuadro de anorexia, disnea y edema de miembros inferiores. Su presión arterial es de 190/110 mmHg y el ECG muestra extrasístoles ventriculares. La paciente está tomando digital por lo que el internista infiere que se trata de un cuadro típico de intoxicación digitálica en una cardiopatía descompensada. Ya que sus niveles plasmáticos de digoxina eran de 5 ng/mL, el médico prescribe reposo, régimen dietético hiposódico y suprime el digitálico; pero al cabo de 1 semana la paciente no mejora.

Una consulta con el médico de cabecera aclara que la paciente estaba tomando digitoxina y no digoxina. El hecho de que el laboratorio detectara en sangre digoxina se explica porque la digitoxina se metaboliza a digoxina. Un segundo análisis concluye que, a la semana del ingreso, la paciente tiene niveles plasmáticos de digitoxina muy elevados, 40 ng/mL, que caen en el rango tóxico. Y es que la vida media de la digitoxina en plasma es de 1 semana, por lo que su eliminación va a ser muy lenta y por tanto, también va a ser lenta la recuperación de la paciente. Tres semanas después, su apetito había mejorado, los edemas habían desaparecido y la disnea también se había mitigado. Se le da el alta con una dosis de mantenimiento de 0.25 mg/día de digoxina, 80 mg de furosemida en días alternos y enalapril a 10 mg/día.

[Nota: este caso clínico lo comenté en la revista Noticias Médicas, en marzo de 1991].

Preguntas de estudio

48.1. *La digital aumenta la fuerza de contracción del corazón y el gasto cardiaco por inhibir la bomba de sodio del sarcolema (Na⁺, K⁺-ATPasa). (V)*

Es cierto. Tal inhibición aumenta la disponibilidad de calcio que lleva a una contracción cardiaca más eficaz.

48.2. *Si la paciente estaba siendo tratada con digitoxina, no debería haberse detectado digoxina en sangre. (F)*

Es falsa porque la digitoxina se metaboliza en parte a digoxina.

48.3. *Los síntomas típicos de una intoxicación digitálica son anorexia, disnea y edema de miembros inferiores. (V)*

Es cierta. Son síntomas asociados a una descompensación cardiaca en una paciente que sufre una insuficiencia cardiaca congestiva.

48.4. *La digoxina es más manejable que la digitoxina porque posee una vida media plasmática más prolongada que esta última. (F)*

Todo lo contrario. La vida media de la digoxina es de 24 h y la de digitoxina es de 1 semana. La primera es, pues, más manejable.

48.5. *Hoy (2021) la digital, dado su estrecho rango terapéutico, se utiliza poco en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. (V)*

Es cierta. Los ensayos clínicos demuestran que los vasodilatadores arteriales y venosos y los beta-bloqueantes vasodilatadores prolongan la supervivencia y la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca. Por ello, han relegado a segundo plano a los digitálicos.

49-Fármacos para el TDAH

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se diagnostica en edades infanto-juveniles. Cursa con inatención (descuido, dificultad para organizar y seguir tareas, distracción ante el mínimo estímulo), hiperactividad (inquietud excesiva y habla en exceso) e impulsividad (no guarda el turno, interrumpe). Es importante diagnosticarlo y tratarlo para mitigar su impacto negativo en el ámbito académico/ocupacional y social del individuo. Los métodos conductuales y el tratamiento farmacológico son los procedimientos terapéuticos de los que se dispone más experiencia.

Los fármacos disponibles se agrupan en psicoestimulantes y no psicoestimulantes. Entre los primeros se encuentran las clásicas anfetaminas (lisdexanfetamina, modafinilo) y el derivado metilfenidato. Entre los segundos destacan la atomoxetina, clonidina y guanfacina. (Ver E.Fuster y M. Pardo, Act Farma Terap. 2021; 19(3) 178-181).

Preguntas de estudio

49.1. *Las anfetaminas constituyen la primera línea de tratamiento del TDAH. (F)*

No es cierto; poseen importantes efectos adversos por lo que se reservan para una segunda línea de tratamiento.

49.2. *El metilfenidato constituye la primera indicación del TDAH en niños. (V)*

Es así, ya que, aunque posee una estructura molecular parecida a anfetaminas, genera menores reacciones adversas.

49.3. *Las varias formulaciones galénicas disponibles de metilfenidato permiten pautar el medicamento con más flexibilidad, facilitando así la adhesión al tratamiento. (V)*

Es cierto. Los efectos de la forma de liberación inmediata duran 4 horas y puede pautarse 3 veces al día. Por otra parte, el metilfenidato de liberación prolongada prolonga su acción hasta las 8 horas, y puede pautarse 1 ó 2 veces al día. Finalmente, la formulación OROS de liberación prolongada extiende la duración del tratamiento a las 12 horas y suele pautarse una sola vez al día.

49.4. *Entre los fármacos no psicoestimulantes se encuentra la atomoxetina, un inhibidor de la recaptación de serotonina. (F)*

En realidad, la atomoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina en las neuronas noradrenérgicas.

49.5. *La clonidina y guanfacina son agonistas de los receptores adrenérgicos alfa, indicados como primera línea de tratamiento del TDAH. (F)*

Existe evidencia que prueba la eficacia de esta medicación en el tratamiento del TDAH. Son potentes antihipertensivos y por ello se reservan como alternativa para los niños y adolescentes resistentes al tratamiento con psicoestimulantes.

50-Dolor irruptivo y fentanilo

El dolor crónico es más frecuente en el cáncer, aunque también acontece en el dolor crónico que acompaña otras enfermedades, por ejemplo la artrosis. En ambos casos se denomina dolor irruptivo a episodios de exacerbación de inicio rápido (pico a los 3-15 minutos) y duración entre 1 minuto y 4 horas. Su intensidad puede ser de moderada a grave, interfiere con las actividades diarias y merma la calidad de vida.

En el tratamiento del dolor irruptivo son ineficaces los antiinflamatorios no esteroideos y el paracetamol. Otro tanto acontece con los opioides menores tipo codeína o tramadol que además, presentan efectos adversos relevantes. Además de una alta potencia, el opioide ideal tendría que absorberse bien por vía transmucosa, poseer un inicio de acción rápido, una duración de acción corta y baja capacidad adictógena a las bajas dosis utilizadas. Las formulaciones de liberación rápida de morfina y oxycodona carecen de estas propiedades pues poseen un inicio lento de acción (35 minutos) y una duración de acción larga (5 horas), a lo que hay que añadir una elevada capacidad adictógena.

Por el contrario, el más potente fentanilo, que se administra vía transmucosa en el rango de microgramos, posee un rápido inicio de acción (5-10 minutos) y una breve duración de acción (1-2 horas). Debido a estas propiedades y las bajas dosis utilizadas, el fentanilo posee escasa capacidad adictógena, en comparación con la morfina y otros derivados, en el tratamiento del dolor irruptivo. (A.Cuomo et al., 2020, J Clin Med).

Preguntas de estudio

50.1. *El dolor irruptivo es una exacerbación muy prolongada del dolor crónico. (F)*

Es falsa porque en realidad el dolor irruptivo suele durar poco.

50.2. *Los analgésicos menores tipo aspirina y derivados, son eficaces para tratar el dolor irruptivo. (F)*

También es falsa, pues son ineficaces.

50.3. *El patrón de los opioides, la morfina, en su formulación de liberación rápida, sería el fármaco ideal para tratar con seguridad el dolor irruptivo. (F)*

Pues va a ser que no. Su lento inicio de acción y su larga duración la hacen altamente adictógena.

50.4. *El opioide fentanilo, en su forma de liberación rápida (por ejemplo, sublingual) es actualmente el fármaco más utilizado. (V)*

Así es. Su rápida acción, la corta duración de la misma y su gran potencia analgésica (100 veces mayor que la de morfina) le han posicionado como un fármaco indicado en el tratamiento del dolor irruptivo.

50.5. *El dolor irruptivo de origen no canceroso, también responde al fentanilo de rápida liberación. (V)*

Es cierto, aunque esta indicación no se encuentra en la ficha técnica del producto. Sería conveniente hacer ensayos clínicos con fentanilo en pacientes con dolor crónico no oncológico que sufren episodios frecuentes de dolor irruptivo.

Esta poesía se publicó en el volumen 1, pp 233, 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, con la colaboración del Decanato de la Facultad de Medicina de la UAM y el profesor Julio Ancochea, y forma parte del objetivo de la Fundación para estimular la recuperación del humanismo en educación médica. La poesía se titula “Miré los muros de la patria mía” y la comentó José Luis Aranda.

MIRÉ LOS MUROS DE LA PATRIA MÍA

(Francisco de Quevedo)

Miré los muros de la patria mía,
si un tiempo fuertes, ya desmoronados,
de la carrera de la edad cansados
por quien caduca ya su valentía.

Salíme al campo: vi que el sol bebía
los arroyos del hielo desatados,
y del monte quejosos los ganados
que con sombras hurtó su luz al día.

Entré en mi casa: vi que amancillada
de anciana habitación era despojos,
mi báculo más corvo y menos fuerte.

Vencida de la edad sentí mi espada,
y no hallé cosa en que poner los ojos
que no fuese recuerdo de la muerte.

Comentario:

Este soneto de Quevedo, de gran belleza, tiene una interpretación más sencilla en su comprensión, aunque si bien parece que quiere reflejar la decadencia del imperio, donde no se ponía el sol, fruto del mal gobierno, despilfarro, y corrupción del poder omnímodo y mal administrado de la España del Siglo de Oro, también se ha intentado asociar a una reflexión sobre su decadencia física y biológica que no obstante también se expresa en cualquier caso en los tercetos. Hay mucha tristeza y poca esperanza, ausente de ningún matiz religioso en el que se pueda refugiar el autor. El elenco de extraordinarios escritores del Siglo de Oro alcanzó un nivel inigualable. Quevedo, sin duda, pertenece a esta prodigiosa generación.

José Luís Aranda

Hazte Socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

DATOS PERSONALES

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

DATOS BANCARIOS PARA EL COBRO DE LA CUOTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA (para la Secretaría de la SEF)

BANCO O CAJA DE AHORROS

ENTIDAD	OFICINA	D.C.	Nº CUENTA
AGENCIA		CALLE	
Nº	C.P.	POBLACIÓN	
PROVINCIA		TITULAR DE LA CUENTA	
DNI			

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que hasta nuevo aviso deberán adeudar a mi cuenta en esta entidad el recibo que anualmente a mi nombre les sea presentado para su cobro por la **SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA**. Les saluda atentamente:

NOMBRE	FIRMADO
FECHA	

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

- Enviar al Secretario solicitud por escrito acompañada de un breve "curriculum vitae" o certificado acreditativo y avalada por dos Numerarios y/o de Honor. En caso de no contar con los mencionados avales, nosotros mismos te avalamos.
- Ser aceptado por la Junta Directiva.

Cuotas anuales: Socio 40 euros. Socio joven (hasta 35 años) 20 euros

Remitir a: socesfar@socesfar.es

PROTECCIÓN DE DATOS: Le informamos que sus datos están incorporados en bases de datos titularidad de la Sociedad Española de Farmacología. Asimismo, puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión y oposición, así como limitación del tratamiento, portabilidad o a no ser objeto de decisiones automatizadas, dirigiéndose por correo postal a nuestra sede social de la Sociedad Española de Farmacología, en la Facultad de Medicina, UCM, Pza. Ramón y Cajal, s/n, 28040 de Madrid, junto con su fotocopia del DNI o enviando un correo a la siguiente dirección derechosdatos@socesfar.es.

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

Perfil y objetivos

La revista "Actualidad en Farmacología y Terapéutica" (AFT) se creó en 2002. Es el órgano portavoz de la Sociedad Española de Farmacología (SEF). Se edita conjuntamente por la SEF y por la Fundación Teófilo Hernando de la Universidad Autónoma de Madrid (IFTH). Se gestiona, edita y distribuye desde la FTH, y sus costes de edición se cubren a partes iguales por la Fundación Española de Farmacología (FEF) y por la Fundación Teófilo Hernando.

AFT es una revista de formación continuada, dirigida a todos los profesionales sanitarios relacionados con el uso de medicamentos para prevenir y tratar las enfermedades humanas. Se trata, pues, de una revista de actualización farmacoterápica, cuyos rigurosos contenidos se elaboran a partir de fuentes bibliográficas internacionales de calidad contrastada. Se edita en lengua española y tiene como diana fundamental, pero no exclusiva, a los profesionales sanitarios de España y Latinoamérica. A partir de 2020, los artículos de farmacoterapia incorporan también un resumen en inglés.

Tipos de colaboraciones

La mayoría de los artículos que se publican en AFT se elaboran por los miembros de su Consejo de Redacción y sus colaboradores. Sin embargo, también se considerarán las colaboraciones que lleguen a la Redacción de forma espontánea. Las secciones de AFT y sus objetivos, son como sigue:

1. Editorial del presidente de la SEF (1.500 palabras). Incluye comentarios de la sociedad y sus actividades, u otros aspectos farmacoterápicos que considere oportuno destacar.
2. Editorial del director de AFT (1.500 palabras). Temas relacionados con el medicamento, la ciencia farmacológica, la educación continuada, y la cultura relacionada con los fármacos.
3. Editorial invitado (1.500 palabras). Comentario de personalidades relacionadas con el medicamento (Sanidad, Industria Farmacéutica, fundaciones, sociedades científicas).
4. Revisión de farmacoterapia (10.000 palabras, excluyendo tablas, figuras y bibliografía). Actualización de un tema frontera relacionado con la I+D+i del medicamento, con un medicamento reciente-

mente comercializado o con el tratamiento de una determinada enfermedad.

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

Redacción de las colaboraciones

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

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

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

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

- Los artículos con referencias al tratamiento de enfermedades concretas, harán énfasis en el tratamiento farmacológico, farmacocinético y pautas terapéuticas. Las referencias a la descripción de la enfermedad y a su diagnóstico deben ser mínimas (una página inicial, a lo sumo); el protagonista debe ser el medicamento y las alusiones a la enfermedad deben ser las mínimas para poder razonar las distintas opciones terapéuticas, y los ensayos clínicos que las 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

mycec
MÁSTER EN INVESTIGACIÓN
Y COMERCIALIZACIÓN
DEL MEDICAMENTO
28 EDICIONES

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO UAM Universidad Autónoma de Madrid

micom
MÁSTER EN INVESTIGACIÓN
Y COMERCIALIZACIÓN
DEL MEDICAMENTO
16 EDICIONES

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO UAM Universidad Autónoma de Madrid

CURSOS DE ESPECIALIZACIÓN

cta
CURSO DE ESPECIALISTA
EN GESTIÓN ADMINISTRATIVA
DE ENSAYOS CLÍNICOS
19 EDICIONES

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

fv
CURSO DE ESPECIALISTA
EN FARMACOVIGILANCIA
6 EDICIONES

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

CURSOS ONLINE

bpc online
CURSO DE BUENAS
PRÁCTICAS CLÍNICAS
(ONLINE)

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

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

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

pm online
CURSO DE
PROJECT MANAGEMENT EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
(ONLINE)

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

gmp online
CURSO DE GOOD
MANUFACTURING
PRACTICES
(ONLINE)

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO