

actualidad en
farmacología
y terapéutica

aft

AÑO 2026
VOL.24 Nº2
REVISTA
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

**Tratamientos dirigidos a las vasculopatías
oculares: estado actual y perspectivas futuras**



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

Academic 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 | 28 ediciones
- Monitorización y coordinación de ensayos clínicos | 16 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. felix.bosch@umedicina.cat
Jorge Fuentealba Arcos (Chile)
c.e. jorgefuentealba@udec.cl
Julio Cortijo Gimeno
c.e. julio.cortijo@uv.es
Raquel Abalo Delgado
c.e. aquel.abalo@urjc.es
Valentín Ceña Callejo
c.e. valentin.cena@gmail.com
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

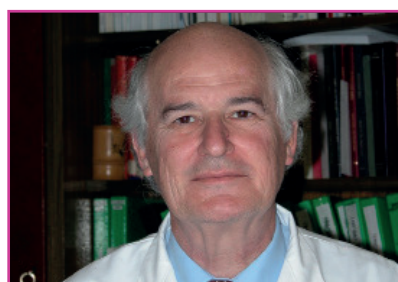
aft

AÑO 2026
VOL.24 Nº2
REVISTA
TRIMESTRAL

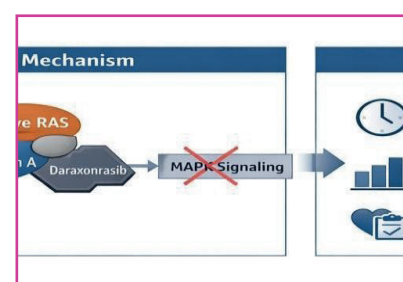
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA



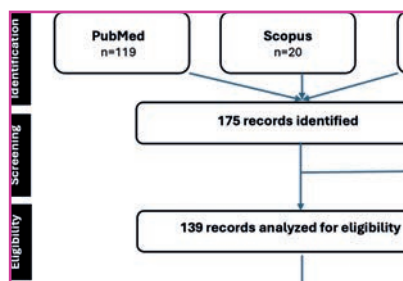
103



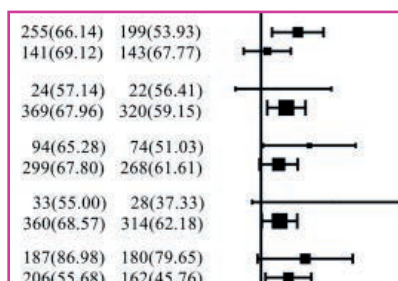
105



115



119



143

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 _____

170

109. Tratamientos dirigidos a las vasculopatías oculares: estado actual y perspectivas futuras



Vol 24 N°2

Índice

Junio 2026

103. EDITORIAL DEL PRESIDENTE

Pongamos que hablo de nosotros

105. EDITORIAL DEL DIRECTOR

El reto terapéutico del Alzheimer

109. REVISIONES EN FARMACOTERAPIA

109. Tratamientos dirigidos a las vasculopatías oculares: estado actual y perspectivas futuras

115. Targeting Active-State RAS in Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

119. Diagnostic approaches and pharmacological treatments for nonketotic hyperglycinemia: a 30-year scoping review

133. Administración de medicamentos en pacientes con nutrición enteral: interacciones, incompatibilidades y su impacto en la seguridad farmacoterapéutica

143. ENSAYOS CLÍNICOS COMENTADOS

Edaravone dextrobofeol vs edaravone en ictus isquémico agudo

147. DOCENCIA EN FARMACOLOGÍA

Reflexiones sobre la inteligencia artificial: educación, pensamiento crítico y modernidad líquida desde la perspectiva de la Farmacología

151. FRONTERAS EN FARMACOTERAPIA

151. Kresladi®

154. Milsaperidona (Bysanti™)

157. Formil péptido

159. Plozasiran (Redemplo®)

161. Vepdegestrant (Veppanu™)

164. CASOS CLÍNICOS FARMACOTERÁPICOS

164. Mujer joven con taquicardia

165. Dolores incumple la prescripción

166. Paciente heparinizado con hiperkalemia

167. Cuadro de asma en una niña

168. Riesgos de la hipotensión ortostática

169. EL FÁRMACO Y LA PALABRA

170. HAZTE SOCIO DE LA SEF

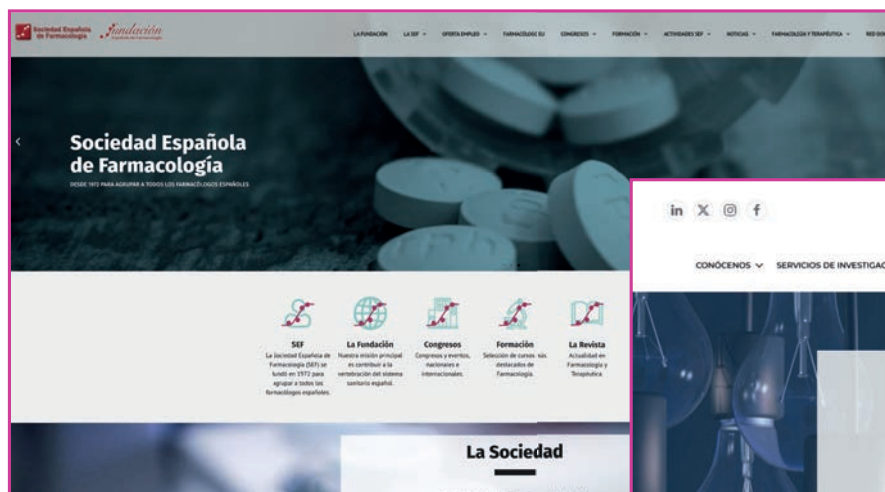
171. NORMAS PARA LOS AUTORES

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.

Pongamos que hablo de nosotros

De la SEF. Una sociedad científica de todos los farmacólogos y para el conjunto de la sociedad. Cincuenta y cuatro años de historia nos contemplan, y este año serán XLIII congresos en los que habremos tratado de hacer historia. Dos ciudades, Madrid y Barcelona, como sedes administrativas, pero con “delegaciones” en todo el territorio español. Porque la SEF está donde se encuentre cada uno de sus socios. Actualmente somos cerca de quinientos cincuenta, más los nuevos socios correspondientes de ultramar: alrededor de cuarenta pertenecientes a la Asociación Colombiana de Farmacología y una quincena a la Sociedad Farmacológica de Chile. Con todos estamos en contacto a través del correo electrónico, la página web y redes sociales. Y estamos abiertos a recibir ideas, opiniones y noticias de todos.

Nuestra Sociedad pivota sobre la investigación farmacológica, que resulta de la actividad de los grupos de investigación. Ya somos cuarenta los que aparecemos en el mapa de capacidades en investigación de la SEF (<https://www.socesfar.es/grupos-de-investigacion/>) y os animo a los que aún no lo hayáis hecho a plantar vuestra bandera en el mismo. Aunque hoy día es muy fácil el acceso a los resultados de la investigación, resulta gratificante poner cara a los autores de los mismos, conocer sus circunstancias y aprender de primera mano sus logros. Y para eso y además para salir unos días del laboratorio y establecer vínculos personales y profesionales con nuestros colegas farmacólogos, están los congresos de anuales de la SEF. El próximo tendrá lugar los días 2, 3 y 4 de septiembre en la sede del Colegio de Médicos Madrid, un edificio que albergó la Facultad de Medicina hasta su traslado a la Ciudad Universitaria. Con sus dos anfiteatros,

el aula de Cajal y una bella biblioteca de estilo inglés, ha sido recientemente remodelado para dar cabida a un moderno centro de congresos. Situado en los alrededores del barrio de Las Letras, a unos pasos de la Estación de Atocha y del Museo Reina Sofía, un corto paseo permite seguir las huellas del Siglo de Oro en la casa de Lope de Vega o el convento de las Trinitarias, donde se encuentran los restos de Miguel de Cervantes, o acercarse al Madrid castizo del barrio de Lavapiés.

Luis Gandía, Concha Peiró y Carlos Sánchez-Ferrer, a la cabeza del Comité Organizador, están realizando un gran esfuerzo para que el XLIII Congreso sea un éxito, como los fueron los de Valencia, Palma y Toledo. Pocas satisfacciones se tienen en la cocina de estos eventos como cuando se cierra el periodo de inscripción y se observa que se han cumplido las expectativas en cuanto al número de comunicaciones y de

solicitudes de bolsas de viaje. Este ha sido el caso también este año y es de agradecer que nuestro congreso siga suscitando interés como espacio para el intercambio de la ciencia farmacológica y de encuentro de farmacólogos de varias generaciones, todos aportando aliento e inspiración. La jornada del último día, como es habitual, estará dedicada a nosotros, pues en ella se harán entrega de los premios a las mejores comunicaciones, al Joven Investigador y a la Trayectoria en Farmacología.

El otro pilar en el que se apoya la SEF es la difusión del conocimiento farmacológico y farmacoterapéutico. Dado el quehacer docente de muchos de nosotros, no es de extrañar la existencia en los congresos de una sesión sobre innovación en la docencia de la Farmacología, que llevamos a cabo en múltiples grados de ciencias de la salud y biomédicas de la gran mayoría de las universidades españolas. Tampoco lo es que muchos miembros de nuestra Sociedad pertenezcan a la Red Interuniversitaria de Innovación Docente en Farmacología, coordinada desde Valencia por Pilar D'Ocon, Marisa Ferrándiz y Dolores Ivorra, a cuyos contenidos podemos acceder desde una pestaña de la página web de la SEF (<https://www.socesfar.es/red-interuniversitaria-de-innovacion-docente-en-farmacologia/>). Ambas facetas, contenidos teóricos y prácticos de la formación y metodología docente, aparecerán recogidas en un "Case Study" de la IUPHAR Education Section, en cuya elaboración hemos unido fuerzas y saberes la Sociedad Española de Farmacología y la Sociedad Española de Farmacología Clínica, para actualizar los datos y análisis de estudios previos (p. ej., <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661824000744#bib23>) y que verá la luz a comienzos del año próximo (<https://www.socesfar.es/congreso/36-congreso-de-la-sociedad-espanola-de-farmacologia/>).

Sin embargo, es la revista "Actualidad en Farmacología y Terapéutica" la que permite a nuestra Sociedad difundir los avances en farmacoterapéutica (artículos, ensayos clínicos comentados, noticias en las "fronteras de la farmacoterapia"), ofrecer materiales para la docencia de la farmacología (p. ej.,

casos clínicos farmacoterápicos), el cultivo de las humanidades (p. ej., artículos sobre historia de la Farmacología o la sección "El fármaco y la palabra") o simplemente servir de altavoz de las opiniones de sus miembros (editoriales). Gracias al esfuerzo del Comité de Redacción, con Antonio G. García siempre al frente, y la colaboración de múltiples autores nacionales y, cada vez más latinoamericanos, logramos que salga un número con cada estación del año.

La SEF no está aislada; forma parte de la COSCE, la EPHAR y la IUPHAR. Con todas ellas colaboramos y de todas facilitamos noticias. Así, en los últimos años hemos presentado candidaturas a los Premios de Difusión de la Ciencia de la COSCE, hemos convocado bolsas de viaje al Congreso EPHAR 2025 de Atenas, a la EPHAR Summer School 2026 de Ankara, evaluado solicitudes al título de "European Certified Pharmacologist", o participado en el "World Smart Medication Day" de la IUPHAR.

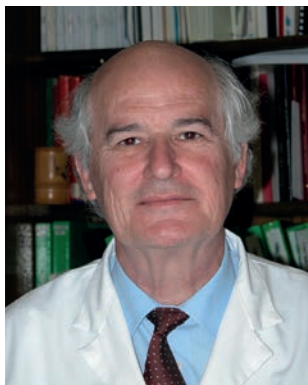
Acabo ya, recordando que a la vuelta del mes de agosto tenemos una cita:

*"Allá donde se cruzan los caminos,
donde el mar no se puede concebir,
donde regresa siempre el fugitivo,
pongamos que hablo de..."*

(Joaquín Sabina)

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.

La OMS asegura que la enfermedad de Alzheimer constituye el mayor reto científico y sociosanitario del siglo XXI

El reto terapéutico del alzhéimer

La Organización Mundial de la Salud (OMS) asegura que la solución terapéutica de la enfermedad del Alzheimer (EA) constituye el mayor reto científico y sociosanitario del siglo XXI. Su creciente incidencia y prevalencia están vinculadas al progresivo envejecimiento de las poblaciones y a la crónica y lenta evolución de la enfermedad. El problema preocupa no solo por la mermada calidad de vida de pacientes, familiares y cuidadores; también los costes de atención sanitaria alcanzan cifras millonarias que los gobiernos tienen que asumir.

Desde que se introdujera la primera medicación sintomática en los tardíos años de 1990, han transcurrido tres décadas sin que, actualmente, se vea en el horizonte la aparición de una medicación que detenga la imparable evolución hacia la demencia del paciente recién diagnosticado de EA; con la consiguiente pérdida total de autonomía y la necesidad de cuidados las 24 horas del día. Aquellas medicaciones iniciales crearon grandes expectativas. Los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (rivastigmina, galantamina y donepezilo) previenen la degradación del neurotransmisor acetilcolina; y el fármaco memantina antagoniza el receptor NMDA para otro neurotransmisor, el glutamato. Ambos mecanismos mejoran la función cognitiva actuando a nivel cerebral en el hipocampo y la corteza prefrontal. Médicos, pacientes y familiares recibieron esta medicación con ilusión y esperanza, que pronto se transformó en frustración cuando se observó que su continuado uso clínico mejoraba, si acaso transitoria y parcamente, la memoria; y lo que era

aún más relevante, la enfermedad, a pesar de estos tratamientos, seguía su imparable curso hacia la demencia del paciente.

Han transcurridos tres décadas desde que las agencias reguladoras aprobaran aquella medicación. En estos años hemos sido testigos de cientos de ensayos clínicos, realizados con decenas de nuevas moléculas dirigidas a distintas dianas patogénicas y mecanismos de acción; pero con resultados negativos, una y otra vez. Ni siquiera estas supermillonarias inversiones en la neurociencia del alzhéimer, públicas y privadas, han dado con la tecla de ese ansiado fármaco neuroprotector que administrado pronto al comienzo de la enfermedad, detenga su evolución a demencia o, siquiera, enlentezca su progresión.

Ya en 1906 Alois Alzheimer encontró en el cerebro de su paciente Auguste Deter el cuadro anatomopatológico que, desde entonces, define la enfermedad a saber, las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Las placas seniles están formadas por agregados

Las medicaciones sintomáticas que se introdujeron hace tres décadas no modifican la progresión de la enfermedad a demencia

del péptido amiloide beta ($A\beta$) y la hipótesis amiloidea ha dominado la patogenia de la enfermedad desde que hace 120 años Alois Alzheimer hiciera su primera descripción. De hecho, el diagnóstico de una demencia tipo alzhéimer pasa hoy por la detección de placas seniles con PET (tomografía de emisión de positrones, por sus siglas en inglés). Es natural, pues, que muchas estrategias en la búsqueda de remedios para la enfermedad se hayan fundamentado bien en la inhibición farmacológica de las enzimas responsables de la síntesis de $A\beta$ o bien en el aclaramiento de esas placas en el cerebro del paciente con EA. Es lógico que el “dogma” patogénico amiloide haya despertado muchas expectativas científicas en la búsqueda de estrategias farmacoterápicas basadas en la disminución de la carga cerebral de $A\beta$, con la idea de que ello conllevaría una mejoría cognitiva y funcional. Desgraciadamente, los numerosos ensayos clínicos llevados a cabo con pequeñas moléculas para disminuir los depósitos de $A\beta$ frenando sus síntesis, han dado resultados negativos. Las grandes moléculas basadas en los anticuerpos monoclonales anti- $A\beta$ han despertado mayores expectativas, no exentas de polémica. En la última década se han estudiado varios de estos monoclonales en ensayos clínicos en pacientes con deterioro cognitivo leve o alzhéimer incipiente, con eficacia para disminuir la carga de $A\beta$ pero con un dudoso efecto sobre la cognición; como se ilustra en un reciente metaanálisis que acaba de aparecer.

La Colaboración Cochrane (Londres, Reino Unido) acaba de publicar una revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide beta (anti- $A\beta$) en pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia incipiente, asociados a la enfermedad de Alzheimer (F. Nonino et al., Cochrane Database Syst Rev 2006, online, abril 16). Concluye con el siguiente aserto:

<<Esta medicación (los anticuerpos monoclonales anti- $A\beta$) no produce efectos positivos clínicamente relevantes; además, la medicación aumenta ligeramente el riesgo de edema inflamatorio y sangrado cerebral.>>

Detrás de esta contundente aseveración hay un meta-análisis que incluyó 17 ensayos clínicos aleatorizados con 20.342 pacientes de alzhéimer, edades entre 70 y 74 años, afectados de deterioro cognitivo leve o demencia leve. Los estudios se realizaron con 7 anticuerpos anti- $A\beta$ diferentes: aducanumab, bapineuzumab, crenezumab, donanemab, gantenerumab, lecanemab y solazenumab. En el análisis global se incluyeron 5 estudios con monoclonales no aprobados y dos estudios con los dos monoclonales aprobados por la agencia reguladora del Reino Unido a saber: donanemab y lecanemab.

Cada vez que aparecían publicados los resultados de un nuevo ensayo clínico con anticuerpos anti- $A\beta$ se generaba una polémica entre neurólogos (y otros especialistas que tratan a los pacientes de alzhéimer): unos, optimistas, ven la botella medio llena; otros, más escépticos, la ven medio vacía. Y eso ha ocurrido también con el meta-análisis se la Colaboración Cochrane, que vio la luz en abril pasado (J. Wise, Br. Med J, abril 2026). Por ejemplo, el psiquiatra Robert Howard, de la Universidad “University College London” ha asegurado que los efectos y beneficios de los medicamentos anti- $A\beta$ se han estado interpretando desde una óptica superoptimista, no apoyada por datos científicos robustos. Ello ha creado falsas expectativas en los pacientes afectados de demencia. Por ello (añade) la revisión Cochrane debe verse como un correctivo potencial a muchas informaciones que no reflejan la realidad y expectativas de esta medicación. Por otra parte Francesco Nonino, neurólogo y epidemiólogo del Instituto IRCCS de Ciencias Neurológicas de Bolonia y autor principal del meta-análisis de la Cochrane, asegura que los monoclonales si bien reducen la carga $A\beta$ cerebral solo producen un efecto trivial sobre la función cognitiva y la severidad de la demencia; con un pequeño efecto sobre la actividad funcional en el mejor de los casos, añade.

Pero también se han levantado voces críticas sobre el meta-análisis Cochrane. Por ejemplo, la de Dag Aarsland, director del Centro sobre Envejecimiento Cerebral

Saludable de la Universidad “Kings College London”, que sugiere hacer una revisión cautelosa del estudio Cochrane. Asegura que los 17 ensayos clínicos incluidos en el meta-análisis son heterogéneos tanto en su diseño como en la elección de los parámetros monitorizados. También critica la inclusión de los 7 monoclonales como un grupo farmacológico de la misma clase. Y ello porque aunque todos los anticuerpos tienen como objetivo la reducción de la carga cerebral de A β , lo hacen a través de distintos epítomos y mecanismo de acción. Estas diferencias, concluye Aarsland, pueden ser clínicamente relevantes en términos de eficacia y seguridad. En estos aspectos insiste Paresh Malhotra, jefe de la división de neurología del “Imperial College London”: heterogeneidad de los 7 monoclonales y del diseño de los distintos ensayos clínicos.

Uno de los autores del meta-análisis, Edo Richard, profesor de neurología de la “Radboud University Medical Centre” de los Países Bajos, contraargumenta que la inclusión de los 7 monoclonales en el meta-análisis es correcta ya que todos ellos tienen el mismo objetivo, la reducción de la carga cerebral de A β . Y afirma que el estudio se abordó con la rigurosa metodología de la Cochrane y que sus conclusiones se apoyaron en evidencias objetivas. Además, los autores del meta-análisis también evaluaron cada uno de los 17 estudios de manera individual; y concluyeron que los resultados estaban en la dirección de los del conjunto de estudios del meta-análisis. Concluye Richard que ahora era el turno de los reguladores, que deben decidir la forma en que quieren utilizar esta información

Me gustaría poner un ejemplo fácil de entender, relacionado con la rica farmacopea de que dispone el médico para tratar la hipertensión arterial. Hay una gran variedad de medicaciones que aunque con distintos mecanismos de acción (vasodilatadores, diuréticos, inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina, beta-bloqueantes, alfa-bloqueantes...) todos convergen en su eficacia para descender la presión arterial y mantener en niveles fisiológicos la presión arterial del

paciente hipertenso. Tras años de discusión sobre la relevancia de los mecanismos de acción, se ha llegado a la conclusión de que lo importante es mantener en niveles fisiológicos las presiones arteriales sistólica y diastólica con uno o más medicamentos que, a largo plazo, mitiga el riesgo de accidentes cardiovasculares, no importa su mecanismo de acción. ¿Es aplicable este concepto a las medicaciones anti-A β ? Si, como se acepta, la sobrecarga cerebral de A β es una de las causas patogénicas de peso en el alzhéimer, parece que el argumento es válido: lo importante es reducir el A β y no la forma en que se haga.

Cabe reseñar también que en 2021 se publicó otro meta-análisis en la revista “British Medical Journal” cuyos resultados van en la misma dirección: la reducción de los niveles cerebrales de A β no mejoró la cognición de manera sustancial. Otro argumento adicional que pone en duda la hipótesis amiloide en el alzhéimer es la decisión, hace años, que tomó la potente y prestigiosa fundación estadounidense “Alzheimer’s Drug Discovery Foundation”, en el sentido de financiar los estudios con fármacos dirigidos a distintas dianas, excluyendo el A β .

Un relevante aspecto adicional que entra en la polémica es el alto coste de las medicaciones basadas en los anticuerpos monoclonales. Por ejemplo, el tratamiento de un paciente de Alzheimer con uno de los dos anticuerpos monoclonales aprobados, el donanemab, cuesta 27.000 euros/año, a los que hay que añadir los costes de vigilancia diagnóstica de efectos adversos con pruebas PET de imagen cerebral. Surge la pregunta sobre la duración del tratamiento: ¿uno o más años, de por vida? Un paciente con alzhéimer puede vivir hasta dos décadas, desde el diagnóstico de su enfermedad. Con un tratamiento claramente efectivo y seguro, el tema “costes pasaría a segundo plano”; con las dudas planteadas, los altos costes cobran protagonismo y peso en las decisiones de los sistemas nacionales de salud. De momento, el organismo que evalúa el coste-eficacia de una intervención médica en el Reino Unido, NICE (“National Institute for Health and Care Excellence”) concluyó que los

Se han explorado una pléyade de dianas patogénicas buscando fármacos neuroprotectores en cientos de ensayos clínicos con resultados negativos

La diana más explorada ha sido el péptido amiloide beta (A β), cuyos agregados forman las placas seniles cerebrales; pero las pequeñas moléculas que disminuyen la síntesis de amiloide no han dado resultados positivos en los ensayos clínicos

monoclonales aprobados por la agencia reguladora del Reino Unido (donanemab y lecanemab) no eran coste-efectivos. Pero los laboratorios promotores han recurrido esta conclusión del NICE, que está estudiando los nuevos argumentos y datos presentados. En cualquier caso, sea cual sea la nueva decisión que adopte, lo que parece claro es que una medicación que despierta dudas y polémica entre los más expertos neurólogos de Europa y los Estados Unidos, no decanta la balanza en favor de la prescripción de esa medicación por el especialista. Y ello incluso si el NICE cambiara de parecer tras la nueva evaluación de esta polémica medicación anti-A β .

Ante esta inacabable polémica, que dura ya varios años, quizás debería considerarse el hecho de que, fisiopatológicamente, el alzhéimer sea una enfermedad multifactorial con la afectación de varias vías de señalización neuronal y glial, e incluso microvascular. Por ello, la combinación de varios fármacos dirigidos a distintas dianas patogénicas debe estudiarse con más recursos que los hasta ahora dedicados a ello. En nuestra Fundación Teófilo Hernando, con el sistema de financiación apoyado por la empresa (la denominada Agrupación de Interés Económico) hemos investigado durante un quinquenio esta estrategia terapéutica multimodal de la enfermedad de Alzheimer; con distintos fármacos reposicionados, ya en uso clínico para otras indicaciones, hemos identificado fármacos que por un lado mitigan la neuroinflamación microglial, por otro minimizan el estrés oxidativo y mediante el tercer mecanismo previenen la muerte neuronal y la neurodegeneración por restablecer la homeostasia celular del calcio. Es previsible, pues, que una tríada de estos fármacos reposicionados, actuando sobre tres de las vías patogénicas del alzhéimer, presten más neuroprotección que una sola molécula actuando sobre una única diana; si así fuere, el efecto terapéutico final sería el enlentecimiento o interrupción de la progresión imparable de la enfermedad hacia la demencia y la pérdida total de la autonomía del paciente.

Parte de estos resultados acaban de ver la luz en la prestigiosa revista internacional *Neuropharmacology* (M. S. Arasmou-Idovro et al. 295:110994, 2026). Desgraciadamente, estas prometedoras investigaciones de la Fundación Teófilo Hernando adolecen de una financiación suficiente para completar los experimentos con una tríada de fármacos reposicionados, en modelos murinos de enfermedad de Alzheimer y en ensayos clínicos en pacientes.

Antonio García García
antonio.garcia@ifth.es

Tratamientos dirigidos a las vasculopatías oculares: estado actual y perspectivas futuras

Marta Estalrich Soliveres, Mateo Ruiz-Conca.

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

Resumen

Las terapias intravítreas con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) han transformado el tratamiento de las enfermedades retinianas y constituyen actualmente la primera línea en muchas vasculopatías oculares. No obstante, presentan limitaciones como la variabilidad en la respuesta, la necesidad de inyecciones frecuentes, los riesgos inherentes al procedimiento intravítreo, los posibles efectos adversos asociados al fármaco y una disminución de la eficacia relacionada con mecanismos de resistencia. Por ello, es necesario la exploración de nuevas dianas moleculares junto con la incorporación de enfoques terapéuticos innovadores, como la nanotecnología, la fotobiomodulación y la terapia génica, destinados a incrementar la eficacia, la seguridad y la sostenibilidad de las intervenciones terapéutica.

Palabras clave

Vasculopatía ocular, terapias intravítreas, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Intravitreal therapies using vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) inhibitors have transformed the treatment of retinal diseases and currently represent the first-line approach for many ocular vasculopathies. However, they have limitations, such as variable response, the need for frequent injections, risks inherent to the intravitreal procedure, potential drug-related adverse effects, and reduced efficacy due to resistance mechanisms. Consequently, it is necessary to explore new molecular targets and incorporate innovative therapeutic approaches—such as nanotechnology, photobiomodulation, and gene therapy—aimed at enhancing the efficacy, safety, and sustainability of therapeutic interventions.

Key words

Ocular vasculopathy, intravitreal therapies, vascular endothelial growth factor inhibitors.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

La vasculopatía ocular constituye una de las principales causas de discapacidad visual y ceguera. Esta patología incluye un amplio espectro de enfermedades, entre ellas la degeneración macular neovascular asociada a la edad (DMAE húmeda), la retinopatía diabética (RD), el glaucoma neovascular (GNV), la neovascularización coroidea miópica (NVCm), la maculopatía por radiación (MR) y el edema macular (EM) secundario a la oclusión venosa retiniana (OVR) o a la diabetes (edema macular diabético, DME). A pesar de sus diferentes etiologías, todas estas patologías comparten la presencia de alteraciones vasculares oculares, caracterizadas principalmente por procesos de neovascularización (NV) (1). El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) desempeña un papel central en la patogénesis de la NV ocular, ya que regula el desarrollo y el mantenimiento de la vasculatura a través de la angiogénesis. Este proceso angiogénico patológico se asocia a la pérdida de la integridad vascular, al aumento de la permeabilidad capilar y a la infiltración de células inflamatorias, además de una mayor proliferación de células endoteliales y estromales y de alteraciones en la morfología de la red vascular (2).

Dentro de la familia VEGF, el VEGF-A actúa como el principal mediador de la angiogénesis. Sus ligandos, incluidos el VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D, promueven la proliferación, migración y supervivencia de las células endoteliales mediante su unión a receptores específicos, principalmente los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular VEGFR-1 y VEGFR-2. La activación de estos receptores desencadena cascadas de señalización intracelular que regulan el comportamiento endotelial y la permeabilidad vascular (3). Además del eje VEGF, otros factores proangiogénicos independientes también contribuyen a las respuestas de NV, como las quimiocinas CXC ELR⁺ (Glu-Leu-Arg), el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), las semaforinas 3A, 3F y 6 (SEMA3A, SEMA3F, SEMA6), el factor de crecimiento placentario (PLGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), la eritropoyetina (EPO), el factor 1 derivado del estroma (CXCL12), la hiperactivación de JAK/STAT3 y los factores asociados con la activación anómala de los macrófagos derivados de monocitos y las células gliales a medida que envejecen (3,4). Este proceso está finamente regulado por un equilibrio dinámico entre señales

proangiogénicas e inhibitoras. Entre los principales inhibidores endógenos de la angiogénesis se encuentran el interferón α - β , la trombospodina-1 (TSP-1), la angiostatina, el factor plaquetario 4 (PF4), la endostatina y el factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF), los cuales contribuyen al mantenimiento de la estabilidad vascular al contrarrestar las vías proangiogénicas (1,5-8).

En estas vasculopatías oculares, estímulos como la hipoxia, la inflamación y el estrés oxidativo inducen la sobreexpresión de VEGF-A y la regulación al alza de otros mediadores angiogénicos. Como consecuencia, se desarrolla una vasculatura inmadura e hiperpermeable, que favorece la aparición de edema, hemorragia, fibrosis y desprendimiento de retina, procesos que culminan en la pérdida de visión (1,9).

Existen diversas opciones terapéuticas con grados variables de eficacia, cuya elección debe basarse en las características clínicas individuales de cada paciente. Las inyecciones intravítreas de anti-VEGF suelen constituir la primera línea de tratamiento; no obstante, antes de plantear estrategias terapéuticas alternativas, es fundamental evaluar la adherencia del paciente al calendario de inyecciones, así como revisar la frecuencia de administración o considerar posibles ajustes de dosis fuera de los protocolos estándar, dado que existe una variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento. Más allá de estas consideraciones, la adición de corticoides intravítreos, cuya función principal es reducir la inflamación y la permeabilidad vascular (especialmente en forma de implantes de liberación prolongada como Ozurdex® e Iluvien®), suele resultar beneficiosa en la mayoría de estas patologías. Asimismo, la terapia con láser, que incluye la fotocoagulación focal, la fotocoagulación panretiniana, la terapia fotodinámica y el láser de micropulsos subumbriles, puede constituir una alternativa eficaz en determinados casos, particularmente cuando los tratamientos previos no han ofrecido resultados adecuados o están contraindicados debido a otras condiciones del paciente (9). En patologías como la DMAE, la RD y el EMD, la fotocoagulación puede incluso llegar a considerarse tratamiento de primera línea, especialmente cuando se busca frenar la progresión de daños irreversibles o en presencia de isquemia grave (1,10). Finalmente, la vitrectomía puede ser una opción beneficiosa en pacientes con alteraciones de la interfaz vitreoretiniana, como la presencia de membranas epirretinianas o un hialoides posterior tenso (11).

Tabla 1: Opciones terapéuticas disponibles y tratamientos en investigación clínica para las vasculopatías oculares (DMAE, RD, EMD, EM secundario a RVO, NVCm, GNV y MR), incluyendo la fase de desarrollo clínico, la vía de administración (azul: intravítrea; naranja: tópica; morado: subcutánea; verde: intravenosa; rosa: oral; turquesa: supracoroidea) y la fecha de aprobación por la FDA (*Food and Drug Administration*) y la EMA (*European Medicines Agency*). Tabla adaptada y modificada a partir de Le Duju y Ronco, 2025 (1).

Tratamientos	DMAE	RD	EMD	EM post OVR	NVCm	GNV	MR
Oclusión vascular selectiva mediante trombosis química							
Terapia fotodinámica con Verteporfina	EMA 2000 FDA 2000				EMA 2000 FDA 2001		
Anti-VEGF							
Aflibercept	EMA 2012 FDA 2011	EMA 2019 FDA 2019	EMA 2014 FDA 2014	EMA 2013 FDA 2012	EMA 2015 Fase 4	Fase 3	Fase 2
Ranibizumab	EMA 2007 FDA 2006	EMA 2011 FDA 2017	EMA 2011 FDA 2012	EMA 2013 FDA 2010	EMA 2013 FDA 2017	Fase 3	Fase 4
Farcimab	EMA 2022 FDA 2022	Fase 3	EMA 2022 FDA 2022	EMA 2024 FDA 2023	Fase 3		
Brolucizumab	EMA 2020 FDA 2019	Fase 3	EMA 2020 FDA 2022	Fase 3			
Bevacizumab	EMA 2024 Fase 3	Fase 3	Fase 3	Fase 3	Fase 3	Fase 3	Fase 2
Pegaptanib sodium	FDA 2004, fuera de mercado actualmente		Fase 3	Fase 4			
Conbercept		Fase 4	Fase 4		Fase 3		
Abicipar pegol	Fase 3		Fase 2				
Sozinibercept (OPT-302)	Fase 3		Fase 2				
Pazopanib	Fase 2						
	Fase 2						
PAN-90806	Fase 1,2	Fase 1					
Lactato de escualamina	Fase 2	Fase 2					
	Fase 2						
Tedromero de tarcocimab (KSI-301)	Fase 2-3		Fase 3	Fase 3			
601				Fase 3	Fase 2		
Anti-PDGF							
Pegpleranib (E10030) con anti-VEGF	Fase 3						
Corticosteroides							
Dexametasona	Fase 2		EMA 2010 FDA 2014	EMA 2010 FDA 2009		Fase 1	Fase 2
Ácetonido de Fluocinolona			EMA 2012 FDA 2014	Fase 2			
Ácetonido de Triamcinolona		Fase 1	Fase 3	Fase 3		Fase 2,3	
Inhibidores de proteína tirosina fosfatasa humana β (HPTP β)							
Razuprotafib (AKB-9778)			Fase 1-2	Fase 2			
Inhibidores de anhidrasa carbónica/bloqueantes de receptores β -adrenérgicos							
Dorzolamida/Timolol (Cosopt) con Anti-VEGF	Fase 2		Fase 2,3				

Inhibidores de la proteína quinasa							
RZ402			Fase 2				
Malato de Sunitinib (GB-102)	Fase 2		Fase 2	Fase 2			
Axitinib (CLS-AX)	Fase 2						
Inhibidores de EPO							
LKA651	Fase 2		Fase 2				
Inhibidores de la activación de las células T							
Sirolimus	Fase 2		Fase 1,2				
Reguladores de integrina							
Risuteganib (ALG-1001)			Fase 1,2				
Bloqueantes de los receptores nicotínicos de acetilcolina							
Mecamilamina	Fase 2						
Inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz y efecto anti-neuroinflamatorio							
Monohidrato de doxiciclina		Fase 2					
Anti-VEGF y anti-angiopoyetina-2							
MHU650	Fase 1		Fase 1				

Vía: ■ Intravítrea ■ Tópica ■ Subcutánea ■ Intravenosa ■ Oral ■ Supracoroidea

Los agentes anti-VEGF continúan siendo la piedra angular del tratamiento debido a su capacidad para controlar eficazmente la NV, aunque no constituyen una cura definitiva. Entre sus principales limitaciones se encuentran la necesidad de inyecciones intravítreas frecuentes, los efectos adversos asociados tanto al fármaco como al propio procedimiento intravítreo y la exposición sistémica, pese a ser limitada, se ha relacionado con hipertensión arterial, eventos tromboembólicos y retraso en la cicatrización (12). A ello se suma una variabilidad interindividual en la respuesta terapéutica y una eficacia reducida a largo plazo, atribuida en parte al desarrollo de resistencia al tratamiento.

Un porcentaje significativo de pacientes, estimado entre el 15-20% en el caso de la RD (13,14), presenta respuestas incompletas o subóptimas a la terapia anti-VEGF, en gran parte debido a la activación de vías compensatorias independientes del VEGF, lo que refleja la naturaleza multifactorial de la NV. En este proceso intervienen señales angiogénicas alternativas y mecanismos fisiopatológicos adicionales, incluyendo la participación de factores proangiogénicos como PDGF, FGF, PLGF, diversas interleucinas (IL) y el factor de crecimiento transformante (TGF), que contribuyen al desarrollo de resistencia terapéutica y pueden experimentar una regulación al alza tras el bloqueo del VEGF (9,15). Esta resistencia se ve además reforzada por procesos de prolifera-

ción, migración y estabilización endotelial, la remodelación vascular, la inflamación retiniana crónica y la hipoxia tisular (16,17). Adicionalmente, la desregulación del metabolismo del colesterol y la activación de macrófagos cargados de lípidos se han asociado con la formación y persistencia de la NV coroidea arteriolar, mediante la liberación de factores de crecimiento, proteasas y quimiocinas que favorecen la remodelación de la matriz extracelular y el crecimiento vascular (18).

En este marco, los futuros avances en este campo requieren un mayor entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, la identificación de nuevas dianas terapéuticas, así como desarrollo de vías de administración más eficaces y mejor toleradas, incluyendo la exploración de tratamientos tópicos u orales (1). Dado que el VEGF desempeña un papel fundamental en la angiogénesis fisiológica, el mantenimiento de la integridad vascular y la supervivencia neuronal, su inhibición crónica puede comprometer la vasculatura retiniana y coroidea normal. Esto podría favorecer procesos como la atrofia retiniana, la alteración de los mecanismos de reparación vascular o la neurodegeneración, lo que subraya la necesidad de estrategias terapéuticas capaces de actuar de forma selectiva sobre la angiogénesis patológica, preservando al mismo tiempo el tejido sano. En este contexto, CXCL ELR+/CXCR2 ha emergido como un actor clave en la regulación de la angiogénesis, la inflamación y la

degeneración del epitelio pigmentario de la retina y de los fotorreceptores, postulándose como una potencial diana de interés con implicaciones terapéuticas prometedoras (17,19).

Paralelamente, la fotobiomodulación ha despertado un creciente interés en oftalmología debido a su carácter no invasivo y a su potencial efecto beneficioso sobre los procesos de regeneración celular. Se trata de una terapia láser de baja intensidad aplicada en patologías retinianas, cuya utilización podría favorecer la recuperación de la función mitocondrial, reducir la muerte celular y estimular la expresión de factores citoprotectores. Este enfoque resulta especialmente relevante, dado que la inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial constituyen mecanismos importantes en el desarrollo y la progresión de numerosas enfermedades de la retina (20).

Otro campo de avance son las plataformas nanotecnológicas, orientadas a prolongar la vida media intraocular de los fármacos y/o a facilitar combinaciones terapéuticas con mecanismos de acción complementarios. Estas herramientas representan una estrategia prometedora para reducir la carga de inyecciones y minimizar la exposición sistémica no deseada (21). Entre los ejemplos evaluados en ensayos clínicos se encuentran: una formulación tópica de acetónido de triamcinolona cargado en liposomas (TA-LF), obtenida mediante procesos de ingeniería que permiten eliminar las partículas de menor tamaño y residuos químicos (22); OTX-TKI, un implante intravítreo de hidrogel que incorpora nanopartículas de axitinib para su liberación controlada (23); y NT-503, un implante basado en tecnologías de encapsulación celular, compuesto por una membrana polimérica semipermeable y biocompatible, diseñado para la liberación sostenida de tratamiento anti-VEGF (24).

Por otro lado, la terapia génica constituye un enfoque alternativo de gran interés para el tratamiento de la NV. El uso de vectores virales para la transferencia génica permite una expresión prolongada de proteínas con efecto antiangiogénico, lo que podría disminuir la frecuencia de administraciones intravítreas repetidas de fármacos anti-VEGF. En este contexto, distintas aproximaciones basadas en el silenciamiento génico mediante ARN de interferencia han sido evaluadas en ensayos clínicos para el control de la angiogénesis ocular (25). Del mismo modo, estudios preclínicos que emplean tecnologías de edición génica, como CRISPR-Cas9, han demostrado una inhibición eficaz de la NV en modelos animales (26), evidenciando el alto potencial terapéutico de estas estrategias. Sin embargo, su traslación clínica requiere optimizar el

diseño de los vectores, el material genético y las vías de administración para mejorar la seguridad y la eficacia terapéutica. Además, es necesario desarrollar herramientas fiables que permitan evaluar los riesgos de genotoxicidad *in vivo*, como los efectos fuera de diana o la mutagénesis insercional, garantizando la bioseguridad de la terapia génica ocular (27).

En conjunto, las vasculopatías oculares constituyen enfermedades complejas, multifactoriales y altamente dependientes de la angiogénesis patológica. Si bien la inhibición del VEGF ha supuesto un avance decisivo en su tratamiento, esta estrategia presenta limitaciones relevantes, relacionadas con la necesidad de administraciones repetidas, la aparición de efectos adversos, la variabilidad en la respuesta terapéutica y el desarrollo de resistencias, lo que hace imprescindible el impulso de terapias más selectivas, seguras y sostenibles. En este sentido, la identificación de nuevas dianas moleculares, junto con la incorporación de tecnologías emergentes de liberación farmacológica y edición génica, abre una vía prometedora hacia un abordaje más personalizado y eficaz de estas patologías.

Referencias

1. Le Du J, Ronco C. Therapeutic strategies targeting ocular vasculopathies: Current advances and emerging challenges. Vol. 30, *Drug Discovery Today*. Elsevier Ltd; 2025.
2. Liu H, Ma Y, Xu HC, Huang LY, Zhai LY, Zhang XR. Updates on the Management of Ocular Vasculopathies with VEGF Inhibitor Conbercept. *Current Eye Research*. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 1467–76.
3. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. Vol. 176, *Cell*. Cell Press; 2019. p. 1248–64.
4. Wang R, Zhang R, Zhou J, Ran J. Crosstalk between anti-angiogenic and pro-angiogenic pathways in disease: Mechanisms and therapeutic strategies. *Pharmacology and Therapeutics*; 2025 Dec 1;276.
5. Sun T, Yang Y, Luo X, Cheng Y, Zhang M, Wang K, et al. Inhibition of tumor angiogenesis by interferon- γ by suppression of tumor-associated macrophage differentiation. *Oncology Research*; 2013;21(5):227–35.
6. Jendraschak E, Sage EH. Regulation of angiogenesis by SPARC and angiostatin: implications for tumor cell biology Structure and expression of SPARC; 1996.
7. Mukherjee T, Behl T, Sehgal A, Bhatia S, Singh H, Bungau S. Exploring the molecular role of endostatin in diabetic neuropathy. Vol. 48, *Molecular Biology Reports*. Springer Science and Business Media B.V.; 2021. p. 1819–36.
8. Michalczyk ER, Chen L, Fine D, Zhao Y, Mascarinas E, Grippo PJ, et al. Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) as a Regulator of Wound Angiogenesis. *Scientific Reports*; 2018 Dec 1;8(1).
9. Wallsh JO, Gallemore RP. Anti-vegf-resistant retinal diseases: A review of the latest treatment options. Vol. 10, *Cells*. MDPI; 2021.
10. Zheng M, Paulus YM. Recent Innovations in Retinal Laser Therapy. Vol. 12, *Photonics*. MDPI; 2025.
11. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo R v. Vitrectomy for Diabetic Macular Traction and Edema Associated with Posterior Hyaloidal Traction. *Ophthalmology*; 1992;99(5):753–9.
12. Banerjee M, Moharana S, Padhy SK. Systemic Effects of Intravitreal Anti-VEGF Therapy: A Review of Safety across Organ Systems. Vol. 14, *Ophthalmology and Therapy*. Adis; 2025. p. 1661–84.
13. Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, Kiss S, Loewenstein A, Augustin AJ, et al. Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *American Journal of Ophthalmology*; 2016 Dec 1;172:72–9.
14. Bressler NM, Beaulieu WT, Maguire MG, Glassman AR, Blinder KJ, Bressler SB, et al. Early Response to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor and Two-Year Outcomes Among Eyes With Diabetic Macular Edema in Protocol T. *American Journal of Ophthalmology*; 2018 Nov 1;195:93–100.
15. Haibe Y, Kreidieh M, el Hajj H, Khalifeh I, Mukherji D, Temraz S, et al. Resistance Mechanisms to Anti-angiogenic Therapies in Cancer. Vol. 10, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
16. Connolly E, El-Farouki G, Brennan K, Cahill M, Doyle SL. Poor Response to Bevacizumab Correlates With Higher IL-6 and IL-8 Aqueous Cytokines in AMD. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; 2024 Sep 1;65(11).
17. Jiang F, Ma J, Lei C, Zhang Y, Zhang M. Age-Related Macular Degeneration: Cellular and Molecular Signaling Mechanisms. Vol. 26, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2025.
18. Fu Y, Zhang Z, Webster KA, Paulus YM. Treatment Strategies for Anti-VEGF Resistance in Neovascular Age-Related Macular Degeneration by Targeting Arteriolar Choroidal Neovascularization. Vol. 14, *Biomolecules*. MDPI; 2024.
19. Kaur G, Sharma D, Bisen S, Mukhopadhyay CS, Gurdziel K, Singh NK. Vascular cell-adhesion molecule 1 (VCAM-1) regulates JunB-mediated IL-8/CXCL1 expression and pathological neovascularization. *Communications Biology*; 2023 Dec 1;6(1).
20. Mansouri V, Razzaghi M, Rostami-Nejad M, Rezaei-Tavirani M, Heidari MH, Safari S, et al. Neuroprotective properties of photobiomodulation in retinal regeneration in rats: Perspectives from interaction levels. *Journal of Lasers in Medical Sciences*; 2020 Jun 1;11(3):280–6.
21. Formica ML, Awde Alfonso HG, Palma SD. Biological drug therapy for ocular angiogenesis: Anti-VEGF agents and novel strategies based on nanotechnology. Vol. 9, *Pharmacology Research and Perspectives*. John Wiley and Sons Inc; 2021.
22. Gonzalez-De La Rosa A, Navarro Partida J, Altamirano-Vallejo JC, Jauregui-Garcia GD, Acosta-Gonzalez R, Ibanez-Hernandez MA, et al. Novel triamcinolone acetate-loaded liposomal topical formulation improves contrast sensitivity outcome after femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*; 2019 Nov 1;35(9):512–21.
23. Rowe LW, Akotoye C, Harris A, Ciulla TA. Beyond the injection: delivery systems reshaping retinal disease management. Vol. 26, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor and Francis Ltd.; 2025. p. 939–52.
24. Wong FSY, Tsang KK, Lo ACY. Delivery of therapeutics to posterior eye segment: Cell-encapsulating systems. Vol. 12, *Neural Regeneration Research*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2017. p. 576–7.
25. Reich SJ, Fosnot J, Kuroki A, Tang W, Yang X, Maguire AM, Bennett J, & Tolentino MJ. Small interfering RNA (siRNA) targeting VEGF effectively inhibits ocular neovascularization in a mouse model. Vol. 9, *Molecular vision*; 2003. P.210–16.
26. Kim E, Koo T, Park SW, Kim D, Kim K, Cho HY, et al. In vivo genome editing with a small Cas9 orthologue derived from *Campylobacter jejuni*. *Nature Communications*; 2017 Feb 21.
27. Lin FL, Wang PY, Chuang YF, Wang JH, Wong VHY, Bui B v., et al. Gene Therapy Intervention in Neovascular Eye Disease: A Recent Update. Vol. 28, *Molecular Therapy*. Cell Press; 2020. p. 2120–38.

Targeting Active-State RAS in Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

A brief report on RASolute 302 and the emergence of daraxonrasib as a potentially important therapeutic advance in mPDAC

Wilson C. Santos^{1,2}

¹Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Brasil.

²Instituto Teófilo Hernando, Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Spain

Resumen

El estudio RASolute 302 sugiere que daraxonrasib, un inhibidor oral multiselectivo de RAS(ON), podría mejorar la supervivencia en pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático metastásico (mPDAC) previamente tratados. La magnitud del beneficio observado es notable en esta enfermedad y, de confirmarse en el informe completo revisado por pares, respaldaría a daraxonrasib como una nueva e importante opción terapéutica. Sin embargo, la interpretación dependerá de una descripción más completa de la consistencia entre subgrupos, la heterogeneidad del grupo de control y la tolerabilidad a largo plazo.

Palabras clave

Adenocarcinoma ductal de páncreas metastásico, enfermedad previamente tratada, supervivencia global, daraxonrasib, ensayo aleatorizado de fase 3.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

RASolute 302 suggests that daraxonrasib, an oral multi-selective RAS(ON) inhibitor, may improve survival in previously treated mPDAC. The reported magnitude of benefit is notable in this disease and, if confirmed in the full peer-reviewed report, would support daraxonrasib as an important new therapeutic option. Interpretation, however, will depend on fuller reporting of subgroup consistency, control-arm heterogeneity, and long-term tolerability.

Key words

Metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma, previously treated disease, overall survival, daraxonrasib, randomized phase 3 trial.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

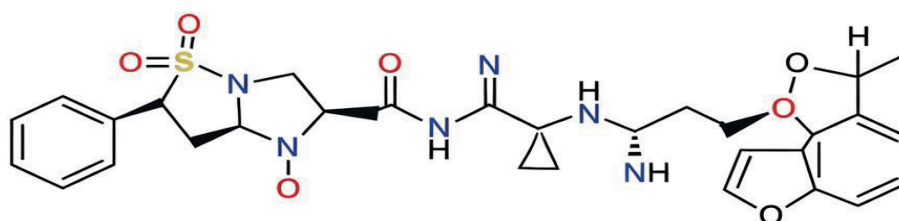
Clinical Context and Trial Overview

mPDAC remains one of the most treatment-refractory solid tumors, with historical median overall survival after progression on first-line therapy of approximately 6 to 7 months.² Because most PDACs are driven by KRAS or related RAS signaling, daraxonrasib has a compelling biological rationale. Daraxonrasib (molecular formula: C₄₄H₅₈N₈O₅S) is an oral, noncovalent inhibitor that targets GTP-bound RAS across multiple mutant isoforms and wild-type RAS, potentially extending beyond mutation-specific strategies.³ Mechanistically, daraxonrasib functions as a cyclophilin A-dependent tri-complex inhibitor that binds active, GTP-loaded RAS and sterically impairs RAS-effector interactions, thereby attenu-

ating downstream MAPK signaling (Figure 2).⁵ RASolute 302 therefore tested not only a new agent, but also a broader therapeutic proposition: whether inhibition of active-state RAS can improve outcomes in previously treated mPDAC.¹

Methodological Appraisal

RASolute 302 has several features of a clinically important trial (Figure 1). It was a global, multicenter, open-label, randomized phase 3 study in patients with previously treated mPDAC, with 1:1 assignment to daraxonrasib 300 mg once daily or investigator-choice standard-of-care chemotherapy.¹ Eligibility criteria appear to have been



Daraxonrasib (RMC-6236) chemical structure

Figure 1. Chemical structure of daraxonrasib (RMC-6236). Original schematic representation included for illustrative purposes.

clinically conventional and appropriately restrictive, including metastatic PDAC, measurable disease, an ECOG performance-status score of 0 or 1, documented RAS mutational status, and one prior fluoropyrimidine- or gemcitabine-based regimen in the metastatic setting.¹ The comparator arm was pragmatic and clinically relevant, allowing gemcitabine plus nab-paclitaxel, nal-IRI plus 5-FU and leucovorin, modified FOLFIRINOX, or FOLFOX according to prior therapy and investigator choice, though this flexibility inevitably introduced heterogeneity into the control group.¹

The efficacy hierarchy appears to have emphasized progression-free and overall survival in

the RAS G12-mutant population, with key secondary analyses extending to the overall intention-to-treat population and including objective response and patient-reported outcomes such as pain and global health status or quality of life.¹ That emphasis is methodologically appropriate in PDAC, where radiographic progression may be difficult to adjudicate and modest gains in progression-free survival do not necessarily translate into meaningful clinical benefit. Nevertheless, because the study was open-label, the full report should clarify the randomization schema, prespecified stratification factors, the role of blinded independent central review for progression, subgroup consistency, and the balance of post-protocol therapy between groups.

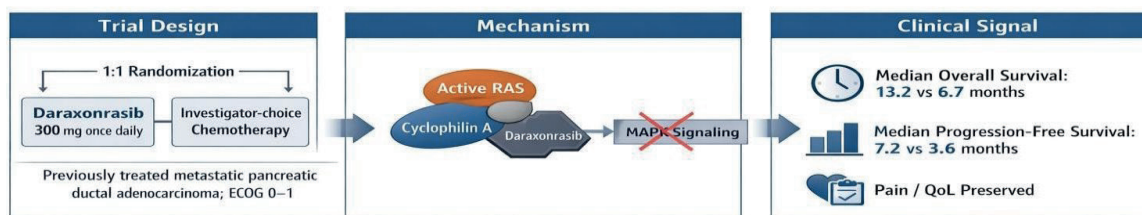


Figure 2. Summary of the RASolute 302 trial and daraxonrasib mechanism. Original schematic summarizing trial design, proposed mechanism of action, and the principal efficacy signal in previously treated metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma.

Overall Results and Their Meaning

The reported efficacy is notable by the standards of previously treated mPDAC. Median overall survival was 13.2 months with daraxonrasib and 6.7 months with chemotherapy, with a hazard ratio for death of 0.40; median progression-free survival was 7.2 months and 3.6 months, respectively.¹ If sustained in the full peer-reviewed report, that effect size would exceed what is generally observed with second-line cytotoxic therapy and would support the conclusion that RAS(ON) inhibition can alter the natural history of disease rather than merely delay radiographic progression. The reported preservation of pain control, global health status, and quality of life further strengthens the clinical plausibility of benefit.¹

Tolerability will remain central to interpretation. In the phase 1–2 study, treatment-related adverse events of any grade occurred in 96% of patients and grade 3 or higher events in 30%; the most common toxic effects were rash, diarrhea, nausea, stomatitis or mucositis, vomiting, and fatigue.³ These data suggest a toxicity profile that appears manageable but not negligible. The phase 3 report will therefore need to define the frequency of dose reduction, interruption, and discontinuation, as well as the extent to which adverse effects affected treatment exposure and patient-reported function.

Strengths, Limitations, and Scientific Implications

The principal strength of RASolute 302 is that it appears to convert a long-standing biologic rationale into a randomized survival benefit in a disease with profound unmet need.¹ More broadly,

it suggests that multi-selective inhibition of active-state RAS may have therapeutic relevance beyond mutation-restricted strategies.^{1,3} The limitations are equally important. The control arm was clinically appropriate but heterogeneous; the study was open-label; and the durability, subgroup consistency, and treatment effect after subsequent therapy remain incompletely defined in the absence of the full report.¹ Thus, even if clinically influential, RASolute 302 should also be understood as a translational turning point, one that intensifies the need to define predictive biomarkers, mechanisms of resistance, and rational sequencing or combination strategies.^{1,3}

Where the Field Should Go Next

The next priorities are to define predictive biomarkers, characterize mechanisms of acquired resistance, and test daraxonrasib in earlier lines of therapy and in rational combinations. Because mPDAC is biologically heterogeneous and rapidly adaptive, durable disease control will probably require combination strategies rather than single-agent therapy alone. Even so, RASolute 302 may provide important proof of principle that active-state RAS inhibition can yield a meaningful survival benefit in this disease.^{1,3}

Conclusion

RASolute 302 appears to represent an important step forward in mPDAC. If the full report confirms the publicly presented findings, daraxonrasib may warrant serious consideration as an important new therapeutic option for previously treated

disease. More broadly, the study suggests that mechanism-based inhibition of active-state RAS may be moving from aspiration toward therapeutic consequence in mPDAC.^{1,3}

Disclosure: The author declares no conflicts of interest related to this editorial.

Note: The molecular formula of daraxonrasib is C₄₄H₅₈N₈O₅S, the CAS number is 2765081-21-6, the molecular weight is 811.05 g/mol, the PubChem CID is 164726578, the UNII is B6T47Y2UAP, the InChIKey is FVICRBSEYSHK-FY-JYQNNKODSA-N, and a

shortened IUPAC designation is trans-(1S,2S)-N-[(7S,13S)-21-ethyl-20-[2-[(1S)-1-methoxyethyl]-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-pyridinyl]-17,17-dimethyl-8,14-dioxo-15-oxa-4-thia-9,21,27,28-tetrazapentacyclo[...]octacosahexaen-7-yl]-2-methylcyclopropane-1-carboxamide.⁴

Box. Daraxonrasib identifiers	
Formula	C ₄₄ H ₅₈ N ₈ O ₅ S
CAS	2765081-21-6
Mol wt	811.05 g/mol
PubChem CID	164726578
UNII	B6T47Y2UAP
InChIKey	FVICRBSEYSHK-FY-JYQNNKODSA-N
Short IUPAC	trans-(1S,2S)-N-[(7S,13S)-21-ethyl-20-[2-[(1S)-1-methoxyethyl]-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-pyridinyl]-17,17-dimethyl-8,14-dioxo-15-oxa-4-thia-9,21,27,28-tetrazapentacyclo[...]octacosahexaen-7-yl]-2-methylcyclopropane-1-carboxamide

Mechanism: Daraxonrasib is an oral, noncovalent, multi-selective RAS(ON) inhibitor that forms a tri-complex with cyclophilin A and GTP-bound RAS, thereby blocking effector engagement and downstream oncogenic signaling.⁵

Referencias

1. Wolpin BM, Park W, Garrido-Laguna I, Spira A, Starodub A, Sommerhalder D, et al. RASolute 302: daraxonrasib versus investigator-choice chemotherapy in previously treated metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2026 May 31. doi:10.1056/NEJMoa2605555.
2. Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT, et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer*. 2019;108:78-87.
3. Wolpin BM, Park W, Garrido-Laguna I, Spira A, Starodub A, Sommerhalder D, et al. Daraxonrasib in previously treated advanced RAS-mutated pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2026;394:1790-1802. doi:10.1056/NEJMoa2505783.
4. PubChem. Daraxonrasib; CID 164726578. Bethesda (MD): National Library of Medicine; accessed 2026 Jun 2.
5. Cregg J, Edwards AV, Chang S, Lee BJ, Knox JE, Tomlinson AC, et al. Discovery of daraxonrasib (RMC-6236), a potent and orally bioavailable RAS(ON) multi-selective, noncovalent tri-complex inhibitor for the treatment of patients with multiple RAS-addicted cancers. *J Med Chem*. 2025;68(5):4650-4674.

Diagnostic approaches and pharmacological treatments for nonketotic hyperglycinemia: a 30-year scoping review

Pablo Miralles^{1,2}, M. José Martínez Zapata³, Fèlix Bosch^{1#}.

1 Faculty of Medicine. University of Vic – Central University of Catalonia. Vic, Spain.

2 Hospital General Universitario Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina, Spain.

3 Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Y mantener el resto: IR Sant Pau, CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Barcelona, Spain.

Corresponding author: Dr. Fèlix Bosch. E-mail: felix.bosch@umedicina.cat

Resumen

La hiperglicinemia no cetósica (HNC) es una enfermedad minoritaria autosómica recesiva del metabolismo de la glicina, caracterizada por un amplio espectro de manifestaciones neurometabólicas. A pesar de su gravedad clínica, aún no se han estandarizado su diagnóstico y terapéutica. Esta revisión exploratoria sintetiza 30 años de bibliografía científica con el objetivo de describir los enfoques diagnósticos actuales y los tratamientos empleados en la HNC. Se incluyeron un total de 56 artículos publicados entre 1992 y 2022, la mayoría de los cuales correspondían a casos clínicos (63%). La evaluación diagnóstica se basó principalmente en pruebas bioquímicas —niveles plasmáticos de glicina (75% de los artículos) y el cociente glicina en LCR/plasma (64%)—, seguidas de confirmación genética (50%). Las técnicas de neuroimagen se utilizaron de forma complementaria (RM 45%, ERM 25%). El tratamiento fue básicamente farmacológico, predominantemente con el benzoato sódico (80% de los artículos), mientras que antagonistas del receptor NMDA como el dextrometorfano (73%) y la ketamina (43%) se emplearon como coadyuvantes. El diazepam y el fenobarbital se utilizaron habitualmente para el control de las crisis epilépticas, mientras que el ácido valproico está sistemáticamente contraindicado. En conjunto, la evidencia refleja un consenso creciente en torno a los criterios diagnósticos, pero pone de manifiesto importantes lagunas en la evidencia terapéutica. Se requieren estudios colaborativos de calidad que permitan establecer algoritmos terapéuticos estandarizados y desarrollar terapias capaces de mejorar los resultados neurológicos a largo plazo en la HNC.

Palabras clave

Antagonista de los receptores NMDA, benzoato, dextrometorfano, diagnóstico, encefalopatía por glicina, hiperglicinemia no cetósica, tratamiento.

Summary

Nonketotic hyperglycinemia (NKH) is a rare autosomal recessive disorder of glycine metabolism characterized by highly heterogeneous neurometabolic manifestations. Despite its clinical severity, no standardized diagnostic or therapeutic pathways have been established. This scoping review synthesizes 30 years of scientific literature to map current diagnostic approaches and pharmacological treatments for NKH. A total of 56 peer-reviewed journal articles published between 1992 and 2022 were included; most (63%) were case reports. Diagnostic evaluation relied primarily on biochemical testing—plasma glycine concentrations (75% of articles) and the cerebrospinal fluid-to-plasma glycine ratio (64%)—followed by genetic confirmation (50%). Neuroimaging techniques were used as complementary tools (MRI 45%, MRS 25%). Treatment of NKH was predominantly pharmacological: sodium benzoate was the most frequently used agent (80% of the articles), and NMDA-receptor antagonists such as dextromethorphan (73%) and ketamine (43%) were frequently employed as adjunctive therapies. Diazepam and phenobarbital were commonly used for seizure control, but valproic acid was consistently contraindicated. Overall, the findings show a growing consensus on biochemical and molecular diagnostic criteria but also reveal substantial gaps in the therapeutic evidence base. High-quality collaborative studies are urgently needed to establish standardized treatment algorithms and to develop targeted therapies to improve long-term neurological outcomes in NKH.

Key words

Benzoate, dextromethorphan, diagnosis, glycine encephalopathy, NMDA-receptor antagonist, nonketotic hyperglycinemia, treatment.

INTRODUCTION

Nonketotic hyperglycinemia (NKH), also referred to as hyperglycinemic encephalopathy or glycine encephalopathy, is a rare autosomal recessive in-born error of glycine metabolism in which a defect in the glycine cleavage system (GCS) leads to the accumulation of glycine in plasma and cerebrospinal fluid (CSF), giving rise to a broad spectrum of neurometabolic manifestations (Perry et al., 1975; Selvanathan et al., 2026). Reported incidence estimates of NKH range from 1 in 12,000 to 1 in 76,000 live births, depending on the population studied (van Hove et al., 2002). In Spain, although no reliable registry-based data are available, seven cases of NKH are currently recognized.

The metabolic defect underlying NKH involves dysfunction of the GCS, a multienzyme complex composed of four proteins (P, H, T, and L). Impaired GCS activity results in excessive accumulation of glycine in all tissues, particularly in the brain and CSF, which is reflected in elevated glycine concentrations in blood and urine. The GCS complex is expressed primarily in the liver, brain, and placenta, with lower levels detected in Epstein–Barr virus (EBV)-transformed lymphoblasts (van Hove et al., 2002; Kanno et al., 2007; Beyoğlu & Idle, 2012). Disruption of glycine cleavage may also interfere with one-carbon metabolism and methyl group homeostasis, processes that are essential for normal brain development (Beyoğlu & Idle, 2012).

Excess glycine in NKH affects two major receptor systems in the central nervous system: inhibitory glycine receptors and excitatory N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. Overactivation of glycine receptors contributes to hypotonia and apnea, whereas excessive stimulation of NMDA receptors is associated with excitotoxic neuronal injury (Vázquez Mora et al., 1995; van Hove et al., 2002). Clinical manifestations of NKH typically appear during the neonatal period and tend to worsen throughout childhood, although later-onset presentations have also been reported. Clinically, NKH is classified into severe and attenuated forms. Severe NKH is characterized by profound developmental delay and intractable epilepsy, whereas attenuated NKH presents with variable degrees of developmental impairment with seizures being absent or more or less controllable (van Hove et al., 2002). Severe NKH is the most frequent clinical phenotype, accounting for approximately 85% of neonatal cases. Attenuated NKH is further subdivided into attenuated poor (developmental quotient

[DQ] < 20, invariably associated with epilepsy), attenuated intermediate ($20 < \text{DQ} \leq 50$, without epilepsy or with controllable epilepsy), and attenuated mild forms ($\text{DQ} > 50$ without epilepsy). Patients with severe NKH often present with progressive lethargy, coma, seizures, and apnea, subsequently developing intellectual disability, persistent axial hypotonia, and spasticity. Congenital brain malformations, including agenesis of the corpus callosum or retrocerebellar cysts with hydrocephalus, have also been reported. Although not pathognomonic, neonatal hiccups are frequently described as an early sign preceding epileptic manifestations. Apnea, hypotonia, and neonatal hiccups may be explained by inhibitory overstimulation of glycinergic receptors in the spinal cord and brainstem (van Hove et al., 2002; García-Muñoz et al., 2004).

Prognosis is largely determined by the degree of residual enzymatic activity of the GCS complex. Most patients with neonatal or infantile onset have poor outcomes due to severe enzyme deficiency (Swanson et al., 2015). In some cases, apnea may result in death during the neonatal period. The progression and severity of epilepsy vary according to the timing of diagnosis and the initiation of treatment (van Hove et al., 2002).

The diagnosis of NKH is established through elevated concentrations of glycine in plasma and CSF, in combination with neuroimaging studies (magnetic resonance imaging [MRI]/computed tomography). The diagnosis is further supported by demonstration of reduced GCS activity in enzymatic assays or by the identification of pathogenic variants through molecular genetic testing (van Hove et al., 2002; Coughlin et al., 2017). To date, no formal evidence-based guidelines have been established for the treatment of NKH. Current management strategies primarily aim to reduce plasma glycine concentrations, antagonizing NMDA receptor activity, and controlling associated neurological symptoms (van Hove et al., 2002).

As with many rare diseases, limited knowledge remains a major challenge in NKH. There is no clear consensus regarding diagnostic criteria, and therapeutic approaches vary widely (Appelgarth et al., 2002; Benoist et al., 2007). To our knowledge, no systematic reviews addressing diagnostic criteria and/or therapeutic interventions for NKH have been published. This paper aims to synthesize the available scientific evidence on diagnostic approaches and therapeutic interventions for NKH, with a particular focus on pharmacological treatments.

METHODS

Information on NKH is very limited; few scientific studies and no clinical trials have investigated it. Most articles on NKH report single cases or very small series of patients; thus, the scant available data are very heterogeneous. Thus, we reviewed the available literature to map current diagnostic approaches and pharmacological treatments for NKH. Following the methodology described by Arksey and O'Malley (2005), we developed this scoping review in the following five stages:

Stage 1: Identifying the research questions

After defining the objectives of the study, we posed two research questions: 1. How is NKH diagnosed? and 2. How is NKH treated?

Stage 2: Identifying relevant studies

To identify studies relevant to the two research questions, we elaborated a preliminary list of keywords to search the literature. We found that the first article with the keyword “nonketotic hyperglycinemia” was published in 1968 (Ziter et al., 1968), and a larger number of articles on NKH began to appear in the 1990s. Thus, we decided to focus this review on articles published during the last 30 years (1992-2022). To select the most suitable keywords and combinations of keywords with Boolean operators, we tried various strategies and lists of keywords. We identified and eliminated keywords that could be misleading. Finally, we simplified the search, using the same strategy for all the bibliographic databases: (nonketotic hyperglycinemia) AND (diagnosis) AND (treatment). The definitive searches were done on April 24, 2023 in the three main bibliographic databases: PubMed, Scopus, and Web of Science. Citations were loaded into Mendeley Desktop reference management software (version 1.19.8) for title and abstract selection as well as data characterization.

Stage 3: Selecting studies

Figure 1 outlines the results of the selection process. The searches initially yielded 175 records; 36 of these were duplicates and were therefore excluded. We analyzed the title, abstract, and full text of the remaining 139 records to ensure that they met the following inclusion criteria: having been published in Spanish or English and providing information on the diagnosis or treatment of NKH. We also excluded records published in formats other than articles in scientific journals

(e.g., books or book chapters), those that did not focus on the neonatal or severe type of NKH or on the mild attenuated type without neonatal debut or without epilepsy, and those that focused on other diseases and other metabolic disorders where NKH was not the main object of study. Two authors (PM and FB) reviewed all the articles independently.

Stage 4: Charting the data

We entered the data from the selected articles into a spreadsheet (Microsoft Excel), registering information about the type of articles, authors, and the journals where the articles were published (see **Table S1** in [Supplementary Material](#)). All data were entered into worksheets to enable descriptive analyses, including the number of articles, means, ranges, and percentages for the evaluated variables. We also did a qualitative analysis of the contents of the articles and the data obtained from them. We decided to analyze the data on diagnosis separately from the data on treatment. As an indirect quality measure of the articles' impact, we categorized the number of citations the articles received into 4 levels based on the number of citations listed in WoS-JCR: low (<10 citations), medium (10-25 citations), high (26-35 citations), and very high (>35 citations).

Stage 5: Collating, summarizing, and reporting the results

Finally, we collected, summarized, and analyzed the results reported in the following section of this article.

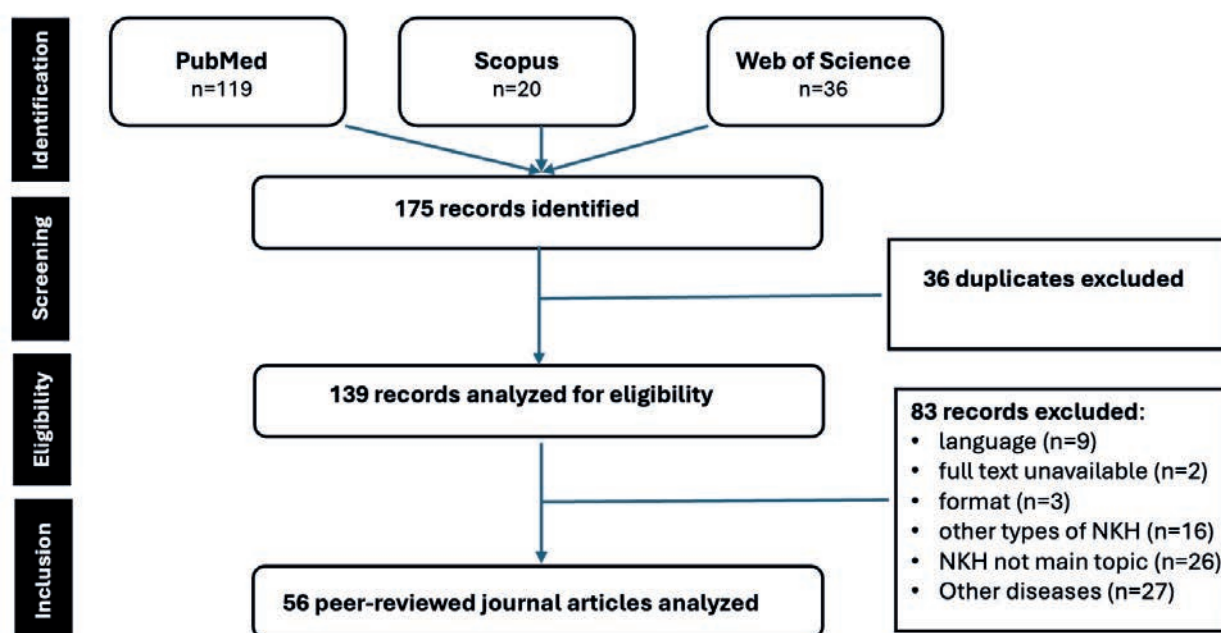


Figure 1. Flow diagram of the study selection process. The diagram shows how the articles in this scoping review were identified, screened, assessed for eligibility for inclusion. Records were identified through three bibliographic databases (PubMed, Scopus, and Web of Science). After eliminating duplicate records, we screened titles and abstracts and assessed the full text of identified records; we excluded records that were not published in English or Spanish (n=9); those whose full text was unavailable (n=2); those published in formats other than scientific journal articles (e.g., books, book chapters, or other non-peer-reviewed publications) (n=3); those that did not focus on the neonatal form of NKH (n=16); those in which NKH was not the main topic (n=26); and those that addressed other diseases (n=27). In total, 83 articles were excluded, and 56 articles were included in the final synthesis (see **Appendix** for the complete bibliographic details).

RESULTS

This review included 56 eligible articles identified through searches of three bibliographic databases (see **Appendix** for the bibliographic details of all the articles included). Of these, 53 (94.6%) were published in English and 3 (5.4%) in Spanish. **Table 1** summarizes the main characteristics of the studies included. Over the 30-year period (1992–2022), a mean of 1.8 articles on NKH were published per year, with peaks of four publications in 2004 and 2015 (**Figure S1A**, Supplementary Material). The most common type of publication was a case report (n=35; 62.5%), followed by original articles (n=16; 28.6%). The 56 articles received a total of 1,293 citations (mean, 25.9; range, 1–146). The level of the impact of the article according to the number of citations was very high (>35 citations) for 13 (23.2%) articles and low (<10 citations) for 22 (39.3%). A total of 325

authors contributed to these publications (mean, 5.8 per article; range, 1–32). Authors came from 22 countries, led by the United States and Japan, followed by Spain and Israel (**Figure S1B**, Supplementary Material). The articles included were published in 41 different journals, most frequently in the *Journal of Inherited Metabolic Disease* (n=4), followed by the *Journal of Child Neurology* (n=3), *Metabolic Brain Disease*, *Neuropediatrics* (n=3), and *Pediatric Neurology* (n=3) (**Table S2**, Supplementary Material). The journals were classified into 11 Journal Citation Reports subject categories, predominantly *Pediatrics* and *Clinical Neurology* (**Table S3**, Supplementary Material). Most articles were published in first- (Q1, 28.6%) or second-quartile (Q2, 26.8%) journals, and the mean journal impact factor was 1.1 (range, 0.08–3.26) (**Table 1**).

Table 1. General characteristics of the 56 articles included in the review.

Type of information	Variables	Data	
Article characteristics	Number of articles, n	56	
	Evaluation period, years (range) ^a	30 (1992-2022)	
	Type of article, n%		
	Case report	35	62.5%
	Original article ^b	16	28.6%
	Case series	3	5.3%
	Letter to the editor	1	1.8%
	Invited commentary	1	1.8%
	Citations:		
	Total, n	1,293	
	Mean (range)	25.9 (1-146)	
	Impact according to the number of citations, n%		
	Very high (>35)	13	23.2%
	High (26-35)	8	14.3%
Authorship	Number of authors, n	325	
	Authors per article, mean (range)	5.8 (1-32)	
	Number of corresponding authors, n	45	
	Countries ^c represented, n	22	
Journal characteristics	Number of journals, n	41	
	JCR subject categories, n	11	
	JCR impact factor, X (range)	1.1 (0.08-3.26)	
	JCR quartiles ^d by subject category, n%		
	Q1	16	28.6%
	Q2	15	26.8%
	Q3	10	17.8%
	Q4	9	16.1%
	Not assessable	6	10.7%

^a Although this review includes only articles published between 1992 and 2022, a literature search on February 11, 2026 identified no additional relevant articles. See also, Figure S1A (Supplementary Material), which shows the number of articles published per year.

^b The original articles encompassed a wide range of study designs, including genetic, biochemical, molecular, and animal studies, as well as various types of clinical research, such as studies involving the ketogenic diet, descriptive clinical studies, drug-diet interaction studies, therapeutic or clinical pharmacology studies, and diagnostic studies.

^c See also Figure S2B (Supplementary Material) for information on the most represented countries according to the authors' affiliations.

^d JCR quartiles (Q1–Q4), according to the Journal Citation Reports classification.

The most frequent diagnostic technique for NKH described in the 56 articles included was biochemical determination of glycine concentrations: 42 (75%) reported glycine measurement in plasma and 40 (71.4%) reported glycine measurement in CSF (**Table 2**). The CSF-to-plasma glycine ratio, considered the most specific biochemical marker in current clinical practice, was reported in 32 (64.3%) articles. Electroencephalography was mentioned as a complementary tool in 31 (55.3%) articles; these typically reported burst-suppression or hypsarrhythmia patterns. Genetic testing was reported in 28 (50.0%) articles; these primarily employed genetic testing for diagnostic confirmation and mainly identified biallelic variants in *GLDC* or *AMT*. Brain magnetic resonance imaging (MRI) findings were reported in 25 (44.6%) articles, including magnetic resonance spectroscopy findings, which enable in vivo detection of cerebral glycine accumulation, in 14 (25.0%). Enzymatic studies of GCS activity were reported in 24 (42.8%) articles, largely through liver biopsy or lymphoblast assays. Prenatal diagnosis by chorionic villus sampling was reported in 14 (25.0%) articles. Additional supportive tests included amino-acid chromatography, reported in 17 (30.3%) articles, and arterial blood gas analysis, reported in 13 (23.2%). Overall, the data reflect a progressive shift over the study period from predominantly biochemical and enzymatic approaches toward integrated biochemical and molecular diagnostic strategies. Together, these findings indicate that the current diagnostic gold standard consists of identifying elevated concentrations of glycine in plasma and CSF with an increased CSF-to-plasma glycine ratio, supported by molecular confirmation when available.

Table 2. Main diagnostic techniques for nonketotic hyperglycinemia (NKH) reported in the articles included, stratified by citation impact.

Diagnostic technique and key features ^a	No. of articles (%) and citation impact ^b
1. Plasma glycine Normal plasma glycine ≤ 450 $\mu\text{mol/L}$ (age-dependent). Attenuated NKH: typically up to $\sim 1,590$ $\mu\text{mol/L}$. Severe NKH: values may reach $> 2,300$ $\mu\text{mol/L}$.	42 (75%) articles 7 (16.6%) Very high 8 (19.0%) High 5 (12.0%) Moderate 17 (40.4%) Low 5 (12.0%) Not assessable
2. CSF glycine Normal CSF glycine < 20 $\mu\text{mol/L}$; NKH usually 40–510 $\mu\text{mol/L}$. Values ≤ 230 $\mu\text{mol/L}$ suggest attenuated NKH. CSF must be free of blood/protein contamination.	40 (71.4%) articles 7 (17.5%) Very high 8 (20.0%) High 5 (12.5%) Moderate 16 (40.0%) Low 4 (10.0%) Not assessable
3. CSF-to-plasma glycine ratio Normal CSF-to-plasma glycine ratio ≤ 0.02 . Higher ratios are strongly suggestive of NKH.	32 articles [64.3%] 6 (18.7%) Very high 5 (15.6%) High 3 (9.4%) Moderate 14 (43.8%) Low 4 (12.5%) Not assessable
4. Electroencephalogram Supportive tool; not diagnostic alone. Typical findings include burst-suppression, evolving to hypsarrhythmia or multifocal spikes. Burst-suppression and hypsarrhythmia are associated with poor prognosis.	31 (55.3%) articles 3 (9.7%) Very high 6 (19.4%) High 5 (16.1%) Moderate 13 (41.9%) Low 4 (12.9%) Not assessable

Diagnostic technique and key features ^a	No. of articles (%) and citation impact ^b
5. Genetic studies Confirmatory diagnostic tests for NKH. Biallelic variants in <i>GLDC</i> and <i>AMT</i> are most common; <i>GCSH</i> is less frequent. Multigene panels with CNV analysis are recommended.	28 (50%) articles 5 (27.8%) Very high 6 (21.4%) High 1 (3.6%) Moderate 14 (50.0%) Low 2 (7.2%) Not assessable
6. Magnetic resonance imaging (MRI) Early MRI shows diffusion restriction in internal capsule, brainstem, and cerebellum. Later progression may involve both infra- and supratentorial white matter. Corpus callosum abnormalities or retrocerebellar cysts may be present.	25 articles [44.6%] 3 (12.0%) Very high 4 (16.0%) High 4 (16.0%) Moderate 11 (44.0%) Low 3 (12.0%) Not assessable
7. Enzymatic studies: by liver biopsy and in lymphoblasts Liver biopsy assesses glycine cleavage system (GCS) activity; the enzyme complex is highly labile. Most NKH patients show absent or markedly reduced GCS activity. Lymphoblast assays are unreliable due to overlap with controls.	24 (42.8%) articles 6 (25.0%) Very high 6 (25.0%) High 2 (8.3%) Moderate 7 (29.2%) Low 3 (12.5%) Not assessable
8. Amino acid chromatography Performed on blood or urine to detect elevated glycine levels. Confirms absence of metabolic acidosis and normal anion gap. Helps differentiate NKH from organic acidemias.	17 (30.3%) articles 4 (23.5%) Very high 2 (11.8%) High 3 (17.6%) Moderate 6 (35.3%) Low 2 (11.8%) Not assessable
9. Magnetic resonance spectroscopy Glycine peak detected at 3.6 ppm at intermediate echo time (TE). Prominent in severe NKH; reduced or absent in attenuated forms. False positives may occur in cerebral hemorrhage.	14 (25%) articles 4 (28.6%) Very high 2 (14.3%) High 3 (21.4%) Moderate 5 (35.7%) Low 0 (0%) Not assessable
10. Chorionic villus biopsy Used for prenatal diagnosis once familial pathogenic variants are known. Can be performed by molecular testing or enzymatic GCS activity analysis. Enzymatic testing has ~1% false-negative rate.	14 (25%) articles 2 (14.3%) Very high 5 (35.7%) High 2 (14.3%) Moderate 3 (21.4%) Low 2 (14.3%) Not assessable
11. Arterial blood gases Used to exclude ketoacidosis and metabolic acidosis. Based on arterial or capillary pH and bicarbonate levels.	13 (23.2%) articles 0 (0%) Very high 0 (0%) High 3 (23.1%) Moderate 6 (46.1%) Low 4 (30.8%) Not assessable

^a Other techniques for diagnosing NKH reported less frequently include urinary glycine (n=10 articles); computed tomography (n=9); transfontanellar ultrasound (n=9); next-generation sequencing (n=8); routine blood tests (n=7); whole-exome sequencing (n=6); amniocentesis (n=5); sepsis workup (n=5); urinalysis to exclude ketosis (n=4); electromyography and nerve conduction studies (n=3); increased frequency and intensity of seizures after valproate administration (n=3); ¹³C-glycine breath test (n=3); multiplex ligation-dependent probe amplification (n=3); full gene nucleotide sequencing (n=2); umbilical cord blood glycine analysis (n=1); analysis of ventilator waveform suggesting hiccups and NKH diagnosis (n=1); metabolic screening (n=1); TORCH serology (n=1); and high-performance liquid chromatography to determine 5-hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in CSF and urine (n=1).

^b The number of articles reporting each diagnostic technique; percentages are calculated from the total of 56 articles included. Citation impact is categorized into 4 levels based on the number of citations listed in WoS-JCR: low (<10 citations), medium (10-25 citations), high (26-35 citations), and very high (>35 citations)

Most interventions were pharmacological, and sodium benzoate was the most frequently reported treatment, being mentioned in 45 (80.3 %) articles. Sodium benzoate remains the only pharmacological agent currently used in clinical practice to reduce plasma glycine concentrations, although it does not normalize glycine levels in the central nervous system (**Table 3**). Dextromethorphan, an NMDA-receptor antagonist, was mentioned in 41 (73.2%) articles, being mainly used for attenuated forms of NKH, although interindividual variability related to *CYP2D6* polymorphisms may influence the therapeutic response. Ketamine, another NMDA-receptor antagonist, was reported in 24 (43.0%) articles; it was generally described as an adjunctive option. Among other drugs admin-

istered for seizure management, diazepam was reported in 16 (28.6%) articles and phenobarbital in 15 (27.0%). Strychnine was mentioned in 13 (23.2%) articles; however, its use has largely been abandoned due to its toxicity. Although sodium valproate was mentioned in 11 (20.0%) articles, it is contraindicated in NKH because of its inhibitory effect on the GCS and its potential to increase cerebral glycine levels. In some reports, sodium valproate was used in the diagnostic process, because seizure exacerbation after administration has been considered suggestive of NKH. Overall, the data indicate that treatment strategies primarily target glycine reduction and NMDA-receptor modulation, with seizure control representing a major supportive component.

Table 3. Main treatments for nonketotic hyperglycinemia (NKH) reported in the included articles, stratified by citation impact.

Treatments ^a and key features ^b		No. of articles (%) and citation impact ^c
1. Sodium benzoate		45 articles [80.3%]
This benzoic acid salt is widely used as an antimicrobial preservative (E211) in foods, cosmetics, and medicines, and combined with salicylic acid as a topical antifungal agent. Derived from dietary sources and gut microbiota metabolism, it regulates glycine through amino acid conjugation. Clinically, it treats hyperammonemia in urea cycle disorders by enhancing nitrogen excretion. In NKH, it lowers plasma glycine via mitochondrial conjugation with glycine to form hippuric acid, excreted renally, although cerebrospinal fluid levels remain elevated. It is administered orally or intravenously (3–15 mg/kg/day). Adverse effects include gastrointestinal symptoms and irritability. Newborns risk toxicity, metabolic acidosis, kernicterus, and carnitine depletion		9 (20.0%) Very high
		7 (15.6%) High
		5 (11.1%) Moderate
		19 (42.2%) Low
		5 (11.1%) Not assessable
2. Dextromethorphan		41 articles [73.2%]
This codeine analogue antitussive acts as an NMDA-receptor antagonist independently of opioid receptors. In NKH, it counteracts NMDA overstimulation caused by elevated glycine, implicated in early brain injury. In attenuated NKH, combined with sodium benzoate, it improves neurocognitive outcomes and reduces seizure risk, although its benefit in severe forms remains controversial and may increase pneumonia risk. Administered orally (3–15 mg/kg/day), its effects vary according to <i>CYP2D6</i> metabolism. It is generally well tolerated, without addictive potential, though high doses may cause central nervous system depression and histamine-mediated reactions.		7 (17.1%) Very high
		7 (17.1%) High
		5 (12.2%) Moderate
		18 (43.9%) Low
		4 (9.7%) Not assessable
3. Ketamine		24 articles [43%]
This NMDA-receptor antagonist has traditionally been used as a rapid-onset anesthetic, particularly in hemodynamically unstable patients and children. In NKH, its NMDA antagonism supports use in attenuated forms, often combined with sodium benzoate. It can be administered intravenously (1–2 mg/kg bolus or 0.5–2 mg/kg/h infusion), intramuscularly (4–5 mg/kg), orally (6–10 mg/kg), or intranasally (3–6 mg/kg). Adverse effects include drowsiness, agitation, amnesia, and involuntary movements; rapid intravenous administration may cause respiratory depression or apnea. Drug interactions are frequent and may increase hypotension, sedation, plasma levels, or seizure risk.		4 (16.7%) Very high
		6 (25.0%) High
		3 (12.5%) Moderate
		8 (33.3%) Low
		3 (12.5%) Not assessable
4. Diazepam		16 articles [28.6%]
This long-acting benzodiazepine enhances GABA-mediated inhibition in the central nervous system and is widely used for seizure control and status epilepticus. In NKH, it provides anxiolytic, sedative, anticonvulsant, and central muscle relaxant effects without extrapyramidal symptoms. Other benzodiazepines, such as clonazepam, clobazam, lorazepam, nitrazepam, and midazolam, have also been used. Administered orally or rectally with weight-based pediatric dosing, its efficacy may decrease with enzyme inducers. Adverse effects include sedation, cognitive changes, incoordination, amnesia, paradoxical reactions, and, rarely, respiratory depression.		2 (12.5%) Very high
		3 (18.8%) High
		1 (6.2%) Moderate
		7 (43.7%) Low
		3 (18.8%) Not assessable

Treatments ^a and key features ^b	No. of articles (%) and citation impact ^c
5. Phenobarbital This long-acting barbiturate enhances GABAergic inhibition, reduces glutamate- and acetylcholine-mediated excitation, and inhibits calcium channels, decreasing excitatory neurotransmitter release. In NKH, it is used for its sedative and anticonvulsant effects in focal and generalized seizures as well as status epilepticus. Administered orally or parenterally with age-adjusted dosing, its narrow therapeutic window requires plasma level monitoring. The risk of respiratory depression increases with benzodiazepines, and gradual tapering is needed to avoid dependence. Adverse effects include cognitive and behavioral impairment; when administered intravenously rapidly, it can cause severe respiratory complications and significant drug interactions.	15 articles [27%] 1 (6.7%) Very high 3 (20.0%) High 0 (0%) Moderate 9 (60.0%) Low 2 (13.3%) Not assessable
6. Intensive care The management of patients with NKH is complex and requires continuous 24-hour clinical surveillance. Close collaboration with pediatric intensive care units is essential to ensure appropriate monitoring and intervention. Specialized expertise is needed in respiratory support, including mechanical ventilation as well as in administering intravenous medications via infusion pumps and in enteral feeding through nasogastric tubes and gastrostomies.	15 articles [27%] 1 (6.7%) Very high 3 (20.0%) High 3 (20.0%) Moderate 5 (33.3%) Low 3 (20.0%) Not assessable
7. Strychnine (historical) This plant-derived compound was formerly used as a medical stimulant and as a pesticide and doping agent. Its use was abandoned due to its high toxicity. Strychnine competitively antagonizes glycine receptors in spinal cord neurons, disrupting chloride channel function and blocking inhibitory glycinergic signaling. This increases neuronal excitability, exaggerates reflexes, and may trigger seizures. Despite its toxicity, it has been used in selected NKH cases to counteract the effects of elevated glycine. Rapidly absorbed, its effects appear within 10–20 minutes. It is mainly metabolized in the liver. Poisoning mimics tetanus, causing severe spasms and respiratory failure. The lethal dose in humans is between 15 mg in children and 30–100 mg in adults.	13 articles [23.2%] 4 (30.7%) Very high 2 (15.4%) High 3 (23.1%) Moderate 3 (23.1%) Low 1 (7.7%) Not assessable
8. Valproic acid (contraindicated) This broad-spectrum anticonvulsant enhances cortical inhibition and neuronal stabilization, mainly by reducing GABA metabolism, increasing GABAergic neurotransmission, and suppressing voltage-gated sodium channel activity. It also has neuroprotective effects in epilepsy, migraine, and bipolar disorder. Although historically used in NKH as an anticonvulsant, valproic acid has proven harmful in this condition, being associated with increased seizure frequency and clinical deterioration. These adverse effects are attributed to secondary inhibition of the glycine cleavage system, leading to reversible elevation of cerebrospinal fluid glycine levels. Consequently, valproic acid is contraindicated in NKH and should not be used for diagnostic or therapeutic purposes in this disorder.	11 articles [20%] 2 (18.2%) Very high 0 (0%) High 2 (18.2%) Moderate 6 (54.5%) Low 1 (9.1%) Not assessable
9. Ketogenic diet The precise mechanisms underlying the therapeutic effects of the ketogenic diet in NKH remain unclear. This dietary intervention shifts cerebral energy metabolism away from carbohydrates toward fat-derived substrates, inducing broad changes in cellular and biochemical pathways. These metabolic adaptations contribute to the restoration of brain energy and metabolic homeostasis. The resulting molecular and cellular effects reduce glycine availability, normalize neuronal excitability, and promote neuroprotection. However, despite these benefits, the ketogenic diet does not modify the hypersarhythmic pattern observed on electroencephalography.	10 articles [20%] 0 (0%) Very high 1 (10.0%) High 1 (10.0%) Moderate 6 (60.0%) Low 2 (20.0%) Not assessable
10. Low-protein diet Dietary glycine restriction is based on limiting the intake of foods containing the amino acid glycine. In NKH, the contribution of exogenous dietary glycine is minimal compared to excessive endogenous glycine production and impaired catabolism. Consequently, dietary restriction may help control plasma glycine levels only in selected patients with severe NKH. Low-protein infant formulas with reduced glycine content are available and may be used during early feeding stages. Transition to a solid diet increases glycine intake slightly; a modest increase in sodium benzoate dosage can usually compensate for this increase. Excessive dietary glycine restriction carries a risk of protein malnutrition and is therefore not recommended as a first-line measure.	10 articles [20%] 3 (30.0%) Very high 1 (10.0%) High 2 (20.0%) Moderate 3 (30.0%) Low 1 (10.0%) Not assessable

^a These ten treatments, each reported in ≥ 10 of the articles included in this scoping review, are described in detail. Other NKH treatments reported in < 10 articles include additional amino acids, anticonvulsants, benzodiazepines, dietary interventions, supportive measures (e.g., enteral feeding, physiotherapy), and other pharmacological and non-pharmacological approaches.

^b The table summarizes the key characteristics of each treatment—mechanism of action, indications, route of administration, and major limitations—based on the articles analyzed and complementary literature.

^c The number of articles reporting each treatment is presented, with percentages calculated from the total of 56 studies included. Citation impact is categorized into 4 levels based on the number of citations listed in WoS-JCR: low (<10 citations), medium (10–25 citations), high (26–35 citations), and very high (>35 citations).

DISCUSSION

This scoping review synthesizes and critically appraises the available evidence on the diagnosis and pharmacological management of NKH. Although some authors, most notably van Hove et al. (2002) in a reference chapter updated in 2019, have described the clinical and molecular features of NKH, to our knowledge no previous systematic or scoping review has specifically examined diagnostic criteria and/or therapeutic strategies. The rarity of NKH has resulted in a limited body of literature over the past three decades, largely restricted to case reports and small case series, thereby generating substantial heterogeneity in the evidence base. Across studies, measurement of glycine concentrations remains the cornerstone of diagnosis, and sodium benzoate aimed at reducing systemic glycine levels is the most frequently reported therapeutic approach.

Our findings indicate that currently available tools can diagnose NKH with reasonable reliability. Diagnosis is based primarily on the detection of elevated glycine concentrations, particularly an increased cerebrospinal fluid-to-plasma glycine ratio, supported by characteristic neuroimaging findings, and confirmed by molecular genetic testing (van Hove et al., 2002). Amino acid analysis and basic metabolic investigations remain essential for raising initial clinical suspicion and guiding differential diagnosis in neonatal encephalopathy, as described in early clinical series (Koepp et al., 1973). Neuroimaging, especially magnetic resonance imaging, frequently demonstrates structural abnormalities consistent with impaired neurodevelopment, and magnetic resonance spectroscopy provides noninvasive evidence of glycine accumulation in the brain (Rite Gracia et al., 1999; van Hove et al., 2002). Although enzymatic assays of the GCS were historically used, their invasiveness and limited reproducibility have reduced their clinical applicability. Consequently, molecular analysis of *GLDC*, *AMT*, and *GCSH* has become the preferred confirmatory approach, despite challenges related to variants of uncertain significance and interpretation of residual enzymatic activity (Kanno et al., 2007; Coughlin et al., 2017). Nevertheless, nonuniversal access to specialized diagnostic techniques and the absence of standardized diagnostic pathways remain relevant challenges.

The distribution of citation impact across diagnostic approaches suggests the progressive consolidation of current practice. Techniques that now

constitute the diagnostic core—particularly CSF-to-plasma glycine ratio determination and molecular genetic testing—were consistently represented among highly cited publications. In contrast, older enzymatic or invasive approaches were more frequently reported in lower-impact articles. Although citation counts cannot be equated with methodological quality or clinical validity, this pattern likely reflects sustained scientific recognition and broader dissemination of contemporary biochemical-molecular diagnostic standards.

By contrast, therapeutic management remains less clearly defined, with no formal evidence-based clinical guidelines and a paucity of data from comparative or randomized studies (van Hove et al., 2002; Selvanathan et al., 2026). Most reported interventions are pharmacological, aiming to reduce systemic glycine concentrations or to counteract the neurotoxic effects of elevated glycine concentrations. Sodium benzoate is the most consistently reported therapeutic agent, and it remains the cornerstone of treatment. Sodium benzoate effectively lowers plasma glycine concentrations and is therefore widely used, particularly in severe phenotypes; however, it does not normalize cerebrospinal fluid glycine levels (van Hove et al., 2002). NMDA-receptor antagonists constitute the principal adjunctive strategy. Dextromethorphan is frequently administered, especially in attenuated forms of NKH, although interindividual variability related to *CYP2D6* polymorphisms may influence the therapeutic response (Beyoğlu & Idle, 2012; van Hove, 2024). Ketamine, metabolized via alternative pathways and less affected by such polymorphisms, has emerged as an alternative option with potentially more predictable pharmacokinetics in selected patients (van Hove, 2024). Other treatments such as strychnine (Koepp et al., 1973; Ziter et al., 1968) have been abandoned because of unacceptable toxicity.

Epilepsy in NDK is often refractory and may progress to status epilepticus, and seizure control remains a major therapeutic challenge. Benzodiazepines, particularly diazepam, are commonly used for acute management; however, their narrow therapeutic index and excipient-related risks demand caution in their off-label use in neonates (Koepp et al., 1973; Rite Gracia et al., 1999). When benzodiazepines are insufficient, phenobarbital is often administered, although combination therapy requires careful monitoring due to additive sedative effects (Koepp et al., 1973; García-Muñoz et al., 2004). Importantly, although

sodium valproate was occasionally used during the diagnostic process, it is contraindicated in NKH, as it may increase cerebral glycine concentrations and exacerbate neurological deterioration (Vázquez Mora et al., 1995; van Hove et al., 2002, Nowak et al., 2022).

As we observed with respect to diagnostic strategies, the distribution of citation impact across therapeutic approaches also suggests the progressive consolidation of current practice. The therapeutic agents that form the backbone of current management, sodium benzoate and NMDA-receptor antagonists, predominate in the articles that have been cited most frequently, and discontinued or contraindicated treatments appeared more frequently in publications with fewer citations. Again, while citation metrics do not directly measure clinical efficacy or methodological rigor, this distribution may reflect the gradual convergence of the field toward mechanism-based and consensus-driven therapeutic approaches.

Adjunctive non-pharmacological strategies have also been explored. Ketogenic diets may improve seizure control and quality of life when used alongside pharmacological treatment, although supporting evidence remains limited and the mechanisms involved are incompletely understood (Shelkowitz et al., 2022). In contrast, low-protein diets are generally discouraged, as excessive glycine restriction may result in protein malnutrition without clear neurological benefits.

Future therapeutic perspectives include the development of novel pharmacological approaches aimed at stabilizing defective enzymes or modulating glycine metabolism. Strategies currently under investigation in other inherited metabolic disorders, such as Fabry disease, may represent promising avenues for NKH, particularly if effective blood–brain barrier penetration can be achieved (Selvanathan et al., 2026; CSIC, 2020).

This review has several limitations. The predominance of descriptive studies, absence of comparative or randomized trials, and heterogeneity of reported outcomes preclude robust conclusions regarding treatment efficacy. The search strategy was restricted to articles published between 1992 and 2022, which may have limited capture of earlier or very recent data, although a more recent search in February 2026 identified no additional relevant evidence. Finally, our assessment of article impact was based primarily on citation counts, an approach inherently subject to bias, as

citations do not necessarily reflect methodological quality, rigor, or clinical validity. Nevertheless, the consistency of diagnostic and therapeutic patterns across the literature underscores both the progressive standardization of clinical practice and the substantial unmet needs that persist.

In conclusion, while the diagnostic framework for NKH is relatively well established, therapeutic management remains largely empirical. Sodium benzoate is the mainstay of treatment, and NMDA-receptor antagonists such as dextromethorphan and ketamine serve as important adjuncts. High-quality collaborative studies are urgently needed to standardize treatment algorithms and to develop targeted therapies capable of improving long-term neurological outcomes.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that they have no conflicts of interest. FB serves as a member of the Editorial Board of AFT; however, he was not involved in the editorial handling, peer-review process, or decision-making regarding this manuscript. All publication decisions were made independently by the Editor-in-Chief and the remaining members of the Editorial Board.

ACKNOWLEDGMENTS

This article is dedicated to Alma, a girl from Alcoi (Spain) living with nonketotic hyperglycinemia, who has faced the challenges of daily life with remarkable resilience since 2019. Alma is related to one of the authors (PM); this relationship did not influence the design, conduct, or reporting of this study. The authors also wish to acknowledge all individuals and families affected by rare diseases, as well as the institutions and organizations committed to advancing research, raising awareness, and providing essential support for these often-underrecognized conditions. The authors thank John Giba for his assistance in reviewing and editing the English language and scientific style of the manuscript.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at:

https://docs.google.com/document/d/1_B9u55zkseXL7MBG9AsM7xnTArmz0XzX/edit

PROTOCOL REGISTRATION

The protocol for this study was prospectively registered in the Open Science Framework (OSF) on January 17, 2023. See the following link:

osf.io/5ah3p.

References

- Applegarth DA, Rolland MO, Toone JR, Coulter-Mackie M, Saura R. Molecular prenatal diagnosis of non-ketotic hyperglycinemia (glycine encephalopathy). *Prenat Diagn*. 2002;22(3):266–267.
- Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. 2005;8(1):19–32.
- Benoist JF, Roze E, Sedel F. Contribution of CSF analysis to the diagnosis of inborn errors of metabolism in adult patients. *Rev Neurol (Paris)*. 2007;163(10):950–959.
- Beyoğlu D, Idle JR. The glycine deportation system and its pharmacological consequences. *Pharmacol Ther*. 2012 Aug;135(2):151–167.
- Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). En busca de nuevas chaperonas farmacológicas para tratar la enfermedad de Fabry [Internet]. Madrid: CSIC; 2020 [cited 28 May 2023]. Available from: <https://www.csic.es/es/actualidad-del-csic/en-busca-de-nuevas-chaperonas-farmacologicas-para-tratar-la-enfermedad-de-fabry>
- Coughlin CR, Swanson MA, Kronquist K, Acquaviva C, Hutchin T, Rodríguez-Pombo P et al. The genetic basis of classic nonketotic hyperglycinemia due to mutations in GLDC and AMT. *Genet Med*. 2017;19(1):104–111. Erratum in: *Genet Med*. 2018;20(9):1098.
- García-Muñoz MJ, Viaño-López J, Lama-More RA, Martínez-Granero MA, García-Segura JM, Bonet-Serra B et al. Evolución de la hiperglicinemia no cetósica neonatal en tratamiento. *Rev Neurol*. 2004;39(8):727–730.
- Kanno J, Hutchin T, Kamada F, Narisawa A, Aoki Y, Matsubara Y, et al. Genomic deletion within GLDC is a major cause of non-ketotic hyperglycinaemia. *J Med Genet*. 2007;44:69–74.
- Koepp P, De Groot CJ, Gruttner R, Rybak C. Clinical findings and therapeutic problems in non ketotic hyperglycinemia. *Helv Paediatr Acta*. 1973;28(5):459–465.
- Nowak M, Chuchra P, Paprocka J. Nonketotic hyperglycinemia: insight into current therapies. *J Clin Med*. 2022 May 27;11(11):3027. Nowak M, Chuchra P, Paprocka J. Nonketotic hyperglycinemia: insight into current therapies. *J Clin Med*. 2022 May 27;11(11):3027.
- Perry TL, Urquhart N, MacLean J, Evans ME, Hansen S, Davidson GF et al. Nonketotic hyperglycinemia. Glycine accumulation due to absence of glycerine cleavage in brain. *N Engl J Med*. 1975;292(24):1269–1273.
- Rite Gracia S, Guallarte Alias MP, Martínez Moral M, Baldellou Vázquez A, Rite Montañés S, Ruiz-Echarri Zalaya MP, et al. Hiperglicinemia no cetósica (HNC): Evolucion clinico-terapeutica en tres pacientes. *An Esp Pediatr*. 1999 Apr;50(4):408–410.
- Selvanathan A, Hertzog A, Coughlin CR 2nd, Swanson MA, Van Hove JLK. The History and Nosology of the Glycine Disorders: A Framework for Clinicians. *J Inherit Metab Dis*. 2026;49(1):e70138.
- Shelkowitz E, Saneto RP, Al-Hertani W, Lubout CMA, Stence N V, Brown MS, et al. Ketogenic diet as a glycine lowering therapy in nonketotic hyperglycinemia and impact on brain glycine levels. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):423. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Mar 13;18(1):54.
- Swanson MA, Coughlin CR, Scharer GH, Szerlong HJ, Bjoraker KJ, Spector EB, et al. Biochemical and molecular predictors for prognosis in nonketotic hyperglycinemia. *Ann Neurol*. 2015;78(4):606–618.
- van Hove JLK, Coughlin C II, Swanson M, et al. Nonketotic Hyperglycinemia. 2002 Nov 14 [Updated 2019 May 23]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026.
- van Hove JLK. The role of NMDA-receptor type glutamatergic antagonists dextromethorphan or ketamine in the treatment of nonketotic hyperglycinemia: A critical reassessment. *Mol Genet Metab*. 2024;143(3):108594.
- Vázquez Mora JR, Moncín Torres C, Salvador Gómez T, Mendaza Beltrán M. Non ketotic hyperglycinemia: Physiopathology and feasible treatment. *Pediatrica*. 1995;15(1):37–41.
- Ziter FA, Bray PF, Madsen JA, Nyhan WL. The clinical findings in a patient with nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Res*. 1968;2(4):250–253.

Appendix. Chronological list of articles included in the scoping review (n=56).

- Ambani LM, Murthy DS, Zaheer A, Fialho MJ. Nonketotic hyperglycinemia in two siblings. *Indian Pediatr.* 1979;16(5):455–8.
- Hamosh A, McDonald JW, Valle D, Francomano CA, Niedermeyer E, Johnston MV. Dextromethorphan and high-dose benzoate therapy for nonketotic hyperglycinemia in an infant. *J Pediatr.* 1992;121(1):131–5.
- Tada K, Kure S, Takayanagi M, Kume A, Narisawa K. Non-ketotic hyperglycinemia: a life-threatening disorder in the neonate. *Early Hum Dev.* 1992;29(1–3):75–81.
- Heindel W, Kugel H, Roth B. Noninvasive detection of increased glycine content by proton MR spectroscopy in the brains of two infants with nonketotic hyperglycinemia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1993;14(3):629–35.
- Schmitt B, Steinmann B, Gitzelmann R, Thun-Hohenstein L, Mascher H, Dumermuth G. Nonketotic hyperglycinemia: clinical and electrophysiologic effects of dextromethorphan. *Neurology.* 1993;43(2):421–4.
- Tada K, Kure S. Non-ketotic hyperglycinemia: molecular lesion, diagnosis and pathophysiology. *J Inher Metab Dis.* 1993;16(4):691–703.
- Zammarchi E, Donati MA, Ciani F, Pasquini E, Pela I, Fiorini P. Failure of early dextromethorphan and sodium benzoate therapy in an infant with nonketotic hyperglycinemia. *Neuropediatrics.* 1994;25(5):274–6.
- Matsuo S, Inoue F, Takeuchi Y, Yoshioka H, Kinugasa A, Sawada T. Efficacy of tryptophan for the treatment of nonketotic hyperglycinemia. *Pediatrics.* 1995;95(1):142–6.
- Vázquez Mora JR, Moncín Torres C, Salvador Gómez T, Mendaza Beltrán M. Hiperglicinemia no cetósica: fisiopatología y posible tratamiento. *Pediatría.* 1995;15:37–41.
- Boneh A, Degani Y, Harari M. Prognostic clues and outcome of early treatment of nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol.* 1996;15(2):137–41.
- Haider N, Salih MA, Al-Rasheed S, Al-Mofada S, Krahn PM, Kabiraj M. Nonketotic hyperglycinemia: a life-threatening disorder in Saudi newborns. *Ann Saudi Med.* 1996;16(4):400–4.
- Deutsch SI, Rosse RB, Mastropaolo J. Current status of NMDA antagonist interventions in the treatment of nonketotic hyperglycinemia. *Clin Neuropharmacol.* 1998;21(2):71–9.
- Hamosh A, Maher JF, Bellus GA, Rasmussen SA, Johnston MV. Long-term use of high-dose benzoate and dextromethorphan for the treatment of nonketotic hyperglycinemia. *J Pediatr.* 1998;132(4):709–13.
- Sehgal V, Ramji S. Nonketotic hyperglycinemia in a neonate. *Indian Pediatr.* 1998;35(3):278–81.
- Lu FL, Wang PJ, Hwu WL, Tsou Yau KI, Wang TR. Neonatal type of nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol.* 1999;20(4):295–300.
- Gabis L, Parton P, Roche P, Lenn N, Tudorica A, Huang W. In vivo 1H magnetic resonance spectroscopic measurement of brain glycine levels in nonketotic hyperglycinemia. *J Neuroimaging.* 2001;11(2):209–11.
- Huisman TAGM, Thiel T, Steinmann B, Zeilinger G, Martin E. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain of a neonate with nonketotic hyperglycinemia. *Eur Radiol.* 2002;12(4):858–61.
- Korman SH, Gutman A. Pitfalls in the diagnosis of glycine encephalopathy (non-ketotic hyperglycinemia). *Dev Med Child Neurol.* 2002;44(10):712–20.
- Viola A, Chabrol B, Nicoli F, Confort-Gouny S, Viout P, Cozzzone PJ. Magnetic resonance spectroscopy study of glycine pathways in nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Res.* 2002;52(2):292–300.
- Chien YH, Hsu CC, Huang A, Chou SP, Lu FL, Lee WT, et al. Poor outcome for neonatal-type nonketotic hyperglycinemia treated with high-dose sodium benzoate and dextromethorphan. *J Child Neurol.* 2004;19(1):39–42.
- García-Muñoz MJ, Víaño-López J, Lama-More RA, Martínez-Granero MA, García-Segura JM, Bonet-Serra B et al. Evolución de la hiperglicinemia no cetósica neonatal en tratamiento. *Rev Neurol.* 2004;39(8):727–30.
- Kaźmierczuk-Skubis ME, Zatorska-Karpuś M, Pac-Kozuchowska E, Bojko-Jaworska J, Furmaga-Jabłońska W. Non-ketotic hyperglycinemia as the cause of infant seizures--the case study. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med.* 2004;59(1):237–41.
- Korman SH, Boneh A, Ichinohe A, Kojima K, Sato K, Ergaz Z, et al. Persistent NKH with transient or absent symptoms and a homozygous GLDC mutation. *Ann Neurol.* 2004;56(1):139–43.
- Roy D, Al-Asmari A, Ghazal YK, Al-Oqiel S. Nonketotic hyperglycinemia in Suleimaniah Children's Hospital, Riyadh, Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2004;24(5):378–81.
- Van Hove JLK, Kerckhove K Vande, Hennermann JB, Mahieu V, Declercq P, Mertens S, et al. Benzoate treatment and the glycine index in nonketotic hyperglycinemia. *J Inher Metab Dis.* 2005;28(5):651–63.
- Applegarth DA, Toone JR. Glycine encephalopathy (nonketotic hyperglycinemia): Comments and speculations. *Am J Med Genet.* 2006;140(2):186–8.
- Conter C, Rolland MO, Cheillan D, Bonnet V, Maire I, Froissart R. Genetic heterogeneity of the GLDC gene in 28 unrelated patients with glycine encephalopathy. *J Inher Metab Dis.* 2006;29(1):135–42.
- Korman SH, Wexler ID, Gutman A, Rolland MO, Kanno J, Kure S. Treatment from birth of nonketotic hyperglycinemia due to a novel GLDC mutation. *Ann Neurol.* 2006;59(2):411–5.
- Tekgul H, Serdaroğlu G, Karapinar B, Polat M, Yurtsever S, Tosun A, et al. Vigabatrin caused rapidly progressive deterioration in two cases with early myoclonic encephalopathy associated with nonketotic hyperglycinemia. *J Child Neurol.* 2006;21(1):82–4.
- Bhamkar RP, Colaco P. Neonatal nonketotic hyperglycinemia. *Indian J Pediatr.* 2007;74(12):1124–6.
- Suzuki Y, Kure S, Oota M, Hino H, Fukuda M. Nonketotic hyperglycinemia: Proposal of a diagnostic and treatment strategy. *Pediatr Neurol.* 2010;43(3):221–4.
- Tsao CY. The efficacy of vagus nerve stimulation in intractable epilepsy associated with nonketotic hyperglycinemia in two children. *J Child Neurol.* 2010;25(3):375–8.
- Cusmai R, Martinelli D, Moavero R, Dionisi Vici C, Vigeveno F, Castana C, et al. Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(5):509–13.
- Hennermann JB, Berger JM, Grieben U, Scharer G, Van Hove JLK. Prediction of long-term outcome in glycine encephalopathy: A clinical survey. *J Inher Metab Dis.* 2012;35(2):253–61.
- Shin JH, Ahn SY, Shin JH, Sung SI, Jung JM, Kim JK,

- et al. Sequential magnetic resonance spectroscopic changes in a patient with nonketotic hyperglycinemia. *Korean J Pediatr.* 2012;55(8):301–5.
36. Tsuyusaki Y, Shimbo H, Wada T, Iai M, Tsuji M, Yamashita S, et al. Paradoxical increase in seizure frequency with valproate in nonketotic hyperglycinemia. *Brain Dev.* 2012;34(1):72–5.
37. Madu AE, Oliver L. Non-ketotic hyperglycinaemia: Case report and review of medical literature. *J Matern Neonatal Med.* 2013;26(5):537–9.
38. Baker PR II, Friederich MW, Swanson MA, Shaikh T, Bhattacharya K, Scharer GH, et al. Variant non ketotic hyperglycinemia is caused by mutations in LIAS, BOLA3 and the novel gene GLRX5. *Brain.* 2014;137:366–79.
39. Ezgu F, Çiftçi B, Topçu B, Adıyaman G, Gökmenoğlu H, Küçükçongar A, et al. Diagnosis of glycine encephalopathy in a pediatric patient by detection of a GLDC mutation during initial next generation DNA sequencing. *Metab Brain Dis.* 2014;29(1):211–3.
40. Knaepper Martin S, Boix Alonso H. Electroencefalograma de amplitud integrada en la hiperglicinemia no cetósica. *Rev Neurol.* 2014;58(1):47.
41. Iqbal M, Prasad M, Mordekar SR. Nonketotic hyperglycinemia case series. *J Pediatr Neurosci.* 2015;10(4):355–8.
42. Pai YJ, Leung KY, Savery D, Hutchin T, Prunty H, Heales S, et al. Glycine decarboxylase deficiency causes neural tube defects and features of non-ketotic hyperglycinemia in mice. *Nat Commun.* 2015;6:7388.
43. Subramanian V, Kadiyala P, Hariharan P, Neeraj E. A rare case of glycine encephalopathy unveiled by valproate therapy. *J Pediatr Neurosci.* 2015;10(2):143–5.
44. Trujillo J, Tobon S, Ortiz B, Mesa S, Vélez G, Cornejo JW. Caracterización clínica, bioquímica e imagenológica en una cohorte de pacientes diagnosticados con hiperglicinemia no cetósica clásica. *Acta Neurol Colomb.* 2015;31(4):378–84.
45. Bravo-Alonso I, Navarrete R, Arribas-Carreira L, Perona A, Abia D, Couce ML, et al. Nonketotic hyperglycinemia: Functional assessment of missense variants in GLDC. *Hum Mutat.* 2017;38(6):678–91.
46. Panayiotou E, Spike K, Morley C, Belteki G. Ventilator respiratory graphic diagnosis of hiccapping in non-ketotic hyperglycinaemia. *BMJ Case Rep.* 2017:bcr2017220267.
47. Riché R, Liao M, Pena IA, Leung KY, Lepage N, Greene NDE, et al. Glycine decarboxylase deficiency-induced motor dysfunction in zebrafish is rescued by counterbalancing glycine synaptic level. *JCI Insight.* 2018;3(21):e124642.
48. Magwebu ZE, Mazinu M, Abdul-Rasool S, Chauke CG. The effect of hyperglycinemic treatment in captive-bred Vervet monkeys. *Metab Brain Dis.* 2019;34(5):1467–72.
49. Poothrikovil RP, Al Thihli K, Al Futaisi A, Al Murshidi F. Nonketotic Hyperglycinemia: Two Case Reports and Review. *Neurodiagn J.* 2019;59(3):142–51.
50. Shbarou RM, Boustany RM, Daher RT, Pakdel P, Nouredine A, Karam PE. Outcome of Nonketotic Hyperglycinemia in Lebanon. *Neuropediatrics.* 2019;50(4):235–43.
51. Daida A, Hamano SI, Ikemoto S, Hirata Y, Matsuura R, Koichihara R, et al. Use of Perampanel and a Ketogenic Diet in Nonketotic Hyperglycinemia. *Neuropediatrics.* 2020;51(6):417–20.
52. Farris J, Calhoun B, Alam MS, Lee S, Haldar K. Large scale analyses of genotype-phenotype relationships of glycine decarboxylase mutations and neurological disease severity. *PLoS Comput Biol.* 2020;16(5):e1007871.
53. Bayrak H, Yıldız Y, Olgaç A, Kasapkara ÇS, Küçükçongar A, Zenciroğlu A, et al. Genotypic and phenotypic features in Turkish patients with classic nonketotic hyperglycinemia. *Metab Brain Dis.* 2021;36(6):1213–22.
54. Cao Y, Meng L, Zhang Y, Jiao J, Pu W, Ma L. Novel GLDC Compound Heterozygous Variant Leading to Nonketotic Hyperglycinemia. *Front Pediatr.* 2021;9:725930.
55. Ning JJ, Li F, Li SQ. Clinical and genetic analysis of nonketotic hyperglycinemia: A case report. *World J Clin Cases.* 2022;10(22):7982–8.
56. Shelkowitz E, Saneto RP, Al-Hertani W, Lubout CMA, Stence NV, Brown MS, et al. Ketogenic diet as a glycine lowering therapy in nonketotic hyperglycinemia and impact on brain glycine levels. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):423.

Administración de medicamentos en pacientes con nutrición enteral: interacciones, incompatibilidades y su impacto en la seguridad farmacoterapéutica

Elin Yohana Manrique Julio¹, Andrés Ballesteros², Marlene Duran Lengua³.

¹ Médica, Magister en Farmacología. Grupo de Investigación ESMED. Universidad de Cartagena.

² Estudiante de Medicina. Universidad de Cartagena. Grupo de Investigación ESMED.

³ Doctora en Farmacología. Docente de Farmacología, Universidad de Cartagena. Grupo de Investigación ESMED.

Resumen

La administración de medicamentos en pacientes que reciben nutrición enteral representa un desafío en la práctica clínica hospitalaria debido al riesgo de interacciones farmacocinéticas e incompatibilidades fisicoquímicas que pueden comprometer la biodisponibilidad y eficacia de los tratamientos. El objetivo de esta revisión fue analizar la evidencia sobre las interacciones fármaco-nutriente y las incompatibilidades asociadas a la administración de medicamentos por sondas enterales, así como su impacto en la seguridad farmacoterapéutica.

Se realizó una revisión narrativa estructurada mediante búsqueda en PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science, considerando publicaciones entre 2015 y 2025, con descriptores relacionados con nutrición enteral, administración de medicamentos e interacciones fármaco-nutriente.

La evidencia indica que fármacos como fenitoína, levotiroxina, warfarina, fluoroquinolonas y levodopa presentan alteraciones en su absorción cuando se administran con nutrición enteral. Factores como la composición de las fórmulas, el pH, la osmolaridad y las propiedades fisicoquímicas influyen en su compatibilidad y estabilidad.

Estos hallazgos resaltan la necesidad de considerar las implicaciones farmacocinéticas y farmacéuticas para optimizar la terapia y mejorar la seguridad del paciente hospitalizado.

Palabras clave

Nutrición enteral, interacciones fármaco-nutriente, incompatibilidad, farmacocinética, administración de medicamentos.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Drug administration in patients receiving enteral nutrition represents a challenge in hospital clinical practice due to the risk of pharmacokinetic interactions and physicochemical incompatibilities that may compromise drug bioavailability and therapeutic efficacy. The aim of this review was to analyze the available evidence on drug-nutrient interactions and incompatibilities associated with medication administration through enteral feeding tubes and their impact on pharmacotherapeutic safety.

A structured narrative review was conducted using PubMed/MEDLINE, Scopus and Web of Science databases, including studies published between 2015 and 2025, using descriptors related to enteral nutrition, drug administration and drug-nutrient interactions.

The evidence shows that drugs such as phenytoin, levothyroxine, warfarin, fluoroquinolones and levodopa may present altered absorption when administered with enteral nutrition. Factors such as formula composition, pH, osmolarity and physicochemical properties influence drug compatibility and stability.

These findings highlight the importance of considering pharmacokinetic and pharmaceutical implications to optimize therapy and improve patient safety in hospital settings.

Key words

Enteral nutrition, drug-nutrient interaction, incompatibility, pharmacokinetics, drug administration.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

INTRODUCCIÓN

La administración de medicamentos en pacientes que reciben nutrición enteral constituye una práctica frecuente en el ámbito hospitalario, especialmente en aquellos que requieren soporte nutricional artificial debido a la imposibilidad de utilizar la vía oral convencional (Thibault et al., 2021). En estos casos, la administración de fármacos a través de sondas enterales se convierte en una alternativa necesaria para garantizar la continuidad de la terapia farmacológica (Boullata et al., 2017).

No obstante, la coadministración de medicamentos y fórmulas de nutrición enteral representa un desafío clínico debido al riesgo de interacciones farmacocinéticas e incompatibilidades fisicoquímicas que pueden afectar la estabilidad, solubilidad y biodisponibilidad de los fármacos (Klang et al., 2023). Estas alteraciones pueden modificar la absorción intestinal, generar concentraciones plasmáticas subterapéuticas y comprometer la eficacia clínica.

Factores relacionados con la composición de las fórmulas enterales, su régimen de administración y osmolaridad, así como las propiedades fisicoquímicas de los medicamentos, incluyendo solubilidad, pKa y forma farmacéutica, influyen de manera significativa en su compatibilidad y estabilidad durante la administración por sonda (Sommerfeldt et al., 2024). Asimismo, la falta de estandarización en los procedimientos y la limitada disponibilidad de recomendaciones específicas incrementan el riesgo de eventos adversos, obstrucción de sondas y fallos terapéuticos (Boullata et al., 2021).

En este contexto, la identificación de las interacciones fármaco–nutriente y de los factores que afectan la administración por vía enteral resulta fundamental para optimizar la eficacia de los tratamientos farmacológicos y fortalecer la seguridad del paciente en el entorno hospitalario. Por ello, el presente trabajo tuvo como objetivo analizar la evidencia disponible sobre estas interacciones e incompatibilidades, así como su impacto en la seguridad farmacoterapéutica.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa estructurada con el objetivo de analizar la evidencia disponible sobre la administración de medicamentos en pacientes con nutrición enteral y las interacciones farmacocinéticas e incompatibilidades fisicoquímicas asociadas a su administración por sonda enteral.

La búsqueda bibliográfica se efectuó en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science, incluyendo publicaciones entre 2015 y 2025. Se utilizaron descriptores en inglés relacionados con nutrición enteral, administración de medicamentos e interacciones fármaco–nutriente, combinados mediante operadores booleanos (AND, OR), según la estrategia:

(enteral nutrition OR tube feeding) AND (drug administration OR medication administration) AND (drug–nutrient interaction OR pharmacokinetics OR bioavailability OR physicochemical incompatibility).

Se incluyeron 31 documentos entre los cuales: artículos originales, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica y documentos técnicos en inglés o español que abordaran aspectos farmacocinéticos o clínicos de la administración de medicamentos por vía enteral en población adulta. Se excluyeron estudios en población pediátrica, publicaciones duplicadas y artículos sin acceso a texto completo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES CON NUTRICIÓN ENTERAL

La administración de medicamentos a través de sondas enterales constituye una práctica frecuente en pacientes hospitalizados que no pueden recibir tratamiento por vía oral convencional; sin embargo, este proceso puede modificar de manera significativa la farmacocinética de determinados fármacos, especialmente en lo relacionado con su absorción gastrointestinal y biodisponibilidad sistémica (Sommerfeldt et al., 2024). Estas alteraciones se asocian a interacciones fármaco–nutriente que afectan la disolución y la fracción disponible para absorción intestinal.

Diversos estudios han demostrado que la coadministración de nutrición enteral continua reduce la absorción de medicamentos con características fisicoquímicas específicas, como baja solubilidad acuosa o elevada lipofilia, debido a la formación de complejos con macronutrientes presentes en las fórmulas, particularmente proteínas y cationes divalentes (Boullata et al., 2017; Wanden-Berghe et al., 2019). Este mecanismo ha sido ampliamente descrito en fármacos como la fenitoína, cuya biodisponibilidad disminuye cuando se administra de forma concomitante con nutrición enteral continua, comprometiendo el control terapéutico en pacientes críticos.

Adicionalmente, los medicamentos cuya absorción depende del pH gastrointestinal pueden experimentar modificaciones en su velocidad de disolución cuando se administran junto con fórmulas enterales, debido a cambios en el microambiente luminal generados por su composición nutricional (Thibault et al., 2021). Estos efectos pueden traducirse en concentraciones plasmáticas subterapéuticas, particularmente relevantes en fármacos con estrecho margen terapéutico.

Otro mecanismo de reducción en la biodisponibilidad está relacionado con la interacción del medicamento con el sistema de administración por sonda enteral, lo que puede favorecer la retención o pérdida parcial del fármaco durante su administración, especialmente en formulaciones líquidas o suspensiones. La cantidad de medicamento recuperada tras su administración varía según el material de la sonda, su diámetro, la formulación del fármaco y el método de preparación empleado, lo que disminuye la fracción que finalmente alcanza el sitio de absorción intestinal (Alodat et al., 2025; Wilson et al., 2024). Asimismo, la modificación de formas farmacéuticas sólidas para su administración por sonda, como el triturado de comprimidos o la apertura de cápsulas, altera parámetros farmacocinéticos relevantes, incluyendo el área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima plasmática (Cmax), modificando la exposición sistémica al medicamento (Błaszczuk et al., 2023).

En algunos casos, estas modificaciones farmacocinéticas han sido documentadas en medicamentos de uso frecuente en el entorno hospitalario. Por ejemplo, la administración de formulaciones trituradas de anticoagulantes orales directos, como el apixabán, puede generar variaciones en su biodisponibilidad relativa cuando se administran a través de sondas enterales, especialmente en presencia de fórmulas nutricionales que modifican el tránsito gastrointestinal o el microambiente luminal (Song et al., 2015).

Adicionalmente, la administración concomitante de medicamentos y nutrición enteral incrementa el riesgo de errores en la entrega del fármaco, incluyendo obstrucción de la sonda, pérdida parcial de la dosis administrada o uso inadecuado de formas farmacéuticas no diseñadas para esta vía. Estos eventos repercuten directamente en la exposición sistémica y en la eficacia del tratamiento farmacológico (Anziliero & Beghetto, 2018). En estudios observacionales recientes se han identificado incidentes asociados tanto a incompatibilidades fisicoquímicas como a eventos adversos relacionados con la técnica de administración, con impacto significativo en la seguridad

farmacoterapéutica (García-González et al., 2023).

En este contexto, intervenciones clínicas orientadas a optimizar la selección de formas farmacéuticas, la técnica de administración y la monitorización farmacoterapéutica han demostrado mejorar la adecuación terapéutica de los medicamentos administrados por vía enteral, reduciendo interacciones que afectan su biodisponibilidad y contribuyendo a la seguridad del paciente en el ámbito hospitalario (Ayhan et al., 2024).

INCOMPATIBILIDADES FISCOQUÍMICAS DURANTE LA ADMINISTRACIÓN POR SONDA ENTERAL

La administración de medicamentos a través de sondas enterales en pacientes que reciben nutrición enteral puede generar incompatibilidades fisicoquímicas capaces de comprometer tanto la estabilidad del principio activo como la fracción del medicamento efectivamente administrada. Estas incompatibilidades surgen cuando el fármaco entra en contacto con el sistema de administración o con el vehículo utilizado para su preparación, lo que condiciona modificaciones en su solubilidad, estabilidad o dispersión homogénea en el lumen de la sonda (Alodat et al., 2025; Boullata, 2021).

Diversos factores fisicoquímicos influyen en la aparición de estos fenómenos, entre ellos el pH de la preparación tras la dilución o trituración del medicamento, la osmolaridad de la mezcla, la viscosidad del vehículo y las propiedades intrínsecas del fármaco, incluyendo su solubilidad y estabilidad en medios acuosos. Estas condiciones favorecen procesos de precipitación, agregación de partículas o sedimentación del principio activo, reduciendo la cantidad de medicamento que alcanza el tracto gastrointestinal o promoviendo la obstrucción de la sonda enteral (Alodat et al., 2025).

La manipulación de formas farmacéuticas sólidas constituye uno de los principales factores asociados a estas incompatibilidades. La trituración de comprimidos o la apertura de cápsulas altera las propiedades farmacotécnicas del medicamento, modifica su perfil de liberación y genera partículas de tamaño variable que dificultan su dispersión homogénea. En particular, las formulaciones de liberación modificada o aquellas que contienen microgránulos o pellets experimentan alteraciones significativas en su comportamiento farmacéutico cuando se administran por esta vía, lo que puede traducirse en liberación prematura del principio activo o en va-

riaciones en la cantidad de fármaco recuperada tras su administración (Błaszczuk et al., 2023; Karkossa et al., 2022).

Adicionalmente, las características del sistema de administración influyen en la recuperación del medicamento. Estudios experimentales han demostrado que la cantidad de fármaco recuperada tras su administración por sonda varía según el diámetro, el material y la longitud del tubo, así como el método de preparación previo a su administración. Estas variaciones pueden conducir a pérdidas parciales del medicamento o a una administración incompleta de la dosis prescrita (Hoover et al., 2021; Alodat et al., 2025).

En respuesta a estos desafíos, se han propuesto estrategias farmacéuticas orientadas a mejorar la seguridad de la administración por sonda enteral, incluyendo el empleo de métodos de suspensión controlada en lugar de la trituración directa de comprimidos, la selección de formulaciones farmacéuticas adecuadas para esta vía y la evaluación previa de la compatibilidad con el sistema de administración. Estas estrategias han demostrado reducir el riesgo de obstrucción de la sonda y mejorar la recuperación del fármaco administrado (Kunieda et al., 2022; Boullata, 2021).

Asimismo, la modificación de la forma farmacéutica puede tener implicaciones en la exposición sistémica del fármaco. Estudios farmacocinéticos han evidenciado que la trituración de comprimidos puede alterar la biodisponibilidad de algunos medicamentos administrados por vía oral, lo que resalta la importancia de considerar las consecuencias farmacocinéticas de estas prácticas en pacientes con nutrición enteral (Song et al., 2016).

En conjunto, las incompatibilidades fisicoquímicas durante la administración de medicamentos por sonda enteral representan un desafío relevante en la práctica clínica hospitalaria. La identificación de los factores farmacotécnicos implicados y la implementación de estrategias adecuadas de preparación y administración son fundamentales para optimizar la eficacia terapéutica y la seguridad del paciente.

IMPACTO CLÍNICO DE LAS INTERACCIONES FÁRMACO-NUTRIENTE

Las interacciones entre medicamentos y componentes de la nutrición enteral constituyen un problema clínico relevante en pacientes hospitalizados, particularmente en aquellos que requieren soporte nutricional mediante sondas enterales. Estas interacciones pueden alterar la biodisponibilidad, la absorción o la estabilidad del

fármaco, lo que repercute directamente en la eficacia terapéutica y en la seguridad del tratamiento farmacológico. En el contexto hospitalario, la administración concomitante de medicamentos y fórmulas de nutrición enteral es una práctica frecuente, especialmente en pacientes críticos o con dificultades para la ingesta oral, lo que incrementa la probabilidad de interacciones clínicamente significativas (Boullata, 2021).

Desde el punto de vista farmacocinético, uno de los mecanismos más relevantes es la reducción de la biodisponibilidad del fármaco debido a interacciones con los componentes de la fórmula enteral. Las proteínas, minerales y otros nutrientes presentes en estas preparaciones pueden formar complejos con determinados medicamentos, alterar su solubilidad o modificar el microambiente luminal intestinal, afectando su absorción. Este fenómeno ha sido documentado para diversos fármacos administrados por sonda, incluyendo antibióticos, hormonas tiroideas y anticoagulantes, en los cuales la presencia simultánea de nutrición enteral puede disminuir la exposición sistémica al medicamento y comprometer su efecto terapéutico (Ased et al., 2018).

Asimismo, estudios clínicos han demostrado que determinados medicamentos presentan reducciones significativas en su biodisponibilidad cuando se administran conjuntamente con nutrición enteral. Entre los fármacos más frecuentemente afectados se encuentran la furosemida, la levodopa, las fluoroquinolonas, la levotiroxina, la warfarina y la fenitoína. En estos casos, la interacción con nutrientes puede modificar la disolución del medicamento o interferir con su absorción intestinal, lo que puede generar concentraciones plasmáticas subterapéuticas y pérdida de eficacia clínica (Zhu et al., 2025).

Con el fin de sintetizar las principales interacciones fármaco-nutriente de relevancia clínica descritas en la literatura, se presenta la Tabla 1.

Además de los cambios farmacocinéticos, las interacciones fármaco-nutriente pueden producir consecuencias clínicas relevantes relacionadas con errores en la administración de medicamentos a través de sondas enterales. Estudios observacionales han demostrado que una proporción considerable de pacientes hospitalizados recibe medicamentos de forma inapropiada por esta vía, incluyendo la administración de formulaciones de liberación modificada, comprimidos con recubrimiento entérico o cápsulas blandas que no deben triturarse. Estas prácticas pueden provocar alteraciones en la liberación del principio activo, incremento del riesgo de toxicidad o disminución de la eficacia terapéutica (Zhu et al., 2025).

Tabla 1. Interacciones fármaco–nutriente con relevancia clínica

Fármaco	Mecanismo de interacción	Consecuencia clínica	Recomendación
Fenitoína	Unión a proteínas y cationes	↓ biodisponibilidad	Suspender NE 1–2 h antes/ después
Levotiroxina	Interacción con nutrientes/minerales	↓ absorción	Administrar en ayunas
Warfarina	Interacción con vitamina K	↓ efecto anticoagulante	Monitorizar INR
Fluoroquinolonas	Quelación con cationes	↓ absorción	Separar administración
Levodopa	Competencia con aminoácidos	↓ efecto clínico	Administrar separada de NE
Furosemida	Alteración de absorción	↓ efecto diurético	Monitorizar respuesta
Apixabán	Alteración absorción	Variabilidad PK	Evaluar vía alternativa

Desde la perspectiva de la seguridad del paciente, las interacciones fármaco–nutriente también se han asociado con complicaciones clínicas adicionales, como obstrucción de la sonda, intolerancia gastrointestinal, reacciones adversas medicamentosas y retrasos en el tratamiento farmacológico. La administración inadecuada de medicamentos a través de sondas enterales se ha identificado como una fuente importante de errores de medicación en entornos hospitalarios, particularmente en unidades de cuidados intensivos, donde la polifarmacia y la complejidad terapéutica son frecuentes (Pereira et al., 2020).

Por otra parte, la evidencia reciente resalta el papel del equipo interdisciplinario en la prevención de estas interacciones. La participación de los farmacéuticos clínicos en los equipos de atención hospitalaria ha demostrado mejorar significativamente el conocimiento del personal sanitario y reducir los errores asociados con la administración de medicamentos por sonda enteral. Las intervenciones educativas y la implementación de protocolos específicos para la administración de medicamentos en pacientes con nutrición enteral han demostrado ser estrategias efectivas para optimizar la seguridad farmacoterapéutica (Abu Hdaib et al., 2021).

Finalmente, es importante destacar que algunos medicamentos presentan interacciones particularmente relevantes con nutrientes o suplementos dietéticos incluso fuera del contexto de la nutrición enteral. Un ejemplo bien documentado es la levotiroxina, cuya absorción puede verse significativamente reducida por la presencia de alimentos, minerales o suplementos dietéticos, lo que puede generar variabilidad en la respuesta terapéutica y requerir ajustes en la dosificación (Wiesner et al., 2021). Estos hallazgos resaltan

la necesidad de considerar sistemáticamente las interacciones fármaco–nutriente durante la planificación del tratamiento farmacológico.

En conjunto, la evidencia disponible demuestra que las interacciones fármaco–nutriente representan un factor clínico importante que puede afectar la eficacia terapéutica, la seguridad del paciente y la calidad del tratamiento farmacológico en pacientes que reciben nutrición enteral. Por lo tanto, la identificación temprana de estas interacciones, junto con la implementación de estrategias de administración seguras y la participación activa del equipo interdisciplinario, constituye un elemento esencial para optimizar la farmacoterapia en el entorno hospitalario.

ESTRATEGIAS FARMACOTERAPÉUTICAS PARA LA ADMINISTRACIÓN SEGURA DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES CON NUTRICIÓN ENTERAL

La administración de medicamentos en pacientes que reciben nutrición enteral es una práctica frecuente en el ámbito hospitalario, especialmente en pacientes críticos, con disfagia o con trastornos neurológicos que requieren soporte nutricional prolongado. Sin embargo, la evidencia reciente ha demostrado que este proceso se asocia con una elevada frecuencia de errores en la preparación y administración de medicamentos, incluyendo el uso de formas farmacéuticas inapropiadas, la trituración inadecuada de comprimidos y la administración concomitante con fórmulas enterales sin considerar posibles interacciones farmacocinéticas. Estas situaciones pueden generar alteraciones en la biodisponibilidad del medicamento, pérdida parcial de la dosis administrada, obstrucción de la sonda y

variabilidad en la respuesta terapéutica (Zhu et al., 2025; Asghari-Varzaneh et al., 2024).

En este contexto, la evaluación farmacoterapéutica previa del medicamento constituye una de las intervenciones más relevantes para optimizar la seguridad del proceso. Este análisis implica verificar la idoneidad de la forma farmacéutica para su manipulación y administración a través del dispositivo enteral. Las formulaciones de liberación modificada, los comprimidos con recubrimiento entérico y determinadas cápsulas no deben triturarse ni abrirse, debido a que estas modificaciones pueden alterar el perfil de liberación del principio activo, modificar su absorción intestinal o incrementar el riesgo de toxicidad. La revisión farmacoterapéutica permite identificar medicamentos potencialmente problemáticos y considerar alternativas terapéuticas o formulaciones más adecuadas (Zhu et al., 2025).

Otra medida fundamental es la selección apropiada de la forma farmacéutica. Siempre que sea posible, se recomienda utilizar formulaciones líquidas, suspensiones orales estables o presentaciones diseñadas para administración enteral. En ausencia de estas opciones, la trituración controlada de comprimidos de liberación inmediata puede ser considerada, siempre que se confirme la ausencia de recubrimientos funcionales o sistemas de liberación modificada. Esta selección adecuada contribuye a preservar la estabilidad del medicamento, facilitar su administración y reducir el riesgo de obstrucción de la sonda (Zhu et al., 2025).

La estandarización de la técnica de administración constituye otro componente esencial. Las recomendaciones clínicas incluyen la administración de cada medicamento por separado, evitar la mezcla simultánea de múltiples fármacos y realizar irrigaciones de la sonda con agua antes y después de cada administración. Asimismo, en situaciones con riesgo de interacción, puede ser necesario suspender temporalmente la nutrición enteral antes y después de la administración del medicamento para optimizar su absorción. La implementación de protocolos estandarizados y listas de verificación ha demostrado reducir significativamente los errores asociados a este proceso (Külekci et al., 2025).

El rol del farmacéutico clínico resulta determinante en la implementación de estas estrategias. Su participación en la revisión de prescripciones, selección de formulaciones y educación del personal sanitario ha demostrado mejorar las prácticas de administración y reducir errores relacionados con la vía enteral. Las intervenciones educativas lideradas por estos profesionales contribuyen a fortalecer el conocimiento del equipo de salud sobre la

manipulación adecuada de medicamentos (Ayhan et al., 2025).

De manera complementaria, la implementación de protocolos institucionales y programas de capacitación continua constituye una estrategia eficaz para mejorar la seguridad del proceso terapéutico. La disponibilidad de guías clínicas, algoritmos de decisión y listas de verificación favorece la estandarización de las prácticas asistenciales y reduce la variabilidad en la administración de medicamentos por sondas enterales. Estas intervenciones son especialmente relevantes en unidades de cuidados intensivos, donde la polifarmacia y la complejidad terapéutica incrementan el riesgo de errores (Külekci et al., 2025; Asghari-Varzaneh et al., 2024).

Finalmente, es fundamental identificar a los pacientes con mayor riesgo de eventos asociados a la administración enteral de medicamentos, incluyendo aquellos con polifarmacia, pacientes críticos, portadores de sondas yeyunales y pacientes con estancias hospitalarias prolongadas. En estos casos, se requiere una vigilancia farmacoterapéutica más estricta y una evaluación interdisciplinaria continua que permita detectar oportunamente problemas relacionados con la administración de medicamentos y optimizar las decisiones terapéuticas (Asghari-Varzaneh et al., 2024; García-González et al., 2023).

En conjunto, la evidencia científica reciente indica que la administración segura de medicamentos en pacientes con nutrición enteral requiere un enfoque integral basado en la evaluación farmacoterapéutica previa, la selección adecuada de formas farmacéuticas, la estandarización de los procedimientos de administración, la participación activa del farmacéutico clínico y la implementación de protocolos institucionales. Estas estrategias permiten reducir errores de medicación, optimizar la eficacia terapéutica y fortalecer la seguridad del paciente en entornos hospitalarios donde la nutrición enteral constituye una intervención esencial.

CONSIDERACIONES FARMACOTÉCNICAS SEGÚN LA FORMA FARMACÉUTICA EN LA ADMINISTRACIÓN ENTERAL DE MEDICAMENTOS

La forma farmacéutica del medicamento constituye un factor determinante en la administración segura de fármacos en pacientes que reciben nutrición enteral mediante sondas de alimentación. La manipulación inadecuada de determinadas formulaciones puede alterar las propiedades físico-químicas del medicamento, modificar su perfil farmacocinético y comprometer tanto la eficacia terapéutica como la seguridad del tratamiento. Por esta razón, la selección de la forma farmacéutica

y del método de administración debe evaluarse cuidadosamente antes de la administración por vía enteral.

Formas farmacéuticas sólidas convencionales

Los comprimidos de liberación inmediata representan una de las formas farmacéuticas más utilizadas en la práctica clínica. En determinadas circunstancias, pueden triturarse y dispersarse en agua para facilitar su administración a través de sondas enterales. Sin embargo, este proceso puede generar variabilidad en la dosis administrada debido a la pérdida parcial del fármaco durante la preparación o a la adhesión del polvo a los dispositivos utilizados. Asimismo, la trituración puede modificar las características de disolución del medicamento, alterando potencialmente la velocidad de absorción del principio activo. La presencia de partículas mal dispersas también puede favorecer la obstrucción de la sonda, especialmente en dispositivos de pequeño calibre. Por ello, la trituración de comprimidos debe realizarse únicamente cuando la formulación lo permita y bajo procedimientos estandarizados que minimicen la pérdida de dosis y la formación de agregados sólidos (Sommerfeldt et al., 2024; Zhu et al., 2025).

Cápsulas y formulaciones multiparticuladas

Las cápsulas duras o blandas también son de uso frecuente en pacientes que requieren administración enteral de medicamentos. En algunos casos, su contenido puede dispersarse en agua antes de la administración por sonda; sin embargo, esta práctica debe evaluarse cuidadosamente. Algunas cápsulas contienen microgránulos o pellets recubiertos diseñados para modular la liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal. La manipulación inadecuada de estos sistemas puede alterar su mecanismo de liberación o comprometer la integridad del recubrimiento protector, modificando el perfil de absorción del medicamento. Además, el tamaño de los pellets puede incrementar el riesgo de obstrucción de la sonda, particularmente en sondas de pequeño calibre. Estudios farmacotécnicos recientes destacan la necesidad de evaluar características como el tamaño de partícula, la solubilidad del principio activo y la estabilidad de la dispersión antes de su administración enteral (Karkossa et al., 2024; Samuels et al., 2026).

Formas farmacéuticas de liberación modificada

Los medicamentos formulados como comprimidos de liberación prolongada, liberación controlada o con recubrimiento entérico requieren especial precaución cuando se consideran para

administración por sonda enteral. Estos sistemas están diseñados para liberar el fármaco de manera gradual o proteger el principio activo de condiciones específicas del medio gástrico. La trituración o manipulación de estas formulaciones puede destruir el sistema de liberación controlada, provocando una liberación inmediata del fármaco y aumentando el riesgo de toxicidad. Asimismo, la eliminación del recubrimiento entérico puede exponer el principio activo a condiciones de pH que favorecen su degradación o irritación gastrointestinal. Diversos estudios han documentado que la manipulación de medicamentos de liberación modificada constituye una de las causas más frecuentes de errores en la administración por sonda enteral, por lo que estas formulaciones generalmente se consideran contraindicadas para su trituración o apertura (Alodat et al., 2025; Zhu et al., 2025).

Formulaciones líquidas

Las formulaciones líquidas, como soluciones orales, suspensiones y jarabes, suelen considerarse la opción preferida para la administración de medicamentos en pacientes con sondas enterales. Estas presentaciones evitan la manipulación de formas sólidas y reducen el riesgo de obstrucción del dispositivo, además de permitir una administración más homogénea del fármaco cuando se diluyen adecuadamente. No obstante, presentan limitaciones relevantes. Algunas soluciones poseen alta osmolaridad, lo que puede provocar intolerancia gastrointestinal o diarrea cuando se administran directamente por sonda. Asimismo, ciertas suspensiones pueden sedimentar rápidamente, requiriendo una agitación adecuada para asegurar la correcta distribución del principio activo. Otros factores, como el pH de la formulación o la presencia de excipientes viscosos, pueden influir en la estabilidad del medicamento y en su interacción con las fórmulas de nutrición enteral. Por ello, se recomienda evaluar cuidadosamente la compatibilidad de estas formulaciones y considerar su dilución cuando sea necesario para optimizar la seguridad de la administración (Karkossa et al., 2024; Ayhan et al., 2025).

Consideraciones farmacotécnicas en la administración por sonda enteral

Además de la forma farmacéutica, diversos factores farmacotécnicos influyen en la administración segura de medicamentos por sonda enteral. Entre ellos se incluyen el calibre y material de la sonda, el volumen de dilución utilizado y la compatibilidad entre el medicamento y la fórmula nutricional. La administración concomitante

de fármacos y nutrición enteral puede favorecer la formación de precipitados o alterar la biodisponibilidad del medicamento. Por ello, múltiples guías clínicas recomiendan interrumpir temporalmente la nutrición enteral antes y después de la administración de determinados fármacos. Asimismo, se aconseja administrar los medicamentos de forma individual, evitar su mezcla y realizar lavados de la sonda con agua antes y después de cada administración para prevenir obstrucciones. Estas medidas permiten optimizar la eficacia terapéutica y reducir la incidencia de eventos adversos asociados a la administración enteral de medicamentos (Ayhan et al., 2025; Samuels et al., 2026).

RECOMENDACIONES EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO

En el ámbito hospitalario, la administración segura de medicamentos por sonda enteral requiere la aplicación de medidas estandarizadas orientadas a minimizar errores y optimizar la eficacia terapéutica.

En primer lugar, se recomienda administrar cada medicamento de forma individual, evitando su mezcla con otros fármacos o con la nutrición enteral, debido al riesgo de incompatibilidades fisicoquímicas, interacciones y obstrucción de la sonda (Sommerfeldt et al., 2024; Samuels et al., 2026).

Asimismo, es fundamental realizar lavados de la sonda con agua antes y después de cada administración, así como entre medicamentos, utilizando volúmenes aproximados de 15–30 mL. Esta práctica contribuye a prevenir la formación de precipitados, la interacción entre fármacos y la oclusión del dispositivo (Alodat et al., 2026).

En relación con la forma farmacéutica, debe priorizarse el uso de formulaciones líquidas o, en su defecto, comprimidos de liberación inmediata adecuadamente triturados y dispersos. Por el contrario, deben evitarse las formulaciones de liberación modificada o con recubrimiento entérico, ya que su manipulación puede alterar el perfil farmacocinético, generar liberación no controlada del principio activo y aumentar el riesgo de toxicidad (Karkossa et al., 2024; Sommerfeldt et al., 2024).

Adicionalmente, es necesario considerar la posible interacción entre el medicamento y la nutrición enteral. En aquellos fármacos con absorción dependiente del pH o susceptibles a interacción con nutrientes, se recomienda interrumpir tem-

poralmente la nutrición enteral antes y después de la administración, con el fin de optimizar la biodisponibilidad y la respuesta terapéutica (Samuels et al., 2026).

Desde una perspectiva organizacional, la evidencia reciente resalta la importancia de implementar protocolos institucionales estandarizados, así como de promover la participación del farmacéutico clínico en el proceso asistencial. Estas estrategias han demostrado reducir los errores de medicación, mejorar la adherencia a las recomendaciones y fortalecer la seguridad en la administración de medicamentos por sonda enteral (Ayhan et al., 2025).

CONCLUSIONES

La administración de medicamentos por sonda enteral constituye un proceso clínico complejo que involucra múltiples variables farmacotécnicas, farmacocinéticas y operativas. La evidencia reciente demuestra que la manipulación inadecuada de las formas farmacéuticas, la falta de estandarización en los procedimientos y la limitada información en los prospectos de medicamentos representan factores determinantes en la aparición de errores de medicación, reducción de la eficacia terapéutica y eventos adversos.

En este contexto, la implementación de estrategias basadas en evidencia, como la selección adecuada de la forma farmacéutica, la individualización de la administración, el manejo correcto de las interacciones con la nutrición enteral y el uso de protocolos institucionales, resulta fundamental para garantizar la seguridad del paciente.

Asimismo, el papel del farmacéutico clínico y del equipo interdisciplinario es clave en la optimización de la farmacoterapia en estos pacientes, contribuyendo a la toma de decisiones informadas y a la reducción de riesgos asociados a esta vía de administración.

En conjunto, la integración de criterios farmacológicos y clínicos en la práctica hospitalaria permite avanzar hacia una atención más segura, eficiente y centrada en el paciente, especialmente en poblaciones vulnerables que dependen de la nutrición enteral como vía terapéutica.

Referencias

1. Abu Hdaib N, Albsoul-Younes A, Wazaify M. Oral medications administration through enteral feeding tube: Clinical pharmacist-led educational intervention to improve knowledge of intensive care unit nurses. *Saudi Pharm J*, 2021; 29(2): 134–142. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.12.015>
2. Alodat MT, et al. Stability of medications administered via enteral feeding tubes: a systematic review. *Clin Transl Sci*, 2025. <https://doi.org/10.1111/cts.70427>
3. Anzilio F, Beghetto MG. Incidents and adverse events in enteral feeding tube users: warnings based on a cohort study. *Nutr Hosp*, 2018; 35: 259–264. <https://doi.org/10.20960/nh.1440>
4. Ased S, Wells J, Morrow LE, Malesker MA. Clinically significant food–drug interactions. *Consult Pharm*, 2018; 33(11): 649–657. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2018.649>
5. Asghari-Varzaneh F, et al. Prevalence and risk factors of medication errors in ICU patients with enteral feeding tubes among ICU patients: a comprehensive cross-sectional analysis. *J Res Pharm Pract*, 2024; 13(2): 47–52. https://doi.org/10.4103/jrpp.jrpp_47_24
6. Ayhan YE, Özkanlı ÖF, Gözelizmir Ş, Al-Taie A, Sancar M, Midi I. Impact of clinical pharmacist interventions on medication administration via enteral feeding tubes in a neurology ward: a pre- and post-educational prospective study. *Front Pharmacol*, 2025; 16: 1519835. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1519835>
7. Błaszczyk B, Jagielska A, Czuczwar SJ. Crushed tablet administration for patients with dysphagia and enteral feeding: challenges and considerations. *Drugs*, 2023; 83(12): 1085–1096. <https://doi.org/10.1007/s40266-023-01056-y>
8. Boullata JI. Enteral medication for the tube-fed patient: making this route safe and effective. *Nutr Clin Pract*, 2021; 36(1): 111–132. <https://doi.org/10.1002/ncp.10615>
9. Boullata JI, Carrera AL, Harvey L, Escuro AA, Hudson L, Mays A, et al. ASPEN safe practices for enteral nutrition therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2017; 41(1): 15–103. <https://doi.org/10.1177/0148607116673053>
10. Çakir BK, Balci C, Demirkan K, Halil MG. Administration of medications via feeding tube in older adults. *Clin Sci Nutr*, 2025; 7(3): 202–215. <https://doi.org/10.62210/ClinSciNutr.2025.115>
11. García-González D, Martín-Suárez A, Salvador Sánchez JJ, Sánchez Serrano JA, Calvo MV. Medication delivery errors in outpatients with percutaneous endoscopic gastrostomy: effect on tube feeding replacement. *Sci Rep*, 2023; 13: 21727. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48629-w>
12. Hoover A, Chitranshi P, Momot M, Tyner K, Wokovich A. In vitro evaluation of enteral tube administration of lansoprazole orally disintegrating tablets. *Pharm Dev Technol*, 2021; 26(8): 846–851. <https://doi.org/10.1080/10837450.2021.1948567>
13. Karkossa F, Lehmann N, Klein S. A systematic approach to assess suitability of enteral feeding tubes for administering controlled-release pellet formulations. *Int J Pharm*, 2022; 612: 121286. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121286>
14. Karkossa F, Bading A, Klein S. What to consider for successful administration of oral liquids via enteral feeding tubes? *Int J Pharm*, 2024; 649: 123628. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123628>
15. Klang MG. Developing guidance for feeding tube administration of oral medications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2023; 47(4): 519–540. <https://doi.org/10.1002/jpen.2490>
16. Kunieda K, Kurata N, Yoshimatsu Y, Ohno T, Shigematsu T, Fujishima I. A safe way to administer drugs through a nutrition tube—the simple suspension method. *Dysphagia*, 2021; 37: 318–322. <https://doi.org/10.1007/s00455-021-10280-w>
17. Külekci E, Iyigün E. Effectiveness of a checklist for enteral medication administration: a randomized controlled trial. *Nurs Crit Care*, 2025; 30(2): e13275. <https://doi.org/10.1111/nicc.13275>
18. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016; 40: 159–211. <https://doi.org/10.1177/0148607115621863>
19. Mohn ES, Kern HJ, Saltzman E, Mitmesser SH, McKay DL. Evidence of drug–nutrient interactions with chronic use of commonly prescribed medications: an update. *Pharmaceutics*, 2018; 10: 36. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10010036>
20. Nguyen HTX, Vo NNM, Vo HT. Nurses' practice, knowledge, and attitudes in medication administration via enteral feeding tubes: a pharmacist-led educational intervention in Vietnam. *J Pharm Pharmacogn Res*, 2025; 13(5): 1432–1443. https://doi.org/10.56499/jp-pres24.2164_13.5.1432
21. Pereira RA, de Souza FB, Rigobello MCG, Pereira JR, da Costa LRM, Gimenes FRE. Quality improvement programme reduces errors in oral medication preparation and administration through feeding tubes. *BMJ Open Qual*, 2020; 9: e000882. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-000882>
22. Samuels S, Denisenko D, Abdel-Rahman S, Fletcher EP. Drug administration via enteral feeding tubes: a landscape analysis of information in drug product labeling. *J Clin Pharmacol*, 2026; 66(2): e70160. <https://doi.org/10.1002/jcph.70160>
23. Song Y, Wang X, Perlstein I, Wang J, Badawy S, Frost C, et al. Relative bioavailability of apixaban solution or crushed tablet formulations administered by mouth or nasogastric tube in healthy subjects. *Clin Ther*, 2015; 37(8): 1703–1712
24. Sommerfeldt J, Sartorius H, von Sarnowski B, Klein S, Ritter CA. Drug administration via feeding tubes—a procedure that carries risks. *Eur J Clin Pharmacol*, 2024; 80: 1599–1623. <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03723-4>
25. Thibault R, Abbasoglu O, Ioannou E, Meija L, Otens-Oussoren K, Pichard C, et al. ESPEN guideline on hospital nutrition. *Clin Nutr*, 2021; 40(12): 5684–5709. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.09.039>
26. Vashi V, Laramy J, Kamin M, Ferrari L, Hand A. Relative bioavailability of cenobamate administered as a crushed tablet, either orally or via nasogastric tube, versus an intact whole tablet. *J Clin Pharmacol*, 2024; 64(8): 922–931. <https://doi.org/10.1002/jcph.2439>
27. Wanden-Berghe C, Patino-Alonso MC, Galindo-Villardón P, Sanz-Valero J. Complications associated with enteral nutrition: CAFANE study. *Nutrients*, 2019; 11: 2042. <https://doi.org/10.3390/nu11092041>

28. White R, Bradnam V. Handbook of drug administration via enteral feeding tubes. 3rd ed. Pharmaceutical Press, London, 2015
29. Wiesner A, Gajewska D, Paśko P. Levothyroxine interactions with food and dietary supplements: a systematic review. *Pharmaceuticals*, 2021; 14(3): 206. <https://doi.org/10.3390/ph14030206>
30. Wilson CG, Maher SA, et al. Oral drug product administration via enteral feeding tubes: pharmaceutical considerations and clinical implications. *AAPS Pharm-SciTech*, 2024; 25(2): 1–12. <https://doi.org/10.1208/s12248-024-00896-9>
31. Zhu Y, Zhu B, Jin P. Medication administration through feeding tubes in a tertiary hospital: a retrospective observational study. *Risk Manag Healthc Policy*, 2025; 18: 319–328. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S500557>

Edaravone dexborneol vs edaravone en ictus isquémico agudo (Xu et al., 2021)

Feruz Muratova.

Residente de Farmacología clínica, Hospital Universitario de la Princesa.

El accidente cerebrovascular, sigue siendo una de las principales causas de muerte y discapacidad a nivel mundial. A pesar de los avances significativos en el campo de la terapia de reperfusión, la eficacia de los fármacos neuroprotectores en los ensayos clínicos sigue siendo limitada.

El estrés oxidativo y los procesos inflamatorios desempeñan un papel clave en la patogénesis del ictus isquémico agudo (AIS). El estrés oxidativo aparece como resultado de la formación excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS) durante isquemia y reperfusión, lo que provoca daño en las membranas neuronales, proteínas y ADN, así como la alteración de la barrera hematoencefálica y el desarrollo de edema cerebral. [1–2]

La respuesta inflamatoria se inicia ya en los primeros minutos tras la isquemia, se activan la microglía y los astrocitos, se produce la infiltración de leucocitos y se liberan citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Esto intensifica aún más el daño neuronal y vascular, favoreciendo la apoptosis y alterando la neuroplasticidad. [3–6].

Teniendo en cuenta la relevancia del estrés oxidativo y la inflamación en la patogénesis del AIS, resulta fundamental la búsqueda de fármacos dirigidos a modular estos procesos. En este contexto, se han investigado diversos agentes terapéuticos como estrategias potenciales de tratamiento, entre ellos ApTOLL (antagonista de TLR4), células madre, minociclina, DL-3-n-butiltalido (NBP), nerinetide, el gangliósido GM1, natalizumab y tocilizumab, sin embargo, hasta la fecha ninguno ha demostrado beneficios concluyentes en la mejora de los resultados funcionales en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo en ensayos aleatorizados multicéntricos [7, 8].

Uno de estos fármacos es el edaravone, un compuesto con propiedades antioxidantes ampliamente utilizado en Japón y China para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo. En Estados Unidos y Canadá está aprobado únicamente para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), donde se administra por vía intravenosa u oral con el objetivo de ralentizar la progresión de la enfermedad.

Apesar de la capacidad del edaravone para captar y neutralizar los radicales libres, reduciendo el estrés oxidativo y el daño neuronal, su acción se limita principalmente a este mecanismo. En este contexto, cobra especial interés el dexborneol, un compuesto al que se le atribuyen efectos antiinflamatorios, la capacidad de mejorar la penetración de fármacos en el tejido cerebral y un efecto protector sobre la pared vascular. Se ha planteado que su combinación con edaravone podría permitir actuar sobre múltiples puntos de la cascada isquémica.

El dexborneol ejerce sus efectos a través de varios mecanismos clave, entre los que destaca su acción antiinflamatoria, a través de la inhibición de la activación de NF- κ B y del inflammasoma NLRP3, reduciendo así la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-18 y TNF- α , así como la activación microglial. Además, contribuye a la inhibición de la excitotoxicidad neuronal al bloquear la sobrecarga de calcio intracelular, uno de los mecanismos fundamentales de la muerte neuronal durante la isquemia.

Objetivos

El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia de la combinación de edaravone dexborneol frente a edaravone en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo.

Métodos

Se trata de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparativo de fase III que se llevó a cabo en 48 hospitales de China entre mayo de 2015 y diciembre de 2016.

Se incluyeron pacientes de entre 35 y 80 años con diagnóstico confirmado de AIS, dentro de las 48 horas posteriores al inicio de los síntomas y con una puntuación en la escala NIHSS (escala utilizada para evaluar la gravedad del déficit neurológico en pacientes con ACV, que valora aspectos como el nivel de conciencia, la motricidad, el lenguaje y la visión) entre 4 y 24.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 en dos grupos: uno recibió edaravone dexborneol y el otro, monoterapia con edaravone. El tratamiento tuvo una duración de 14 días.

Criterios de valoración

El criterio de valoración primario del estudio fue la proporción de pacientes con un resultado funcional favorable, definido como una puntuación en la escala modified Rankin Scale (mRS) ≤ 1 a los 90 días. La escala de Rankin modificada (mRS) evalúa el grado de discapacidad funcional desde 0 (sin síntomas) hasta 6 (fallecimiento).

Resultados

Este ensayo clínico aleatorizado incluyó 1194 pacientes con AIS tratados dentro de las 48 horas del inicio de síntomas, comparando edaravone dexborneol (n=585) versus edaravone sola (n=580).

El resultado primario mostró superioridad del edaravone dexborneol, con un 67.18% de pacientes que alcanzaron mRS ≤ 1 a los 90 días comparado con 58.97% en el grupo de edaravone (OR 1.42, IC 95% 1.12-1.81, P=0.004). El análisis ordinal del mRS también favoreció

Escala de Rankin Modificada (mRS)

0	Sin síntomas	
1	Sin discapacidad significativa Algunas molestias, pero independiente.	
2	Discapacidad leve Incapaz de actividades complejas, pero camina solo.	
3	Discapacidad moderada Requiere ayuda para caminar o tareas diarias.	
4	Discapacidad moderada-grave Dependiente, pero puede sentarse.	
5	Discapacidad grave Postrado en cama, requiere cuidados constantes.	
6	Fallecimiento	

al grupo de combinación (OR común 1.28, P = 0.02). En el grupo tratado con terapia combinada, 393 pacientes (67,18%) alcanzaron una puntuación mRS ≤ 1 a los 90 días, en comparación con 342 pacientes (58,97%) en el grupo tratado con edaravone.

Entre los criterios secundarios, se observó una mejoría pequeña pero estadísticamente significativa en la puntuación de la NIHSS en el día 14 en el grupo de terapia combinada (desde el inicio hasta el día 14 fue de - 0.40 puntos (P = 0.01)).

Sin embargo, no se encontraron diferencias en parámetros como el índice de Barthel (independencia en actividades de la vida diaria, como comer, moverse e higiene), las funciones cognitivas y la calidad de vida. En el análisis por subgrupos, se observó un efecto más pronunciado en mujeres, no obstante, debe tenerse en cuenta la posible influencia de la edad como factor de confusión.

El perfil de seguridad fue similar entre ambos grupos, con incidencias comparables de eventos adversos (93.16% vs 93.95%) y mortalidad (1.34% vs 1.68%).

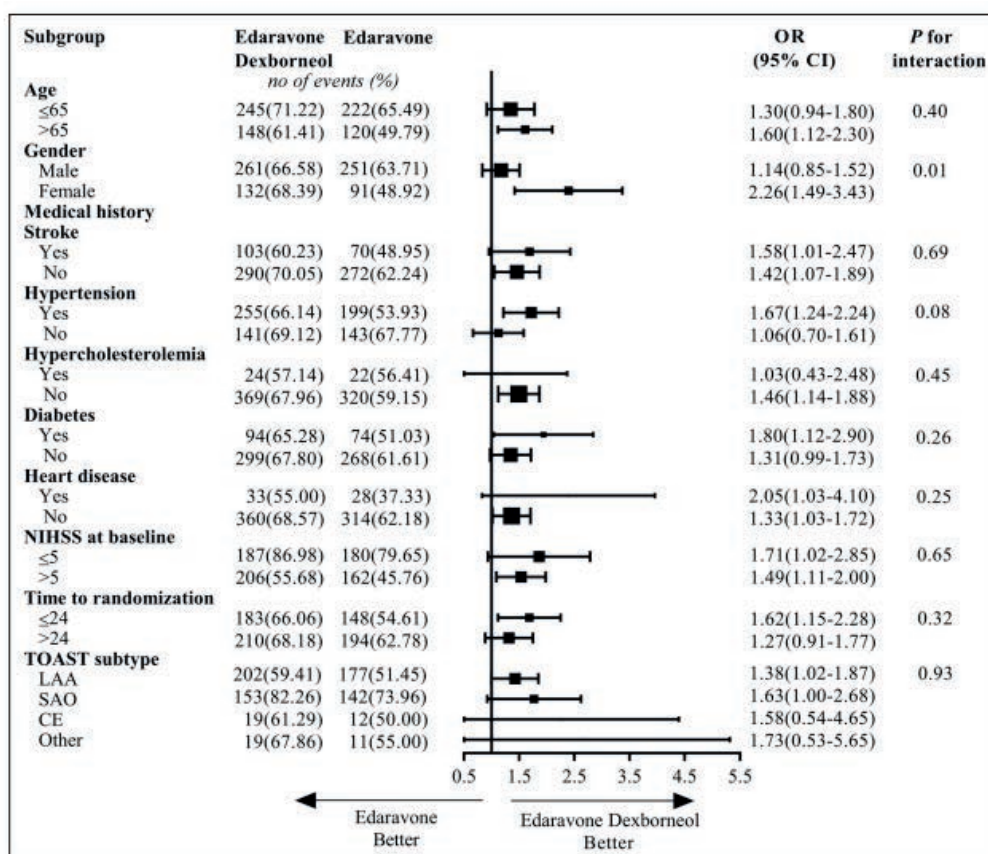


Figure 3. Odds ratios (ORs) for the primary outcome in prespecified subgroups.

CE indicates cardiogenic embolism; LAA, large artery atherosclerosis; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; SAO, small artery occlusion; and TOAST, Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment.

Table 2. Primary and Secondary Efficacy Outcomes

Outcomes	Edaravone dexborneol (n=585)	Edaravone (n=580)	OR/mean difference (95% CI)	P value
Primary outcome				
mRS ≤1 on D90, n (%)	393 (67.18)	342 (58.97)	1.42 (1.12 to 1.81)	0.004
Secondary outcomes				
mRS on D90, median (IQR)	1.00 (1.00 to 2.00)	1.00 (1.00 to 2.00)	1.28 (1.04 to 1.57)*	0.02
Changes of NIHSS score from baseline to D14, mean (95% CI)	-2.94 (-3.14 to -2.73)	-2.54 (-2.78 to -2.29)	-0.40 (-0.72 to -0.08)	0.01
NIHSS 0-1, n (%)				
D14	124 (21.20)	124 (21.38)	0.99 (0.75 to 1.31)	0.93
D30	236 (40.34)	219 (37.76)	1.12 (0.88 to 1.41)	0.37
D90	323 (55.21)	309 (53.28)	1.08 (0.86 to 1.36)	0.51
Barthel Index ≥95, n (%)				
D14†	285 (44.56)	254 (44.17)	1.02 (0.80 to 1.28)	0.90
D30†	2443 (57.59)	324 (56.25)	1.06 (0.84 to 1.33)	0.65
D90†	401 (69.14)	383 (66.49)	1.13 (0.88 to 1.44)	0.34
MoCA, mean (95% CI)				
D14†	20.66 (20.09 to 21.23)	20.05 (19.48 to 20.62)	0.61 (-0.20 to 1.42)	0.14
D30†	21.84 (21.26 to 22.41)	21.51 (20.94 to 22.08)	0.33 (-0.48 to 1.13)	0.42
D90†	22.84 (22.28 to 23.41)	22.51 (21.95 to 23.07)	0.34 (-0.46 to 1.13)	0.40
Stroke impact scale on D90, mean (95% CI)†	614.00 (601.62 to 626.39)	611.33 (598.27 to 624.39)	2.67 (-15.30 to 20.65)	0.77

D14 indicates day 14; D30, day 30; D90, day 90; IQR, interquartile range; MoCA, Montreal Cognitive Assessment Scale; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; and OR, odds ratio.

*Common OR of improvement of 1 point in the mRS score.

†The number of patients with missing data was similar in the two treatment groups; 11, 9, and 9 patients were missing Barthel index on D14, D30, and D90; 113, 76, and 64 patients were missing MoCA score on D14, D30, and D90; 86 patients were missing Stroke Impact Scale on D90.

Discusión

Los autores concluyen que la combinación de edaravona y dexborneol puede ser más eficaz en comparación con la monoterapia con edaravona, debido a su acción sobre múltiples mecanismos patogénicos del daño isquémico, incluyendo el estrés oxidativo y la inflamación. Esto resulta especialmente relevante, dado que la mayoría de los estudios previos sobre fármacos neuroprotectores no han demostrado beneficios clínicos significativos.

Sin embargo, el estudio presenta varias limitaciones, en particular, carece de un control con placebo, se excluyeron pacientes que recibían terapia de perfusión y la generalización de los resultados es limitada, ya que el estudio se llevó a cabo exclusivamente en población china.

En conclusión, este estudio demuestra que el uso de edaravona y dexborneol en pacientes con ictus isquémico agudo puede mejorar los resultados funcionales a los 90 días sin aumentar el riesgo.

Referencias

1. The Role of Oxidative Stress in Blood-Brain Barrier Disruption During Ischemic Stroke: Antioxidants in Clinical Trials. Lochhead JJ, Ronaldson PT, Davis TP. *Biochemical Pharmacology*. 2024;228:116186. doi:10.1016/j.bcp.2024.116186.
2. Neuronal Nitric Oxide Synthase (nNOS) Uncoupling in Ischemic Stroke: Mechanisms of Oxidative/Nitrosative Stress and Opportunities for Neuroprotection: A Review. Anwar A, Yameen D, Masood M, Parvez S, Haque MM. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2025;:148589. doi:10.1016/j.ijbiomac.2025.148589.
3. Stroke and the Immune System: From Pathophysiology to New Therapeutic Strategies. Macrez R, Ali C, Toutirais O, et al. *The Lancet. Neurology*. 2011;10(5):471-80. doi:10.1016/S1474-4422(11)70066-7.
4. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities. Candelario-Jalil E, Dijkhuizen RM, Magnus T. *Stroke*. 2022;53(5):1473-1486. doi:10.1161/STROKEAHA.122.036946.
5. Neuroinflammation in Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke. Alsbrook DL, Di Napoli M, Bhatia K, et al. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2023;23(8):407-431. doi:10.1007/s11910-023-01282-2.
6. 2026 Guideline for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Prabhakaran S, Gonzalez NR, Zachrisson KS, et al. *Stroke*. 2026; doi:10.1161/STR.0000000000000513.
7. Neuroprotection in Acute Stroke: Targeting Excitotoxicity, Oxidative and Nitrosative Stress, and Inflammation. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. *The Lancet. Neurology*. 2016;15(8):869-881. doi:10.1016/S1474-4422(16)00114-9.
8. Sublingual Edaravone Dexborneol for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: The TASTE-SL Randomized Clinical Trial. Fu Y, Wang A, Tang R, et al. *JAMA Neurology*. 2024;:2815107. doi:10.1001/jamaneurol.2023.5716.
9. Edaravone Dexborneol Protects Against Cerebral Ischemia/Reperfusion-Induced Blood-Brain Barrier Damage by Inhibiting Ferroptosis via Activation of NRF-2/Ho-1/Gpx4 Signaling. Xiao P, Huang H, Zhao H, et al. *Free Radical Biology & Medicine*. 2024;217:116-125. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2024.03.019.
10. Edaravone Dexborneol Alleviates Cerebral Ischemic Injury via MKP-1-Mediated Inhibition of MAPKs and Activation of Nrf2. Zhang W, Yang H, Gao M, et al. *BioMed Research International*. 2022;2022:4013707. doi:10.1155/2022/4013707.
11. Progress in Borneol Intervention for Ischemic Stroke: A Systematic Review. Li Y, Ren M, Wang J, et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:606682. doi:10.3389/fphar.2021.606682.
12. Borneol for Regulating the Permeability of the Blood-Brain Barrier in Experimental Ischemic Stroke: Preclinical Evidence and Possible Mechanism. Chen ZX, Xu QQ, Shan CS, et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:2936737. doi:10.1155/2019/2936737.
13. L-Borneol Promotes Neurovascular Unit Protection in the Subacute Phase of Transient Middle Cerebral Artery Occlusion Rats: P38-Mapk Pathway Activation, Anti-Inflammatory, and Anti-Apoptotic Effect. Xie Q, Lu D, Yuan J, et al. *Phytotherapy Research : PTR*. 2023;37(9):4166-4184. doi:10.1002/ptr.7878.
14. The Protective Roles of L-Borneolum, D-Borneolum and Synthetic Borneol in Cerebral Ischaemia via Modulation of the Neurovascular Unit. Dong T, Chen N, Ma X, et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*. 2018;102:874-883. doi:10.1016/j.biopha.2018.03.087.

Reflexiones sobre la inteligencia artificial: educación, pensamiento crítico y modernidad líquida desde la perspectiva de la Farmacología

Cristina Arce Recatalá

Departament de Farmacologia. Facultat de Farmàcia. Universitat de València.

La docencia de Farmacología se encuentra en un proceso de cambio acelerado promovido por la inteligencia artificial generativa (IAG), que está modificando la forma de enseñar, aprender y acceder al conocimiento. Aunque estas herramientas ofrecen oportunidades fascinantes, también presentan riesgos como alucinaciones, sesgos, problemas de protección de datos e incluso dependencia tecnológica de la IAG. Por ello, resulta imprescindible promover la alfabetización digital y el pensamiento crítico adaptadas al entorno actual del docente en farmacología. La IA debe entenderse como un recurso de apoyo complementario, sin sustituir el papel esencial del docente en el proceso formativo.

La enseñanza en la educación universitaria y en concreto en el grado de Farmacia atraviesa actualmente un momento de transformación profunda impulsado por la irrupción de nuevas tecnologías basadas en inteligencia artificial generativa (IAG) en el aula [2]. No se trata únicamente de una herramienta digital más dentro del repertorio tecnológico contemporáneo; sino que su impacto alcanza dimensiones sociales, culturales, económicas y educativas. El acceso inmediato a grandes cantidades de información más personalizada ha modificado profundamente la forma en que enseñamos, aprendemos e incluso nos relacionamos [2].

Los estudiantes universitarios han crecido en un entorno completamente digitalizado. Son usuarios habituales de redes sociales, plataformas de aprendizaje y aplicaciones móviles, lo que configura una relación cotidiana y natural con la tecnología. En muchos casos, esta familiaridad con lo digital influye directamente en la manera en que los estudiantes estudian y resuelven dudas académicas. Ante una dificultad o una pregunta académica, recurren de forma casi inmediata a internet o herramientas digitales para obtener una respuesta rápida, sustituyendo en gran medida los métodos tradicionales de búsqueda y consulta de libros fí-

sicos. En este sentido la IA se ha posicionado como un sustituto de los motores de búsqueda digitales tradicionales, ya que ofrece respuestas directas, contextualizadas y aparentemente adaptadas a las necesidades del usuario, sin requerir un proceso de filtrado o selección de fuentes. Este cambio en los hábitos de aprendizaje del alumnado plantea nuevos retos para el profesorado universitario.

Para comprender mejor este fenómeno, resulta útil acudir a las reflexiones del sociólogo y filósofo Zygmunt Bauman, quien describió nuestra época como una “modernidad líquida”. Según Bauman, en su libro los retos de la educación en la modernidad líquida, nos explica que vivimos en una sociedad caracterizada por la búsqueda constante de la inmediatez, la rapidez y el “aquí y ahora” [1]. En este contexto cultural, la forma de relacionarse con el conocimiento también cambia: los procesos pausados de reflexión, análisis o elaboración personal tienden a quedar relegados frente a la obtención rápida de respuestas y soluciones inmediatas. Esta lógica se refleja claramente en el uso actual de la IAG, donde herramientas como ChatGPT, Microsoft Copilot o Google Gemini permiten obtener información, redactar textos, resolver dudas o generar ideas en cuestión de segundos.

Sin embargo, la IA plantea interrogantes importantes. ¿Qué significa realmente esta revolución tecnológica? ¿Cómo afecta a nuestra manera de aprender, enseñar y comprender? ¿Qué implicaciones tiene para la formación de los estudiantes de Farmacia? Y, sobre todo, ¿cómo podemos utilizarla de forma crítica, responsable y ética?

Estas son algunas de las preguntas que muchos docentes se plantean cuando comienzan a interactuar con sistemas de IA. La primera reacción suele ser de asombro. La IA parece capaz de responder con precisión a preguntas sobre farmacología, redactar textos complejos, crear y resolver problemas clínicos o proporcionar explicaciones sobre una amplia variedad de medicamentos. En ocasiones, incluso parece anticipar nuestras necesidades o comprender nuestras intenciones con sorprendente exactitud, sobre todo después de una larga conversación con tu chatbot.

No obstante, este potencial también plantea desafíos importantes. Cuando una tecnología ofrece respuestas inmediatas y aparentemente fiables, surge la tentación de aceptarlas sin cuestionamiento. De hecho las respuestas proporcionadas por la IA se expresan habitualmente con un tono de certeza absoluta, sin incluir apenas advertencias o matices sobre las limitaciones de su conocimiento, lo que dificulta cuestionar su veracidad. Este fenómeno puede conducir a una dependencia de esta tecnología y a una reducción del proceso reflexivo que tradicionalmente ha caracterizado al aprendizaje académico. Precisamente en este punto surge la necesidad de desarrollar una mirada más crítica hacia estas herramientas disruptivas.

En este sentido, resulta fundamental incorporar en la práctica docente estrategias concretas que guíen el uso adecuado de la inteligencia artificial. Una de las recomendaciones básicas es la verificación de la información: las respuestas generadas por la IA deben contrastarse siempre con fuentes científicas fiables, como bases de datos biomédicas o guías clínicas, evitando utilizar la IA como única referencia. Es recomendable establecer como criterio docente que el alumnado acompañe cualquier contenido generado mediante IA —ya sea texto, esquemas o imágenes— de las correspondientes referencias bibliográficas o fuentes fiables con las que haya contrastado la información. Esta práctica no solo refuerza el rigor académico, sino que también fomenta el desarrollo del pensamiento crítico y la responsabilidad en el uso de estas herramientas.

Para comprender esta cuestión es necesario recordar que la inteligencia artificial no posee conocimiento en el sentido humano del término. Los sistemas de lenguaje funcionan mediante modelos estadísticos entrenados con grandes cantidades de datos textuales. Su tarea consiste en predecir qué palabra es más probable que aparezca a continuación dentro de una secuencia de texto. Gracias a este mecanismo, los sistemas pueden generar respuestas coherentes y convincentes, pero ello no garantiza necesariamente que dichas respuestas sean correctas. De hecho, en determinadas ocasiones la inteligencia artificial puede producir afirmaciones falsas, citas inexistentes o interpretaciones incorrectas de la información disponible. Este fenómeno, conocido como “alucinación” de la IA, no responde a una intención de engañar, sino al propio funcionamiento de los algoritmos. El sistema simplemente genera la respuesta que considera estadísticamente más probable en función de los datos con los que ha sido entrenado. En el ámbito farmacológico, este riesgo puede tener implicaciones especialmente relevantes si no se detecta adecuadamente, por eso es fundamental la evaluación crítica del contenido generado por la IA.

Para un usuario experto, estos errores pueden ser detectados mediante la verificación de fuentes o el contraste con literatura científica o académica. Sin embargo, para estudiantes que se encuentran en etapas tempranas de su formación académica, distinguir entre una respuesta fiable y una incorrecta puede resultar mucho más complicado, ya que no siempre disponen de los conocimientos previos ni de los criterios necesarios para evaluar la validez, la calidad o la evidencia científica de la información proporcionada. Por ello, el uso de la inteligencia artificial en contextos educativos requiere una especial atención.

A esta cuestión se suma otro aspecto igualmente relevante: la presencia de sesgos en los sistemas de inteligencia artificial. Puesto que los algoritmos se entrenan con datos generados por seres humanos, inevitablemente reflejan las estructuras sociales y culturales presentes en dichos datos. Como consecuencia, los sistemas pueden reproducir estereotipos, prejuicios o perspectivas parciales del mundo. En algunos casos, estos sesgos pueden generar contenidos inapropiados, discriminatorios o culturalmente sesgados.

En el ámbito educativo, esto implica también replantear los procesos de enseñanza apren-

dizaje del alumnado, así como en el proceso de evaluación. Es recomendable diseñar actividades que fomenten el razonamiento y la comprensión, evitando aquellas que puedan resolverse mediante respuestas automáticas de la IA. Asimismo, la incorporación de evaluaciones orales o prácticas puede contribuir a valorar de forma más precisa el aprendizaje real del estudiante y su capacidad para analizar críticamente la información. En concreto, la IAG puede utilizarse en la preparación de clases mediante la generación de esquemas, resúmenes, presentaciones, casos clínicos simulados y materiales didácticos adaptados a distintos niveles de aprendizaje y atendiendo a la diversidad funcional de los estudiantes. Asimismo, facilita la actualización de contenidos al sintetizar información procedente de artículos científicos, guías terapéuticas o novedades farmacológicas recientes. En este contexto, herramientas como NotebookLM pueden resultar especialmente valiosas para el profesorado, ya que incorpora la posibilidad de cargar fuentes propias, como artículos científicos, capítulos de libros, apuntes o guías clínicas, y utilizar la IA para analizar exclusivamente ese material. Además, al trabajar sobre fuentes seleccionadas por el propio profesor, reduce en parte el riesgo de respuestas genéricas o descontextualizadas y favorece un mayor control sobre la calidad académica de la información empleada. En el trabajo autónomo del estudiante, herramientas como ChatGPT, Microsoft Copilot o Google Gemini pueden actuar como tutores virtuales, resolviendo dudas y proponiendo actividades de autoevaluación personalizadas. Sin embargo, el aprovechamiento de estas tecnologías exige una formación específica del alumnado en su uso responsable [6]. En este sentido, no se trata únicamente de enseñar a utilizar herramientas, sino de formar a los estudiantes en su evaluación crítica, comprensión de sus limitaciones y uso como apoyo al aprendizaje, no como sustituto del razonamiento propio. Esto implica entrenarles en la formulación adecuada de preguntas (*prompts*), la verificación de la información con fuentes científicas fiables, la detección de posibles errores o “alucinaciones” de la IA y la correcta citación de su uso en trabajos académicos.

A esta dificultad se añade la necesidad de garantizar la protección de datos. En el ámbito farmacológico y sanitario, es imprescindible evitar la introducción de datos personales o clínicos reales en sistemas de IA, cumpliendo con la normativa vigente como el Reglamento General de Protección de Datos (GDPR) [5]. Esto incluye no solo datos identificativos, sino también cualquier

información que, combinada, pueda permitir la identificación indirecta de pacientes, como historiales clínicos, casos reales o datos sensibles utilizados en docencia. Además, muchas herramientas de IA almacenan o procesan la información introducida, lo que puede suponer un riesgo adicional si no se conocen sus políticas de privacidad.

Como recomendación práctica, se aconseja utilizar siempre casos clínicos ficticios o debidamente anonimizados en las actividades docentes, así como revisar las condiciones de uso de las herramientas digitales antes de emplearlas en el aula. Del mismo modo, es conveniente formar a los estudiantes en buenas prácticas de protección de datos, integrando este aspecto como parte de su formación profesional.

Ante esta situación, el uso educativo de la inteligencia artificial exige una auténtica alfabetización digital. Los docentes y los estudiantes no solo deben aprender a utilizar estas herramientas, sino también a comprender cómo funcionan, cuáles son sus limitaciones y por qué es imprescindible contrastar la información que generan. La inteligencia artificial ha llegado para quedarse. Ignorar su presencia en el ámbito educativo no es una opción realista. Lo verdaderamente importante es aprender a convivir con esta tecnología de manera crítica y ética. Por esta razón, la transparencia en el uso de estas herramientas de inteligencia artificial resulta esencial. Es necesario informar a los estudiantes sobre los usos permitidos de la IA y establecer normas claras dentro de cada asignatura acerca de su uso, favoreciendo un entorno de confianza y responsabilidad compartida.

Como señalaba Bauman, vivir en la modernidad líquida implica adaptarse a un mundo en constante transformación. La inteligencia artificial es una de las manifestaciones más visibles de esa transformación. Frente a ella, la mejor respuesta no es el rechazo o prohibición ni la dependencia absoluta, sino el desarrollo de un pensamiento crítico que permita aprovechar sus beneficios sin ignorar sus riesgos.

En este sentido, el desarrollo del pensamiento crítico puede reforzarse mediante actividades en las que los estudiantes analicen respuestas generadas por la IA, identifiquen errores o detecten posibles sesgos, convirtiendo estas herramientas en un recurso activo de aprendizaje. En este tipo de enfoque, el profesorado puede plantear un caso clínico concreto, por ejemplo un paciente con infección grave y función renal alterada, y solicitar al alumnado que, con apoyo

de herramientas de IAG, proponga una pauta de tratamiento. Posteriormente, estas propuestas se analizan en clase de forma crítica, valorando su adecuación clínica, la seguridad del fármaco elegido, los ajustes de dosis y las posibles interacciones, lo que permite reforzar el razonamiento terapéutico y la toma de decisiones basada en evidencia.

Por último, es importante entender que la IA debe utilizarse como una herramienta de apoyo y no como un sustituto del proceso de enseñanza aprendizaje. En este sentido, el papel del docente sigue siendo insustituible como guía del aprendizaje, responsable de contextualizar y validar los contenidos utilizados. Es evidente que a medida que el uso de la IA se expande, nuestro alumnado requiere de una educación digital, formación del profesorado y supervisión regulatoria estricta. En este contexto, iniciativas como la jornada denominada “La IA entra en clase: primeros pasos” organizada por la Red de Innovación Educativa de la Universitat de València, liderada por las Dra. Pilar D Ocón Navaza; Dra. Marisa Ferrándiz Manglano; y la Dra. M. Dolores Ivorra Insa, docentes de Farmacología en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia adquieren una relevancia especialmente destacada [3, 4]. El objetivo de la jornada fue introducir al profesorado en el uso de la IAG aplicada a la docencia, especialmente en el ámbito de la Farmacología. El taller adoptó un enfoque práctico, estructurado en varios pasos clave: conocer los modelos disponibles, comprender los conceptos básicos, aprender a formular instrucciones eficaces (prompts), y practicar la creación de materiales docentes. Asimismo, se mostraron diversas aplicaciones prácticas de la IAG en el ámbito educativo, como la elaboración de clases magistrales, generar esquemas, resúmenes, mapas conceptuales, casos clínicos, preguntas de evaluación o autoevaluación del alumnado, tablas comparativas, infografías, rúbricas o actividades basadas en metodologías activas. Estos ejemplos, centrados en contenidos de Farmacología como los AINEs y el paracetamol, ilustran el potencial de la IA para facilitar tanto la generación de materiales como la innovación pedagógica. Además, se advierte sobre posibles riesgos, como la generación de información incorrecta, sesgos o “alucinaciones”, y se insiste en la importancia de validar siempre los contenidos generados por la IAG.

Referencias

1. Bauman Z. Los retos de la educación en la modernidad líquida. Barcelona: Herder Editorial; 2025.
2. Chu, H.-C., Hwang, G.-H., Tu, Y.-F., & Yang, K.-H. (2022). Roles and research trends of artificial intelligence in higher education: A systematic review of the top 50 most-cited articles. *Australasian Journal of Educational Technology*, 38(3), 22–42. <https://doi.org/10.14742/ajet.7526>
3. D'Ocón Navaza P, Ferrándiz Manglano M, Ivorra Insa MD. Red de innovación docente interuniversitaria en farmacología: un espacio común para mejorar el aprendizaje. *Actual Farmacol Ter.* 2022;20(3-4):214-20.
4. D'Ocon Navaza P, Ferrándiz Manglano M, Ivorra Insa MD. Red interuniversitaria de innovación docente en farmacología: nuevos retos tras 10 años compartiendo recursos y experiencias. *Actual Farmacol Ter.* 2025;23(4):291-7.
5. European Commission. (2024). Artificial intelligence and copyright: Use of generative AI tools to develop new content. https://intellectual-property-helpdesk.ec.europa.eu/news-events/news/artificial-intelligence-and-copyright-use-generative-ai-tools-develop-new-content-2024-07-16-0_en
6. Feigerlova E. How to teach generative artificial intelligence in undergraduate medical education. *Clin Teach.* 2026 Jun;23(3):e70420. doi: 10.1111/tct.70420

Kresladi® (Marnetegrane autotemcel): primera terapia génica aprobada para la deficiencia grave de adhesión leucocitaria tipo I

Enola Missonnier.

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

En marzo de 2026, la Food and Drugs Administration (FDA) de Estados Unidos aprobó marnetegrane autotemcel (Kresladi®), la primera terapia génica basada en células madre hematopoyéticas autólogas para el tratamiento de pacientes pediátricos con deficiencia grave de adhesión leucocitaria tipo I (LAD-I) debida a variantes bialélicas en ITGB2, en ausencia de donante hermano compatible con el antígeno leucocitario humano (HLA) para trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Desarrollada por Rocket Pharmaceuticals licenciado por CIEMAT y el CIBERER (España), Kresladi® consiste en una infusión intravenosa única de células CD34+ autólogas transducidas con un vector lentivírico que porta una copia funcional del gen ITGB2, cuya mutación impide la expresión adecuada de la subunidad $\beta 2$ de las integrinas (CD18). El ensayo de fase 1/2 que sustentó la aprobación mostró una supervivencia libre de trasplante alogénico del 100% al año de la infusión y durante todo el período de seguimiento, con una reducción superior al 74% en las hospitalizaciones por infecciones.

La deficiencia de adhesión leucocitaria tipo I (LAD-I) es una inmunodeficiencia primaria hereditaria de carácter autosómico recesivo, causada por mutaciones en el gen *ITGB2* (localizado en el cromosoma 21q22.3), que codifica la subunidad $\beta 2$ de las integrinas, conocida como CD18. Esta proteína es esencial para la formación del heterodímero LFA-1 (CD11a/CD18), que media la adhesión firme de los leucocitos al endotelio vascular y su posterior extravasación hacia los tejidos infectados. La ausencia o reducción severa de CD18 impide que los neutrófilos y otros leucocitos migren eficazmente desde los vasos sanguíneos hasta los focos de infección (1).

Desde el punto de vista epidemiológico, LAD-I afecta a aproximadamente 1 de cada 1.000.000 de personas al año, lo que la clasifica como una enfermedad ultrarara. Su forma grave, caracterizada por una expresión de CD18 inferior al 2% del valor normal,

se manifiesta generalmente en el período neonatal y se asocia a una mortalidad del 75% antes de los dos años sin tratamiento definitivo (1). Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes y potencialmente mortales desde el inicio de la vida, retraso en la caída del cordón umbilical (onfalitis neonatal), leucocitosis neutrofílica persistente incluso en ausencia de infección activa, deficiente cicatrización de heridas y ausencia de formación de pus, a pesar de la intensa respuesta inflamatoria sistémica (2). El diagnóstico se confirma mediante citometría de flujo, que evidencia la ausencia o marcada reducción de la expresión de CD18 en la superficie de los granulocitos, y se corrobora genéticamente por la identificación de variantes bialélicas patogénicas en *ITGB2* (3).

Hasta la aprobación de Kresladi®, el trasplante alogénico de células madre hemato-

poyéticas (alo-TCMH) era la única opción potencialmente curativa para LAD-I grave. Esta estrategia ofrece tasas de supervivencia superiores al 85-90% cuando se dispone de un donante hermano HLA-idéntico. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no cuenta con este donante óptimo, lo que obliga a recurrir a donantes no emparentados o haploidénticos, asociados a mayor morbilidad derivada de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y el fallo de injerto (4).

En ausencia de trasplante, el tratamiento se basa en la profilaxis antibiótica continua, la administración precoz y agresiva de antimicrobianos ante cualquier episodio infeccioso y el soporte clínico intensivo. Estas medidas no modifican el curso natural de la enfermedad y solo retrasan su evolución. La búsqueda de alternativas terapéuticas que superen las limitaciones del alo-TCMH en especial la disponibilidad de donante y el riesgo de EICH ha impulsado el desarrollo de terapias génicas autólogas.

El 26 de marzo de 2026, la FDA aprobó mediante aprobación acelerada marnetegrone autotemcel (Kresladi®), desarrollado por Rocket Pharmaceuticals (Cranbury, NJ, EE. UU.), licenciada por el Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) y el Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD) de España, con participación del University College London en el desarrollo del vector lentivírico (5). Se trata de la primera terapia génica aprobada para LAD-I y la primera de su clase para esta indicación a nivel mundial.

Kresladi® es una terapia génica de células madre hematopoyéticas autólogas: las propias células progenitoras hematopoyéticas CD34+ del paciente son extraídas mediante movilización y aféresis, para ser transducidas *ex vivo* con un vector lentivírico que incorpora una copia funcional del gen *ITGB2*.

Una vez reinfundidas por vía intravenosa en dosis única, las células modificadas se injertan en la médula ósea y generan leucocitos capaces de expresar CD18 de forma estable, restaurando la capacidad de adhesión y extravasación de los neutrófilos hacia los tejidos infectados (6). Al utilizar células autólogas del propio paciente, se elimina el riesgo de EICH y se evita la necesidad de un donante compatible.

La FDA otorgó a Kresladi® las designaciones de fármaco huérfano, enfermedad pediátrica rara, terapia médica avanzada regenerativa (RMAT) y vía rápida (Fast Track), lo que refleja la alta necesidad médica no cubierta de esta indicación (5).

La aprobación se sustentó en los datos del ensayo clínico de fase 1/2, abierto, de un solo brazo y multicéntrico (NCT03812263), publicados en *The New England Journal of Medicine*. El estudio evaluó la seguridad y eficacia de una infusión intravenosa única de Kresladi® en 9 pacientes pediátricos con LAD-I grave confirmada molecularmente, que recibieron previamente acondicionamiento mieloablativo no mieloablativo reducido (7).

El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de alo-TCMH a los 12 meses postinfusión. Los resultados fueron contundentes: el 100% de los pacientes (IC 95%: 66-100; $p < 0,001$) sobrevivió al año sin necesidad de trasplante alogénico, y esta supervivencia se mantuvo durante todo el periodo de seguimiento disponible (hasta 24 meses). Todos los pacientes inscritos antes del año de vida superaron los 2 años de edad. Ningún paciente experimentó fallo de injerto primario (8).

En cuanto a los criterios de eficacia secundarios, la neutrofilia previa al tratamiento y las alteraciones cutáneas características de LAD-I se resolvieron tras el injerto. La tasa anualizada de hospitalizaciones por infecciones más allá de los 90 días postinjerto y hasta los 24 meses fue aproximadamente un 74,45% inferior a la registrada antes del

tratamiento. La tasa de hospitalizaciones prolongadas por infecciones fue un 81,95% inferior, y la incidencia de infecciones graves preespecificadas también se redujo de forma significativa (8).

En cuanto a la seguridad, los efectos adversos más frecuentes incluyeron: mucositis, infección del tracto respiratorio superior, infección viral, neutropenia febril, lesiones cutáneas, náuseas/vómitos, erupción cutánea/dermatitis, pirexia, infección relacionada con el dispositivo e infección cutánea. Se registraron también alteraciones analíticas como disminución de hemoglobina, plaquetas, neutrófilos y leucocitos, y elevación de transaminasas (AST y ALT). La ficha técnica incluye advertencias sobre riesgo de infecciones graves, enfermedad venooclusiva hepática, fallo de injerto neutrofílico, retraso en el injerto plaquetario, oncogénesis por inserción mediada por el vector lentivírico y reacciones de hipersensibilidad (6).

La aprobación de marnetegrage autotemcel (Kresladi®) en marzo de 2026 por parte de la FDA representa un hito terapéutico para los pacientes pediátricos con LAD-I grave, ofreciendo por primera vez una alternativa curativa que no depende de la disponibilidad de un donante hermano HLA-idéntico y que elimina el riesgo de EICH. La supervivencia del 100% en el ensayo fundamental y la drástica reducción de las hospitalizaciones por infecciones avalan su eficacia clínica.

Kresladi® ha recibido también designaciones PRIME y de Medicamento de Terapia Avanzada (ATMP) por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), así como designación de fármaco huérfano en la Unión Europea, encontrándose en proceso de revisión regulatoria en el espacio europeo (5). Como condición de la aprobación acelerada de la FDA, Rocket Pharmaceuticals deberá completar estudios postcomercialización para confirmar el beneficio clínico a largo plazo, con presentación del informe final prevista para septiembre de 2026 (9). Esta aprobación sienta un precedente rele-

vante para el desarrollo de terapias génicas en otras inmunodeficiencias primarias graves y reafirma el papel de los puntos finales sustitutos y los ensayos de reducido tamaño muestral en patologías ultrarraras pediátricas.

Bibliografía

1. Deshpande, P., Kathirvel, K., Alex, A. A. et al. Leukocyte Adhesion Deficiency-I: Clinical and Molecular Characterization in an Indian Population. *Indian J Pediatr* 83, 799–804 (2016).
2. Deficiencia de adhesión de leucocitos. StatPearls – NCBI Bookshelf. Leukocyte Adhesion Deficiency. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539770/> (2023).
3. Orpha.net. Deficiencia de adhesión leucocitaria tipo I. <https://www.orpha.net/es/disease/detail/99842>
4. Alanazi, B., Mohammed, R. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Leukocyte Adhesion Deficiency Types I and III: Expanded Single-Center Experience. *J Hum Immun* 2 (ARAP-ID2026): eARAPID2026abstract.7 (2026).
5. Commissioner, O. of the. FDA Approves First Gene Therapy for Severe Leukocyte Adhesion Deficiency Type I. FDA <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-severe-leukocyte-adhesion-deficiency-type-i> (2026).
6. Kresladi (marnetegrage autotemcel). Package Insert. Rocket Pharmaceuticals; 2026. <https://www.kresladi.com/wp-content/uploads/prescribing-information.pdf>
7. Rocket Pharmaceuticals. Announces FDA Acceptance of BLA Resubmission of KRESLADI™ for LAD-I. News release. <https://ir.rocketpharma.com> (2025).
8. Gene Therapy Kresladi Approved for Severe Leukocyte Adhesion Deficiency-I. *Pharmacy Times* <https://www.pharmacytimes.com/view/fda-approves-marnetcel-first-stem-cell-based-gene-therapy-for-pediatric-patients-with-lad-i> (2026).
9. FDA. March 26, 2026 Approval Letter – KRESLADI. <https://www.fda.gov/media/191723/download> (2026)

Milsaperidona (Bysanti™): nuevo antipsicótico atípico oral aprobado por la FDA para esquizofrenia y trastorno bipolar I

Martín Pérez-Leal.

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

En febrero de 2026, la FDA aprobó milsaperidona (BYSANTI™) para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y para el tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar I en adultos. BYSANTI™ es un antipsicótico atípico oral desarrollado por Vanda Pharmaceuticals y constituye una nueva entidad química estrechamente relacionada con iloperidona. Su aprobación se apoya en la rápida transformación recíproca entre milsaperidona e iloperidona en el organismo, así como en la evidencia clínica ya disponible con iloperidona en pacientes adultos con esquizofrenia y con episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar I.

La esquizofrenia y el trastorno bipolar I son enfermedades mentales graves, crónicas y potencialmente discapacitantes. La esquizofrenia se caracteriza por síntomas positivos, como delirios y alucinaciones, síntomas negativos, alteraciones cognitivas y deterioro funcional, y afecta aproximadamente a 23 millones de personas en el mundo. Por su parte, el trastorno bipolar se asocia a episodios depresivos y episodios maníacos o hipomaníacos, con alteraciones relevantes del estado de ánimo, la energía, la actividad y el pensamiento; se estima que afecta a unos 37 millones de personas a nivel mundial. En ambos casos, los antipsicóticos desempeñan un papel central, especialmente en el control de síntomas psicóticos, manía aguda, episodios mixtos y prevención de recaídas, aunque persisten necesidades terapéuticas relacionadas con eficacia, tolerabilidad, adherencia e individualización del tratamiento (1,2).

La milsaperidona pertenece al grupo de los antipsicóticos atípicos. Su mecanismo exacto de acción no se conoce por completo, aunque la ficha técnica señala que su eficacia podría estar mediada por una combinación de antagonismo dopaminérgico D2 y serotoninérgico 5-HT₂. Además, presenta actividad sobre receptores noradrenérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos e histaminérgicos.

Esta actividad multi-receptor es coherente con su perfil como antipsicótico atípico y puede contribuir tanto a sus efectos terapéuticos como a algunos acontecimientos adversos relevantes, como hipotensión ortostática, somnolencia, taquicardia o prolongación del intervalo QT (3).

Un aspecto clave para entender la aprobación de BYSANTI™ es su relación con iloperidona. La milsaperidona e iloperidona se transforman rápidamente una en otra tras su administración, por lo que ambas generan exposiciones farmacológicas similares. De hecho, la ficha técnica indica que, tras la administración oral de BYSANTI™ o de comprimidos de iloperidona, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de milsaperidona, iloperidona y el metabolito P95. Por ello, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) pudo apoyar la autorización de BYSANTI™ en estudios farmacocinéticos comparativos y en la evidencia clínica previa obtenida con iloperidona (3,4).

La eficacia en esquizofrenia se estableció a partir de estudios con iloperidona en adultos. En ensayos clínicos de corta duración, iloperidona fue superior a placebo en escalas clínicas de gravedad sintomática, como la Escala Breve de

Evaluación Psiquiátrica o la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (BPRS y PANSS, respectivamente, por sus siglas en inglés). Además, un estudio de retirada aleatorizada en pacientes estabilizados mostró un tiempo significativamente mayor hasta recaída o recaída inminente en los pacientes que continuaron con iloperidona frente a placebo. Estos datos sustentan el uso de BYSANTI™ en el tratamiento de la esquizofrenia en adultos, en el contexto de la interconversión rápida entre milsaperidona e iloperidona (3,5-7).

La eficacia en episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar I también se apoyó en un ensayo clínico con iloperidona. En un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, 392 adultos con trastorno bipolar I, episodio maníaco o mixto, recibieron iloperidona o placebo durante 4 semanas. El criterio principal fue el cambio en la escala Young Mania Rating Scale (YMRS) hasta el día 28. La iloperidona fue superior a placebo, con una diferencia ajustada frente a placebo en la puntuación total YMRS, apoyando así la indicación de BYSANTI™ para el tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos en adultos con trastorno bipolar I (3,8).

La posología registrada requiere administración oral dos veces al día, con o sin alimentos, y una titulación progresiva para reducir el riesgo de hipotensión ortostática. En esquizofrenia, se inicia con 1 mg dos veces al día y se titula hasta una dosis de mantenimiento recomendada de 6 a 12 mg dos veces al día. En episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar I, la titulación conduce a una dosis recomendada de 12 mg dos veces al día. En metabolizadores lentos de CYP2D6 se recomienda considerar la determinación del estado metabolizador antes de iniciar el tratamiento y emplear dosis menores. También se contemplan ajustes en caso de administración concomitante con inhibidores potentes de CYP2D6 o CYP3A4 (3).

El perfil de seguridad es el esperado para un antipsicótico atípico relacionado con iloperidona. Las reacciones adversas más frecuentes descritas incluyen mareo, sequedad de boca, fatiga, congestión nasal, somnolencia, taquicardia, hipotensión ortostática y aumento de peso. Entre las advertencias relevantes figuran el aumento de mortalidad en pacientes ancianos con

psicosis relacionada con demencia (población en la que no está aprobado), prolongación del intervalo QT, síndrome neuroléptico maligno, discinesia tardía, alteraciones metabólicas, leucopenia/neutropenia, hiperprolactinemia y deterioro cognitivo o motor. El riesgo de prolongación del QT justifica evitar su administración con otros fármacos que lo prolonguen y extremar la precaución en pacientes con factores de riesgo cardíaco o alteraciones electrolíticas (3).

En conclusión, BYSANTI™ amplía el arsenal de antipsicóticos orales disponibles para dos indicaciones relevantes en psiquiatría: esquizofrenia y trastorno bipolar. Su principal singularidad no reside en una nueva diana farmacológica, sino en su condición de nueva entidad química estrechamente vinculada a la iloperidona, con la que comparte exposición farmacológica y base clínica. Su posicionamiento dependerá de la experiencia clínica, la tolerabilidad individual, el manejo de interacciones, la necesidad de titulación y el control del riesgo de prolongación del QTc. Vanda Pharmaceuticals ha comunicado que prevé su disponibilidad comercial en Estados Unidos durante el tercer trimestre de 2026. En Europa, no consta por el momento autorización de BYSANTI™ por la EMA, en 2026 recomendó rechazar la autorización de la iloperidona, al considerar que la relación beneficio-riesgo no quedaba suficientemente demostrada, especialmente por el riesgo de prolongación del QT.

Bibliografía

1. Zhan, Z., Wang, J., Shen, T. Results of the Global Burden of Disease study for schizophrenia: trends from 1990 to 2021 and projections to 2050. *Front Psychiatry* 16, 1629032 (2025).
2. Jiang, J., Chen, Y., Lin, Z., et al. Global, regional, and national burden of bipolar disorder, 1990-2021: Analysis of data from the global burden of disease study 2021. *J Affect Disord* 15, 119638 (2025).
3. U.S. Food and Drug Administration. BYSANTI™ (milsaperidone) tablets, for oral use. Prescribing Information. Revisado 02/2026. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2026/220358Orig1s000lbl.pdf
4. Shirley, M. Milsaperidone: First Approval. *Clinical Drug Investigation* (2026).
5. Potkin, S. G., Litman, R. E., Torres, R., Wolfgang, C. D. Efficacy of iloperidone in the treatment of schizophrenia: initial phase 3 studies. *J Clin Psychopharmacol* 28, S4-11 (2008).
6. Cutler, A. J., Kalali, A. H., Weiden, P. J., et al. Four-week, double-blind, placebo- and ziprasidone-controlled trial of iloperidone in patients with acute exacerbations of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 28, S20-8 (2008).
7. Weiden, P. J., Manning, R., Wolfgang, C. D., et al. A Randomized Trial of Iloperidone for Prevention of Relapse in Schizophrenia: The REPRIEVE Study. *CNS Drugs* 30, 735-747 (2016).
8. Torres, R., Czeisler, E. L., Chadwick, S. R., et al. Efficacy and Safety of Iloperidone in Bipolar Mania: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychiatry* 85, 23m14966 (2024).
9. European Medicines Agency. Iloperidone Vanda Pharmaceuticals: refusal of marketing authorisation. 2026. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/iloperidone-vanda-pharmaceuticals>

Nuevos enfoques terapéuticos en enfermedades oculares basados en los receptores de formil péptido

Marta Estalrich Soliveres.

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

Los receptores de formil péptido (RFP) han emergido recientemente como reguladores clave de la homeostasis ocular, lo que ha despertado un creciente interés en su potencial como dianas terapéuticas. En el artículo de referencia (1), los autores destacan su naturaleza dual, actuando como mediadores tanto de daño como de reparación en función del ligando y del contexto biológico. Este enfoque aporta una visión integradora de su papel en patologías como la degeneración retiniana, la retinosis pigmentaria, la retinopatía diabética, la uveítis, la neovascularización coroidea, así como procesos inflamatorios de la superficie ocular como el ojo seco y la alergia (2).

Los RFP constituyen una familia de receptores acoplados a proteínas G con siete dominios transmembrana (3), implicados en procesos como la inflamación, el estrés oxidativo y la reparación tisular. Se expresan predominantemente en células del sistema inmunitario innato, aunque también están presentes en diversos tipos celulares oculares: las endoteliales y epiteliales de la córnea, las caliciformes de la conjuntiva, la microglía retiniana, las pigmentarias de la retina y las epiteliales del cristalino (2). Esta amplia distribución explica su implicación en la fisiopatología ocular. Tal como se describe en el artículo (1), una característica definitoria de estos receptores es el denominado agonismo sesgado, mediante el cual distintos ligandos inducen respuestas intracelulares divergentes, determinando efectos proinflamatorios o prorrresolutivos.

En este contexto, los autores ponen de manifiesto el papel diferencial de los subtipos RFP1 y RFP2. Por un lado, RFP1 se asocia principalmente con procesos patológicos, especialmente en el daño retiniano y el remodelado vascular. Su activación contribuye al estrés oxidativo y a la neovascularización, mientras que su inhibición o delección genética ha demostrado efectos

neuroprotectores y antiangiogénicos en modelos experimentales. No obstante, el artículo también subraya su función fisiológica en el cristalino, donde participa en la diferenciación de las células epiteliales hacia fibras transparentes, lo que pone de manifiesto su papel en el mantenimiento de la homeostasis ocular en condiciones no inflamatorias.

Por otro lado, RFP2 muestra un perfil complejo en condiciones patológicas. En el contexto de la retinopatía diabética, su activación por ligandos como LL-37 favorece la formación de trampas extracelulares de neutrófilos y el aumento de especies reactivas de oxígeno mitocondriales, contribuyendo al daño retiniano. Asimismo, agonistas como WKYMVm pueden promover procesos de transición endotelio-mesenquimal. En línea con estos hallazgos, modelos animales de delección genética de RFP2 muestran una reducción de la inflamación retiniana, lo que refuerza su implicación en la progresión de la enfermedad.

Sin embargo, el artículo (1) también destaca el potencial protector de RFP2 cuando es activado por ligandos prorrresolutivos. En este sentido, la anexina A1 y sus péptidos derivados inducen vías antiinflamatorias mediante la inhibición del

inflammasoma y la reducción de la piroptosis, lo que contribuye a preservar la integridad vascular y tisular. De forma coherente con este efecto, en patologías como el ojo seco, la restauración de esta vía se asocia con una mejora en la estabilidad de la película lagrimal y con la protección del epitelio ocular. Asimismo, otros mediadores, como la lipoxina A4, refuerzan este perfil protector al promover respuestas antioxidantes y mecanismos de supervivencia celular en la retina.

En conjunto, este trabajo resalta que los RFP no pueden considerarse intrínsecamente beneficiosos o perjudiciales, sino que actúan como moduladores moleculares bidireccionales cuya activación dirige la respuesta celular hacia el daño o la reparación según el contexto. Este concepto de señalización dependiente del microambiente celular y del ligando abre nuevas oportunidades terapéuticas basadas en la modulación selectiva de estas vías. No obstante, como señalan los autores, esta misma versatilidad plantea importantes desafíos, incluyendo la dificultad de diseñar ligandos estables y específicos, la posible activación inespecífica y las dificultades inherentes a la administración ocular, derivadas tanto de la rápida degradación de los compuestos como de su limitada capacidad de penetración en los tejidos oculares.

En este sentido, el desarrollo futuro de terapias dirigidas a los RFP requerirá estrategias de medicina de precisión, así como avances en sistemas de liberación y en la identificación de biomarcadores que permitan una modulación selectiva y predecible de sus efectos. A pesar de estas limitaciones, el artículo posiciona a los RFP como una opción terapéutica versátil, cuyos ligandos podrían constituir la base de una nueva clase de farmacoterapias dependientes del contexto para el abordaje de las enfermedades oculares.

Bibliografía

1. da Silva RA, Parween S, Howell A, Gil CD, Vergara MN. Formyl peptide receptors as therapeutic targets in eye disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2026 Apr 1;47(4):351–4. doi:10.1016/j.tips.2026.01.012
2. Jeong YS, Bae YS. Formyl peptide receptors in the mucosal immune system. *Experimental and Molecular Medicine.* 2020 Oct; 52(10): 1694–1704. doi:10.1038/s12276-020-00518-2.
3. Ye RD, Boulay F, Wang JM, Dahlgren C, Gerard C, Parmentier M, Serhan CN, Murphy PM. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIII. Nomenclature for the formyl peptide receptor (FPR) family. *Pharmacol Reviews.* 2009 Jun;61(2):119-61. doi: 10.1124/pr.109.001578.

Plozasiran (Redemplo®): una nueva terapia basada en ARN interferente para el síndrome de quilomicronemia familiar

Regla María Medina Galia.

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

Plozasiran (Redemplo®) es un ARN interferente pequeño (siRNA) aprobado por la FDA en 2025 para el tratamiento adyuvante a la dieta del síndrome de quilomicronemia familiar, una enfermedad genética ultrarrara caracterizada por hipertrigliceridemia grave y alto riesgo de pancreatitis aguda. El fármaco actúa inhibiendo la síntesis hepática de apolipoproteína C-III (apoC-III), favoreciendo la eliminación de partículas ricas en triglicéridos. En el ensayo fase III PALISADE, plozasiran logró reducciones cercanas al 80 % de los niveles de triglicéridos y mostró una menor incidencia de pancreatitis frente a placebo. Su administración subcutánea trimestral y su perfil de seguridad favorable lo convierten en una alternativa terapéutica innovadora para una enfermedad con opciones de tratamiento limitadas.

El síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) es una enfermedad metabólica hereditaria muy rara, por lo general de herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones en genes relacionados con la vía de la lipoproteína lipasa (LPL), como *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *GPIHBP1* y *LMF1*. Estas alteraciones impiden el catabolismo normal de los quilomicrones, provocando una acumulación masiva de partículas ricas en triglicéridos y una hipertrigliceridemia grave, frecuentemente superior a 1.000 mg/dL. La prevalencia estimada es de 1–2 casos por millón de habitantes, aunque probablemente esté infradiagnosticada. Clínicamente, los pacientes presentan dolor abdominal recurrente, náuseas, vómitos, fatiga, xantomas eruptivos, lipemia retinalis y, especialmente, pancreatitis aguda recurrente, considerada la complicación más grave y principal causa de morbilidad asociada a la enfermedad (1,2).

Hasta hace pocos años, el tratamiento del SQF se basaba casi exclusivamente en medidas dietéticas muy restrictivas, con una ingesta de grasas inferior a 15–20 g/día, acompañadas de medidas preventivas frente a la pancreatitis. Sin embargo, la adherencia a estas recomendacio-

nes resulta compleja y muchos pacientes continúan presentando niveles extremadamente elevados de triglicéridos pese al cumplimiento de las medidas higiénico-dietéticas. La limitada eficacia de las opciones terapéuticas convencionales impulsó el desarrollo de nuevas estrategias dirigidas a dianas moleculares implicadas en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, entre ellas la apolipoproteína C-III (apoC-III), regulador clave del aclaramiento de triglicéridos plasmáticos (3,4).

Plozasiran (Redemplo®) es un ARN interferente pequeño (small interfering RNA, siRNA) desarrollado por Arrowhead Pharmaceuticals y aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en noviembre de 2025 para el tratamiento complementario a la dieta de adultos con síndrome de quilomicronemia familiar. Actualmente, la FDA constituye la principal agencia reguladora que ha autorizado su uso, mientras que otras agencias internacionales continúan evaluando la evidencia clínica disponible. Plozasiran actúa mediante el silenciamiento selectivo del ARN mensajero que codifica la apoC-III en los hepatocitos, reduciendo su síntesis hepática. Como consecuencia, aumenta el aclaramiento de par-

tículas ricas en triglicéridos por mecanismos parcialmente independientes de la lipoproteína lipasa, lo que permite disminuir de forma significativa los niveles plasmáticos de triglicéridos incluso en pacientes con actividad deficiente o ausente de esta enzima (3–5).

La aprobación de plozasiran se sustentó principalmente en el ensayo clínico fase III PALISADE, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó su eficacia y seguridad en pacientes con SQF. Los resultados mostraron una reducción mediana de aproximadamente el 80% de los triglicéridos plasmáticos respecto al valor basal tras 10 meses de tratamiento, alcanzando diferencias estadísticamente significativas frente a placebo. Además, los análisis clínicos evidenciaron una menor incidencia de episodios de pancreatitis aguda en los pacientes tratados con plozasiran, sugiriendo un beneficio clínico relevante más allá del simple control bioquímico de los triglicéridos. La dosis aprobada consiste en una administración subcutánea de 25 mg cada tres meses, lo que constituye una ventaja importante en términos de adherencia terapéutica (5,6).

En relación con la seguridad, plozasiran presentó un perfil de tolerabilidad favorable, con una incidencia de acontecimientos adversos generalmente similar a la observada con placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron reacciones en el lugar de inyección, cefalea, náuseas e hiperglucemia leve, en su mayoría de intensidad leve o moderada. No obstante, la experiencia clínica a largo plazo sigue siendo limitada y todavía son necesarios estudios de seguimiento para confirmar su impacto sobre desenlaces clínicos duros, como la reducción sostenida de pancreatitis, hospitalizaciones y mortalidad asociada a la enfermedad (3,5).

En conclusión, Redempro® (plozasiran) representa uno de los avances terapéuticos más importantes en el tratamiento del síndrome de quilomicronemia familiar durante la última década. Su innovador mecanismo de acción basado en ARN interferente, la administración trimestral y la marcada reducción de los niveles de triglicéridos observada en el estudio PALISADE respaldan su incorporación a la práctica clínica. La aprobación por la FDA supone además un paso significativo en la consolidación de las terapias de silenciamiento génico para enfermedades

metabólicas raras, aunque será necesario disponer de datos adicionales de vida real y seguimiento a largo plazo para definir completamente su lugar en la terapéutica.

Bibliografía

1. Watts, G. F., Rosenson, R. S., Hegele, R. A., et al. Plozasiran for Managing Persistent Chylomicronemia and Pancreatitis Risk. *N Engl J Med* 392, 127–137 (2025).
2. Syeed, Y. Y. Plozasiran: First Approval. *Drugs* 86, 753–758 (2026).
3. U.S. Food and Drug Administration. Redempro (plozasiran) Prescribing Information. Silver Spring (MD): FDA; 2025.
4. FDA approves triglyceride-lowering siRNA drug. *Nat Biotechnol* 43, 1896 (2025).
5. Research, C. for D. E. and. FDA approves drug to reduce triglycerides in adults with familial chylomicronemia syndrome. FDA <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-reduce-triglycerides-adults-familial-chylomicronemia-syndrome> (2025).
6. Watts, G.F., Hegele, R., Rosenson, R. et al. Plozasiran decreases the risk of acute pancreatitis and may improve quality of life in familial chylomicronemia syndrome. *J Clin Lipidol* 19, (Suppl):e76 (2025).
7. Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Plozasiran (Redempro) for Familial Chylomicronemia Syndrome. 2026.
8. Arrowhead Pharmaceuticals Announces FDA Approval of REDEMPLO® (plozasiran) to Reduce Triglycerides in Adults with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) | Arrowhead Pharmaceuticals Inc. <https://ir.arrowheadpharma.com/news-releases/news-release-details/arrowhead-pharmaceuticals-announces-fda-approval-redempro>

Vepdegestrant, la degradación selectiva de proteínas llega a la clínica

Adrián Gironde-Martínez.

Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá.

El pasado 1 de mayo la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) concedió la aprobación de vepdegestrant (Veppanu™), un fármaco perteneciente a la categoría de degradadores selectivos de proteínas, el primero de su clase. Esta aprobación supone un hito para la medicina del presente siglo y para el establecimiento de las nuevas modalidades terapéuticas.

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres de todo el mundo. Según las estimaciones más recientes de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC), se diagnostican anualmente más de 2,3 millones de nuevos casos. Aproximadamente el 70 % de los tumores mamarios expresan receptores hormonales y pertenecen al subtipo receptor de estrógenos positivo (ER+) (1). Aunque la terapia endocrina sigue siendo un pilar fundamental en el tratamiento del cáncer de mama metastásico positivo para el receptor de estrógenos y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (ER+/HER2-), alrededor del 40-50% de las pacientes tratadas con terapia endocrina y un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK4/6) presentan mutaciones en el gen del receptor de estrógenos alfa (*ESR1*) (2). Estas mutaciones provocan resistencia endocrina y un peor pronóstico para las pacientes, que evolucionan rápidamente y se encuentran con alternativas muy limitadas después de la primera línea de tratamiento. La identificación de estas alteraciones moleculares impulsó la búsqueda de estrategias capaces de superar mecanismos de resistencia previamente difíciles de abordar.

Los niveles intracelulares de muchas proteínas están regulados por la maquinaria proteasomal,

en un proceso denominado proteólisis dependiente de ubiquitina (3,4). Este mecanismo puede verse alterado o ser insuficiente, provocando que la expresión de ciertas proteínas se vea aumentada por encima de los niveles normales, o que algunas de estas se agreguen o se acumulen dando lugar a procesos patológicos (3,4). En el año 2001, los laboratorios de los profesores Craig Crews (Universidad de Yale) y Raymond J. Deshaies (Caltech) publicaron un trabajo seminal en el que describían cómo modular artificialmente la degradación intracelular de proteínas haciendo uso del sistema proteasomal (5). El concepto era sencillo y elegante: una molécula bifuncional (PROTAC, del inglés *Proteolysis Targeting Chimera*) que se une selectivamente a la proteína de interés (POI) y a la ubiquitina ligasa (Ubl) que regula su degradación (5). Esta molécula sirve como puente entre ambas proteínas, forzando la formación del complejo molecular ternario POI-PROTAC-Ubl. La proximidad espacial entre ambas proteínas fuerza a que la ubiquitina ligasa etiquete la proteína de interés con distintas moléculas de ubiquitina. Una vez poliubiquitinada, la proteína de interés es enviada al proteasoma para su degradación (5).

Desde su primera descripción, los PROTACs se han postulado como una interesante opción terapéutica para enfermedades en las que las

alternativas a la primera línea eran escasas, como es el caso del cáncer de mama metastásico ER+/HER2- con mutaciones en *ESR1* (6).

Después de más de dos décadas, el pasado 1 de mayo la FDA concedió la aprobación de comercialización de vepdegestrant (Veppanu™), un fármaco desarrollado por las empresas Arvinas, fundada por el propio Craig Crews, y Pfizer (7,8).

Vepdegestrant es un PROTAC diseñado para actuar sobre ER. La molécula contiene un ligando capaz de unirse al receptor y otro que recluta la ligasa E3 cereblon (CRBN). La proximidad inducida entre ambas proteínas desencadena la poliubiquitinación de ER y su posterior degradación por el sistema ubiquitina-proteasoma. Como consecuencia, disminuyen los niveles celulares de ER y se inhibe la señalización estrogénica responsable del crecimiento tumoral (6). A diferencia de los moduladores selectivos del receptor de estrógeno, vepdegestrant elimina físicamente la proteína diana en lugar de limitarse a bloquear su función (6).

La aprobación regulatoria de vepdegestrant se sustentó principalmente en el ensayo fase III VERITAC-2 (NCT05654623), publicado en *The New England Journal of Medicine* en 2025 (9). Este estudio internacional, aleatorizado y abierto incluyó 624 pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico ER+/HER2- previamente tratadas con una línea de inhibidor de CDK4/6 y una o dos líneas de terapia endocrina. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente (1:1) a recibir 200 mg diarios de vepdegestrant oral o fulvestrant intramuscular en los días 1 y 15 del primer ciclo y después una vez al mes, siendo el objetivo primario la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por revisión central independiente (9).

De las 624 pacientes incluidas, 270 presentaban mutaciones en *ESR1*. En esta población preespecificada, vepdegestrant demostró una reducción del riesgo de progresión o muerte del 42–43% frente a fulvestrant (HR 0,58; IC 95% 0,43–0,78; $p < 0,001$). La mediana de SLP fue de 5,0 meses con vepdegestrant frente a 2,1 meses con fulvestrant, lo que supone una ganancia absoluta cercana a tres meses en un contexto de enfermedad resistente a la terapia endocrina. El beneficio se observó de manera consistente en todos los subgrupos analizados. Por el con-

trario, en la población global del estudio no se alcanzó significación estadística para el objetivo primario, con medianas de SLP de 3,8 y 3,6 meses para vepdegestrant y fulvestrant, respectivamente (HR 0,83; $p = 0,07$). Estos resultados reforzaron el papel de las mutaciones *ESR1* como biomarcador predictivo de respuesta y justificaron la aprobación restringida a pacientes portadoras de dicha alteración molecular (9).

En cuanto a la seguridad, los acontecimientos adversos de grado ≥ 3 ocurrieron en el 23,4 % de las pacientes tratadas con vepdegestrant y en el 17,6 % de las tratadas con fulvestrant. No obstante, las tasas de discontinuación por toxicidad fueron bajas (2,9 % y 0,7 %, respectivamente), lo que confirma un perfil de tolerabilidad globalmente favorable para un tratamiento administrado de forma oral y continua (9). No obstante, la FDA ha emitido una nota de precaución asociada a la prolongación del intervalo QTc y a toxicidad embrionofetal (7).

La aprobación de vepdegestrant representa un hito en oncología al convertirse en el primer PROTAC autorizado para uso clínico. Su capacidad para inducir la degradación selectiva de ER ofrece una nueva alternativa terapéutica para pacientes con cáncer de mama metastásico ER+/HER2- y mutaciones *ESR1*. Además de su impacto clínico inmediato, vepdegestrant constituye una prueba de concepto para el futuro desarrollo de degradadores selectivos de proteínas en múltiples enfermedades oncológicas.

Bibliografía

1. Bray, F., Laversanne, M., Sung, H. et al. Global cancer statistics 2024: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide. *CA Cancer J Clin* 14, 229–263 (2024).
2. Jeselsohn, R., Buchwalter, G., De Angelis, C., et al. ESR1 mutations as a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 19, 573–583 (2022).
3. Bhattacharyya, S., Yu, H., Mim, C. et al. Regulated protein turnover: snapshots of the proteasome in action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 15, 122–133 (2014).
4. Rousseau, A., Bertolotti, A. Regulation of proteasome assembly and activity in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 19, 697–712 (2018).
5. Sakamoto, K. M., Kim, K. B., Kumagai, A. et al. Proteas: Chimeric molecules that target proteins to the Skp1–Cullin–F box complex for ubiquitination and degradation. *Proc Natl Acad Sci USA* 98, 8554–8559 (2001).
6. Neven, P., Han, S.N. PROTAC SERD vepdegestrant outperforms fulvestrant for advanced-stage ER+HER2– breast cancer harbouring acquired ESR1 mutations. *Nat Rev Clin Oncol* 22, 709–710 (2025).
7. Research, C. for D. E. and. FDA approves vepdegestrant for ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated advanced or metastatic breast cancer. FDA <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-vepdegestrant-er-positive-her2-negative-esr1-mutated-advanced-or-metastatic-breast/> (2026).
8. Arvinas Announces FDA Approval of VEPPANU (vepdegestrant) for the Treatment of ESR1m, ER+/HER2- Advanced Breast Cancer | Arvinas. <https://ir.arvinas.com/news-releases/news-release-details/arvinas-announces-fda-approval-veppanu-vepdegestrant-treatment/> (2026).
9. Campone, M., De Laurentiis, M., Jhaveri, K. et al. Vepdegestrant, a PROTAC Estrogen Receptor Degradar, in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 393, 556–568 (2025).

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.

51-Mujer joven con taquicardia

A una veintena de estudiantes de medicina de sexto curso planteé el siguiente caso clínico. Se trata de una mujer de 24 años que acude a urgencias aquejada de fatiga, dificultad respiratoria y palpitaciones. No poseía historia previa de cardiopatía. En la exploración física se encontró una presión arterial de 110/70 mmHg y una frecuencia cardíaca regular de 170 lpm. El ECG reveló la presencia de un flutter auricular de 300 lpm. Ante este cuadro, el médico de guardia le administró 0,4 g de sulfato de quinidina, seguida de otra dosis similar a las 2 h. Tras esta segunda dosis, la frecuencia cardíaca se incrementó aún más, de 150 a 240 lpm, la presión arterial descendió bruscamente y la paciente entró en shock.

(Caso clínico inspirado en A.G.García, 1991, Noticias Médicas pp.9-10)

Preguntas de estudio

51.1. ¿A qué se debe el aumento ulterior de la frecuencia cardíaca, inducido por quinidina?.

La quinidina es un antiaritmico del grupo I, bloqueante de canales de sodio, que produce bradicardia, que indujo al médico de urgencias a su administración a la paciente. Sin embargo, no tuvo en cuenta que la quinidina posee también efectos anticolinérgicos muscarínicos que, al bloquear el parasimpático a nivel del nodo senoauricular, dejó libre el simpático, aumentando así la taquicardia (denominada "taquicardia paradójica de la quinidina").

51.2. El cuadro se shock de precipitó por la caída de la presión arterial. (V)

En efecto; la quinidina también produce vasodilatación e hipotensión. Ello, unido a la galopante taquicardia, precipitó el cuadro de shock.

51.3. Para evitar la taquicardia paradójica de la quinidina, antaño se digitalizaba previamente al paciente. (V)

En efecto, la digoxina aumenta la duración del periodo refractario auriculo-ventricular, que sirve de filtro al paso de impulsos desde aurícula a ventrículo.

51.4. En una arritmia supraventricular está indicado un calcio-antagonista tipo verapamil, por vía i.v. lenta. (V)

En efecto; la frecuencia de disparo del potencial de acción del nodo sinusal depende de la entrada de calcio por canales de calcio del subtipo L, que se bloquean por verapamil. Ello reduce la frecuencia de disparo de potenciales de acción y por ende, la frecuencia cardíaca.

51.5. El diltiazem por vía intravenosa lenta, también estaría indicado en la paciente. (V)

Es así pues, como el verapamil, este fármaco también bloquea los canales de calcio lentos del nodo sinusal.

52-Dolores incumple la prescripción

Repasando los casos farmacoterápicos de la revista AFT (Actualidad en Farmacología y Terapéutica) me topo con el de Dolores, de 83 años. Había sufrido una neumonía, que se trató con amoxicilina/ácido clavulánico pero tuvo que ser ingresada para controlarla. Dos meses después sufrió una infección urinaria de repetición, producida por proteus y klebsiella; en uno de los episodios fue ingresada durante 48 h. El antibiograma mostró sensibilidad para amoxicilina/ácido clavulánico, tobramicina y gentamicina (para klebsiella). Precisamente, durante su ingreso, la infección remitió solo tras la administración de gentamicina intramuscular. (Caso clínico adaptado de E. Martín Auriol, et al. AFT, 9: 195-197, 2011).

Preguntas de estudio

52.1. El fracaso de la terapia oral ambulatoria para controlar su infección urinaria, podría deberse a la resistencia del germen que produjo la infección urinaria. (F).

Esta cuestión es falsa porque el antibiograma mostró sensibilidad a amoxicilina/ácido clavulánico de los dos gérmenes responsables de la infección urinaria de Dolores a saber, proteus y klebsiella.

52.2. La falta de adhesión al tratamiento en una paciente añosa como Dolores, pudo contribuir a la pobre respuesta antibiótica de su infección urinaria. (V)

Es probable que así fuera, pues era una paciente polimedicada con una historia de despistes en la adhesión al tratamiento con otros fármacos.

52.3. La escasa adhesión al tratamiento implica solo a la paciente. (F)

No es así; médico, enfermera y farmacéutico deben reforzar el deber del paciente de adherirse al tratamiento prescrito.

52.4. En los tratamientos crónicos suele ser más frecuente la pobre adhesión de los pacientes al tratamiento prescrito. (V)

Es cierta ya que, por ejemplo, entre el 30 y 60% de los pacientes hipertensos incumplen el tratamiento; también el 40-60% de los pacientes que toman hipolipemiantes se adhieren pobremente a la medicación.

52.5. A veces, el incumplimiento se debe a reacciones adversas o interacciones con otros medicamentos (V)

En efecto; cuando esto acontece, el médico debe corregir la pauta de dosificación o cambiar la medicación prescrita.

53-Paciente heparinizado con hiperkalemia

Un hombre de 64 años padece una enfermedad isquémica coronaria, una insuficiencia cardíaca congestiva y una diabetes mellitus tipo II. Ingresa en el hospital con una arritmia ectópica ventricular. Al ingresar posee un BUN de 26 mg/dL, creatinina de 1,6 mg/dL y potasio de 4,4 mEq/L. Viene con la siguiente medicación: 60 mg dos veces al día de furosemida, 200 mg de quinidina cuatro veces al día, 500 mg de cloruro de procainamida cuatro veces al día y 30 mEq de potasio dos veces al día. Para prevenir una posible trombosis de venas profundas, se inicia la administración de 5.000 U de heparina sódica por vía subcutánea, dos veces al día. Al sexto día, la kalemia se eleva a 7,1 mEq/L por lo que se suspende la heparina y se administran intravenosamente furosemida, d-glucosa e insulina. Al día siguiente los niveles de potasio sérico descendieron a 5,5 mEq/L, y finalmente a 4,2 mEq/L. (adaptado de Noticias Médicas, N°3421, marzo de 1991, p.9).

Preguntas de estudio

53.1. *La complicación más frecuente relacionada con la administración de heparina es la hemorragia (V).*

Es cierta, ya que la heparina se une a la antitrombina y aumenta su eficacia para inhibir varias proteasas de la coagulación sanguínea.

53.2. *La hiperkalemia asociada a la administración de heparina se debe a la inhibición de la aldosterona. (V)*

En efecto; la heparina puede inhibir la síntesis de aldosterona en la corteza suprarrenal.

53.3. *La furosemida restituyó la kalemia a niveles normales por aumenta la reabsorción de K^+ en riñón. (F)*

Todo lo contrario; la furosemida, un diurético de techo alto, bloquea el simportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ en el segmento grueso del asa ascendente de Henle, aumentando la eliminación urinaria de potasio.

53.4. *En la historia clínica no se reseña, pero al iniciarse la administración de heparina debería haberse suprimido la dosis de K^+ que venía tomando el paciente cuando llegó al hospital. (V)*

En efecto; el riesgo de hiperkalemia asociado a la heparina habría sido mayor con la administración adicional de potasio.

53.5. *La administración de amilorida, triamtereno o espironolactona habrían sido buenas opciones para descender la hiperkalemia asociada a la heparina. (F)*

Es falsa porque estos tres fármacos pertenecen al grupo de los diuréticos ahorradores de potasio. En consecuencia, su utilización hubiera aumentado aún más la hiperkalemia.

54-Cuadro de asma en una niña

En un seminario de farmacología clínica, en el Hospital de La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, un estudiante presentó el siguiente caso clínico. Se trata de Olga Ramírez, una niña de 7 años, que padeció eczemas desde los 6 meses hasta los 2 años y un episodio de angioedema tras la ingestión de mantequilla de cacahuete. Había estado ingresada en el hospital en dos ocasiones con sendos cuadros de dificultad respiratoria. Cuando acudió a consulta con su madre, Olga estaba tomando un preparado oral de teofilina como única medicación. La exploración física reveló una moderada dificultad respiratoria; a la auscultación se detectaron roncus y sibilancias en ambos hemitórax. Olga padecía un asma con fondo alérgico.

[Caso clínico tomado de Noticias Médicas, número 3535, Marzo de 1994].

Preguntas de estudio

54.1. La teofilina era el fármaco más indicado en esta paciente. (F).

Es falsa porque la teofilina, una xantina que inhibe la fosfodiesterasa e incrementa los niveles tisulares de AMP cíclico, tiene un margen terapéutico estrecho; por ello, el ajuste de dosis requiere la monitorización de sus niveles plasmáticos (entre 10 y 20 µg/mL) y su toxicidad es alta (estimulación central, insomnio).

54.2. Patogénicamente, el asma tiene un fondo inflamatorio y por ello la administración de corticosteroides sistémicos hubiera sido el tratamiento adecuado. (F)

También esta pregunta es falsa ya que por vía sistémica, los corticosteroides suprimen el eje hipotálamo hipofisario y producen efectos adversos de consideración.

54.3. Sin embargo, por una vía tópica en forma inhalada, los corticosteroides tipo beclometasona no poseen efectos sistémicos por su limitada difusión al torrente sanguíneo desde el árbol respiratorio. (V)

En efecto, existen preparados a base de potentes corticosteroides que por vía inhalatoria son bastante seguros.

54.4. Por otra parte, el antiinflamatorio cromoglicato sódico podía haber evitado la crisis asmática aguda de Olga. (F)

El cromoglicato previene la degranulación de los mastocitos y la consiguiente liberación de mediadores inflamatorios; sin embargo, en el ataque agudo de asma ya se ha producido dicha degranulación y por ello, el cromoglicato es ineficaz. Por ello solo se utiliza en el tratamiento de base del asma.

54.5. Los agonistas selectivos de receptores adrenérgicos β₂ tipo salbutamol constituyen una medicación indicada en el asma. (V)

En efecto; esta indicación se basa en la broncodilatación ejercida por los agonistas β₂. De hecho, la combinación de un β₂ agonista con un potente corticosteroide, en un nebulizador, es una terapia antiasmática muy eficaz.

55-Riesgos de la hipotensión ortostática

Al acostarse por la noche, una mujer de 32 años tomó su dosis nocturna de un antihipertensivo. De madrugada, el llanto de su niño la despertó. Saltó de la cama, se puso rápidamente la bata y a tientas se dirigió rápidamente a la habitación de su niño. Cuando bajaba la escalera sintió un vahído y cayó escaleras abajo haciéndose varias heridas. (Caso Clínico publicado por D.M. Benjamin, Drug Therapy 24, 36-38, 1994 y comentado por A.G.García en Noticias Médicas N° 3550, pp.10-11, 1994).

Preguntas de estudio

55.1. La paciente tomaba un antihipertensivo que seguramente bloqueó el arco reflejo vasorregulador. (V).

Es cierto. La hipotensión ortostática se produce cuando se interrumpe farmacológicamente el reflejo simpático vasoconstrictor y cardioacelerador; al cambiar bruscamente de la posición en decúbito supino a la de sentado o bipdestación, la acción de la gravedad tiende a acumular la sangre en los grandes vasos de capacitancia. Así, la caída de la presión arterial se percibe por los barorreceptores que activan el simpático para producir taquicardia, aumento del gasto cardíaco y de las resistencias periféricas; ello contrarresta el efecto gravitatorio, restaura la presión arterial a cifras normales y asegura una correcta irrigación cerebral.

55.2. Algunos de los fármacos que pueden producir hipotensión ortostática son los que bloquean la neurotransmisión simpática a nivel presináptico. (V)

En efecto; uno de ellos es la clonidina, que frena la actividad simpática a nivel central. O los bloqueantes ganglionares, que bloquean la transmisión del impulso nervioso a nivel de los ganglios simpáticos por bloquear los receptores nicotínicos, caso de la clorisonidamina. O la guanetidina, que bloquea la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas. O la α -metildopa, que bloquea la síntesis de noradrenalina.

55.3. Los bloqueantes de los receptores adrenérgicos alfa rara vez producen hipotensión postural. (F)

No es cierto; precisamente es la medicación que, al producir vasodilatación, se activa el reflejo vasorregulador; sin embargo, la noradrenalina liberada en los vasos no puede activar los receptores alfa, que están bloqueados por la fentolamina o la fenoxibenzamina.

55.4. Los bloqueantes selectivos de los receptores alfa-1 producen un efecto hipotensor importante al iniciarse el tratamiento. (V)

Ciertamente. Este efecto de “primera dosis” puede precipitar un episodio de hipotensión ortostática. Sin embargo, con el tratamiento prolongado este efecto se mitiga.

55.5. Los fármacos antihipertensivos que inhiben el sistema renina-angiotensina, poseen poco riesgo de producir hipotensión ortostática. (V)

Así es. Los inhibidores directos de renina (aliskirén), los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (captopril, enalapril) y los bloqueantes de los receptores AT1 para la angiotensina II (losartán, candesartán) no interfieren con el arco reflejo vasorregulador, como también es el caso de los calcio-antagonistas (nifedipino, verapamilo, diltiazem) o los diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida).

Esta poesía se ha seleccionado para el número VI del “Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM”. La edición de los libros “Recetario Poético de los estudiantes de Medicina de la UAM”, se apoya y gestiona por la Fundación Teófilo Hernando y forma parte del objetivo de la Fundación para estimular la recuperación del humanismo en educación médica.

CONSEJOS DE SAN AGUSTIN DE HIPONA A LA JUVENTUD DEL SIGLO IV

(San Agustín de Hipona)

- Si te dedicas al estudio, debes mantenerte limpio de cuerpo y de espíritu; alimentarte de comida sana, vestirse con sencillez y no consumir superfluamente.
- A la sobriedad en las costumbres le debe corresponder la moderación en las actitudes, la tolerancia en el trato, la honradez en el comportamiento y la exigencia para contigo mismo.
- Ten siempre presente que la obsesión por el dinero es veneno que mata toda esperanza.
- No actúes con debilidad, ni tampoco con audacia.
- Aleja de ti toda ira, o trata de controlarla, cuando corrijas las faltas de los demás.
- Sé el centinela de ti mismo: vigila tus sentimientos y tus deseos para que no te traicionen.
- Reconoce tus defectos y procura corregirlos.
- No seas excesivo en el castigo, no tacaño en el perdón.
- Sé tolerante con los que tienden a mejorar, y precavido con los que tienden a empeorar.
- Ten como a miembros de la familia a los que están bajo tu potestad.
- Sirve a todos de tal modo que te avergüence dominar, y domina de modo que te agrade servir.
- No insistas ni molestes a los que no quieran corregirse.
- Evita cuidadosamente las enemistades, sopórtalas alegremente, términalas inmediatamente.
- En el trato y en la conversación con los demás, sigue siempre el viejo proverbio: “no hagas a nadie lo que no quieras que te hagan a ti”.
- No busques puestos de mando si no estás dispuesto a servir.
- Procura progresar siempre, no importa la edad y las circunstancias en las que te encuentres.
- Durante toda tu vida, en todo tiempo y lugar, ten amigos de verdad, o búscalos.
- Da honor a quien se lo merece, aunque él no lo desee.
- Aléjate de los soberbios: esfuérzate tú por no serlo.
- Vive con dignidad y en armonía con todo y con todos.
- Busca a Dios; que su conocimiento llene tu existencia, y su amor colme tu corazón.
- Desea la tranquilidad y el orden para desarrollar tu estudio y el de tus compañeros.
- Pide para ti y para todos una mente sana, un espíritu sosegado y una vida llena de paz.

Comentario:

En sus Confesiones, uno de mis pocos libros de cabecera, San Agustín se acusa de sus graves pecados de lujuria / adulterio, el robo y la mentira, antes de su conversión al cristianismo con la influencia de su madre, Santa Mónica.

El catálogo de buenas maneras y correcta conducta lo plasmó San Agustín hace 1.600 años. Podría pensarse, pues, que sus consejos han quedado superados en el contexto moderno de los avances tecnológicos y las sociedades superdesarrolladas.

¿Son valores obsoletos del ser humano la “tolerancia en el trato, la honradez en el comportamiento o la exigencia para con uno mismo”? Y el viejo proverbio “no hagas a nadie lo que no quieras que te hagan a ti”, ¿acaso no vale hoy? ¿Y cuál es la actitud actual frente a este consejo: “vive con dignidad y en armonía con todo y con todos”. ¿Qué decir del último consejo de San Agustín?: “Pide para ti y para todos una mente sana, un espíritu sosegado y una vida llena de paz”. Si, San Agustín sigue presente hoy, 16 siglos después.

Antonio G. García
Médico

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

Perfil y objetivos

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

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

Tipos de colaboraciones

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

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

mente comercializado o con el tratamiento de una determinada enfermedad.

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

Redacción de las colaboraciones

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Remisión de las colaboraciones

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

Redacción

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

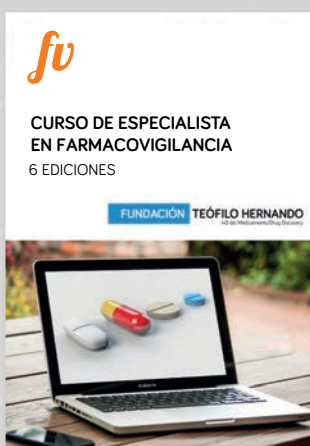
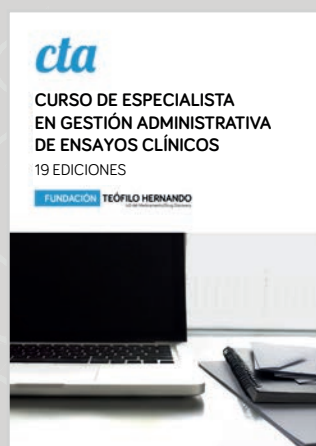
La secretaria del FTH, doña María Fagoaga, acusará recibo de la colaboración y el Redactor Jefe prof. Luis Gandía, gestionará la evaluación del manuscrito y su eventual aceptación.

28 años formando profesionales en I+D del medicamento

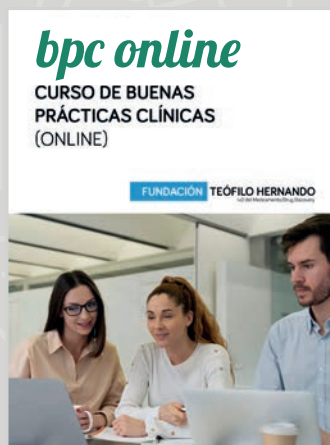
PROGRAMAS MÁSTER



CURSOS DE ESPECIALIZACIÓN



CURSOS ONLINE



XLIII CONGRESO DE LA SEF

XLIII Annual Meeting of Spanish Society of Pharmacology

Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid

c/ Santa Isabel, 51 - 28012 Madrid

Sociedad Invitada / Invited Society

Asociación Colombiana de Farmacología



**Sociedad Española
de Farmacología**

Fundación
Española de Farmacología

2026 **2 - 3 - 4**
SEPTIEMBRE
September