

actualidad en
farmacología
y terapéutica

aft

Vol.22 Nº2
JUNIO 2024
REVISTA
TRIMESTRAL

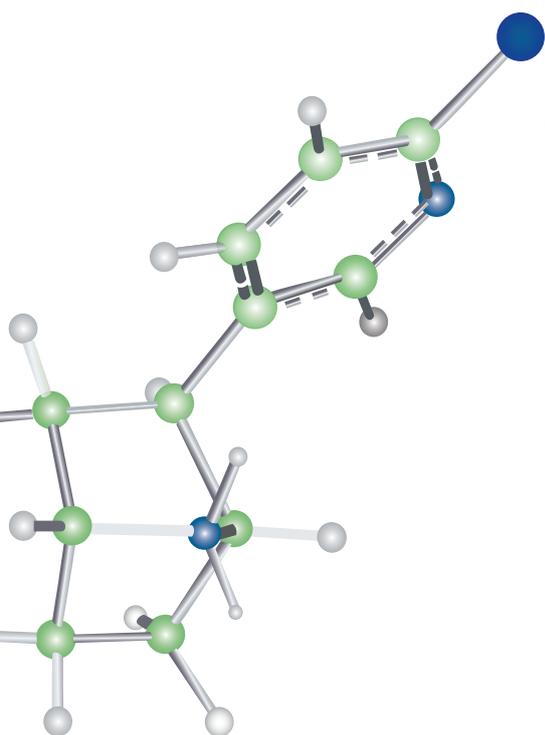
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

**MODULADORES DE FERROPTOSIS COMO POSIBLE TRATAMIENTO
PARA LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD**



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Integramos la investigación básica y aplicada al servicio de nuevas ideas farmacoterápicas



Trabajamos para mejorar la **calidad de vida**

- Gestión de ensayos clínicos en todas sus fases.
- Investigación propia en la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas.
- Formación de jóvenes profesionales en I+D+i del medicamento.
- Proyección social por fomentar el humanismo en la medicina.

www.fth.es

Fundación Teófilo Hernando
Edificio Las Rozas 23, planta S, oficina 1,
Ctra. de La Coruña, km 23,200, 28290
Las Rozas de Madrid, Madrid.
Telf./fax: 911 923 700
info@ifth.es

 **TEÓFILO HERNANDO**



actualidad en farmacología y terapéutica

DIRECTOR

Antonio García García
c.e. antonio.garcia@ifth.es

REDACTOR JEFE

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

CONSEJO DE REDACCIÓN

Antonio Rodríguez Artalejo
c.e. artalejo@ucm.es
Félix Bosch Llonch
c.e. fbosh@esteve.org
Jorge Fuentealba Arcos (Chile)
c.e. jorgefuentealba@udec.cl
José Manuel Brea Floriani
c.e. pepo.brea@usc.es
Julio Cortijo Gimeno
c.e. julio.cortijo@uv.es
Rosario Jiménez Monleón
c.e. rjmonleon@ugr.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

Fundación Teófilo Hernando
Edificio Las Rozas 23, planta S, oficina 1,
Ctra. de la Coruña, km 23,200, 28290.
Las Rozas de Madrid, 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
Tesorero:
José Manuel Brea Floriani
Vocales:
Rosario Jiménez Moleón
Beatriz Artalejo Ortega

JUNTA
DIRECTIVA

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Consejo de Patronato
Presidente:
Antonio Rodríguez Artalejo
Vicepresidente:
Ricardo Borges Jurado
Secretaria:
Lucía Núñez Jiménez
Tesorero:
José Manuel Brea Floriani
Vocales:
Valentín Ceña Callejo
Jorge Beleta Supervía
Eva Delpón Mosquera

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:
M.ª José Cieza Nava
Patronos:
Francisco Abad Santos
José María Arnaiz Poza
Jesús Frías Iniesta
Luis Gandía Juan
Paloma Hernando Helguero
Joan B. Soriano Ortiz
Juan Luis Steegmann
Josep Vergés Milano
Rafael León Martínez

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 la Fundación Teófilo Hernando.

La revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT) se edita trimestralmente en soporte electrónico; está disponible en la web de la Fundación Teófilo Hernando www.ifth.es y en la web de la Sociedad Española de Farmacología (SEF) www.socesfar.com.

Desde su creación la gestión de las colaboraciones para AFT, la evaluación de los manuscritos, la revisión de las pruebas de imprenta y su difusión, se realizan altruistamente desde la FTH, siempre en colaboración con la SEF. Además, se 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

Vol.22 Nº2
JUNIO 2024
REVISTA
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

MODULADORES DE FERROPTOSIS COMO POSIBLE TRATAMIENTO PARA LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD



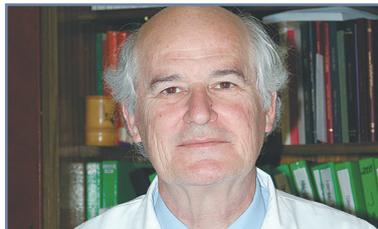
93

FRONTERAS EN FARMACOTERAPIA

Fármacos modificadores de la enfermedad para el tratamiento de la artritis reumatoide

Miguel Valverde Urea,
Departamento de Ciencias de la Salud y Biología Aplicada, Universidad de Alicante

La Alianza Europea de Asociaciones de Reumatólogos (European League Against Rheumatism, EULAR) ha publicado una guía para el manejo de la artritis reumatoide con fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) tanto de origen biológico (FAMEs-b) como sintético (FAMEs-s).



95

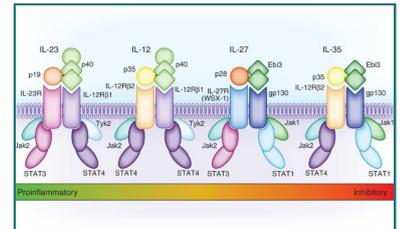
EL FÁRMACO Y LA PALABRA

Los motivos del lobo (Rubén Darío)

Recomiendo en esta ocasión una poesía de Rubén Darío, "Los motivos del lobo", comentada anteriormente por el profesor José María Palanca García en las páginas 102 y 103 del volumen 2 del Boletín Profesional de la Asociación de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, editado y financiado en parte por la Fundación Tacito Hamando, en cumplimiento de su objetivo de dar apoyo al desarrollo y cultivo de las humanidades en medicina.

El venen que tiene corazón de la,
alma de quanda, lengua celestial,
el misterio a delos Fenixes de Asia,
está con un rudo y bravo animal,

que apartarse, el fiero
de los campones, el grito, el color
de tanta crueldad de Rumanos de otro
no han de contener su anaco interno?



99



145

126

141

17 Moduladores de ferroptosis como posible tratamiento para la degeneración macular asociada a la edad



VOLUMEN 22, Nº 2

JUNIO 2024

EDITORIAL DEL PRESIDENTE DE LA SEF

- 93** Una Europa de la Salud, una Europa del Medicamento.
Antonio Rodríguez Artalejo.

EDITORIAL DEL DIRECTOR

- 95** El profesor Mojica y la técnica CRISPR-Cas.
Antonio García García.

EDITORIAL INVITADO

- 97** La contribución de la *evidencia del mundo real* en los estudios con medicamentos.
Diana María Mérida

- 99** Interleukine-23 as a pharmacological target in ulcerative colitis.
Wilson C. Santos.

- 102** Posible respuesta de la industria del tabaco a la imposición de un estándar bajo de nicotina para los cigarrillos.
Joan B. Soriano, Laura Castellanos López, Esteve Fernández, y Julio Ancochea.

- 106** La Farmacología básica y clínica española: una perspectiva desde *Pharmacological research*.
Valentín Ceña, Maribel Lucena.

ARTÍCULO

- 110** Moduladores de ferroptosis como posible tratamiento para la degeneración macular asociada a la edad.
Marta Estalrich, Estela Tébar, Mateo Ruiz-Conca y Laura Fernández Sánchez.

ENSAYOS CLÍNICOS COMENTADOS

- 121** El estudio AGENT IDE: Balón percutáneo recubierto por paclitaxel vs no impregnado en el tratamiento de la reestenosis coronaria, por primera vez en Estados Unidos.
Cristina Ramos Del Moral.

DOCENCIA EN FARMACOLOGÍA

- 124** Artículo recomendado: nueve experiencias docentes innovadoras en farmacología.
Félix Bosh y Josep-E. Baños.

FRONTERAS EN FARMACOTERAPIA

- 126** Fármacos modificadores de la enfermedad para el tratamiento de la artritis reumatoide.
Miguel Valverde Urrea.

- 128** La Comisión Europea aprueba el uso del etrasimod para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa.
M. Raquel Miquel González.

- 131** Fidacogene para el tratamiento de la hemofilia B de moderada a grave.
Alba Martínez.

- 133** El dimdazenilo, aprobado en China para el tratamiento a corto plazo del insomnio.
Estela Tébar Garcerán.

- 135** Omalizumab: primer fármaco aprobado por la FDA que reduce las reacciones alérgicas causadas por la exposición accidental a diversos alimentos.
Marta Estalrich Soliveres.

- 137** Opsynvi®, la nueva combinación de fármacos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial.
Lorena Vidal Gil.

- 139** Aprocitentan para el tratamiento de la hipertensión arterial no controlada.
Mateo Ruiz Conca.

EL FÁRMACO Y LA PALABRA

- 141** Los motivos del lobo.
José María Pajares.

CASOS CLÍNICOS FARMACOTERÁPICOS

El elixir de sulfanilamida.
Paracetamol.

- 145** Hábitos de prescripción.
Migraña
La píldora.

Antonio García García.

HAZTE SOCIO DE LA SEF

151

NORMAS PARA LOS AUTORES

152

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**

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

La Europa de la Salud, la Europa del Medicamento

Las pasadas elecciones al Parlamento Europeo han sido una ocasión perdida para hablar de Europa, o más precisamente, de la Unión Europea. Al menos, en el ámbito del debate político. Europa es una garantía para las libertades de sus ciudadanos y un espacio de cooperación e intercambio económico ventajoso. Además, Europa es la mejor solución para que países pequeños o medianos puedan hacer frente a los desafíos a los que se enfrenta la humanidad (cambio climático, transformación digital y tecnológica, crisis demográfica, etcétera) y logren ver defendidos sus intereses ante las grandes potencias del mundo actual. Sin embargo, Europa es, cada vez más, vista como un problema en vez de como una solución. Por eso, es importante hablar de Europa.

Aunque no somos especialmente conscientes, hay una Europa de la Salud, tanto como concepto como estrategia. No me refiero a poder disponer de una tarjeta sanitaria europea que extienda la protección de nuestro sistema sanitario al resto de la Unión. La Europa de la Salud abarca aspectos tan diversos como un Plan Europeo de Lucha Contra el Cáncer, un enfoque global de la salud mental, el combate contra las resistencias a los antimicrobianos o la creación de un espacio europeo de datos sanitarios. El concepto cobró fuerza durante la pandemia de COVID-19, mediante la Estrategia Europea de Vacunas que permitió que Europa dispusiera de vacunas de forma privilegiada. En buena medida, esto fue posible porque Europa contribuyó decididamente a la investigación y desarrollo clínico de las principales vacunas y movilizó y adaptó su estructura productiva para la fabricación de estas. Al mismo tiempo, llevó a cabo una actividad reguladora sin precedentes a través de la EMA y la acción conjunta de las agencias nacionales de medicamentos, entre las que la española estuvo a la altura del reto. Finalmente, Europa hizo valer su capacidad de compra conjunta para negociar el precio de las vacunas. Y ahora, pasada la pandemia, Europa también se dispone a asegurar la producción local (en suelo europeo) de medicamentos críticos en previsión de futuras crisis sanitarias globales que pudieran amenazar la continuidad de las cadenas de suministro.

No hay duda de que uno de los pilares de la Europa de la Salud es la Europa del Medicamento. Y no solo porque la innovación en medicamentos pase necesariamente por la EMA, ya que muchos de ellos (biotecnológicos, huérfanos, terapias avanzadas) deban aprobarse

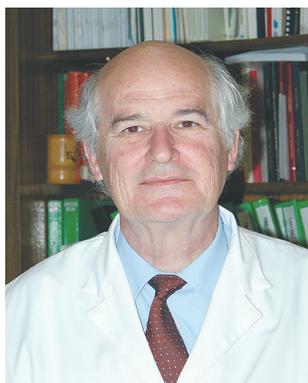
mediante procedimiento centralizado. También, y sobre todo, gracias a la Estrategia Farmacéutica Europea, formulada a finales de 2020, y centrada en las necesidades del paciente y favorecer la innovación y la competitividad de la industria farmacéutica. Una de sus principales actuaciones es la revisión de la legislación farmacéutica europea (el “paquete farmacéutico”). Se trata de una tarea compleja debido a la diversidad de intereses que hay que conciliar: promover la innovación, en especial para las necesidades médicas no cubiertas, garantizar el acceso de los pacientes a la misma y asegurar la sostenibilidad de los sistemas nacionales de salud. Uno de los principales temas de controversia es el llamado periodo de protección de datos regulatorios, que difiere de la protección de datos de la patente de cualquier producto cuya duración es de 20 años. Los datos regulatorios se refieren a la evidencia científica (preclínica y clínica) generada durante el desarrollo de los medicamentos. En la actualidad, este periodo de protección abarca 8 años que se extienden durante 2 años más, en forma de protección de mercado, relacionado con el tiempo necesario para desarrollar un medicamento genérico partir del medicamento original hasta obtener la autorización para ser comercializado. En la actual reforma legislativa se baraja acortar el periodo de protección de datos regulatorios y crear nuevos periodos de protección relacionados con que los medicamentos se comercialicen en los 27 estados de la Unión Europea –para favorecer un acceso equitativo a los mismos en toda el territorio de la Unión–, sirvan para atender necesidades médicas no cubiertas o se hayan evaluado frente a comparador activo, al objeto de poder calibrar su beneficio clínico añadido. Otros aspectos interesantes de la reforma conciernen al reconocimiento de la innovación ligada al reposicionamiento de medicamentos (4 años protección de datos regulatorios) o la creación de bonos de protección transferibles (“vouchers”) de 1 año de duración asociados al desarrollo de antimicrobianos con nuevos mecanismos de acción o eficaces frente a microorganismos multirresistentes. Todo ello supone un importante esfuerzo de innovación reguladora para cambiar los incentivos a la innovación farmacéutica que marcará el futuro de los europeos en el terreno de la salud.

Un paso adelante de la Europa de la Salud, en el que además España ha jugado un papel destacado, ha sido el acuerdo político entre el Parlamento Europeo, la Comisión y el Consejo de la Unión sobre el Reglamento de las sustancias biológicas de origen humano (SoHO; sangre, células, tejidos, leche materna, microbiota), que fue alcanzado durante la presidencia española de la Unión Europea (segundo semestre de 2023). Se trata de un reglamento importante porque consolida el principio de donación voluntaria y altruista y la exigencia de un consentimiento informado específico, en el que el donante conozca el destino de su donación, así como el establecimiento de un procedimiento de autorización de preparados SoHO innovadores compatible con el lucro esperable de una actividad empresarial necesaria para su desarrollo, aproximándolos así desde el punto de vista regulatorio a los medicamentos.

Es posible que 70 años después de su fundación, la Unión Europea deba reinventarse para aprender a hablar “el lenguaje del poder”, en palabras de Josep Borrell ⁽¹⁾, reforzando su seguridad y mejorando su competitividad, para evitar la subordinación frente las grandes potencias globales. Se trataría, en definitiva, de asegurar las condiciones necesarias para que puedan hacerse efectivas las aspiraciones de libertad y bienestar de sus ciudadanos, de las que la salud y el acceso equitativo a los medicamentos son aspectos fundamentales, pero muy difícilmente alcanzables fuera de la Europa de la Salud.

Antonio R. Artalejo
artalejo@ucm.es

¹ Josep Borrell. Ejercer el poder europeo. Diario El País, 7 de febrero de 2020.



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 Lección Conmemorativa Teófilo Hernando, que celebramos en la primavera de cada año, se imparte por científicos de relieve."

"Este año, el Comité Científico de la Lección eligió por mayoría de votos al profesor Francis Mojica."

"La Lección 27 fue modélica ya que Francis fue el descubridor del sistema de defensa de las bacterias frente a los virus, denominado CRISPR."

El profesor Mojica y la técnica CRISPR-Cas

Me ha gustado siempre escribir sobre personas cuya actividad científica ha destacado y que he tenido la fortuna de conocer. Así hice en su día con los premios Nobel de medicina Robert Furchgott y Erwin Neher, con Teófilo Hernando y Otto Kraye o con Sada Kirpekar y Carlos Belmonte. Ahora me apetece construir un relato con una experiencia reciente relacionada con la Lección Conmemorativa "Teófilo Hernando", que cada año celebramos en primavera en el magnífico salón de actos de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Se trata del destacado científico Francisco Martínez Mojica, de la Universidad de Alicante, quien impartió la Lección número 27 de esta serie, que recuerda la figura de Teófilo Hernando, el adelantado de la moderna farmacología española. El sugerente título de su charla abría unas perspectivas prometedoras: "Los límites de CRISPR: ¿quién le pone puertas al Cas?"

CRISPR es el acrónimo en inglés de "Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats", algo así como repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas. Se producen en el genoma de ciertas bacterias, cuyo descubridor fue Mojica. Por su parte, Cas9 es una endonucleasa asociada a CRISPR; actúa como "tijeras moleculares", que cortan y editan, o corrigen en una célula el ADN asociado a una enfermedad.

Así, un ARN dirige las tijeras Cas9 al lugar exacto de la mutación, para cortar el ADN a ese nivel. A continuación, los mecanismos celulares adicionales y el ADN añadido de forma exógena utilizarán la maquinaria de la propia célula y otros elementos para "reparar" específicamente el ADN. La tecnología CRISPR-Cas9 tiene el potencial de modificar o corregir directamente los cambios asociados a la enfermedad subyacente en el genoma. Está siendo aplicada en medicina, alimentación, agricultura o medio ambiente.

Allá por 1993, Francis Mojica comenzó a estudiar un microorganismo con una extrema tolerancia a la sal, que vive en las salinas de Santa Pola, Alicante. Es curioso ver en dichas salinas el color rojizo de sus aguas hipersalinas, debido precisamente a las bacterias pertenecientes al grupo de halófilos extremos. En el quinquenio que trabajé en la Universidad de Alicante, pude seguir de cerca los estudios de estas bacterias, que desarrollaban con gran interés los miembros del departamento de microbiología, con la dirección del profesor Francisco Rodríguez Valera. Por entonces, corrían los años 80 y más tarde, Francis Mojica realizaría su tesis doctoral cuando descubrió esas secuencias; durante su Lección, que fue magistral, ilustró con diapositivas las repeticiones palindrómicas que había anotado en su cuaderno de laboratorio, una experiencia singular.

"Ello abrió la puerta al desarrollo de la potente técnica de edición génica CRISPR-Cas, en células eucariotas."

Concretamente, el CRISPR es una región del ADN de algunas bacterias que actúa como un mecanismo inmunitario frente a los virus; las que sobreviven a una primera infección viral guardan información sobre este agresor. De esta manera, cuando el virus vuelve a atacar, la bacteria identifica los genes indeseables gracias a la información ya almacenada; esta memoria le permite destruir el virus. El conocido investigador del Centro Nacional de Biotecnología Lluís Montoliu, asevera que "si alguna vez tuvimos en España un científico cerca de ser candidato a un premio Nobel, ese es Francis Mojica", por descubrir que las bacterias tienen su propio sistema inmune, además de por las aplicaciones prácticas de esta tecnología.

"La técnica tiene numerosas aplicaciones terapéuticas entre otras, en enfermedades genéticas, con el fin de reparar las mutaciones del ADN que las provocan."

Hay 230 enfermedades que son consecuencia de una anomalía genética. Desde la óptica farmacoterápica, se vaticina que la tecnología CRISPR podría reemplazar el ADN erróneo por ADN bueno. Una de las primeras científicas que por primera vez aplicó la tecnología CRISPR para la edición genética fue la francesa Emmanuelle Charpentier, ganadora del Premio Nobel de Medicina de 2020. En 2015 creó la empresa CRISPR Therapeutics junto con Bayer, con el fin de desarrollar terapias innovadoras para enfermedades congénitas cardíacas, hematológicas y para la ceguera.

En su Lección, Mojica hizo un apunte ético sobre el uso indiscriminado de esta tecnología. Su utilización terapéutica es aceptable, pero hay que ser extremadamente cautelosos en la vertiente relacionada con la manipulación de la dotación genética de generaciones futuras de seres humanos; preservar la dignidad de las personas debe ser una exigencia de todas las sociedades. Es en este contexto ético en el que hace énfasis la segunda parte de la maravillosa y didáctica Lección del profesor Francis Mojica, que tanto disfruté sobre las numerosas aplicaciones de la técnica CRISPR-Cas9 en enfermedades humanas, agricultura e, incluso, en la manipulación del genoma humano. De ahí el sugerente título de la Lección de Mojica: "¿quién le pone puertas al Cas?".

"Pero la técnica tiene también el potencial de manipular el ADN humano, con las consiguientes connotaciones éticas."

Antes de la Lección, que se celebró a las 12 horas, Mojica participó en una curiosa y formativa actividad, que suele celebrarse en el departamento de farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, que actualmente dirige el profesor Luis Gandía Juan. Reunidos en la biblioteca del departamento, una veintena de estudiantes de doctorado y posdoctorandos celebraron un coloquio con el doctor Mojica. Tras exponerles brevemente su trayectoria profesional y científica, Mojica contestó a las preguntas de los jóvenes aspirantes a científicos. Una de las preguntas más atrevidas la formuló un posdoctorando; se relacionaba con el hecho de que Mojica no hubiera compartido el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2020, que se otorgó a la técnica CRISPR-Cas. Siendo Mojica quien descubriera en bacterias este mecanismo de defensa frente a la infección viral y quien acuñara para el mismo el acrónimo CRISPR, y habiendo sido reconocido por los científicos del campo a nivel internacional, sorprendió que no compartiera el citado premio Nobel. Quizás faltó la presión que ejerce el mundo anglosajón, que tanto influye en la Comisión Nobel.

Sea cuales fueren los injustos argumentos de la Comisión Nobel, al Profesor Francisco Martínez Mojica debemos los españoles un tributo que todavía no hemos saldado, la concesión del premio Princesa de Asturias. ¿Para cuándo?.

Antonio G. García
agg@uam.es

La contribución de la *evidencia del mundo real* en los estudios con medicamentos

Diana María Mérida.

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

² Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, 28029, Madrid, España.

La evidencia del mundo real (RWE, por sus siglas en inglés *Real World Evidence*), derivada del análisis de datos del mundo real (RWD, por sus siglas en inglés *Real World Data*), constituye un componente crucial en la evaluación de la seguridad y efectividad de medicamentos y dispositivos médicos. Los RWD comprenden una amplia gama de datos relacionados con el estado de salud de los pacientes, recolectados de manera rutinaria a través de diversas fuentes, como historias clínicas electrónicas, registros de reclamaciones y facturación, registros de medicamentos y datos auto reportados por los pacientes mediante aplicaciones móviles, entre otros. ⁽¹⁾

La RWE ha demostrado ser una herramienta valiosa para complementar los hallazgos de los ensayos clínicos (EECC), proporcionando información adicional sobre la efectividad y la seguridad de intervenciones médicas. Los EECC son realizados en una población seleccionada, en un entorno controlado, utilizando criterios rigurosos de inclusión y exclusión de pacientes, y sus resultados derivan de condiciones consideradas "ideales". Por consiguiente, la RWE proporciona información en la práctica clínica real, lo que constituye una de sus principales ventajas. Además, se destaca su rapidez y eficiencia en términos de costos, así como la utilización de muestras de gran tamaño en comparación con los EECC. No obstante, la RWE presenta varias limitaciones. La adquisición, almacenamiento y análisis de grandes volúmenes de datos pueden plantear desafíos significativos, dado que muchas de las bases de datos pueden estar poco estructuradas y la calidad de los datos puede ser desconocida. ⁽²⁾

En particular, la RWE se ha utilizado ampliamente para investigar diversos aspectos epidemiológicos de enfermedades específicas, así como la carga de enfermedad, pautas de prescripción, resultados a

largo plazo, resultados de satisfacción, calidad de vida y adherencia a los medicamentos, reportados por los propios pacientes. ⁽²⁾ Este enfoque ha resultado fundamental en el análisis de enfermedades raras y en situaciones donde los EECC no son factibles, sea debido a tamaños de muestra reducidos o consideraciones éticas. Es relevante destacar que la aplicación de la RWE ha sido más frecuente en áreas especializadas como la oncología, hematología y neurología, donde la disponibilidad de RWD puede llenar importantes vacíos en el conocimiento clínico y epidemiológico. ⁽³⁻⁵⁾

Para obtener RWE confiable, es fundamental desarrollar estudios con una calidad metodológica adecuada que garantice la utilidad y veracidad de los resultados obtenidos. Esto se traduce en una reducción significativa de los sesgos asociados a los estudios observacionales. Actualmente, numerosos estudios respaldan el papel cada vez más importante de la RWE en la toma de decisiones en el ámbito de la salud. ^(6,7)

Un ejemplo destacado de estos estudios es un estudio prospectivo que utilizó información de cuatro ciclos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES), incluyendo a un total de 10.854 participantes seguidos durante un promedio de 4.8 años. El objetivo del estudio fue evaluar la asociación entre el consumo de aspirina en dosis bajas o altas y el riesgo de mortalidad por todas las causas, por causas cardiovasculares y cáncer. Los resultados revelaron que el uso de aspirina en dosis bajas no se asoció con una reducción en el riesgo de mortalidad, mientras que el uso de aspirina en dosis altas aumentó el riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares en un 63%. ⁽⁸⁾

Otro estudio se llevó a cabo para evaluar la seguridad post-comercialización de la apalutamida, un antiandrógeno no esteroideo utilizado en el tratamiento

de cáncer de próstata, utilizando datos extraídos de la base de datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA (FAERS, por sus siglas en inglés). Los resultados mostraron que los eventos adversos más frecuentes eran los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. ⁽⁹⁾

Un estudio que aportó evidencia del mundo real acerca de la efectividad comparativa de los antidepresivos en adultos mayores diagnosticados con depresión analizó datos extraídos de la Base de Datos del Seguro Nacional de Salud de Taiwán (NHIRD, por sus siglas en inglés). Este estudio incluyó a 207.946 pacientes mayores de 60 años. Los resultados indicaron que los pacientes tratados con los antidepresivos fluvoxamina y venlafaxina presentaron un mayor riesgo de cambiar a otro antidepresivo, aumentar la dosis del medicamento y ser hospitalizados en comparación con aquellos tratados con sertralina. ⁽¹⁰⁾

La incidencia, patrones de tratamiento y, utilización de los servicios sanitarios y costos asociado a la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) fueron analizados en otro estudio utilizando datos extraídos de la Base de datos del Registro de Cáncer de Taiwán (TCRD, por sus siglas en inglés), la cual se nutre de la NHIRD. Los resultados de este estudio fueron importantes para proporcionar información completa y actualizada sobre la LMA en Taiwán. ⁽¹¹⁾

Otro estudio se realizó con el objetivo de evaluar la efectividad de dos vacunas autorizadas para la COVID-19, comparando las tasas de incidencia de pruebas PCR positivas para el virus SARS-CoV-2, hospitalización asociada a COVID-19 e ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) asociado con la COVID-19 entre individuos vacunados y no vacunados. Los análisis de este estudio fueron realizados con datos de 136.532 individuos del sistema sanitario de la Clínica Mayo. Los resultados demostraron que los pacientes vacunados presentaban un menor riesgo de dar positivo en la prueba PCR y, de desarrollar enfermedad grave y necesitar hospitalización. ⁽¹²⁾

Los estudios mencionados anteriormente destacan el valor la RWE al proporcionar información esencial sobre la seguridad y efectividad de intervenciones médicas, lo que facilita la toma de decisiones en la práctica clínica. Es esencial que las bases de datos en salud contengan información precisa y recolectada de manera estandarizada, lo que permite su utilización efectiva en investigaciones relacionadas con medicamentos. Además, la minería de datos desempeña un papel

crucial en la extracción de información útil de bases de datos que no han sido creadas específicamente con fines de investigación. Finalmente, la RWE podrá aportar resultados confiables, buscando posicionarse como un complemento de los EECC y una herramienta crucial en el campo de la medicina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real-World Evidence | FDA [Internet]. [cited 2024 May 23]. Available from: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>
2. Dang A. Real-World Evidence: A Primer. *Pharmaceut Med* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 May 23];37(1):25–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36604368/>
3. Passamonti F, Corrao G, Castellani G, Mora B, Maggioni G, Della Porta MG, *et al.* Using real-world evidence in haematology. *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2024 May 23];37(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38490764/>
4. Mahendraratnam N, Mercon K, Gill M, Benzing L, McClellan MB. Understanding Use of Real-World Data and Real-World Evidence to Support Regulatory Decisions on Medical Product Effectiveness. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 May 23];111(1):150–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33891318/>
5. Hong YD, Jansen JP, Guerino J, Berger ML, Crown W, Goettsch WG, *et al.* Comparative effectiveness and safety of pharmaceuticals assessed in observational studies compared with randomized controlled trials. *BMC Med* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 May 23];19(1). Available from: [/pmc/articles/PMC8647453/](https://pmc/articles/PMC8647453/)
6. Schad F, Thronicke A. Real-World Evidence—Current Developments and Perspectives. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 May 23];19(16). Available from: [/pmc/articles/PMC9408280/](https://pmc/articles/PMC9408280/)
7. Bu Q, Lyu J, Zhao L, Cao S, Jia D, Pan Z. Editorial: Application of data mining in pharmaceutical research. *Front Pharmacol* [Internet]. 2024 [cited 2024 May 23];15. Available from: [/pmc/articles/PMC10940530/](https://pmc/articles/PMC10940530/)
8. Chen Y, Chen F, Liao J, Han H, Li G, Zhou L. Low- or high-dose preventive aspirin use and risk of death from all-cause, cardiovascular disease, and cancer: A nationally representative cohort study. *Front Pharmacol* [Internet]. 2023 [cited 2024 May 23];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36874020/>
9. Fang Z, Xu Z, Zhu W, Yu M, Ji C. A real-world disproportionality analysis of apalutamide: data mining of the FDA adverse event reporting system. *Front Pharmacol* [Internet]. 2023 Jun 5 [cited 2024 May 23];14:1101861. Available from: <http://www.fda.com>
10. Hsu CW, Tseng WT, Wang LJ, Yang YH, Kao HY, Lin PY. Comparative effectiveness of antidepressants on geriatric depression: Real-world evidence from a population-based study. *J Affect Disord*. 2022 Jan 1;296:609–15.
11. Huang HH, Chen CM, Wang CY, Hsu WWY, Chen HM, Ko BS, *et al.* The epidemiology, treatment patterns, healthcare utilizations and costs of Acute Myeloid Leukaemia (AML) in Taiwan. *PLoS One* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 May 24];17(1):e0261871. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0261871>
12. Pawlowski C, Lenehan P, Puranik A, Agarwal V, Venkatakrishnan AJ, Niesen MJM, *et al.* FDA-authorized mRNA COVID-19 vaccines are effective per real-world evidence synthesized across a multi-state health system. *Med (N Y)* [Internet]. 2021 Aug 13 [cited 2024 May 24];2(8):979–992.e8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34223401/>

Interleukine-23 as a pharmacological target in ulcerative colitis

Wilson C. Santos.^{1,2}

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos Para Saúde, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Brasil.

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

The proinflammatory cytokine Interleukin-23 (IL-23) belongs to the IL-12 family, which is a unique family of cytokines that is comprised only by heterodimeric molecules. Such feature favours for a unique set of functional interactions not shared by other cytokine families (Fig.1). IL-23 is a 59 kDa heterodimer of IL-23p19 and IL-12p40 subunits. The p19 alone lacks any biological activity, but it combines with p40 to form biologically active IL-23. The IL-23 interacts with a receptor composed of the IL-12R β 1 subunit and the IL-23-specific subunit IL-23R (Aminoff and Daroff, 2014).

The IL-12 and IL-23 (IL12/23) are proinflammatory cytokines that contribute to multiple aspects of human immunity. Preclinical data as well as clinical trials have demonstrated the relationship between IL-12, IL-23 and the generation of pathogenic T-Helper cells capable of generating tissue inflammation. The clinical evidences until now have set that IL-12p40 subunit is critical to some illnesses. As a matter of fact, Interleukine-23 is recognized to contribute for some autoimmune inflammatory diseases as for instance, psoriasis, inflammatory bowel diseases (IBD; such as ulcerative colitis – UC, and Crohn's disease - CD), rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and tumor growth (Xiong *et al.*, 2022). Therefore, considering all the above quoted evidences, aiming at controlling the IL-12/23 signaling pathways is a pharmacological strategy for the development of a number of potential therapeutics.

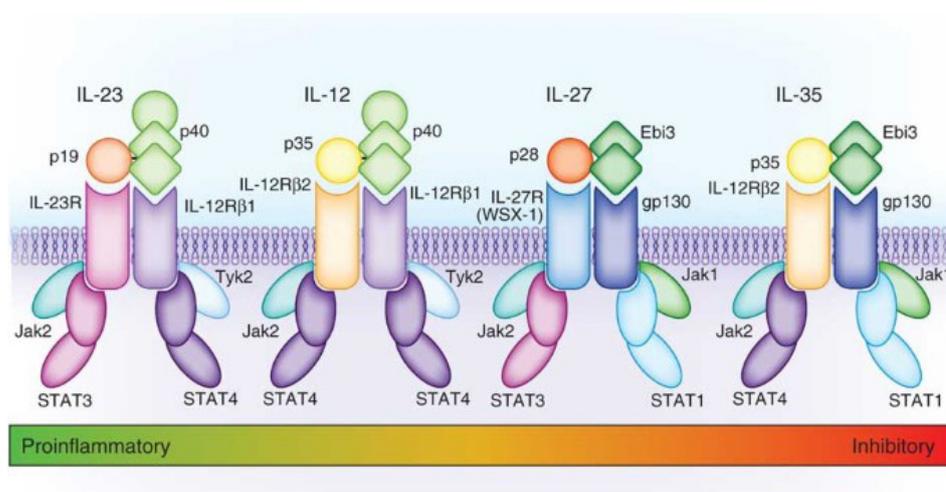


Figure 1: Architecture of the IL-12 cytokine family. Members of the IL-12 family of cytokines are presented together with their receptors and Jak-STAT signaling partners. Key (bottom) indicates the functional spectrum of these cytokines, from most proinflammatory (IL-23) to most inhibitory (IL-35). Tyk2, kinase of the Jak family.

Extract from: Vignali & Kuchroo, *IL-12 family cytokines: immunological playmakers*. <https://doi.org/10.1038/ni.2366>

ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-9971-094X>

E-mail:
wsantos@id.uff.br

Concerning to the disease UC, a considered body of evidences have pointed towards to a causal dysregulated immune response to gut microbiota in genetically prone individuals. Also, genetic studies have shown that polymorphisms of IL-23R are associated with CD and UC, and mutations of IL-23R are protective towards intestinal inflammation (Duer *et al.*, 2006). Still, increased levels of IL-23 and IL-17A were found in murine models of IBD, and confirmed in UC patients (Fujino *et al.*, 2003). Considering that, blockade of IL-23 and IL-17 might be an effective therapeutic strategy, given the role of these cytokines in the pathogenesis of IBD. Indeed, several agents specifically targeting IL-23 are currently under investigation for both CD and UC. For instance, Mirikizumab is a humanized IgG4-variant monoclonal antibody selectively targeting the IL-23 p19 subunit that has been approved by FDA for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis (UC) in adults. Mirikizumab binding to IL-23 p19 subunit prevents it from binding to the IL-23 receptor and inhibiting downstream release of proinflammatory cytokines and chemokines. It is the first selective IL-23 antagonist to be approved for UC (The Medical Letters, 2024). The efficacy of Mirikizumab in UC was assessed in the AMAC study, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial, conducted in 14 countries between 2016 and 2017 (Sandborn *et al.*, 2020). Although several trials of Mirikizumab in UC have been ongoing in the last few years (Parigi *et al.*, 2022), the FDA approval was based on the results of two randomized, double blind trials: a 12-week induction trial (LUCENT I) and a subsequent 40-week maintenance trial (LUCENT II).

Briefly, the tests and trials were reported by The Medical Letters (2024) as:

“...In LUCENT I, 1062 patients with moderately to severely active UC who had an inadequate response to or could not tolerate at least one conventional drug, biologic drug, or JAK inhibitor received IV treatment with mirikizumab 300 mg or placebo at weeks 0, 4, and 8. The rate of clinical remission at week 12, the primary endpoint, was significantly higher with the active drug than with placebo (24% vs 15%; NNT ~11). Patients who received mirikizumab also had significantly higher rates of clinical response (65% vs 43%) and endoscopic improvement (34% vs 21%).”

And:

“...In LUCENT II, 544 patients who had experienced a clinical response to mirikizumab in LUCENT I were rerandomized to receive SC injections of mirikizumab 200 mg or placebo once every 4 weeks. After 40 additional weeks (52 total weeks of treatment), the rate of clinical remission, the primary endpoint, was significantly higher with the active drug than with placebo (51% vs 27%; NNT ~4). Patients who received mirikizumab also had significantly higher rates of glucocorticoid-free clinical remission (50% vs 27%) and endoscopic improvement (58% vs 30%).”

Mirikizumab showed a favourable safety profile in the phase 2 trials in both UC and CD. During the maintenance phase in UC, although treatment-emergent Adverse Events were observed in around 70% of patients the great majority were mild, such as nasopharyngitis, headache and arthralgia. Therefore, the FDA approval has recommended, concerning to adverse effects that:

“...Mirikizumab can increase the risk of infections. Injection-site reactions, arthralgia, rash, and headache can also occur. Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis during IV infusion of the drug, and hepatotoxicity have been reported.”

Concerning to dosage and administration, the US agency has pointed out the following:

“...Mirikizumab is supplied in 300 mg/15 mL vials for IV induction and in 100 mg/1 mL prefilled pens for SC maintenance treatment. Before starting the drug, patients should receive all appropriate vaccinations and be evaluated for tuberculosis (TB) infection; those with latent TB should receive anti-TB therapy. Liver enzyme and bilirubin levels should be measured at baseline and monitored for at least 24 weeks of treatment. The recommended induction dosage of mirikizumab is 300 mg infused IV over at least 30 minutes at weeks 0, 4, and 8. For maintenance treatment, the recommended dosage is 200 mg (two injections) injected SC at week 12 and every 4 weeks thereafter. The injections should be given in separate locations in the abdomen, thigh, or the posterior upper arm; patients may self-inject after receiving training. Prefilled pens should be stored in the refrigerator; they should be left at room temperature for 30 minutes before injection.”

Taking the results of the quoted trials, one should consider that the interleukin (IL)-23 antagonist Mirikizumab is an effective option for induction and maintenance of clinical remission in adults with moderately to severely active ulcerative colitis. However, a critical point is that direct comparisons with other biologic drugs used for ulcerative colitis are lacking in the clinical tests. Nevertheless, monoclonal antibodies are not the only class of drugs targeting the IL-23 pathway under investigation. PTG-200, an orally administered peptide targeting IL-23R has shown encouraging results in animal models and healthy volunteers (Cheng *et al.*, 2019). Achieving positive results on it, might represent an expansion on the available drug for approaching some IBD's like UC and CD.

As a future perspective, Stankey *et al.* (2024) have recently described that the gene ETS2 is a central regulator of human inflammatory macrophages and delineate disease mechanism that amplifies ETS2 expression. Genes regulated by ETS2 were prominently expressed in diseased tissues with upregulation of multiple drug targets, including TNF and IL-23. Therefore, a plenty of drugs that might modulate this pathway and with anti-inflammatory activity might be identified in the near future with the application of functional genome studies.

REFERENCES

1. Vignali, D., Kuchroo, V. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nat Immunol* 13, 722–728 (2012).
<https://doi.org/10.1038/ni.2366>
2. Aminoff M. J. and Daroff R. B. *Encyclopedia of the Neurological Sciences*, 2nd edition, 2014. ISBN 978-0-12-385158-1
3. Xiong DK, Shi X, Han MM, Zhang XM, Wu NN, Sheng XY, Wang JN. The regulatory mechanism and potential application of IL-23 in autoimmune diseases. *Front Pharmacol.* 2022; 13:982238. doi: 10.3389/fphar.2022.982238
4. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, *et al.* A genome-wide association study identifies IL-23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314: 1461–3. doi: 10.1126/science.1135245
5. Fujino S, Andoh A, Bamba S, *et al.* Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003;52:65–70. doi: 10.1136/gut.52.1.65
6. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, Volume 66 (Issue 1698), p46, 2024.
7. Sandborn WJ, Ferrante M, Bhandari BR, *et al.* Efficacy and safety of Mirikizumab in a randomized phase 2 study of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 537–49.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.043
8. Parigi, T. L., *et al.* Blockade of IL-23: What is in the Pipeline? *J Crohns Colitis.* 2022 Apr; 16(Suppl 2): ii64–ii72. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab185
9. Cheng X, Lee TY, Ledet G, *et al.* Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PTG-200, an oral GI-restricted peptide antagonist of IL-23 receptor, in normal healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: S439
10. Stankey, C.T., Bourges, C., Haag, L.M. *et al.* A disease-associated gene desert directs macrophage inflammation through ETS2. *Nature* (2024).
<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07501-1>

Posible respuesta de la industria del tabaco a la imposición de un estándar bajo de nicotina para los cigarrillos

Joan B. Soriano,^{1,2,3,4} Laura Castellanos López¹, Esteve Fernández^{3,5,6,7} & Julio Ancochea,^{1,2,3}

¹ Servicio de Neumología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

² Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

⁴ Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo

⁵ Unidad de Control del Tabaco, Centro Colaborador de la OMS para el Control del Tabaco, Institut Català d'Oncologia-ICO, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

⁶ Grupo de Control y Prevención del Cáncer, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

⁷ Departamento de Ciencias Clínicas, Facultad de Medicina, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet del Llobregat, Barcelona.

Joan B. Soriano

ORCID:

[https://orcid.org/0000-](https://orcid.org/0000-0001-9740-2994)

0001-9740-2994

E-mail:

jbsoriano2@gmail.com

Laura Castellanos López

ORCID:

[https://orcid.org/0000-](https://orcid.org/0000-0003-2853-2474)

0003-2853-2474

E-mail:

lauraangelcas@hotmail.com

Esteve Fernández

ORCID:

[https://orcid.org/0000-](https://orcid.org/0000-0003-4239-723X)

0003-4239-723X

E-mail:

efernandez@iconcologia.net

Julio Ancochea

ORCID:

[https://orcid.org/0000-](https://orcid.org/0000-0002-2891-6104)

0002-2891-6104

E-mail:

juli119@gmail.com

Palabras clave: Cigarrillos; Interferencia; Nicotina; Tabaco.

El siglo XX fue denominado el siglo del cigarrillo,¹ o del humo,² pues se estima que el tabaco mató a cien millones de personas en el mundo. Y si las tendencias actuales no cambian, se estima que el tabaco matará durante el siglo XXI a mil millones de personas.³ En España, el tabaco es responsable cada año de 65 mil muertes⁴ y de la pérdida de un millón de años de vida ajustados por discapacidad;⁵ por tanto es el enemigo "público" número uno de nuestra Salud Pública, al ser la causa prevenible de la mayoría de enfermedades crónicas (o no transmisibles) que afectan a las sociedades modernas.

La industria del tabaco y sus aliados tienen una larga historia de crear estrategias de confusión e intervenir en los avances del conocimiento sobre sus daños.^{6,7} Se considera que el marketing como disciplina se inició al promocionar el cigarrillo manufacturado.¹ El grado de estas

interferencias en cada país se mide por el Índice de Interferencia de la Industria Tabacalera (IIIT).⁸ España es considerado un país muy permisivo con esta industria y en el último informe disponible del IIIT en 2020, obtuvo una puntuación que la sitúa por detrás de 35 países de los 57 analizados.

La utilización de un lenguaje bélico en el control y prevención del tabaco está ya desaconsejado.⁹ Ya no se estilan lemas como: "La lucha contra el tabaco"; "La guerra contra las tabaqueras"; "El cigarrillo es nuestro enemigo común"; u otros. Y el lema escogido por la OMS este año 2024 para la celebración el 31 de mayo del Día Mundial Sin Tabaco es "Los jóvenes dan un paso al frente para denunciar" con la cita #TobaccoExposed. Este Día Mundial servirá de plataforma para que los jóvenes de todo el mundo insten a sus gobiernos a protegerlos de las tácticas abusivas de los fabricantes de tabaco, que se dirigen a los

jóvenes para convertirlos en adictos, y así reemplazar a las personas fumadoras fallecidas (o que abandonaron el tabaco no sin esfuerzo). Según estima la OMS, 37 millones de jóvenes de entre 13 y 15 años consumen tabaco. Es por ello, que anticiparse a las posibles estrategias de la industria para contrarrestarlas, es probablemente una táctica muy inteligente.

En una reciente carta científica publicada en la influyente revista *The New England Journal of Medicine*, un grupo de investigadores del cáncer y del control del tabaco afiliados a Ohio State University, en Columbus, EE.UU., enumeran las potenciales estrategias de la industria del tabaco para dificultar la nueva reglamentación de la *Food and Drug Administration* (FDA) norteamericana para implementar un nueva norma o estándar de bajo contenido de nicotina para cigarrillos.¹⁰ Según esta futura legislación, los cigarrillos sólo podrán contener niveles de nicotina muy bajos y potencialmente no adictivos y que, en definitiva, debería reducir el daño causado por el consumo de cigarrillos.

Durante décadas, la industria del tabaco ha manipulado el diseño y la composición de los cigarrillos, llamados internamente también dispositivos de liberación de nicotina (**Figura**). Estos cambios incluyen la "reconstitución" del tabaco, el aumento de su contenido de nicotina, la incorporación de aditivos químicos y el rediseño de los filtros, entre otros. Estas modificaciones facilitan aún más proporcionar consistentemente nicotina en niveles altos que fomenten y mantengan la adicción entre sus consumidores.

Los cambios recomendados por la FDA, de gran potencial beneficioso en el control de la adicción a la nicotina, deberían considerarse en España, o propiamente hablando, en la Unión Europea que tiene capacidad legislativa en esta materia a través de su Directiva de Productos del Tabaco. Investigadores independientes del control del tabaco sugieren que tal estándar podría reducir sustancialmente las tasas de enfermedad y muertes prematuras, tanto al reducir la probabilidad de iniciación en el consumo de cigarrillos entre las personas que no fuman, como también al reducir la dependencia de la nicotina y facilitar la cesación del tabaquismo entre las personas que fuman.¹¹



Figura: El cigarrillo, o dispositivo de liberación de nicotina.

Por todo ello, los autores de la carta sugieren que investigadores y legisladores deben estar preparados y alerta, y anticipar la posible respuesta de la industria del tabaco a esta regulación tan beneficiosa, dada la larga historia de la industria de explotar lagunas regulatorias para mantener sus ganancias. Estas estrategias se resumen en la (**Tabla**), en la que se incluyen estrategias como el rediseño físico de los cigarrillos; cambiar la composición química de los cigarrillos para mantener su atractivo y adicción; o manipular el contenido de los cigarrillos de manera que inhiban las enzimas clave en el cuerpo que afectan los mecanismos de recompensa o de eliminación de la nicotina. Paradójicamente, aunque se reduzcan por ley los niveles de nicotina en los cigarrillos manufacturados, existen métodos para mantener e incluso potenciar su efecto. Se requieren conocimientos avanzados de ingeniería, física y química, biología y farmacología para rediseñar los cigarrillos; en definitiva, de muy buenos científicos para realizar estas modificaciones. Y probablemente de científicos aún mejores para eventualmente contrarrestarlas.

ESTRATEGIA	MECANISMO	EJEMPLOS Y SOLUCIONES
Rediseño físico de los cigarrillos.	Alterar la composición del relleno de tabaco para maximizar la entrega de nicotina en cigarrillos con nicotina reducida.	Cargar más la nicotina en la parte cercana a la boca del cigarrillo, para reducir la pérdida de nicotina en la varilla de tabaco.
		Reducir la porosidad del envoltorio para maximizar la entrega de nicotina.
		Emplear un envoltorio cargado de nicotina (por ejemplo, uno hecho de hoja de tabaco homogeneizada), lo que esencialmente convertiría el cigarrillo en un pequeño cigarro puro filtrado.
	Alterar la composición del filtro.	Usar materiales que no capten nicotina (por ejemplo, carbón activado, que se utilizó en los filtros de los cigarrillos <i>Ultra Smooth</i> anteriormente vendidos por Philip Morris).
		Reducir o eliminar la ventilación del filtro.
		Acortar o eliminar los filtros.
		Utilizar un filtro empapado de nicotina que enriquecería el humo caliente que pasa con nicotina.
Cambiar la composición química de los cigarrillos	Hacer modificaciones químicas a los cigarrillos para mantener su atractivo y adicción.	Aumentar el potencial de adicción de la nicotina o que manipulen su entrega.
		Agregar químicos con efectos similares a los de la nicotina (por ejemplo, alcaloides menores del tabaco o derivados sintéticos de la nicotina).
	Varios aditivos podrían mejorar la entrega y el potencial de adicción de la nicotina.	Aumentar las concentraciones de amoníaco (o aditivos que liberan amoníaco) y convertir la nicotina de su forma de sal a su forma de base libre, que es más biodisponible.
		Aumentar las concentraciones de broncodilatadores (por ejemplo, teobromina) y facilitar una inhalación más profunda del humo del cigarrillo y que su nicotina llegue en más cantidad y más rápido a los alvéolos en pulmonares.
		Algunos aditivos, como el ácido levulínico y el azúcar (que se descompone para formar acetaldehído), pueden mejorar la unión de la nicotina a los receptores de acetilcolina nicotínicos en el cerebro, aumentando así los efectos gratificantes de la nicotina.
	Añadir a los productos nicotina en una forma encapsulada físicamente.	Afectaría a la precisión de las pruebas regulatorias de análisis de nicotina realizadas utilizando métodos tradicionales.
		Añadir polacrillex de nicotina (y otros polímeros de nicotina) en los cigarrillos que, al quemarse (a una temperatura superior a 590°C), liberan la nicotina, lo que lleva a una dosificación rápida mientras mantiene la nicotina indetectable en el relleno de tabaco.
Agregar agonistas de los receptores de acetilcolina nicotínicos podría aumentar el potencial de adicción de los cigarrillos con baja nicotina.	Añadir alcaloides menores del tabaco (por ejemplo, nornicotina, anatabina, anabasina, cotinina y miosmina) pueden aumentar los efectos de la nicotina actuando sobre sus receptores.	
Usar derivados no regulados de la nicotina para complementar los efectos de los cigarrillos.	Añadir 6-metilnicotina y otros productos sustituidos en el anillo de piridina, que se detectó recientemente en algunos líquidos de cigarrillos electrónicos y tiene efectos toxicológicos y farmacológicos similares a la nicotina.	
Manipular el contenido para que inhiban las enzimas clave en el cuerpo.	Modificar los mecanismos de recompensa o de eliminación de la nicotina.	La inhibición de la actividad de la monoamina oxidasa, responsable del metabolismo de neurotransmisores como la dopamina, puede reforzar los efectos gratificantes de la nicotina. Añadir niveles más altos de estos inhibidores de enzimas a los cigarrillos podría aumentar los efectos de refuerzo de bajas dosis de nicotina.
		Los aditivos también podrían ser utilizados para inhibir las enzimas que metabolizan la nicotina en los humanos, como el CYP2A6. La inhibición del CYP2A6 llevará a una mayor biodisponibilidad de la nicotina, prolongando así sus efectos gratificantes.
		Añadir nicotirina, un alcaloide menor del tabaco, para mantener los efectos de la nicotina durante un período más largo, lo que podría hacer que estos cigarrillos sean más adictivos.

Tabla. Estrategias, mecanismos, ejemplos y soluciones para contrarrestar a la industria del tabaco un estándar bajo de nicotina para los cigarrillos.

La implementación de un estándar bajo de nicotina para los cigarrillos tiene el potencial de apoyar el llamado *endgame* o “fin de la partida” del tabaco,¹³ al ayudar a frenar el tabaquismo con una generación libre del humo del tabaco a partir de 2030 con los nacidos a partir de 2012. Para asegurar el máximo potencial de las nuevas medidas legislativas de un estándar bajo de nicotina en los cigarrillos, estos autores de Ohio creen que investigadores y agentes sanitarios deberían anticipar, examinar y prevenir el uso de posibles tácticas por parte de la industria tabacalera que amenazarían los beneficios para la Salud Pública de tal norma.

Desde el Servicio de Neumología del Hospital de La Princesa, el ICO, el CIBERES y desde el Comité Nacional para la Prevención y el Control del Tabaquismo, junto con los profesionales sanitarios, los investigadores y la misma sociedad civil englobada en el movimiento de prevención del tabaquismo, seguiremos trabajando para ayudar a los fumadores a dejar de fumar, intentar que niños y adolescentes no se inicien en el consumo, y contribuir, en definitiva, a conseguir un mundo sin tabaco ni nicotina.

REFERENCIAS

1. The Cigarette Century: The Rise, Fall, and Deadly Persistence of the Product That Defined America. Allan M Brandt. Basic Books, Cambridge, MA; 2009.
2. Méndez R. El siglo del humo. El País. 27 de enero de 2003. Disponible en: https://elpais.com/diario/2003/01/27/sociedad/1043622001_850215.html
3. Tabaco: datos y cifras. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tobacco> [acceso el 30 de diciembre de 2023]
4. La Sociedad Española de Epidemiología advierte de que las muertes atribuibles al consumo de tabaco han aumentado entre mujeres en los últimos 30 años Available at: https://seepidemiologia.es/wp-content/uploads/2023/04/20230427_TabacoSEE.pdf [accessed on 31 May 2024]
5. Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, Antó JM, Cardona PJ, Fernández E, García-Basteiro AL, Benavides FG, Glenn SD, Krish V, Lazarus JV, Martínez-Raga J, Masana MF, Nieuwenhuijsen MJ, Ortiz A, Sánchez-Niño MD, Serrano-Blanco A, Tortajada-Girbés M, Tyrovolas S, Haro JM, Naghavi M, Murray CJL; Colaboradores de GBD en España; Lista de colaboradores de GBD en España. The burden of disease in Spain: Results from the Global Burden of Disease 2016. *Med Clin (Barc)* 2018;151:171-190.
6. Hurt RD, Robertson CR. Prying open the door to the tobacco industry's secrets about nicotine: the Minnesota Tobacco Trial. *JAMA*. 1998 Oct 7;280(13):1173-81. doi: 10.1001/jama.280.13.1173. PMID: 9777818
7. van den Berg I, de Jeu M, Boytchev H. Tobacco funded research: how even journals with bans find it hard to stem the tide of publications. *BMJ*. 2024 May 30;385:q1153. doi: 10.1136/bmj.q1153. PMID: 38816015
8. Lee Y, Kim S, Kim MK, Kawachi I, Oh J. Association between Tobacco Industry Interference Index (TIII) and MPOWER measures and adult daily smoking prevalence rate in 30 countries. *Global Health*. 2024 Jan 3;20(1):6. doi: 10.1186/s12992-023-01003-x. PMID: 38172937
9. Sun Tzu. *The Art of War*. Translated by John Minford, Penguin Books, 2003.
10. El-Hellani A, Wagener TL, Brinkman MC. Reengineering Addiction — The Tobacco Industry's Potential Response to a Nicotine Standard for Cigarettes. *N Engl J Med*. 2024 May 9;390(18):1639-1641. doi: 10.1056/NEJMp2314800. PMID: 38708820
11. Fiore M, Baker T. Reduced-Nicotine Cigarettes--A Promising Regulatory Pathway. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1289-91. doi: 10.1056/NEJMp1509510. PMID: 26422720
12. van de Nobelen S, Kienhuis AS, Talhout R. An Inventory of Methods for the Assessment of Additive Increased Addictiveness of Tobacco Products. *Nicotine Tob Res*. 2016 Jul;18(7):1546-55. doi: 10.1093/ntr/ntw002. Epub 2016 Jan 26. PMID: 26817491
13. Willemsen MC, Mons U, Fernández E. Tobacco control in Europe: progress and key challenges. *Tob Control*. 2022 Mar;31(2):160-163. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2021-056857.

La Farmacología básica y clínica española: una perspectiva desde *Pharmacological research*

Prof. Valentín Ceña¹, Prof. M. Isabel Lucena².

¹ M.D. Ph.D. Unidad Asociada Neurodeath, Instituto de Nanociencia Molecular, INAMOL, Universidad de Castilla-La Mancha.

² M.D. Servicio de Farmacología Clínica, Plataforma de Investigación Clínica ISCiii, SCReN. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, IBIMA_ Plataforma Bionand. Universidad de Málaga.

La revista *Pharmacological Research* cuenta con una sección, "Country in Focus", cuyo objetivo es analizar la historia y el desarrollo de la farmacología en distintos países del mundo. Hasta la fecha, se han publicado con éxito varios números especiales que cubren la investigación en farmacología en diferentes países europeos, como Portugal, Francia, los Estados Bálticos y Suiza.

Además, *Pharmacological Research* es la revista oficial de IUPHAR - Unión Internacional de Farmacología Básica y Clínica-, que reúne a todas las sociedades farmacológicas nacionales y regionales. Por lo tanto, es comprensible que tanto su presidente, el Prof. Inglof Cascorbi, como el que era Secretario General en el momento de esta propuesta, Michael Spedding, hayan apoyado con entusiasmo dicha actividad editorial y deseen ampliarla, dado que el principal objetivo de IUPHAR es promover la investigación y la educación en farmacología y su aplicación para mejorar la salud mundial.

Queremos agradecer al Editor Jefe de la revista, Prof. Emilio Clementi, y a la colaboración conjunta establecida con el Comité Ejecutivo de IUPHAR, la oportunidad que nos han brindado de actuar como editores invitados de este número especial centrado en la Farmacología Básica y Clínica Española, en el que se analizan temas de marcado interés abordados de forma singular por destacados farmacólogos expertos en el área y que han realizado contribuciones sobresalientes en cada campo (<https://www.sciencedirect.com/special-issue/10KNGNHFHW>).

Nuestra gratitud también para el Prof. Antonio García-García editor de la revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica por facilitarnos un espacio en su revista para la difusión del número especial publicado en *Pharmacological Research*, cuyo contenido resumimos brevemente a continuación.

Este número especial se abre con un editorial¹ que, por primera vez, describe la historia de la Farmacología Básica y Clínica en España a través de la pluma de quienes han contribuido a su desarrollo, entre los que figuran los Profs Jesús Flórez Beledo, Antonio G. García, Juan Tamargo y Francisco Zaragozá. Los responsables de la sección de Farmacología Clínica son la Dra. Ana María Aldea-Perona y el Prof. Jesús Frías Iniesta. Este artículo quedará como referencia obligada en la historia de la farmacología básica y clínica en España. Como bien apuntaba el Prof. Antonio García - coordinador y autor de correspondencia de este trabajo- en su reciente editorial en la revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica², debería ser de obligada lectura para todos aquellos interesados en la disciplina de la farmacología.

Le sigue un artículo que destaca las actividades innovadoras en la educación en farmacología en España³. Se trata de un tema transversal en el que se describen diversas aproximaciones pedagógicas que más allá de las clases teórico prácticas, permitan una más precisa conceptualización y comprensión de los principios farmacológicos. De hecho, ayudar a los estudiantes a convertirse en prescriptores competentes es un reto apasionante para todos los que nos interesamos por la farmacología. El artículo está coordinado por El Prof. Josep Eladi Baños Rector de la Universidad de Vic, Universidad Central de Cataluña

y cuenta con contribuciones de farmacólogos de las Universidades de La Laguna, Málaga, Pompeu i Fabra, Valencia y Vic.

Tras este artículo, el número especial se centra principalmente en dos áreas científicas: la farmacología básica y la farmacología clínica, presentando una serie de artículos originales y de revisión que ponen de manifiesto las diferentes áreas en las que destaca la farmacología española.

La farmacología del sistema nervioso central es uno de los temas candentes de la investigación farmacológica básica en España. El número especial cubre un artículo realizado por el grupo liderado por la Dra. Mabel Loza que aporta una visión general de varios modelos neuronales utilizados para el cribado fenotípico examinando sus fortalezas y limitaciones, particularmente en el contexto de la investigación del dolor neuropático⁴. El grupo de la Dra. Mercè Pallas contribuye con una revisión que presenta los avances en epigenética y farmacoepigénica que permiten conocer mejor los mecanismos específicos implicados en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas así como desarrollar tratamientos personalizados para las mismas⁵. Por último, otro artículo del grupo de la Dra. Julia García Fuster revisa el complejo problema de los antidepresivos que se utilizan para tratar la depresión resistente y/o el riesgo de suicidio en adolescentes y ofrece futuras vías para maximizar la respuesta al tratamiento⁶.

La inflamación y la farmacología cardiovascular representan otro baluarte de la farmacología española. Dos revisiones cubren esta área: en una, proveniente del grupo de la Profr.^a María Jesús Sanz, se discute la relación entre la inflamación sistémica de bajo grado y dos anomalías metabólicas relevantes: la hipercolesterolemia y la obesidad⁷. La otra revisión, cuyos autores son los Profs. Eva Delpón, Ricardo Caballero, Villacastín y Juan Tamargo, cubre un área muy relevante como es la inducción de fibrilación auricular en pacientes por un número creciente de fármacos cardiovasculares y no cardiovasculares, principalmente anticancerosos, destacando la necesidad de considerar que un fármaco puede ser responsable de un episodio de fibrilación auricular de nueva aparición⁸.

Por último, un artículo del grupo del Dr. Valentín Ceña aborda el uso de la nanofarmacología y los compuestos terapéuticos basados en siARN presentando una visión general de los mecanismos moleculares que intervienen en las acciones farmacológicas selectivas de los

compuestos basados en siARN. También se describen los ensayos clínicos en curso de terapias con siARN para diversas enfermedades, así como las terapias con siARN ya aprobadas por la FDA⁹.

En lo que concierne a la farmacología clínica, se lleva a cabo una revisión exhaustiva de las actividades desarrolladas en España durante las últimas décadas en tres de las áreas más relevantes de la disciplina, como son la farmacovigilancia, la farmacoepidemiología y la evaluación económica de medicamentos, coordinadas por las Dras. Antonia Agustí y Gloria Cereza, el Prof. Francisco de Abajo y el Dr. Miguel A Maciá y el Dr. José Antonio Sacristán, respectivamente, indicando también la dirección que dichas actividades deben seguir en un futuro en el que se anticipa la mayor disrupción en innovación tecnológica y en tratamientos y en un entorno de búsquedas de evidencias en el mundo de práctica clínica real¹⁰.

Los médicos especialistas en Farmacología Clínica han desempeñado un papel crucial en el desarrollo de la regulación de los medicamentos en España y en las diferentes etapas del proceso de toma de decisiones sobre medicamentos. Los autores de este artículo, los Profs Cristina Avendaño y Antonio Carcas y los Dres. Aránzazu Sancho y Antonio Gómez-Outes, analizan y discuten el desarrollo de infraestructuras públicas estables para facilitar la investigación clínica no comercial con medicamentos (Plataforma de Investigación Clínica del ISCiii, SCRen), los aspectos regulatorios del acceso individual a medicamentos en situaciones especiales, más allá de su acceso regular tras la autorización de comercialización y financiación por el sistema nacional de salud, y los retos del desarrollo y acceso a terapias avanzadas, con especial referencia al número de exenciones hospitalarias¹¹.

Un tema de gran relevancia en Farmacología Clínica, abordado por los Profs José A García-Agúndez y Francisco Abad, se refiere a la contribución de los grupos de farmacólogos en el avance de la farmacogenómica y la medicina de precisión, ofreciendo valiosas perspectivas sobre la evolución de la investigación farmacogenómica y su implementación en España, su impacto en Europa y a nivel mundial¹². Además, el 23 de junio de 2023, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud decidió actualizar y ampliar las pruebas genéticas de la cartera de servicios. En este artículo se puede consultar una descripción detallada de los genes y fármacos incluidos en el SNS.

La revisión sobre Adicción a drogas coordinada por el Prof. Magí-Farré, se centra en las bases científicas farmacológicas de los trastornos por consumo de sustancias adictivas y describe la creación de la Red de Trastornos Adictivos (RTA), actualmente redefinida como Red de Investigación en Atención Primaria en Adicciones (RIAPAd), un enfoque de investigación en red promovido por el sistema sanitario que ejemplifica el acertado trabajo que se está realizando en farmacología de las adicciones en España, destacándose su carácter interdisciplinar y sus excelentes resultados¹³. Como artículo final de esta sección clínica, los coordinadores del Registro español de hepatotoxicidad (Spanish DILI Registry, en inglés Drug-Induced Liver Injury, DILI), junto con miembros de la Acción COST 17-112 ProEuroDILINet, han propuesto una hoja de ruta para abordar las necesidades en investigación y desde una perspectiva clínica en el abordaje del daño hepático tóxico en Europa, un tema complejo que requiere un enfoque multidisciplinar¹⁴.

La Sociedad Española de Farmacología (SEF) agrupa a más de 550 farmacólogos procedentes de diferentes áreas como la farmacología, la biología, la farmacia, la industria farmacéutica, la farmacología clínica y la biotecnología. Esto convierte a la SEF en una de las mayores sociedades farmacológicas de Europa. También es relevante que un número cada vez mayor de jóvenes investigadores se están incorporando a la SEF, lo que garantiza un futuro sólido para la farmacología en España. La gran diversidad de áreas de procedencia de los miembros de la SEF hace que la sociedad sea muy activa en un amplio número de campos que incluyen, entre otras, la investigación básica, la docencia, la gestión científica y la actividad de las agencias reguladoras de medicamentos.

La farmacología clínica, aunque es una disciplina científica relativamente nueva que se inició a mediados del siglo pasado, desempeña un papel clave en todos los aspectos del estudio y uso de los fármacos en humanos con el objetivo de individualizar las decisiones terapéuticas y se erige como especialidad médica en España y otros países europeos. De hecho, el término «farmacólogo clínico» hace referencia a los médicos que han completado una formación especializada que incluye la práctica clínica, el diseño y la realización de ensayos clínicos, la política terapéutica y sanitaria, así como la docencia y la investigación en farmacología clínica. La Sociedad Española de Farmacología Clínica, SEFC, es la sociedad científica que representa a los médicos especialistas en Farmacología Clínica con el objetivo de mejorar el uso y la investigación de los medicamentos,

promover el desarrollo de la Farmacología Clínica como especialidad médica y potenciar su actividad en todos los ámbitos del Sistema Nacional de Salud. En España hay aproximadamente 400 farmacólogos clínicos y actualmente 70 residentes en formación en hospitales terciarios. Trabajan en hospitales y centros de atención primaria, en agencias reguladoras como la Agencia Española del Medicamento, en centros regionales de farmacovigilancia, en empresas farmacéuticas y en la universidad. Los farmacólogos clínicos españoles juegan un papel importante en otras sociedades científicas internacionales, especialmente en la EACPT (European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics), CIOMS e IUPHAR y en la Agencia Europea del Medicamento, EMA.

Consideramos, en suma, que los artículos reseñados en este Número Especial conforman un documento que refleja con precisión la actividad llevada a cabo por la Farmacología española y su papel en el panorama europeo. Este conjunto de artículos puede aumentar la visibilidad de la disciplina de la Farmacología, y tal vez animar a los jóvenes licenciados a seguir el maravilloso camino de la investigación y el desarrollo de medicamentos en todos los entornos, incluido el de la Academia, así como fomentar la promoción de la farmacología clínica en países donde no existe como disciplina, con el objetivo último de promover un uso más seguro y eficaz de los medicamentos a través de la educación y la investigación.

REFERENCIAS

1. Aldea-Perona AM, Beledo JF, Iniesta JF, García AG, Tamargo J, Zaragoza F. An account on the history of pharmacology in Spain. *Pharmacol Res.* 2024 Apr;202:107104. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107104. Epub 2024 Feb 14. Erratum in: *Pharmacol Res.* 2024 May 30;107240. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107240. PMID: 38364957.
2. García-García A. Una historia de la Farmacología Española. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica.* 2024;22:7-8
3. Baños JE, Blanco-Reina E, Bellido-Estévez I, Bosch F, Cabello MR, Cambra-Badii I, De la Cruz JP, D'Ocón P, Ivorra MD, Ferrándiz M, González-Correa JA, Martín-Montañez E, Martos F, Pavia J, Sanz E. Beyond lectures and practical courses: Teaching pharmacology using imaginative pedagogical tools. *Pharmacol Res.* 2024 Apr;202:107130. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107130. Epub 2024 Mar 4. PMID: 38447748.
4. Martínez AL, Brea J, López D, Cosme N, Barro M, Monroy X, Burgueño J, Merlos M, Loza MI. In vitro models for neuropathic pain phenotypic screening in brain therapeutics. *Pharmacol Res.* 2024 Apr;202:107111. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107111. Epub 2024 Feb 19. PMID: 38382648.
5. Griñán-Ferré C, Bellver-Sanchis A, Guerrero A, Pallàs M. Advancing personalized medicine in neurodegenerative diseases: The role of epigenetics and pharmacoeugenomics in pharmacotherapy. *Pharmacol Res.* 2024 Jun 2;205:107247. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107247. Epub ahead of print. PMID: 38834164.
6. Ledesma-Corvi S, Jornet-Plaza J, Gálvez-Melero L, García-Fuster J. Novel rapid treatment options for adolescent depression. *Pharmacol. Res.* 2024, Feb 2; 201: 107085. doi:10.1016/j.phrs.2024.107085. Epub 2024 Feb 2. PMID: 38309382
7. Domingo E, Marques P, Francisco V, Piqueras L, Sanz MJ. Targeting systemic inflammation in metabolic disorders. A therapeutic candidate for the prevention of cardiovascular diseases? *Pharmacol Res.* 2024 Feb;200:107058. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107058. Epub 2024 Jan 11. PMID: 38218355.
8. Tamargo J, Villacastín J, Caballero R, Delpón E. Drug-induced atrial fibrillation. A narrative review of a forgotten adverse effect. *Pharmacol Res.* 2024 Feb;200:107077. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107077. Epub 2024 Jan 19. PMID: 38244650.
9. Pérez-Carrión MD, Posadas I, Ceña V. Nanoparticles and siRNA: A new era in therapeutics? *Pharmacol Res.* 2024 Mar;201:107102. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107102. Epub 2024 Feb 7. PMID: 38331236.
10. Agustí A, Cereza G, de Abajo FJ, Maciá MA, Sacristán JA. Clinical pharmacology facing the real-world setting: Pharmacovigilance, pharmacoepidemiology and the economic evaluation of drugs. *Pharmacol Res.* 2023 Nov;197:106967. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106967. Epub 2023 Oct 20. PMID: 37865127.
11. Gómez-Outes A, Sancho-López A, Carcas Sansuan AJ, Avendaño-Solá C. Clinical research and drug regulation in the challenging times of individualized therapies: A pivotal role of clinical pharmacology. *Pharmacol Res.* 2024 Jan;199:107045. doi: 10.1016/j.phrs.2023.107045. Epub 2023 Dec 27. PMID: 38157999.
12. Abad-Santos F, Aliño SF, Borobia AM, García-Martín E, Gassó P, Maroñas O, Agúndez JAG. Developments in pharmacogenetics, pharmacogenomics, and personalized medicine. *Pharmacol Res.* 2024 Feb;200:107061. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107061. Epub 2024 Jan 8. PMID: 38199278.
13. Cárdenas-Quesada J, Mestre-Pintó J, Maldonado R, Rodríguez de Fonseca F, Torrens M, Farré M; on behalf the RIAPAd research group. Substance use disorders and cooperative research on addictions: Spanish approach as a model. *Pharmacol Res.* 2024 Jun 2;107233. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107233. Epub ahead of print. PMID: 38834163.
14. Lucena MI, Villanueva-Paz M, Alvarez-Alvarez I, Aithal GP, Björnsson ES, Cakan-Akdogan G, Cubero FJ, Esteves F, Falcon-Perez JM, Fromenty B, Garcia-Ruiz C, Grove JI, Konu O, Kranendonk M, Kullak-Ublick GA, Miranda JP, Remesal-Doblado A, Sancho-Bru P, Nelson L, Andrade RJ, Daly AK, Fernandez-Checa JC. Roadmap to DILI research in Europe. A proposal from COST action ProEuroDILINet. *Pharmacol Res.* 2024 Feb;200:107046. doi: 10.1016/j.phrs.2023.107046. Epub 2023 Dec 28. PMID: 38159783.

Moduladores de ferroptosis como posible tratamiento para la degeneración macular asociada a la edad

Marta Estalrich^{1*}, Estela Tébar^{1*}, Mateo Ruíz-Conca¹ y Laura Fernández-Sánchez².

¹Fundación Teófilo Hernando.

² Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía. Universidad de Alicante.

* Estos autores han contribuido por igual.

La ferroptosis es un mecanismo programado de muerte celular cuyo desencadenante principal está relacionado con alteraciones de la homeostasia del hierro intracelular, provocando un incremento de la peroxidación lipídica que desencadena la muerte celular. En el sistema visual, con los años, el hierro tiende a acumularse en la retina y en el epitelio pigmentario, hecho que está relacionado con la activación de la ferroptosis en la degeneración macular asociada a la edad. En este trabajo revisamos el conocimiento actual sobre los fármacos inhibidores y moduladores de la ferroptosis y sus efectos en diversos estudios preclínicos con modelos de esta enfermedad.

RESUMEN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) representa la principal causa de pérdida grave e irreversible de visión en individuos mayores de 55 años. La DMAE, cuya prevalencia se ha visto muy aumentada en los últimos años, se caracteriza por una disminución gradual de la agudeza visual debido a la neurodegeneración del complejo fotorreceptor-epitelio pigmentario de la retina, produciéndose un deterioro de la mácula. Descrita como una enfermedad de una etiología compleja y multifactorial, ha sido asociada a factores inflamatorios, metabólicos, funcionales, genéticos y ambientales. En esta enfermedad juega un papel fundamental la acumulación de hierro en la retina, que favorece la aparición de especies reactivas de oxígeno y la peroxidación de fosfolípidos, dando lugar a un tipo de muerte celular programada no apoptótica conocida como ferroptosis. Teniendo en cuenta lo anterior, la inhibición de la ferroptosis podría ser una potencial estrategia de interés para mitigar la progresión de la DMAE. En esta revisión se recopila y analiza el efecto de fármacos que han sido utilizados para la inhibición de la ferroptosis en estudios preclínicos, haciendo referencia al modelo de estudio utilizado y su mecanismo de acción y que podrían resultar aplicables para el tratamiento de la DMAE.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) represents the main cause of severe and irreversible vision loss in individuals older than 55 years of age. AMD, whose prevalence has rapidly increased over the last years, is defined by a progressive decrease in visual acuity due to neurodegeneration of the photoreceptor-retinal pigment epithelium (RPE) complex, resulting in deterioration of the macula. It is a disease with a complex and multifactorial etiology, and it has been associated with inflammatory, metabolic, functional, genetic and environmental factors. There is an accumulation of iron in the retina occurring in course of this disease that plays a crucial role favoring the presence of reactive oxygen species and the peroxidation of phospholipids, leading to a non-apoptotic programmed cell death known as ferroptosis. Hence, the inhibition of ferroptosis may be a potential strategy of interest in order to mitigate the progression of AMD. In this review, we compiled and analyzed a list of drugs that have been used for the inhibition of ferroptosis in preclinical studies, referring to the study model and its mechanism of action, and that may potentially be applicable for the treatment of AMD.

DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) representa la principal causa de pérdida de visión grave e irreversible en individuos mayores de 55 años, manifestándose como un deterioro de la zona central de la retina, la mácula (Liu *et al.*, 2024). En la mácula encontramos la fovea central, que está compuesta por una agrupación densa de conos y que desempeña un papel fundamental en la visión nítida central, permitiendo actividades como leer y reconocer caras. Esta estructura está circundada por el cinturón parafoveal y la región perifoveal externa (Figura 1). La DMAE se caracteriza por una disminución gradual de la agudeza visual debida a la degeneración del complejo fotorreceptor-epitelio pigmentario de la retina (EPR) en esta zona central de la retina. El EPR es una monocapa de células altamente especializadas y no proliferativas que desempeñan múltiples funciones vitales para la supervivencia de los fotorreceptores (Cuenca *et al.*, 2014). Con el transcurso del tiempo, el EPR experimenta diversos cambios que conllevan la formación de depósitos de material polimorfo extracelular denominados drusas, en la interfaz entre el EPR y la membrana de Bruch.

Esta enfermedad se desarrolla con el paso del tiempo y se considera una enfermedad adquirida (Deng *et al.*, 2021). La progresión de la DMAE puede manifestarse mediante diversas afectaciones, tales como el desprendimiento focal del EPR, la atrofia externa de la retina y la formación de nuevos vasos sanguíneos entre la membrana de Bruch y la retina. Estas complicaciones pueden evolucionar hacia formas más graves de la enfermedad, conocidas como atrofia geográfica o neovascularización coroidea, denominadas DMAE seca o húmeda, respectivamente (Thomas *et al.*, 2021). La incidencia de la DMAE está en aumento, afectando a 8.4 millones de personas en todo el mundo, según datos de 2015 (Flaxman *et al.*, 2017; Wong *et al.*, 2014). Con el envejecimiento de la población mundial, se prevé que el número de pacientes con DMAE alcance los 288 millones en 2040, incrementándose especialmente en Asia y Europa, dado que se ha observado que la DMAE es más frecuente en la población blanca (Deng *et al.*, 2021). Se han identificado diferentes factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, incluyendo, además de la edad, el tabaquismo, las intervenciones quirúrgicas previas de cataratas, historial médico de hipertensión, enfermedades cardiovasculares e incluso el historial familiar de casos de DMAE, dado que 34 loci genéticos han sido relacionados con la enfermedad (Al-Zamil *et al.*, 2017).

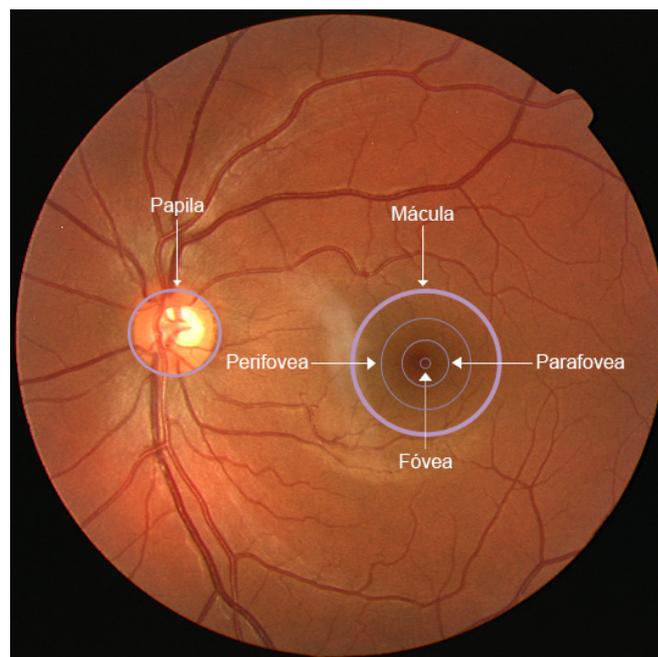


Figura 1. Retinografía que muestra la retina central de un paciente sano. Se observa la localización y dimensiones de la mácula y la papila del nervio óptico (elaboración propia).

El estudio de la fisiopatología de enfermedades que afectan a la mácula, como la DMAE, resulta un reto debido a la falta de modelos animales que puedan reproducir fielmente la enfermedad humana. La retina central humana presenta características anatómicas y fisiológicas que no poseen los animales de experimentación más frecuentemente utilizados, como los roedores. Teniendo en cuenta estas limitaciones, los resultados obtenidos con estos modelos experimentales han de interpretarse con cautela. Para el estudio de la patogénesis y los posibles enfoques terapéuticos de esta patología se han desarrollado numerosos modelos animales (revisado en Carozza *et al.*, 2024). Además, también se utilizan algunas líneas celulares como por ejemplo la línea celular ARPE-19 que presenta una estructura y características funcionales similares a las células del EPR, lo que las convierte en un modelo susceptible para estudiar la fisiología y fisiopatología de estas células en cultivo (Dunn *et al.*, 1996).

Se cree que la patogénesis de la DMAE resulta de una compleja interacción entre factores metabólicos, funcionales, genéticos y ambientales que derivan en la muerte del EPR. La retina es uno de los tejidos con mayor consumo de oxígeno en el organismo (Eshaq *et al.*, 2014). La alta tasa de metabolismo de oxígeno, junto con la alta concentración de ácidos grasos poliinsaturados y el alto contenido de fotosensibilizadores puede conducir

a la producción excesiva de especies reactivas del oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) en la retina, cuya acumulación parece jugar un papel importante en el proceso fisiopatológico de la DMAE. Se ha descrito que con el paso del tiempo aparecen alteraciones en el grosor de la membrana de Bruch además de la acumulación de material residual en las células del EPR, como la lipofuscina (Okubo *et al.*, 1999). La lipofuscina es un producto de desecho originado por digestión incompleta de los fagosomas en el EPR (Rózanowska, 2023), este producto se acumula de manera normal con la edad en las células del epitelio y es una de las principales fuentes de ROS, aumentando aún más el estrés oxidativo en la retina (Deng *et al.*, 2021). Este escenario se puede agravar con la activación de cascadas inflamatorias en los lugares de estos depósitos (revisado en Kijlstra *et al.*, 2015), que finalmente pueden dar lugar a la formación de drusas, promoviendo la pérdida del EPR y la muerte de los fotorreceptores. Entre los mecanismos de muerte identificados en esta patología, la ferroptosis parece ser uno de los predominantes.

FERROPTOSIS

La ferroptosis es un proceso de muerte celular programada no apoptótica dependiente de hierro que ha sido recientemente descrita y que parece tener un papel relevante en la patogénesis de la DMAE. La activación de la ferroptosis parece estar relacionada con (i) la alteración del metabolismo del hierro, (ii) la producción de ROS y peroxidación lipídica de los ácidos grasos poliinsaturados y (iii) la activación de la inflamación (Figura 2) (revisado en Liu *et al.*, 2023).

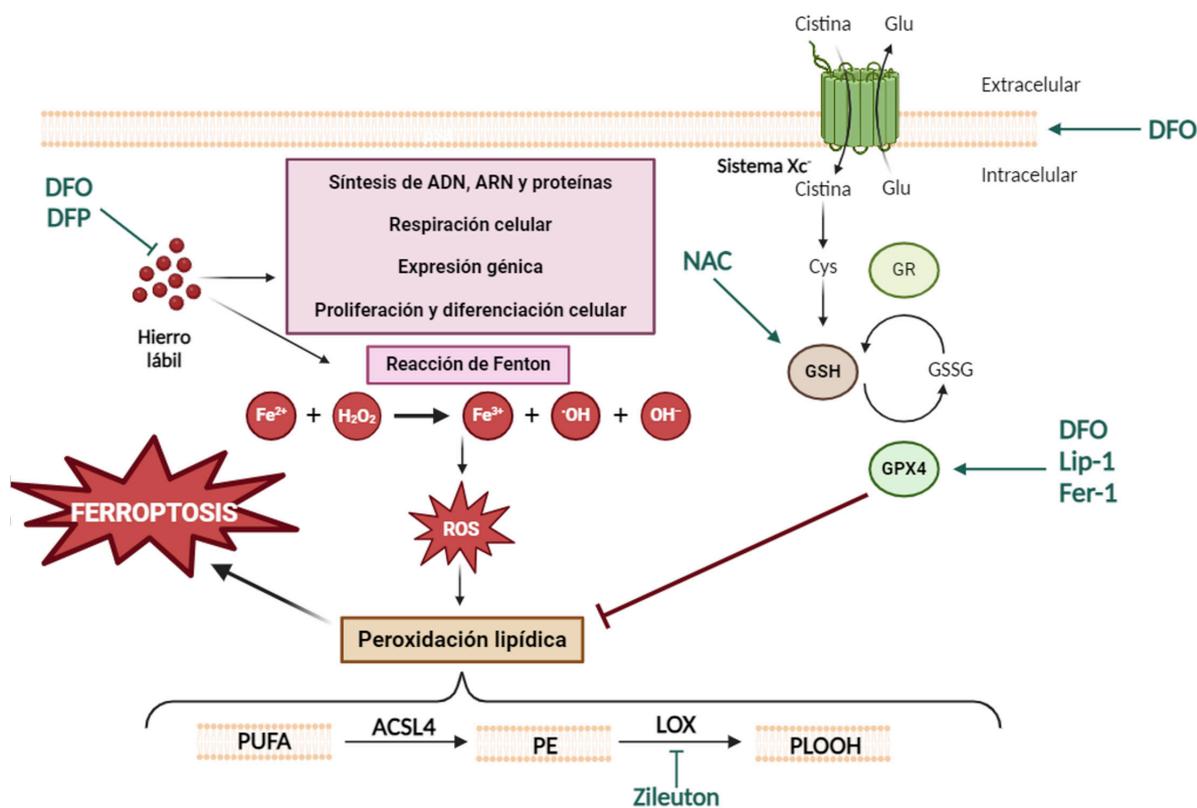


Figura 2. Inhibidores de la ferroptosis y las vías de señalización sobre las que actúan. La activación de la ferroptosis se caracteriza por varios mecanismos que incluyen: acumulación de hierro, inhibición del sistema Xc y peroxidación lipídica. El hierro está implicado en varias funciones celulares como la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, la respiración celular, la expresión génica y la proliferación y diferenciación celulares. El exceso de hierro lábil en el citoplasma conduce a la reacción de Fenton, generando especies reactivas del oxígeno (ROS), y en última instancia peroxidación lipídica, causando ferroptosis. El miembro 4 de la familia de cadena larga de acil-coenzima A sintetasa (ACSL4) cataliza los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) en fosfatidil etanolamina (PE). Las lipoxigenasas (LOX) convierten la PE en hidroperóxidos lipídicos (PLOOH), los cuales degradan la integridad de la membrana plasmática. El sistema Xc intercambia cistina y glutamato dentro y fuera de la célula. La cisteína participa en la biosíntesis de glutatión reducido (GSH). La enzima glutatión peroxidasa 4 (GPX4) convierte el GSH en disulfuro de glutatión (GSSG) y reduce los PLOOH citotóxicos. La deferroxamina (DFO) es un quelante de hierro que inhibe la ferroptosis mediante la regulación positiva del sistema Xc y de la GPX4. Al igual que la DFO, la deferiprona (DFP) es un quelante de hierro que impide la producción de ROS. La N-acetilcisteína (NAC) actúa como donante de cisteína para la síntesis de GSH. La ferrostatina-1 (Fer-1) y la lipoxstatina-1 (Lip-1) inducen la actividad de GPX4, impidiendo la formación de PLOOH. El zileuton inhibe LOX, reduciendo la formación de PLOOH, y por tanto la peroxidación lipídica. Los inhibidores de la ferroptosis están indicados en verde (modificado de Costa *et al.* 2023, con Biorender.com).

Debido a su capacidad para aceptar y donar electrones, la alteración de la homeostasia del hierro y su acumulación patológica puede provocar daño oxidativo y la generación de ROS (Figura 2). Además, el Fe^{2+} reacciona con el peróxido de hidrógeno, produciendo radicales hidroxilo ($\text{OH}\cdot$) con propiedades oxidantes, dando como resultado concentraciones elevadas de peróxidos lipídicos. La retina es un tejido altamente sensible a la peroxidación ya que presenta un elevado metabolismo lipídico, debido al reciclado constante de los segmentos externos de los fotorreceptores en el EPR. La peroxidación excesiva de la membrana de los fosfolípidos, que es rica en ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), es causa directa de activación de la ferroptosis (Liu *et al.*, 2024). En este proceso, los radicales libres capturan electrones de los lípidos de las membranas celulares, especialmente los PUFA, produciendo peróxidos lipídicos tóxicos que destruyen la integridad de la bicapa lipídica. Los fosfolípidos se convierten en fosfatidil etanolamina (PE), que es el sustrato principal en el proceso de oxidación de la ferroptosis (Guo *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2024). Por lo tanto, la acumulación excesiva de ROS y la peroxidación lipídica conducen al daño de la membrana celular, lo que resulta en ferroptosis (Figura 2) (revisado en Chen *et al.*, 2021; Rochette *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2024).

Las células poseen moléculas como el glutatión o enzimas relacionadas que le permite contrarrestar el daño oxidativo y mitigar así la peroxidación lipídica. Cuando esta maquinaria se ve desbordada o presenta carencias las células se vuelven más sensibles a la ferroptosis. En este sentido se ha demostrado que la inhibición del sistema antioxidante glutatión peroxidasa 4 (GPX4) puede provocar la acumulación de peróxidos lipídicos facilitando la activación de la ferroptosis (Li *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2022; Guo *et al.*, 2023). De hecho, se ha descrito que, en la ferroptosis, se produce el agotamiento del glutatión intracelular (GSH) y la disminución de la enzima GPX4, ambas situaciones provocan que los peróxidos lipídicos no sean metabolizados, dando como resultado una gran cantidad de ROS (Figura 2) (Li *et al.*, 2020).

Por otra parte, existen estudios que revelan una relación directa entre la acumulación de hierro y la inflamación (Chen, Fang *et al.*, 2023; Tan *et al.*, 2020). Varias vías de señalización vinculadas a la inflamación, tales como la vía de las cinasas Jano (JAK-STAT) o la vía de señalización del factor nuclear kappa B (NF- κ B), están implicadas en el proceso de ferroptosis. Además, se ha descrito que algunas citocinas proinflamatorias como el interferón (IFN)- γ , el factor de necrosis tumoral (TNF)- α ,

e interleucinas (IL-1 β , IL-6) pueden afectar a la síntesis de ferritina, influyendo en la acumulación de Fe^{2+} en las células (Chen, Fang *et al.*, 2023). El IFN- γ se ha relacionado con la disminución de la síntesis de GSH, conduciendo a la ferroptosis de las células del EPR y a la degeneración macular *in vivo*.

Se ha demostrado que en la retina envejecida se acumulan diversos productos de oxidación de la ferroptosis, como la lipofuscina, el 4-hidroxinonenal (4-HNE) y el malondialdehído (MDA), que junto con los trastornos del metabolismo del hierro y los desequilibrios del sistema redox están relacionados con una respuesta inflamatoria anormal y son características distintivas de la DMAE (Liu *et al.*, 2024).

MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo este trabajo, se han consultado diversas fuentes de información, incluyendo bases de datos como *PubMed*, *ScienceDirect*, *Scopus* y *Google Scholar*. La búsqueda de artículos científicos se realizó utilizando palabras clave, tanto individualmente como en combinación y operadores lógicos como «AND» y «OR» para afinar los resultados. Las palabras clave utilizadas fueron: *ferroptosis*, *inhibitors*, *ocular* y *age-related macular degeneration* (AMD), *system Xc*, *iron*, *lipid peroxide*. Esta búsqueda bibliográfica se realizó con el objetivo de identificar los mecanismos de ferroptosis y los inhibidores asociados a esta muerte celular. Tras recopilar un listado de inhibidores, estos fueron seleccionados en base a si existían estudios clínicos y/o preclínicos relacionados con la DMAE. En primer lugar, se buscó información sobre estudios clínicos de cada inhibidor, utilizando el nombre (en inglés) del principio activo y/o medicamento, en caso de estar comercializado, utilizando la base de datos *ClinicalTrials*. Posteriormente, se buscaron ensayos preclínicos de cada inhibidor en relación con la DMAE en *PubMed*. Se realizó un proceso de cribado para identificar los artículos relevantes, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión que se incluyen en la Tabla 1.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión de los artículos de estudios clínicos/preclínicos seleccionados para la búsqueda bibliográfica.

TIPO DE ESTUDIO	INCLUSIÓN ✓	EXCLUSIÓN ✗
Estudios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Acceso abierto • Lengua inglesa • Relacionados con la DMAE 	<ul style="list-style-type: none"> • Involucran más de una sustancia
Ensayos preclínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Acceso abierto • Lengua inglesa • Relacionados con patologías oculares 	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de búsqueda > 35 resultados: se excluyen estudios anteriores a 2019

MODELOS EXPERIMENTALES UTILIZADOS EN LOS ESTUDIOS DE DMAE

Como se ha comentado, el estudio de esta patología con el objetivo de encontrar nuevas dianas terapéuticas y evaluar el efecto de determinados fármacos es harto complejo, debido a la falta de modelos experimentales que reproduzcan fielmente la fisiopatología que se da en humanos. En esta revisión se incluyen los resultados de varias publicaciones en las que se han utilizado diversos modelos animales y celulares que se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Tabla resumen de los modelos celulares y animales utilizados en estudios preclínicos que incluyen el uso de inhibidores de la ferroptosis en modelos de estudio de DMAE.

MODELO	TIPO CELULAR	DESCRIPCIÓN
Línea celular	ARPE-19	Línea celular derivada de cultivo primario de EPR obtenida de un paciente sano, inmortalizada espontáneamente. Estas células fueron tratadas con diversos tóxicos y con diversos fármacos para evaluar supervivencia celular y estudiar diversas rutas moleculares relacionadas con la ferroptosis.
Línea celular	661 W	Línea celular de fotorreceptores de tipo cono, obtenida a partir de células tumorales de retina de ratón. Estas células se trataron con tóxicos o con daño por luz.
Modelo celular	Cultivos primarios de EPR	Células procedentes de ratones sanos o ratones con determinados defectos genéticos.
Modelo animal	Distintas cepas de roedores: C57BL/6J; C57BL/6JNarl; A/J albinas; Abca4 -/- Rdh8 -/-	Ratones sanos o con determinadas mutaciones genéticas o expuestos a daño por luz o determinados tóxicos para simular degeneración retiniana.

EFFECTO DE LA INHIBICIÓN DE LA FERROPTOSIS EN MODELOS EXPERIMENTALES DE DMAE

Se está estudiando la eficacia de diversos compuestos en la reducción de la ferroptosis en estudios preclínicos. Todavía no existen ensayos clínicos que evalúen la eficacia de estos compuestos en pacientes con DMAE, únicamente un estudio clínico en fase III que se encuentra reclutando pacientes y se estima que finalizará en 2026 (NCT06165068). La tabla 3 resume los estudios que se han llevado a cabo en los últimos años en diversos modelos experimentales de DMAE. Entre los compuestos utilizados encontramos fármacos inhibidores de la ferroptosis que actúan como quelantes del Fe^{2+} , fármacos que intervienen en el metabolismo del Fe^{2+} , compuestos antioxidantes, encontrando en algunos casos mecanismos de acción múltiples.

Fármacos quelantes del Fe^{2+}

Dado el papel fundamental del hierro en el desarrollo de la ferroptosis, es lógico pensar que el uso de quelantes podría disminuir los niveles anormales de Fe^{2+} en las máculas afectadas por la DMAE, y por tanto disminuir el estrés oxidativo en las células del EPR (Hahn *et al.*, 2003). En este sentido, la **deferoxamina (DFO)** ha mostrado en diversos estudios una actividad protectora frente a la ferroptosis debido a su naturaleza como agente quelante del hierro (Figura 2). La DFO proporcionó un efecto protector en células del RPE (ARPE-19) tras la exposición a agentes oxidantes como el NaIO_3 (Lee *et al.*, 2022) y el hidropéroxido terbutílico (tBH) (Totsuka *et al.*, 2019, Li, Zhu *et al.*, 2023). También se observó una reducción del Fe^{2+} inducida por DFO en células fotorreceptoras 661W que habían sido tratadas con ATRA (ácido transretinoico), un inductor de la ferroptosis, y se detectó una disminución en la producción de ROS (Chen, Chen *et al.*, 2021). En modelos animales, la DFO revirtió los fenotipos de senescencia y alteraciones retinianas similares a la DMAE en ratones C57BL/6J tratados con D-galactosa y citrato de amonio férrico (FAC) (Li, Wei *et al.*, 2023). A su vez, en ratones C57BL/6J^{Narl}, la DFO también protegió del daño inducido por NaIO_3 (Lee *et al.*, 2022). Otro quelante de hierro utilizado en estudios con modelos animales es la **deferiprona (DFP)** (Figura 2). La DFP disminuyó tanto los niveles de Fe^{2+} como el estrés oxidativo presente en la retina de ratones con características similares a la DMAE (Cp^{-/-} Heph^{slia/slia}) y proporcionó una protección notable contra la degeneración retiniana (Hadziahmetovic *et al.*, 2011). En otro estudio en ratones hembra albinos A/J expuestos a la luz, la DFP redujo la concentración de hierro en la retina, así como la apoptosis de fotorreceptores y los

niveles de estrés oxidativo (Song, Song *et al.*, 2012). Por otra parte, la quelación de hierro con **2,2'-bipiridilo** en células 661W expuestas a la luz, redujo los niveles de radicales hidroxilo y la muerte celular, además de aumentar de manera significativa el ARNm del receptor de transferrina (TfR1), el cual sirve como biomarcador de la presencia de ferroptosis (Imamura *et al.*, 2014). El quelante lipófilo **hidrazona de salicilaldehído isonicotinoil (SHI)** protegió completamente a las células ARPE-19 de concentraciones letales de H_2O_2 , observándose a su vez un aumento de ARNm de TfR1 y una disminución de la reserva de hierro intracelular (Lukinova *et al.*, 2009).

Fármacos que actúan sobre el metabolismo del hierro, eje Nrf2/HO-1

La hemo-oxigenasa 1 (HO-1), es una isoenzima inducible por estrés, responsable de catalizar el grupo hemo en biliverdina, CO y Fe^{2+} , y regulada en gran medida por el factor nuclear eritroide 2 (NRF2) (Loboda *et al.*, 2016). El papel de la vía NRF2/HO-1 en la ferroptosis resulta controvertido, ya que se ha observado tanto un papel protector, como estimulador de la ferroptosis tanto en modelos in vitro como in vivo (Fang *et al.*, 2019, Adedoyin *et al.*, 2018, Stockwell *et al.*, 2020, Kwon *et al.*, 2015). En el caso del uso de un inhibidor de la HO-1 como la **protoporfirina-9 de zinc (ZnPP)**, se observaron efectos similares a los de la ferostatina-1 (Fer-1), un inhibidor clásico de la ferroptosis, ya que la ZnPP mitigó drásticamente la degeneración del EPR de ratones Abca4^{-/-} Rdh8^{-/-} expuestos a la luz (Chen, Yang *et al.*, 2023). Sin embargo, el tratamiento con ácido **salviánico A (Sal A)**, un compuesto con capacidad antioxidante y activador del eje NRF2/HO-1, protegió a las células ARPE-19 del estrés oxidativo inducido por H_2O_2 (Zhang *et al.*, 2014). Por tanto, es necesario todavía dilucidar el papel exacto de la HO-1 en la ferroptosis de la DMAE. (Jin *et al.*, 2022).

Fármacos antioxidantes

La disminución del daño oxidativo parece efectivamente jugar un papel destacado en la reducción de la ferroptosis. Así, el GSH puede reducir los niveles de H_2O_2 y proteger al ADN y las proteínas del estrés oxidativo, ya que elimina de manera eficaz los ROS en las células (Guo *et al.*, 2023). En esta dirección se interpretan los resultados de diversos estudios del efecto de la **N-acetilcisteína (NAC)** (Figura 2), un precursor de la L-cisteína que induce la producción de GSH, protegiendo así a las células del daño oxidativo (Costa *et al.*, 2023). El tratamiento con el antioxidante

NAC disminuyó significativamente los niveles de ROS en células ARPE-19 y 661W, después de la inducción de estrés oxidativo mediante su exposición a la luz (Song, Fan *et al.*, 2012), tratamiento con NaIO₃ (Ren *et al.*, 2022) y tratamiento con ácido transretinoico endógeno (ATRA) (Wu *et al.*, 2022). Así mismo, en un estudio realizado en Minnesota (EEUU) se observó que el pretratamiento con NAC durante dos horas en cultivo primario de EPR de donantes humanos con y sin DMAE, redujo la producción de ROS 24 horas después de ser inducida artificialmente por tBH, además de proteger contra la muerte celular inducida por H₂O₂ y la depleción del ATP. En ausencia de factores de inducción de la oxidación, la NAC disminuyó la concentración ROS y aumentó la síntesis de GSH solamente en el EPR de donantes con DMAE (Terluk *et al.*, 2019). Como se ha indicado anteriormente, la peroxidación lipídica de los PUFA derivada del incremento de ROS parece ser clave en la activación de la ferroptosis (Liu *et al.*, 2024). En este sentido, la reducción de la peroxidación lipídica parece una estrategia razonable contra los efectos deletéreos de la ferroptosis. Como ejemplo de esto, el pretratamiento con extracto de **Ginkgo biloba (GBE)** demostró ser útil en la reducción de la peroxidación lipídica y aumentó la viabilidad en células ARPE-19 expuestas a tBH, por la activación de la vía de señalización ERK1/2, que ha sido asociada con la sobreexpresión de Nrf2 (Li *et al.*, 2023). Entre otros componentes bioactivos, el GBE contiene flavonoides, como la procianidina B2 y la rutina, los cuales ya han demostrado una actividad protectora frente a la muerte celular por estrés oxidativo (Li *et al.*, 2021).

También el tratamiento con **Sal A** inhibió la peroxidación lipídica en células 661W tratadas con FAC tras regular las expresiones de GPX4, SLC7A11 y la enzima Acil-CoA sintetasa 4 (ACSL4) (Zhao *et al.*, 2023), que también parece jugar un papel clave en el mecanismo de la ferroptosis a través del metabolismo de los lípidos (Jia *et al.*, 2023).

Fármacos inductores de GPX-4

Los fármacos **liproxstatina-1 (Lip-1)** y **Fer-1** pueden inhibir la ferroptosis mediante la inducción de GPX-4, impidiendo la formación de LOOH (Figura 2) (Fan *et al.*, 2021; Miotto *et al.*, 2020). El pretratamiento con Fer-1 ha mostrado un efecto protector contra el daño inducido por NaIO₃, tanto en modelos celulares (Liu *et al.*, 2021, Lee *et al.*, 2022, Henning *et al.*, 2022), como en modelos animales (Lee *et al.*, 2022). En un estudio se mostró que, mientras que la eliminación de SLC7A11 en las células ARPE-19 (SLC7A11^{KD} ARPE-19) provoca la muerte

ferroptótica, los inhibidores de ferroptosis Fer-1 y Lip-1 aumentaron la viabilidad celular de las SLC7A11KD ARPE-19 (Zhao *et al.*, 2021). El antiportador de cistina-glutamato SLC7A11, también conocido como xCT, es otro factor implicado en la muerte celular por ferroptosis. Es un componente clave del sistema Xc⁻, el sistema de transporte de aminoácidos y regula la proporción de GSH intracelular mediante la importación de cisteína para la síntesis de glutatión y la promoción del poder antioxidante (Figura 2). Además, parece estar implicado en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (Wang *et al.*, 2023).

Otros fármacos

Por otro lado, la inhibición de la enzima 5-lipooxigenasa mediante el uso del fármaco antiinflamatorio **zileutón** (Figura 2), puede atenuar la peroxidación lipídica inducida por ROS *in vitro* en células ARPE-19, e *in vivo* en ratones C57BL/6JNarl expuestos a NaIO₃ por vía intraperitoneal (Lee *et al.*, 2022).

(Ver tabla página siguiente)

Tabla 3. Moléculas utilizadas para reducir la ferroptosis en modelos de estudio de DMAE. Se indica su mecanismo de acción principal y el modelo de estudio utilizado.

MECANISMO DE ACCIÓN PRINCIPAL	COMPUESTO	MECANISMO DE ACCIÓN	MODELO DE ESTUDIO
Quelantes del Fe ²⁺	Deferoxamina (DFO)	Quelante del hierro que atenúa la peroxidación lipídica, el agotamiento del GSH y la acumulación de hierro.	<ul style="list-style-type: none"> - Fotorreceptores 661W, expuestos a ATRA (Chen, Chen <i>et al.</i>, 2021). - Células ARPE-19, inducidas por tBH (Totsuka <i>et al.</i>, 2019). - Células ARPE-19, tratadas con FAC o tBH, ratones C57BL/6J tratados con D-galactosa o FAC (Li <i>et al.</i>, 2023). - Estudio de máculas post mortem sanas y con DMAE, examinando secciones adyacentes tratadas y sin tratar con DFO (Hahn <i>et al.</i>, 2003). - Células ARPE-19 y ratones C57BL/6JNarl, expuestos a NaIO₃ (Lee <i>et al.</i>, 2022). - Células ARPE-19, tratadas con NaIO₃ (Liu <i>et al.</i>, 2021). - Células primarias HRPEiC y ARPE-19, tratadas con NaIO₃ (Yang <i>et al.</i>, 2022).
	Deferoxamina (DFP)	Quelante del hierro con acción mixta como antioxidante que produce la disminución de la expresión de HO-1, y del complemento C3.	<ul style="list-style-type: none"> - Células ARPE-19, expuestas a H₂O₂ y ratones C57BL/6WT, C57BL/6 con la mutación en el gen Cp (Cp^{-/-}) y/o Heph (Heph^{h^h/h^h} o Heph^{h^h/y^y}) tratadas por vía oral (Hadziahmetovic <i>et al.</i>, 2011). - Ratones hembras albinas A/J expuestas a la luz, administración vía oral (Song, Song <i>et al.</i>, 2012).
	2'2-bipiridilo	Quelante de hierro.	<ul style="list-style-type: none"> - Células 661W, derivadas de conos de ratones expuestos a la luz (Imamura <i>et al.</i>, 2014).
	Hidrazona de salicilaldehído isonicotinoil (SHI)	Quelante de hierro.	<ul style="list-style-type: none"> - Células ARPE-19, tratadas con H₂O₂, estaurosporina, anti-Fas y exposición a piridinio bisretinoide (A2E) y luz azul (Lukina <i>et al.</i>, 2009).
Metabolismo del Fe ²⁺	Protoporfirina IX de zinc (ZnPP)	Inhibición de la ferroptosis mediada por HO-1.	<ul style="list-style-type: none"> - Ratones Abca4^{-/-} Rdh8^{-/-} después de la exposición a la luz (Chen, Yang <i>et al.</i>, 2023). - Células ARPE-19, tratadas con NaIO₃ (Saito <i>et al.</i>, 2018).
	Ácido salicílico A (Sal A)	Acción mixta: Activación del eje Nrf2/HO-1 y actividad antioxidante. Modulación de la expresión de ACSL4, GPX4, SLC7A11, y proteínas relacionadas con el metabolismo del hierro.	<ul style="list-style-type: none"> - Ratones C57BL/6J expuestos a láser y células ARPE-19 tratada con OX-LDL (Mao <i>et al.</i>, 2017). - Células 661W, tratadas con FAC (Zhao <i>et al.</i>, 2023). - Células ARPE-19, tratadas con H2O2 (Zhang <i>et al.</i>, 2014).
Antioxidantes	N-acetilcisteína (NAC)	Inducción de la producción de GSH.	<ul style="list-style-type: none"> - Células ARPE-19, tratadas con hidroquinona (Kularatne <i>et al.</i>, 2020). - Células 661W y ARPE-19, expuestas a la luz (Song, Fan <i>et al.</i>, 2012). - Células ARPE-19, tratadas con NaIO₃ (Ren <i>et al.</i>, 2022). - Cultivos primarios de EPR de donantes humanos con DMAE o sin DMAE que se trataron con tBH o H₂O₂ (Terluk <i>et al.</i>, 2019). - Células ARPE-19, tratadas con ATRA (Wu <i>et al.</i>, 2022). - Células ARPE-19, tratadas con NaIO₃ y cloroquina (Saito <i>et al.</i>, 2018).
	Extracto Ginkgo biloba (GBE)	Modulación de las vías ERK1/2-NRF2, reducción de la peroxidación lipídica.	<ul style="list-style-type: none"> - Células ARPE-19, tratadas con tBH (Li <i>et al.</i>, 2023).
	α-tocoferol (α-TOH)	Inhibición de la formación de peróxidos lipídicos.	<ul style="list-style-type: none"> - Células hTERT-RPE, que sobreexpresan la transcriptasa inversa de telomerasa humana, tratadas con tBH (Duncan <i>et al.</i>, 2023). - Células hTERT-RPE, tratadas con tBH (Duncan <i>et al.</i>, 2022).
Inducción de la enzima Gpx-4	Ferostatina-1 (Fer-1)	Acción mixta: Regulación de GSH-GPX4, atenuación de la peroxidación lipídica, el agotamiento del GSH y la acumulación de Fe ²⁺ .	<ul style="list-style-type: none"> - Degeneración retiniana inducida por NaIO₃, en células HRPEiC, ARPE-19 y ratones (C57BL/6J) (Yang <i>et al.</i>, 2022). - Ratones Abca4^{-/-} Rdh8^{-/-}, después de exposición a la luz y fotorreceptores 661W, expuestas a ATRA (Chen <i>et al.</i>, 2021 y 2023). - Células ARPE-19, inducidas por tBH (Totsuka <i>et al.</i>, 2019). - Células SLC7A11^{kd} ARPE19, tratadas con sulfasalacina (SAS) (Zhao <i>et al.</i>, 2021). - Células ARPE-19, expuestas a NaIO₃ (Liu <i>et al.</i>, 2021). - Células ARPE-19 y ratones C57BL/6JNarl, expuestos NaIO₃ (Lee <i>et al.</i>, 2022). - Células ARPE-19 expuestas a NaIO₃ y dimetiloxalilglicina (DMOG) (Henning <i>et al.</i>, 2022).
	Lipoxstatina-1 (Lip-1)	Reducción de los efectos por el agotamiento de SLC7A11.	<ul style="list-style-type: none"> - Células SLC7A11^{kd} ARPE19, tratadas con SAS (Zhao <i>et al.</i>, 2021). - Células ARPE-19, expuestas a NaIO₃ y DMOG (Henning <i>et al.</i>, 2022).
Otros	Zileuton	Inhibición de la enzima 5-LOX.	<ul style="list-style-type: none"> - Ratones C57BL/6J con lesión en la retina inducida con láser, tratados por inyección intravítrea (Sasaki <i>et al.</i>, 2018). - Células ARPE-19 y ratones C57BL/6JNarl, expuestos a NaIO₃ por vía intraperitoneal (Lee <i>et al.</i>, 2022).

Algunos de estos fármacos presentan reacciones adversas oculares (Nuzzi *et al.*, 2021). Se ha descrito que el metasulfonato de deferoxamina presenta diversas reacciones de frecuencia de aparición rara (pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes/personas), que incluyen pérdida de visión, disminución de la agudeza visual, ceguera nocturna, degeneración de la retina, movimientos anormales de los ojos, escotoma, neuritis óptica, cromatopsia, oscurecimiento de la córnea y cataratas (Baath *et al.*, 2008). El uso de deferiprona ha sido relacionado con casos de diplopía y nistagmo lateral (Beau-Salinas *et al.*, 2009). Por otra parte, deferasirox ha presentado casos de cataratas, maculopatía y neuritis óptica (Ejaz *et al.*, 2015). En el caso del zileutón, fármaco comercializado actualmente en los EEUU, la única reacción ocular adversa descrita fue la conjuntivitis, siendo poco común (1%) (FDA, 2012).

LIMITACIONES, CONCLUSIONES Y FUTURAS PERSPECTIVAS

Si bien la ferroptosis es un mecanismo celular que era prácticamente desconocido hasta la última década, en los últimos años se están desarrollando un gran número de estudios que intentan comprender su implicación en distintas enfermedades e identificar marcadores moleculares (Jiang *et al.*, 2021). En el campo de la oftalmología, a pesar de la creciente evidencia de la relación entre la presencia de ferroptosis y la aparición de diversas afecciones oculares, aún persiste la incertidumbre sobre si los mecanismos patológicos y las vías de señalización observadas en modelos celulares *in vitro*, así como en modelos animales *in vivo*, reflejan fielmente aquellos presentes en pacientes humanos, ya que hasta el momento los modelos no han logrado representar completamente la complejidad fisiopatológica de las enfermedades oculares humanas. Sin embargo, en este punto del estado del arte no se dispone de ensayos clínicos en humanos de los inhibidores específicos de la ferroptosis, por lo que la evidencia científica actual se limita a unos cuantos estudios preclínicos como los que se citan en este trabajo, realizados en modelos celulares y animales.

El uso de inhibidores y otros compuestos para reducir la ferroptosis y sus efectos oxidantes e inflamatorios parece ser una estrategia plausible para frenar la progresión de la DMAE de forma directa o indirecta. En este sentido, el papel de la ferroptosis en los mecanismos inflamatorios aún requiere de un mayor estudio para poder ser comprendidas en profundidad tanto su regulación como sus implicaciones en patología, para

encontrar soluciones terapéuticas eficaces (Li *et al.*, 2020). Por otro lado, en enfermedades oculares, varios estudios apuntan a la existencia de interacciones entre la ferroptosis y otros mecanismos de muerte celular, como la autofagia (Liu *et al.*, 2023). Estos hallazgos sugieren que la regulación del metabolismo del hierro y la ferritinofagia podrían ser puntos de intervención adicionales para controlar la ferroptosis, ofreciendo así nuevas oportunidades terapéuticas que deberían ser exploradas en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adedoyin O, Boddu R, Traylor A, Lever JM, Bolisetty S, George JF, Agarwal A. Heme oxygenase-1 mitigates ferroptosis in renal proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018 May 1;314(5):F702-F714. doi: 10.1152/ajprenal.00044.2017
2. Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging.* 2017 Aug 22;12:1313-1330. doi: 10.2147/CIA.S143508
3. Baath JS, Lam WC, Kirby M, Chun A. Deferoxamine-related ocular toxicity: incidence and outcome in a pediatric population. *Retina.* 2008 Jun;28(6):894-9. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181679f67
4. Beau-Salinas F, Guitteny MA, Donadieu J, Jonville-Bera AP, Autret-Leca E. High doses of deferiprone may be associated with cerebellar syndrome. *BMJ.* 2009 Jan 22;338:a2319. doi: 10.1136/bmj.a2319
5. Carozza G, Zerti D, Tisi A, Ciancaglini M, Maccarrone M, Maccarrone R. An overview of retinal light damage models for preclinical studies on age-related macular degeneration: identifying molecular hallmarks and therapeutic targets. *Rev Neurosci.* 2023 Dec 29;35(3):303-330. doi: 10.1515/revneuro-2023-0130
6. Cuenca N, Fernández-Sánchez L, Campello L, Maneu V, De la Villa P, Lax P, Pinilla I. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2014 Nov;43:17-75. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.07.001
7. Chen X, Li J, Kang R, Klionsky DJ, Tang D. Ferroptosis: machinery and regulation. *Autophagy.* 2021 Sep;17(9):2054-2081. doi: 10.1080/15548627.2020.1810918
8. Chen C, Chen J, Wang Y, Liu Z, Wu Y. Ferroptosis drives photoreceptor degeneration in mice with defects in all-trans-retinal clearance. *J Biol Chem.* 2021 Jan-Jun;296:100187. doi: 10.1074/jbc.RA120.015779
9. Chen Y, Fang ZM, Yi X, Wei X, Jiang DS. The interaction between ferroptosis and inflammatory signaling pathways. *Cell Death Dis.* 2023 Mar 21;14(3):205. doi: 10.1038/s41419-023-05716-0

10. Chen C, Yang K, He D, Yang B, Tao L, Chen J, Wu Y. Induction of ferroptosis by HO-1 contributes to retinal degeneration in mice with defective clearance of all-trans-retinal. *Free Radic Biol Med.* 2023 Jan;194:245-254. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.12.008
11. Costa I, Barbosa DJ, Benfeito S, Silva V, Chavarria D, Borges F, Remião F, Silva R. Molecular mechanisms of ferroptosis and their involvement in brain diseases. *Pharmacol Ther.* 2023 Apr;244:108373. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108373
12. Deng Y, Qiao L, Du M, Qu C, Wan L, Li J, Huang L. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes Dis.* 2021 Feb 27;9(1):62-79. doi: 10.1016/j.gendis.2021.02.009
13. Duncan RS, Keightley A, Lopez AA, Hall CW, Koulen P. Proteome changes in a human retinal pigment epithelial cell line during oxidative stress and following antioxidant treatment. *Front Immunol.* 2023 Apr 19;14:1138519. doi: 10.3389/fimmu.2023.1138519
14. Duncan RS, Hurtado DT, Hall CW, Koulen P. Differential Mechanisms of Action and Efficacy of Vitamin E Components in Antioxidant Cytoprotection of Human Retinal Pigment Epithelium. *Front Pharmacol.* 2022 Jan 4;12:798938. doi: 10.3389/fphar.2021.798938
15. Dunn KC, Aotaki-Keen AE, Putkey FR, Hjelmeland LM. ARPE-19, a human retinal pigment epithelial cell line with differentiated properties. *Exp Eye Res.* 1996 Feb;62(2):155-69. doi: 10.1006/exer.1996.0020
16. Ejaz MS, Baloch S, Arif F. Efficacy and adverse effects of oral chelating therapy (deferisirox) in multi-transfused Pakistani children with β -thalassemia major. *Pak J Med Sci.* 2015;31(3):621-5. doi: 10.12669/pjms.313.6972
17. Eshaq RS, Wright WS, Harris NR. Oxygen delivery, consumption, and conversion to reactive oxygen species in experimental models of diabetic retinopathy. *Redox Biol.* 2014 Apr 18;2:661-6. doi: 10.1016/j.redox.2014.04.006
18. Fan BY, Pang YL, Li WX, Zhao CX, Zhang Y, Wang X, Ning GZ, Kong XH, Liu C, Yao X, Feng SQ. Liproxstatin-1 is an effective inhibitor of oligodendrocyte ferroptosis induced by inhibition of glutathione peroxidase 4. *Neural Regen Res.* 2021 Mar;16(3):561-566. doi: 10.4103/1673-5374.293157
19. Fang X, Wang H, Han D, Xie E, Yang X, Wei J, Gu S, Gao F, Zhu N, Yin X, Cheng Q, Zhang P, Dai W, Chen J, Yang F, Yang HT, Linkermann A, Gu W, Min J, Wang F. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Feb 12;116(7):2672-2680. doi: 10.1073/pnas.1821022116
20. FDA. ZYFLOD. 2012. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020471s017lbl.pdf
21. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, Keeffe J, Kempen JH, Leasher J, Limburg H, Naidoo K, Pesudovs K, Silvester A, Stevens GA, Tahhan N, Wong TY, Taylor HR. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2017 Dec;5(12):e1221-e1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5
22. Guo XX, Pu Q, Hu JJ, Chang XJ, Li AL, Li XY. The role of regulated necrosis in inflammation and ocular surface diseases. *Exp Eye Res.* 2023 Aug;233:109537. doi: 10.1016/j.exer.2023.109537.
23. Hadziahmetovic M, Song Y, Wolkow N, Iacovelli J, Grieco S, Lee J, Lyubarsky A, Pratico D, Connelly J, Spino M, Harris ZL, Dunaief JL. The oral iron chelator deferiprone protects against iron overload-induced retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Feb 16;52(2):959-68. doi: 10.1167/iovs.10-6207
24. Hahn P, Milam AH, Dunaief JL. Maculas affected by age-related macular degeneration contain increased chelatable iron in the retinal pigment epithelium and Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol.* 2003 Aug;121(8):1099-105. doi: 10.1001/archophth.121.8.1099
25. Henning Y, Blind US, Larafa S, Matschke J, Fandrey J. Hypoxia aggravates ferroptosis in RPE cells by promoting the Fenton reaction. *Cell Death Dis.* 2022 Jul 29;13(7):662. doi: 10.1038/s41419-022-05121-z
26. Jia B, Li J, Song Y, Luo C. ACSL4-Mediated Ferroptosis and Its Potential Role in Central Nervous System Diseases and Injuries. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 12;24(12):10021. doi: 10.3390/ijms241210021
27. Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021 Apr;22(4):266-282. doi: 10.1038/s41580-020-00324-8
28. Jin J, Schorpp K, Samaga D, Unger K, Hadian K, Stockwell BR. Machine Learning Classifies Ferroptosis and Apoptosis Cell Death Modalities with TfR1 Immunostaining. *ACS Chem Biol.* 2022 Mar 18;17(3):654-660. doi: 10.1021/acscchembio.1c00953
29. Imamura T, Hirayama T, Tsuruma K, Shimazawa M, Nagasawa H, Hara H. Hydroxyl radicals cause fluctuation in intracellular ferrous ion levels upon light exposure during photoreceptor cell death. *Exp Eye Res.* 2014 Dec;129:24-30. doi:10.1016/j.exer.2014.10.019
30. Kijlstra A, Berendschot TT. Age-related macular degeneration: a complementopathy? *Ophthalmic Res.* 2015;54(2):64-73. doi: 10.1159/000432401
31. Kularatne RN, Bulumulla C, Catchpole T, Takacs A, Christie A, Stefan MC, Csaky KG. Protection of human retinal pigment epithelial cells from oxidative damage using cysteine prodrugs. *Free Radic Biol Med.* 2020 May 20;152:386-394. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.03.024
32. Kwon MY, Park E, Lee SJ, Chung SW. Heme oxygenase-1 accelerates erastin-induced ferroptotic cell death. *Oncotarget.* 2015 Sep 15;6(27):24393-403. doi: 10.18632/oncotarget.5162
33. Lee JJ, Chang-Chien GP, Lin S, Hsiao YT, Ke MC, Chen A, Lin TK. 5-Lipoxygenase Inhibition Protects Retinal Pigment Epithelium from Sodium Iodate-Induced Ferroptosis and Prevents Retinal Degeneration. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Feb 23;2022:1792894. doi: 10.1155/2022/1792894
34. Li J, Cao F, Yin HL, Huang ZJ, Lin ZT, Mao N, Sun B, Wang G. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis.* 2020 Feb 3;11(2):88. doi: 10.1038/s41419-020-2298-2
35. Li Y, Cheng Z, Wang K, Zhu X, Ali Y, Shu W, Bao X, Zhu L, Fan X, Murray M, Zhou F. Procyanidin B2 and rutin in Ginkgo biloba extracts protect human retinal pigment epithelial (RPE) cells from oxidative stress by modulating Nrf2 and Erk1/2 signalling. *Exp Eye Res.* 2021 Jun;207:108586. doi: 10.1016/j.exer.2021.108586
36. Li HY, Wei TT, Zhuang M, Tan CY, Xie TH, Cai J, Yao Y, Zhu L. Iron derived from NCOA4-mediated ferritinophagy causes cellular senescence via the cGAS-STING pathway. *Cell Death Discov.* 2023 Nov 18;9(1):419. doi: 10.1038/s41420-023-01712-7
37. Li Y, Zhu X, Wang K, Zhu L, Murray M, Zhou F. Ginkgo biloba extracts (GBE) protect human RPE cells from t-BHP-induced oxidative stress and necrosis by activating the Nrf2-mediated antioxidant defence. *J Pharm Pharmacol.* 2023 Jan 31;75(1):105-116. doi: 10.1093/jpp/rgac069
38. Liu B, Wang W, Shah A, Yu M, Liu Y, He L, Dang J, Yang L, Yan M, Ying Y, Tang Z, Liu K. Sodium iodate induces ferroptosis in human retinal pigment epithelium ARPE-19 cells. *Cell Death Dis.* 2021 Mar 3;12(3):230. doi: 10.1038/s41419-021-03520-2
39. Liu D, Liu Z, Liao H, Chen ZS, Qin B. Ferroptosis as a potential therapeutic target for age-related macular degeneration.

- Drug Discov Today. 2024 Apr;29(4):103920. doi: 10.1016/j.drudis.2024.103920
40. Liu K, Li H, Wang F, Su Y. Ferroptosis: mechanisms and advances in ocular diseases. *Mol Cell Biochem.* 2023 Sep;478(9):2081-2095. doi: 10.1007/s11010-022-04644-5
 41. Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, Jozkowicz A, Dulak J. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism. *Cell Mol Life Sci.* 2016 Sep;73(17):3221-47. doi: 10.1007/s00018-016-2223-0
 42. Lukinova N, Iacovelli J, Dentshev T, Wolkow N, Hunter A, Amado D, Ying GS, Sparrow JR, Dunaief JL. Iron chelation protects the retinal pigment epithelial cell line ARPE-19 against cell death triggered by diverse stimuli. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Mar;50(3):1440-7. doi: 10.1167/iovs.08-2545
 43. Mao K, Shu W, Liu L, Gu Q, Qiu Q, Wu X. Salvianolic Acid A Inhibits OX-LDL Effects on Exacerbating Choroidal Neovascularization via Downregulating CYLD. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:6210694. doi: 10.1155/2017/6210694. Erratum in: *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Dec 12;2020:1769871
 44. Miotto G, Rossetto M, Di Paolo ML, Orian L, Venerando R, Roveri A, Vučković AM, Bosello Travain V, Zaccarin M, Zennaro L, Maiorino M, Toppo S, Ursini F, Cozza G. Insight into the mechanism of ferroptosis inhibition by ferrostatin-1. *Redox Biol.* 2020 Jan;28:101328. doi: 10.1016/j.redox.2019.101328
 45. Nuzzi R, Geronazzo G, Tridico F, Nuzzi A, Caselgrandi P, Piga AG. Long-Term Effects of Iron Chelating Agents on Ocular Function in Patients with Thalassemia Major. *Clin Ophthalmol.* 2021 May 20;15:2099-2109. doi: 10.2147/OPTH.S300974
 46. Okubo A, Rosa RH Jr, Bunce CV, Alexander RA, Fan JT, Bird AC, Luthert PJ. The relationships of age changes in retinal pigment epithelium and Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999 Feb;40(2):443-9
 47. Ren C, Hu C, Wu Y, Li T, Zou A, Yu D, Shen T, Cai W, Yu J. Nicotinamide Mononucleotide Ameliorates Cellular Senescence and Inflammation Caused by Sodium Iodate in RPE. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Jul 18;2022:5961123. doi: 10.1155/2022/5961123
 48. Rochette L, Dogon G, Rigal E, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Lipid Peroxidation and Iron Metabolism: Two Corner Stones in the Homeostasis Control of Ferroptosis. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 27;24(1):449. doi: 10.3390/ijms24010449
 49. Rózanowska MB. Lipofuscin, Its Origin, Properties, and Contribution to Retinal Fluorescence as a Potential Biomarker of Oxidative Damage to the Retina. *Antioxidants (Basel).* 2023 Dec 13;12(12):2111. doi: 10.3390/antiox12122111
 50. Saito Y, Kuse Y, Inoue Y, Nakamura S, Hara H, Shimazawa M. Transient acceleration of autophagic degradation by pharmacological Nrf2 activation is important for retinal pigment epithelium cell survival. *Redox Biol.* 2018 Oct;19:354-363. doi: 10.1016/j.redox.2018.09.004
 51. Sasaki F, Koga T, Ohba M, Saeki K, Okuno T, Ishikawa K, Nakama T, Nakao S, Yoshida S, Ishibashi T, Ahmadi H, Kanavi MR, Hafezi-Moghadam A, Penninger JM, Sonoda KH, Yokomizo T. Leukotriene B4 promotes neovascularization and macrophage recruitment in murine wet-type AMD models. *JCI Insight.* 2018 Sep 20;3(18):e96902. doi: 10.1172/jci.insight.96902
 52. Song D, Song Y, Hadziiahmetovic M, Zhong Y, Dunaief JL. Systemic administration of the iron chelator deferiprone protects against light-induced photoreceptor degeneration in the mouse retina. *Free Radic Biol Med.* 2012 Jul 1;53(1):64-71. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.04.020
 53. Song JY, Fan B, Che L, Pan YR, Zhang SM, Wang Y, Bunik V, Li GY. Suppressing endoplasmic reticulum stress-related autophagy attenuates retinal light injury. *Aging (Albany NY).* 2020 Aug 28;12(16):16579-16596. doi: 10.18632/aging.103846
 54. Stockwell BR, Jiang X, Gu W. Emerging Mechanisms and Disease Relevance of Ferroptosis. *Trends Cell Biol.* 2020 Jun;30(6):478-490. doi:10.1016/j.tcb.2020.02.009
 55. Tan W, Zou J, Yoshida S, Jiang B, Zhou Y. The Role of Inflammation in Age-Related Macular Degeneration. *Int J Biol Sci.* 2020 Sep 23;16(15):2989-3001. doi:10.7150/ijbs.49890
 56. Terluk MR, Ebeling MC, Fisher CR, Kapphahn RJ, Yuan C, Kartha RV, Montezuma SR, Ferrington DA. N-Acetyl-L-cysteine Protects Human Retinal Pigment Epithelial Cells from Oxidative Damage: Implications for Age-Related Macular Degeneration. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Aug 14;2019:5174957. doi: 10.1155/2019/5174957
 57. Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-Related Macular Degeneration. *Med Clin North Am.* 2021 May;105(3):473-491. doi: 10.1016/j.mcna.2021.01.003
 58. Totsuka K, Ueta T, Uchida T, Roggia MF, Nakagawa S, Vavvas DG, Honjo M, Aihara M. Oxidative stress induces ferroptotic cell death in retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res.* 2019 Apr;181:316-324. doi: 10.1016/j.exer.2018.08.019
 59. Wang C, Liu H, Xu S, Deng Y, Xu B, Yang T, Liu W. Ferroptosis and Neurodegenerative Diseases: Insights into the Regulatory Roles of SLC7A11. *Cell Mol Neurobiol.* 2023 Aug;43(6):2627-2642. doi: 10.1007/s10571-023-01343-7
 60. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014 Feb;2(2):e106-16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
 61. Wu J, Cui D, Li H, Zeng J. Protective effects of NAC and salubrinal on apoptosis of retinal pigment epithelial cells induced by all-trans retinoic acid. *Eur J Ophthalmol.* 2022 Jan;32(1):395-401. doi: 10.1177/11206721211000674
 62. Yang M, Tsui MG, Tsang JKW, Goit RK, Yao KM, So KF, Lam WC, Lo ACY. Involvement of FSP1-CoQ10-NADH and GSH-GPx-4 pathways in retinal pigment epithelium ferroptosis. *Cell Death Dis.* 2022 May 18;13(5):468. doi: 10.1038/s41419-022-04924-4. Erratum in: *Cell Death Dis.* 2024 Mar 8;15(3):197
 63. Yang Y, Wang Y, Deng Y, Lu J, Xiao L, Li J, Zhou Y, Nie F, Chen X, Peng J, Tan H, Qin Y, Peng Q. Fructus Lycii and Salvia miltiorrhiza Bunge extract attenuate oxidative stress-induced photoreceptor ferroptosis in retinitis pigmentosa. *Biomed Pharmacother.* 2023 Nov;167:115547. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115547
 64. Zhang J, Sheng S, Wang W, Dai J, Zhong Y, Ren J, Jiang K, Li S, Bian X, Liu L. Molecular Mechanisms of Iron Mediated Programmed Cell Death and Its Roles in Eye Diseases. *Front Nutr.* 2022 Apr 5;9:844757. doi: 10.3389/fnut.2022.844757
 65. Zhang H, Liu YY, Jiang Q, Li KR, Zhao YX, Cao C, Yao J. Salvianolic acid A protects RPE cells against oxidative stress through activation of Nrf2/HO-1 signaling. *Free Radic Biol Med.* 2014 Apr;69:219-28. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.025
 66. Zhao X, Gao M, Liang J, Chen Y, Wang Y, Wang Y, Xiao Y, Zhao Z, Wan X, Jiang M, Luo X, Wang F, Sun X. SLC7A11 Reduces Laser-Induced Choroidal Neovascularization by Inhibiting RPE Ferroptosis and VEGF Production. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Feb 18;9:639851. doi: 10.3389/fcell.2021.639851
 67. Zhao Y, Li Q, Jian W, Han X, Zhang Y, Zeng Y, Liu R, Wang Q, Song Q. Protective benefits of salvianic acid A against retinal iron overload by inhibition of ferroptosis. *Biomed Pharmacother.* 2023 Sep;165:115140. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115140

El estudio AGENT IDE: Balón percutáneo recubierto por paclitaxel vs no impregnado en el tratamiento de la reestenosis coronaria, por primera vez en Estados Unidos

Cristina Ramos Del Moral.

MIR 3 de Farmacología Clínica en el Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

INTRODUCCIÓN

La intervención coronaria percutánea es un procedimiento comúnmente realizado en todo el mundo y la utilización del *stent* farmacactivo una de las piedras angulares en su desarrollo. No obstante, a pesar de los múltiples avances, la reestenosis intradispositivo sigue siendo un problema, con una incidencia de entre el 5 y el 10% en Estados Unidos, debido a la hiperplasia neointimal y la neoaterosclerosis, pudiendo llevar a la reaparición del síndrome coronario en todo su espectro de presentación.

El manejo de esta complicación, hasta la fecha, consistía en la angioplastia con la colocación de otra malla adicional. Esto, pese a ser el tratamiento de elección, puede en ocasiones llegar a comprometer el diámetro del lumen del vaso. En este contexto, surge como alternativa la angioplastia con balón farmacactivo, diseñados para administrar agentes antiproliferativos a las lesiones coronarias sin necesidad de un *stent* metálico. Se trata de una alternativa de elección en estos casos de acuerdo con las guías europeas, con evidencia clase IA. No obstante, esta calificación se basa en ensayos clínicos con bajo tamaño muestral, ninguno de los cuales ha sido realizado en Estados Unidos. De hecho, hasta ahora ningún balón recubierto con fármacos ha sido aprobado para uso con esta indicación en Estados Unidos.

Surge así el ensayo clínico aleatorizado AGENT IDE (*A Clinical Trial to Assess the Agent Paclitaxel Coated PTCA Balloon Catheter for the Treatment of Subjects With In-Stent Restenosis*), publicado en JAMA en marzo de este año ⁽¹⁾. El objetivo del estudio es analizar la eficacia de los balones recubiertos con paclitaxel en

comparación con los balones no recubiertos para el tratamiento de la reestenosis intra-*stent* coronaria, siendo el primero de su índole en Estados Unidos en tanto que orientado en evaluar y buscar la aprobación de los balones recubiertos con paclitaxel para su uso en la reestenosis del *stent*.

DISEÑO DEL ESTUDIO

El ensayo *AGENT IDE* es un estudio multicéntrico, simple ciego, aleatorizado y controlado que compara la angioplastia con el balón recubierto con paclitaxel *AGENT (Boston Scientific Corp)* frente a un balón no recubierto en pacientes con reestenosis intra-*stent* coronaria. El estudio fue diseñado con la aprobación la FDA y fue patrocinado por *Boston Scientific*, el laboratorio que patenta el producto. El protocolo, elaborado de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki, fue aprobado por los comités de ética de la investigación de cada centro participante.

SELECCIÓN DE PACIENTES

Se incluyeron pacientes con reestenosis intra-*stent* con un diámetro del vaso de referencia mayor de 2.0 mm y hasta 4.0 mm y una longitud de lesión menor de 26 mm. Aquellos candidatos debían tener una estenosis de la lesión objetivo de menos del 100% pero mayor del 50% si se trataba de pacientes sintomáticos o mayor del 70% en el caso de aquellos que no presentaran síntomas. Los criterios de exclusión incluyeron infarto de miocardio reciente con elevación del ST o con onda Q, enfermedad del tronco coronario izquierdo no protegido, enfermedad de injerto venoso o arterial, fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del

25% o trombo en el vaso objetivo. Todos los pacientes proporcionaron su consentimiento informado por escrito.

ALEATORIZACIÓN Y TRATAMIENTO

La proporción de aleatorización fue de 2 pacientes con balón recubierto por cada paciente no recubierto. Asimismo, se estratificó a los pacientes por centro y por el número de capas de *stent* previas en la lesión diana escogiéndose una única lesión en aquellos pacientes que presentaban varias. El ciego no aplicaba para el realizador de la técnica debido al empaquetado diferente de ambas alternativas. No obstante, el comité de eventos clínicos sí que desconocía los tratamientos asignados.

RESULTADOS

Características de los Pacientes

Se incluyeron un total de 600 pacientes, procedentes de 40 centros en el país entre mayo del 2021 y agosto de 2022, con unos 68 años de media. Al respecto de las minorías, un 26.2% eran mujeres y en lo relativo a la etnicidad, cabe destacar un 7% de etnia negra y un 6% de hispanos, siendo la mayoría restante caucásicos. El 95.7% de los pacientes completaron el año de seguimiento, que se mantiene con intención de llegar a los 5 años.

Resultados por eventos

El evento final primario fue el fracaso del tratamiento en un año, definida esta como la combinación de revascularización de la lesión diana impulsada por isquemia, infarto de miocardio relacionado con el vaso diana o muerte cardíaca. Los acontecimientos incluidos en la variable compuesta primaria tuvieron lugar en el 17.9% de los pacientes tratados con el balón recubierto con paclitaxel, en comparación con el 28.6% en el grupo del balón no recubierto (HR 0.59; IC 95% 0.42-0.84; P = 0.003), demostrando la superioridad del primero sobre el segundo.

Entre estos, la necesidad de revascularización de la lesión objetivo fue menor en el grupo del balón recubierto con paclitaxel (13.0% vs 24.7%; HR 0.50; IC 95% 0.34-0.74; P = 0.001). Por otro lado, el infarto de miocardio relacionado con el vaso objetivo también fue menor en el grupo del balón impregnado (5.8% vs 11.1%; HR 0.51; IC 95% 0.28-0.92; P = 0.02).

No obstante, pese a los hallazgos anteriores, no hubo una diferencia significativa en la tasa de muerte cardíaca entre los dos grupos (2.9% en el grupo recubierto vs 1.6% en el grupo no recubierto; HR 1.75; IC 95% 0.49-6.28; P = 0.38).

DISCUSIÓN

El estudio *AGENT IDE* demuestra que el tratamiento con un balón recubierto con paclitaxel es superior al tratamiento con un balón no recubierto para la reestenosis intra-stent coronaria en términos de reducción del fracaso sobre la lesión diana, la necesidad de revascularización y el infarto de miocardio relacionado con el vaso objetivo, si bien a priori no parece suponer ventajoso en lo relativo a la mortalidad relacionada con el evento cardiovascular al menos, durante el primer año de seguimiento, a falta de los cuatro restantes. Se trata por tanto de resultados consistentes con estudios previos realizados en Europa, con las implicaciones que ello tiene para su introducción en Estados Unidos.

No obstante, a pesar de la evidencia disponible y de la extensión de su uso a nivel internacional, hasta la fecha, no se habían propuesto para regulación los balones recubiertos en Estados Unidos, por varios motivos. En primer lugar, la ya mencionada falta de estudios de potencia adecuada y realización local. En segundo lugar, el hecho de que la innovación hasta la fecha se había centrado en el *stent* farmacoactivo y no ha sido hasta la aparición de un nicho terapéutico adecuado, como es el caso de aquellos pacientes que han precisado más de un *stent* en la misma lesión (y en los que la colocación de capas subsecuentes supone más riesgo que en el secundario) que no se ha planteado las posibilidades que el balón impregnado, de forma aislada, podría ofrecer.

En lo relativo a las limitaciones, aunque los pacientes y los evaluadores de eventos no conocían el tratamiento asignado, los operadores no estaban cegados debido a la diferente apariencia de los balones recubiertos de paclitaxel frente a los no recubiertos. Además, el estudio se realizó en centros de gran volumen, desconociéndose si los resultados podrían diferir en centros con menor volumen asistencial. Por otro lado, una estrategia de tratamiento con un balón recubierto de fármaco se basa en la consecución de una angioplastia convencional satisfactoria sin disección ni limitación del flujo (es decir, un resultado que puede ser duradero sin el andamiaje que proporciona un *stent*).

Asimismo, un diseño alternativo podría haber evaluado la no inferioridad del balón recubierto de paclitaxel frente a un *stent* liberador de fármacos, de forma análoga a lo realizado en el estudio ISAR-DESIRE 3 en el que el balón impregnado demuestra no inferioridad con respecto del *stent* farmacoactivo en mortalidad, infarto de miocardio y trombosis de la lesión ⁽²⁾. Este estudio, realizado en Alemania, forma parte del sustento teórico sobre el que asienta la equiparación del balón recubierto con el *stent* farmacoactivo en la reestenosis⁽³⁾. La justificación que proponen es la optimización del posicionamiento terapéutico, de modo que los pacientes en los que se plantea el uso de esta tecnología es en aquellos en aquellos que a priori eran tan solo candidatos a angioplastia convencional si bien, aunque refieren preferir aquellos con varias capas de *stent*, esto último no constituía uno de los criterios de inclusión definidos, tan solo un rasgo a tener en cuenta. Sería no obstante interesante la realización de un estudio de la misma índole en Estados Unidos para valorar nuevos ámbitos de aplicación en caso de que el producto fuera aprobado.

Por último, el estudio no tenía potencia suficiente para examinar las diferencias en el efecto del tratamiento en subgrupos potencialmente importantes y en acontecimientos de baja frecuencia como es la trombosis del *stent*.

CONCLUSIÓN

Entre los pacientes que se someten a angioplastia coronaria para la reestenosis intra-*stent*, el uso de un balón recubierto con paclitaxel es superior al uso de un balón no recubierto con respecto al punto final compuesto de fracaso del tratamiento en la lesión diana. Los balones recubiertos con paclitaxel se presentan así como una opción de tratamiento efectiva para los pacientes con reestenosis intra-*stent* coronaria, ofreciendo una alternativa viable y posiblemente preferible a la colocación de *stents* adicionales, sobre todo en aquellos pacientes solo candidatos a angioplastia convencional. Bajo esta premisa, se pretende así asentar las bases para la regularización de estos dispositivos en el manejo de dicha patología, con el consiguiente posicionamiento terapéutico que ello conlleva.

REGISTRO DEL ENSAYO

El ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov con el identificador NCT04647253.

REFERENCIAS

1. Yeh RW, Shlofmitz R, Moses J, *et al*. Paclitaxel-Coated Balloon vs Uncoated Balloon for Coronary In-Stent Restenosis: The AGENT IDE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;331(12):1015–1024. doi:10.1001/jama.2024.1361
2. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Piniček S, Wolff B, Tiroch K, Schulz S, Fusaro M, Ott I, Ibrahim T, Hausleiter J, Valina C, Pache J, Laugwitz KL, Massberg S, Kastrati A; ISAR-DESIRE 3 investigators. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013 Feb 9;381(9865):461-7. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61964-3. Epub 2012 Dec 1. PMID: 23206837.
3. Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, Fernando Alfonso, Adrian P Banning, Umberto Benedetto, Robert A Byrne, Jean-Philippe Collet, Volkmar Falk, Stuart J Head, Peter Jüni, Adnan Kastrati, Akos Koller, Steen D Kristensen, Josef Niebauer, Dimitrios J Richter, Petar M Seferović, Dirk Sibbing, Giulio G Stefanini, Stephan Windecker, Rashmi Yadav, Michael O Zembala, ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 2, 07 January 2019, Pages 87–165, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>

Artículo recomendado: nueve experiencias docentes innovadoras en farmacología*

Fèlix Bosch y Josep-E. Baños.

Facultad de Medicina, Universidad de Vic – Universidad Central de Cataluña, Vic (Barcelona).

Recomendamos la lectura de este artículo, publicado el pasado mes de abril en la revista *Pharmacological Research* (ScienceDirect, Elsevier), en el que participamos varios profesores para compartir nueve enfoques y experiencias en torno a la docencia de la farmacología.

Esta iniciativa surgió a propuesta de la Dra. María Isabel Lucena, del Departamento de Farmacología y Pediatría de la Universidad de Málaga, que encargó a Josep E. Baños la coordinación del artículo. Entre los dos identificaron los proyectos de innovación de diversos grupos de profesores españoles en el ámbito de la farmacología de los que tenían conocimiento. A continuación, se solicitó a los profesores responsables de las iniciativas que realizaran una breve descripción. Con sus participaciones, se elaboró el artículo que coordinó Josep E. Baños.

Además de los dos autores de esta reseña, también participaron Encarnación Blanco-Reina, Inma Bellido-Estévez, María Rosario Cabello, José Pedro de la Cruz, José Antonio González-Correa, Elisa Martín-Montañez, Francisco Martos y José Pavía de la Universidad de Málaga; Irene Cambra-Badii de la Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya; Pilar D'Ocón, María Dolores Ivorra y María Luisa Ferrándiz de la Universidad de Valencia; y Emilio Sanz de la Universidad de La Laguna.

El artículo se inicia con un recuerdo histórico de la farmacología y se comenta la importancia de su transversalidad como disciplina. Respecto a los aspectos docentes, se insiste en la necesidad de que los estudiantes adquieran los conocimientos a través de la experiencia, evitando la mera transmisión pasiva de información tan habitual de la enseñanza tradicional. De ahí que el título del artículo incida en que las experiencias de innovación descritas van “más allá de las clases magistrales y de las prácticas”.

La primera de las experiencias que se presenta es la **Red Interuniversitaria de Innovación Docente en Farmacología**, creada el año 2015 desde la Universidad de Valencia, integrada por profesores de diferentes universidades españolas y que constituye un espacio común para compartir recursos y experiencias de innovación docente en el campo de la farmacología. Se describen, asimismo, los **Minicongresos en Farmacoterapia** para estudiantes de medicina, que se iniciaron en 1997 desde la Universidad Autónoma de Madrid y han continuado organizándose desde entonces. El éxito de esta iniciativa conllevó, posteriormente, su integración dentro del propio plan de estudios de medicina. Otra de las experiencias que se comenta es el **empleo de películas comerciales** en docencia, iniciada el año 1995 desde la Universitat Autònoma de Barcelona. Su uso se ha extendido, posteriormente, con el empleo de **series**

Dirección para correspondencia:
felix.bosch@umedicina.cat

*Baños JE, Blanco-Reina E, Bellido-Estévez I, Bosch F, Cabello MR, Cambra-Badii I, De la Cruz JP, D'Ocón P, Ivorra MD, Ferrándiz M, González-Correa JA, Martín-Montañez E, Martos F, Pavía J, Sanz E. *Beyond lectures and practical courses: Teaching pharmacology using imaginative pedagogical tools.* *Pharmacol Res.* 2024; 202:107130. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107130. PMID: 38447748

Disponibile en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661824000744#bib23>

médicas de televisión en diversas universidades y en diferentes grados y postgrados universitarios. A continuación, se comenta el empleo de **mundos virtuales en docencia** para introducir nuevos enfoques en la enseñanza de la farmacología. La experiencia surge el 2011 a partir de un máster de investigación impartido en inglés desde la Universidad de Málaga. La plataforma permite crear un espacio virtual 3D que simula una universidad emplazada en una isla donde se favorece la formación biomédica mediante la interacción síncrona entre los estudiantes. Tanto profesores como estudiantes crean sus correspondientes avatares y el aprendizaje se lleva a cabo mediante diferentes estrategias docentes que se desarrollan virtualmente. El área cada vez más importante de los aspectos sociales de la farmacología se presenta a través de dos experiencias, también desde la Universidad de Málaga, una dedicada a la **farmacología social** y otra al uso del **aprendizaje basado en los servicios sociales**. La primera de ellas se fundamenta en la asignatura optativa Farmacología Social impartida dentro del grado de Medicina. Se comentan sus contenidos desde un enfoque social y su relevancia en la docencia de la farmacología, así como las estrategias docentes que permiten su desarrollo. El aprendizaje basado en los servicios sociales constituye una experiencia formativa que permite aplicar y vincular la docencia universitaria a las necesidades de la ciudadanía. Se describe esta experiencia a partir de dos asignaturas que incluyen este tipo de actividades. El artículo comentado incluye a continuación un apartado sobre la implantación de la **Evaluación Clínica Objetiva Estructurada (ECO E)**, en este caso orientada a la farmacología clínica. Se trata de una prueba acreditada que evalúa el desempeño de los estudiantes ante situaciones clínicas simuladas en las que se valoran el razonamiento clínico, las habilidades médicas y la comunicación entre el médico y el paciente. Se presentan los ocho años de experiencia con las ECO E desde la Universidad de Málaga, que actualmente constan de un formato híbrido de preguntas tanto en línea como presenciales sobre casos clínicos. Finalmente, se describe una experiencia europea orientada a mejorar la prescripción de medicamentos. Forma parte de una iniciativa del 2015 que puso en marcha el *Education Subcommittee of the European Association for Clinical Pharmacology & Therapeutics*. Consiste en una prueba de evaluación para estudiantes, la **European Prescribing Exam (EPE)** que está disponible gratuitamente para todas las facultades de medicina europeas.

De manera sintética y práctica, el artículo incluye también un par de tablas que resumen estas iniciativas e incluyen, por un lado, los objetivos, factibilidad, recursos y resultados y, por otro, las características docentes, ventajas y desventajas de todas ellas. También destacamos una figura que, a modo ilustrativo, sirve como resumen visual del contenido del artículo. A modo de conclusión, este artículo permite conocer la experiencia de recursos docentes innovadores que se utilizan en algunas universidades españolas y que, sin duda, pueden contribuir a mejorar la enseñanza de la farmacología. El artículo es de acceso abierto y puede descargarse a través del enlace que aparece en la referencia bibliográfica de la primera página de esta reseña.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a María Isabel Lucena la oportunidad de publicar este artículo y a todos los coautores y coautoras su esfuerzo a la redacción y divulgación de sus experiencias docentes.

Fármacos modificadores de la enfermedad para el tratamiento de la artritis reumatoide

Miguel Valverde Urrea.

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

La Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (European League Against Rheumatism, EULAR) ha publicado una guía para el manejo de la artritis reumatoide con fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) tanto de origen biológico (FAMEs-b) como sintético (FAMEs-s).

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por una inflamación persistente de las articulaciones, que tan solo en Estados Unidos afecta a 1,3 millones de adultos. Esta inflamación crónica produce una destrucción articular progresiva que genera distintos grados de deformidad e incapacidad funcional⁽¹⁾. El tratamiento a nivel sintomático se realiza con glucocorticoides o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En el caso de los AINEs, no se detiene el progreso del daño en las articulaciones; además son conocidas sus reacciones adversas gastrointestinales, en especial en pacientes de edad avanzada, y las reacciones adversas cardiovasculares⁽²⁾. Por otro lado, los glucocorticoides mejoran los síntomas y disminuyen la progresión del daño en las articulaciones. Sin embargo, también tienen serias limitaciones, tan sólo se deben usar en las etapas iniciales de la enfermedad y durante cortos períodos de tiempo⁽³⁾.

Los FAMEs (como el metotrexato o la sulfasalacina) se postulan como fármacos clave en el manejo de la artritis reumatoide, pues detienen el avance de la enfermedad y pueden ser utilizados durante períodos de tiempo más largos. Tras el diagnóstico de la enfermedad se recomienda empezar inmediatamente con un FAMEs-s convencional. Un estudio sobre una cohorte de 121 pacientes comparó la remisión de la enfermedad tras iniciar el tratamiento en pacientes con menos de tres meses de evolución de la enfermedad frente a pacientes con enfermedad por tiempo superior a los 3 meses. El

primer grupo tuvo una remisión del 63.3% respecto al 27.5% del segundo grupo⁽⁴⁾. En pacientes con enfermedad activa se recomienda evaluar la respuesta al tratamiento cada 1-3 meses. En caso de que a los 3 meses la mejoría sea inferior al 50 %, se debe ajustar la dosis. Se recomienda ajustarla también a los 6 meses si no existe remisión sostenida en el tiempo o la enfermedad sigue muy activa.

Para iniciar un nuevo tratamiento, se recomienda utilizar metotrexato. En un estudio aleatorizado con 289 pacientes que fueron sometidos a 3 tratamientos que incluían este fármaco (metotrexato con dosis crecientes de prednisona, metotrexato con dosis decrecientes de prednisona, o metotrexato, sulfasalacina y dosis crecientes de prednisona), se encontró remisión equivalente en la AR en todos los grupos. No obstante, el metotrexato administrado con dosis decrecientes de prednisona mostró un riesgo significativamente menor de efectos adversos⁽⁵⁾. En caso de que la enfermedad no mejore al tratar a los pacientes con FAME-s, se recomienda añadir un FAME-b, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) o los inhibidores de la vía de las JAK-STAT (del inglés "Janus kinase-Signal Transducer & Activator of Transcription"). En un estudio aleatorizado en pacientes mayores de 50 años con al menos un factor de riesgo cardiovascular, se dividió a los pacientes en dos grupos: un grupo que fue tratado con tofacitinib (un inhibidor de quinasas Jano, JAK) y otro grupo tratado con inhibidores de

TNF. Se encontró que, a los cuatro años, un mayor porcentaje de pacientes tratados con tofacitinib tuvo algún episodio cardiovascular respecto a los tratados con inhibidores de TNF (3.4% vs 2.5%). Además, un mayor porcentaje de pacientes tratados con tofacitinib (4,2%) presentó algún tipo malignidad en comparación a los pacientes tratados con inhibidores de TNF (2.9%)⁽⁶⁾. No obstante, los inhibidores de JAK se pueden usar en pacientes menores de 65 años, no fumadores y sin riesgo de padecer eventos cardiovasculares o cáncer. Estos fármacos también presentan efectos secundarios importantes. El metotrexato puede causar nefrotoxicidad, citopenia, efectos gastrointestinales y daño hepático o pulmonar, entre otros⁽⁷⁾.

Actualmente, la guía del Colegio Americano de Reumatología (ACR) recomienda iniciar el tratamiento de la AR con un FAME-s sin glucocorticoides, ya que consideran que los riesgos de efectos secundarios graves pueden superar a los beneficios del tratamiento conjunto⁽⁸⁾. En cambio, la EULAR recomienda iniciar el tratamiento con glucocorticoides a corto plazo y cambiar a FAME-s lo más rápido posible⁽⁹⁾. En ambas guías se recomienda monitorizar la enfermedad y limitar el uso de los esteroides. La EULAR recomienda el metotrexato como tratamiento inicial (mientras que la ACR recomienda la hidroxicloroquina) y destaca los riesgos del uso de inhibidores del receptor JAK. También se recomienda añadir un FAME-b si no se consigue una mejora adecuada con el tratamiento con un FAME-s.

Aún queda trabajo por hacer para encontrar el tratamiento óptimo de la artritis reumatoide, como estudiar las dosis óptimas de glucocorticoides y sus riesgos, así como los riesgos asociados a los inhibidores del receptor JAK. También hay que estudiar la discontinuación de los FAMAs-s para poder minimizar las dosis de fármaco empleadas en el tratamiento a la vez que se obtiene la máxima mejoría.

BIBLIOGRAFÍA

- Xu Y, Wu Q. Prevalence trend and disparities in rheumatoid arthritis among US adults, 2005-2018. *J Clin Med*. 2021;10(15):3289.
- Hariforoosh, S., Asghar, W., & Jamali, F. (2013). Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 16(5), 821-847.
- Makol, A., Davis III, J. M., Crowson, C. S., Thorneau, T. M., Gabriel, S. E., & Matteson, E. L. (2014). Time trends in glucocorticoid use in rheumatoid arthritis: results from a population-based inception cohort, 1980-1994 versus 1995-2007. *Arthritis care & research*, 66(10), 1482-1488.
- Bosello, S., Fedele, A. L., Peluso, G., Gremese, E., Tulusso, B., & Ferraccioli, G. (2011). Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(7), 1292-1295.
- Stouten, V., Westhovens, R., Pazmino, S., De Cock, D., Van der Elst, K., Joly, J., & Verschuere, P. (2019). Effectiveness of different combinations of DMARDs and glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis: two-year results of CareRA. *Rheumatology*, 58(12), 2284-2294.
- Ytterberg, S. R., Bhatt, D. L., Mikuls, T. R., Koch, G. G., Fleischmann, R., Rivas, J. L., Germino, R., Menon, S., Sun, Y., Wang, C., Shapiro, A. B., Kanik, K. S., & Connell, C. A. (2022). Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 386(4), 316-326.
- Wang, W., Zhou, H., & Liu, L. (2018). Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *European journal of medicinal chemistry*, 158, 502-516.
- Fraenkel, L.; Bathon, J. M.; England, B. R.; St. Clair, E. W.; Arayssi, T.; Carandang, K.; Deane, K. D.; Genovese, M.; Huston, K. K.; Kerr, G.; Kremer, J.; Nakamura, M. C.; Russell, L. A.; Singh, J. A.; Smith, B. J.; Sparks, J. A.; Venkatachalam, S.; Weinblatt, M. E.; Al-Gibbawi, M.; Baker, J. F.; Barbour, K. E.; Barton, J. L.; Cappelli, L.; Chamseddine, F.; George, M.; Johnson, S. R.; Kahale, L.; Karam, B. S.; Khamis, A. M.; Navarro-Millán, I.; Mirza, R.; Schwab, P.; Singh, N.; Turgunbaev, M.; Turner, A. S.; Yaacoub, S.; Akl, E. A. (2021). 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 73(7), 1108-1123.
- Smolen, J. S.; Landewé, R. B. M.; Bergstra, S. A.; Kerschbaumer, A.; Sepriano, A.; Aletaha, D.; Caporali, R.; Edwards, C. J.; Hyrich, K. L.; Pope, J. E.; de Souza, S.; Stamm, T. A.; Takeuchi, T.; Verschuere, P.; Winthrop, K. L.; Balsa, A.; Bathon, J. M.; Buch, M. H.; Burmester, G. R.; Buttgeit, F.; Cardiel, M. H.; Chatzidionysiou, K.; Codreanu, C.; Cutolo, M.; den Broeder, A. A.; El Aoufy, K.; Finckh, A.; Fonseca, J. E.; Gottenberg, J.-E.; Haavardsholm, E. A.; Iagnocco, A.; Lauper, K.; Li, Z.; McInnes, I. B.; Mysler, E. F.; Nash, P.; Poor, G.; Ristic, G. G.; Rivellese, F.; Rubbert-Roth, A.; Schulze-Koops, H.; Stoilov, N.; Strangfeld, A.; van der Helm-van Mil, A.; van Duuren, E.; Vliet Vlieland, T. P. M.; Westhovens, R.; van der Heijde, D. (2023). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the rheumatic diseases*, 82(1), 3-18.

La Comisión Europea aprueba el uso del etrasimod para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa

M. Raquel Miquel González.

Departamento de Farmacia. Universidad CEU-Cardenal Herrera.

El etrasimod es un inmunosupresor selectivo de administración oral, comercializado bajo el nombre de Velsipity[®] (1,2). En octubre de 2023 fue aprobado en Estados Unidos, por la agencia estadounidense del medicamento (Food and Drug Administration, FDA) para el tratamiento de adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (2). En Europa, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó en diciembre de 2023, su uso para pacientes mayores de 16 años cuando el tratamiento estándar o los agentes biológicos no sean suficientemente eficaces o estén contraindicados (1). Se inició su comercialización en febrero de 2024 (1).

Las enfermedades Inflammatorias Intestinales (EII), entre las que se incluyen la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), son enfermedades crónicas de etiología desconocida que cursan con inflamación del sistema gastrointestinal (GI) y que se presenta en forma de brotes (3-5). Se cree que estas enfermedades son el resultado de una alteración del sistema inmune y de la microbiota, desencadenada por complejas interacciones entre factores genéticos y ambientales (3,4,6).

Los episodios sintomáticos de esta enfermedad crónica se alternan con episodios de remisión en los que los síntomas desaparecen tras adecuar el tratamiento. La frecuencia y la gravedad de los brotes son muy variables e impredecibles (5,7), siendo bastante común la necesidad de hospitalización de los pacientes con brotes de moderados a graves (8). Puede aparecer a cualquier edad, aunque es más común que se diagnostique entre los 20-30 años, con un segundo pico de incidencia que va de los 50 a los 70 años (7,9). CU y EC comparten síntomas similares, pero afectan a diferentes áreas del tracto GI. En la CU la inflamación y ulceración sólo afectan a la capa más interna del intestino grueso mientras que en la EC pueden afectar a todo el grosor de la mucosa y a cualquier parte del tracto GI (9). Los principales síntomas de la CU son urgencia en defecar y presencia de sangre en las heces, aunque también pueden aparecer otra serie de síntomas intestinales, como dolor abdominal o tenesmo, o efectos sistémicos,

como fatiga (5,6,8,9). Por todo lo anterior, la CU supone un considerable gravamen tanto para la calidad de vida del paciente como para el sistema sanitario (3,5,8). Tradicionalmente, las EII afectaban principalmente a los países industrializados, pero en las últimas décadas la incidencia de las EII en los países en desarrollo ha ido aumentando en paralelo a su industrialización (3). En 2023, se estimó que la prevalencia de CU era de 5 millones de casos en todo el mundo con una incidencia en aumento (6).

El diagnóstico de la CU se basa en una combinación de hallazgos clínicos, biológicos, endoscópicos e histológicos (6). En la actualidad el tratamiento médico pretende inducir en primer lugar una rápida respuesta clínica que normalice los biomarcadores, y en segundo lugar mantener la remisión clínica y alcanzar la normalización endoscópica para prevenir la discapacidad a largo plazo. Los objetivos del tratamiento farmacológico actual de la CU se basan en eliminar la inflamación del colon, permitiendo así la curación de la mucosa, y /o reducir la frecuencia de aparición de los brotes (6,9). Para ello se utilizan distintos tipos de fármacos: (a) 5-aminosalicílicos (5-ASA) y corticoides para inducir la remisión y (b): 5-ASA, inmunomoduladores como las tiopurinas, biológicos (anti-citocinas y anti-integrinas) y pequeñas moléculas (inhibidores de la Janus Kinasa y moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato) como terapia de mantenimiento. A pesar de este arsenal

terapéutico, entre un 10-20% de pacientes requieren proctocolectomía por CU medicamente refractaria ^(6,9).

El etrasimod pertenece al grupo farmacoterapéutico de inmunosupresores selectivos. Actúa bloqueando la acción del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P), que participa en el control del movimiento de los linfocitos en el organismo. Al bloquear el receptor S1P, el etrasimod impide que los linfocitos se desplacen de los ganglios linfáticos hacia otros órganos y tejidos. Por tanto, el etrasimod bloquea de forma parcial y reversible la capacidad de los linfocitos para salir de los órganos linfoides, reduciendo el número de linfocitos en sangre periférica y disminuyendo así el número de linfocitos activados en el tejido. Se desconoce el mecanismo exacto por el que el etrasimod ejerce sus efectos terapéuticos en la CU, pero puede ser debido a que esa disminución de linfocitos en la circulación periférica contribuye a reducir la inflamación en el intestino y los otros síntomas de la enfermedad ^(1,2,10).

El etrasimod se presenta en forma de comprimidos recubiertos de 2 mg que se administran una vez al día por vía oral. Al iniciarse el tratamiento con etrasimod, puede aparecer temporalmente una disminución de la frecuencia cardíaca o problemas con el ritmo cardíaco, lo que puede provocar mareos o cansancio. Para reducir el riesgo de aparición de estos efectos adversos, el medicamento debe administrarse con alimentos durante los primeros 3 días de tratamiento ^(1,10). Su absorción es alta y no se ve afectada significativamente por los alimentos. Su unión a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, es elevada (97,9%). Se elimina principalmente por vía hepática, sufriendo metabolización a través de diversos tipos de citocromos (principalmente CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4). Estudios *“in vitro”* indican que a la dosis recomendada es poco probable que el etrasimod presente un potencial de interacción clínicamente relevante, pero a pesar de esto, no se recomienda la administración conjunta con medicamentos que inhiban o activen dichos citocromos ⁽¹⁰⁾.

El principal beneficio del etrasimod sobre el paciente con CU activa, de moderada a grave, es la remisión del brote, normalizando la frecuencia de defecación, el sangrado rectal e induciendo la curación endoscópica de la membrana ⁽¹⁾. La eficacia del etrasimod se evaluó en 2 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ELEVATE UC 52 Y ELEVATE UC 12). En estos estudios participaron un total de 742 personas de 16 a 80 años con CU activa de moderada a grave. Ambos estudios incluyeron a pacientes que presentaban una respuesta inadecuada, falta de respuesta o intolerancia

a uno o más de los distintos fármacos ya existente para el tratamiento de la CU. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la remisión clínica medida mediante la puntuación Mayo modificada, una herramienta para evaluar la actividad de la enfermedad en personas con CU. Tras 12 semanas de tratamiento, el 26 % de los pacientes que recibieron etrasimod habían alcanzado la remisión clínica, en comparación con el 11 % de los que recibieron placebo y después de 52 semanas de tratamiento, el 32 % de las personas que tomaban etrasimod lograron una remisión clínica, en comparación con el 7 % de las personas que recibieron placebo. En cuanto a los datos sobre la curación de las mucosas (sin inflamación intestinal basada en endoscopia y muestra de tejido intestinal) se observó que, al cabo de 12 semanas el 19 % de las personas tratadas con etrasimod presentaban curación de las mucosas frente al 7 % de las que recibieron placebo. Tras 52 semanas de tratamiento, estas cifras fueron del 27 % y del 8 % respectivamente. Ambos estudios demostraron una mayor remisión clínica y curación de mucosas en pacientes tratados con etrasimod que en tratados con placebo ^(1,2,10). El efecto adverso más frecuente que se observó fue la linfopenia, por lo que su uso está contraindicado en pacientes con sistema inmunitario gravemente debilitado o con infección activa grave o crónica y dolor de cabeza. También está contraindicado en personas con cáncer o problemas hepáticos graves, en personas que padezcan o hayan padecido determinadas enfermedades que afecten al ritmo cardíaco (a no ser que tengan un marcapasos en funcionamiento), en personas que hayan padecido determinadas enfermedades que afectan al corazón y los vasos sanguíneos (como el infarto de miocardio) o problemas con el suministro de sangre al cerebro (como el ictus) en los últimos 6 meses, en mujeres embarazadas o en edad fértil y que no utilicen un método anticonceptivo eficaz ^(1,2,10).

La EMA valoró que los beneficios del etrasimod son mayores a sus riesgos por lo que recomendó su autorización en diciembre de 2023 ⁽¹⁾, teniendo en cuenta que este medicamento está sujeto a seguimiento especial de farmacovigilancia ⁽¹⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/velsipity>
Consultado el 6 mayo 2024
2. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-approves-pfizers-velsipitym-adults-moderately>
Consultado el 6 mayo 2024
3. Zhao, M., & Burisch, J. (2021). The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *Journal of Crohn's and Colitis*, 15(9), 1573-158. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab029>
4. Nakasake, H. *et al.* (2021). Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J Gastroenterol*, 56, 489-526. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01784-1>
5. Armuzzi, A. *et al.* (2020). The association between disease activity and patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis in the United States and Europe. *BMC Gastroenterology*, 20(18). <https://doi.org/10.1186/s12876-020-1164-0>
6. Le Berre, C., Honap.S.& Peyron-Biroulet L. (2023). Ulcerative Colitis. *The Lancet*, 402, P571-584. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00966-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00966-2)
7. <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/enfermedad-inflamatoria-intestinal>
Consultado el 6 mayo 2024
8. Lewin, S., & Velayos, F.S. (2020). Day-by-Day Management of the Inpatient With Moderate to Severe Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 16(9), 449–457.
9. <https://www.crohnscolitisfoundation.org/patientsandcaregivers/what-is-ulcerative-colitis>
Consultado el 6 mayo 2024
10. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1231790001/FT_1231790001.pdf
Consultado el 6 mayo 2024

PÍLDORA DE INFORMACIÓN

En la tercera edición del texto “Farmacología Humana” de Jesús Flórez, Juan Antonio Armijo y Julio Benítez comentan que <<la farmacogenética tiene por objeto la identificación de las variaciones de origen genético en la respuesta a los fármacos, el estudio de los mecanismos moleculares que las causan, la evaluación de sus implicaciones clínicas y el desarrollo de métodos para identificar a los individuos susceptibles, con el fin de evitar una respuesta anómalas. El porcentaje de la población que presenta en determinado patrón genético puede variar, de forma importante, de unas razas a otras. Estas variaciones étnicas son analizadas por la farmacoantropología y depende no solo de la herencia sino también de diferencias fisiopatológicas, hábitos de estilo de vida, dieta, factores ambientales y factores culturales.>>

Fidacogene para el tratamiento de la hemofilia B de moderada a grave

Alba Martínez.

Departamento de Farmacia. Universidad CEU-Cardenal Herrera.

Las compañías Spark Therapeutics y Pfizer han desarrollado fidacogene elaparvovec, una terapia génica para el tratamiento de la hemofilia B que resulta más eficaz que otros fármacos disponibles actualmente. Se ha observado que el tratamiento también mejora la calidad de vida de los pacientes, pero es necesario aumentar su seguridad.

La hemofilia B es una enfermedad genética provocada por una mutación con pérdida de función en el gen F9, que codifica para el factor IX de coagulación (FIX). Como consecuencia, los pacientes sufren un sangrado excesivo, principalmente en músculos y articulaciones. Sin embargo, la alteración en este gen situado en el cromosoma X no siempre provoca una pérdida total de función, por lo que según la actividad residual de FIX y la situación que desencadene el sangrado, la hemofilia B se clasifica en leve (> 5% de actividad de FIX y sangrado únicamente tras un traumatismo), moderada (entre 5-1% de actividad de FIX y sangrado por traumatismos leves, a veces espontáneo) o severa (< 1% de actividad de FIX, sangrado espontáneo). El tratamiento habitual para los pacientes con hemofilia B severa, que tiene como objetivo prevenir los episodios de sangrado, es la terapia de reemplazo con concentrados de factores de coagulación u otros productos hemostáticos. Estos deben ser administrados por vía intravenosa cada 7-14 días ^(1,2).

La hemofilia B ha sido una de las enfermedades genéticas más utilizadas para el desarrollo de la terapia génica ⁽³⁾. Esta terapia consiste en administrar al paciente la secuencia génica que codifica para el producto deseado mediante vectores de origen vírico (virus modificados sin capacidad patogénica) o mediante liposomas. La secuencia, una vez llega a su célula diana, es traducida a proteína por el propio paciente, permitiendo que la cantidad de producto en circulación se mantenga durante largos periodos de

tiempo y, por tanto, disminuyendo la regularidad con la que el paciente tiene que someterse a la terapia de reemplazo ⁽²⁾. No obstante, en el caso de la hemofilia B, las opciones de terapia génica creadas inicialmente no conseguían expresar niveles adecuados de FIX en circulación ⁽³⁾.

Para superar este obstáculo, la compañía Spark Therapeutics (filial de Roche) y Pfizer han desarrollado fidacogene elaparvovec, un producto terapéutico que utiliza como secuencia génica una variante de FIX con una mutación de ganancia de función (FIX-Padua). De esta forma, la proteína traducida tiene entre 8 y 12 veces más actividad que la proteína FIX normal ⁽⁴⁾. Así pues, fidacogene elaparvovec está diseñado para liberar una secuencia funcional de la variante FIX-Padua en los hepatocitos, lugar habitual de síntesis de FIX, utilizando un virus adenoasociado (AAV) como vector viral. Esta secuencia o transgén permanece en los hepatocitos durante un largo periodo de tiempo, sin integrarse en el genoma, y se expresa de forma específica en este tipo celular gracias a la presencia de un promotor específico de hígado ⁽⁵⁾.

Fidacogene elaparvovec se aprobó por primera vez en diciembre del año pasado en Canadá y por la FDA en abril de este año. Actualmente está en estudio por la EMA, al mismo tiempo que se están llevando a cabo dos ensayos clínicos financiados por Pfizer ⁽⁴⁾. Los criterios que deben reunir los pacientes para someterse al tratamiento son bastante estrictos, ya que deben ser

varones de edad adulta, diagnosticados de hemofilia moderada o severa, que no presenten anticuerpos frente al vector viral, y que no presenten patologías que afecten al sistema inmunitario, como SIDA⁽⁵⁾. Algunos de estos criterios representan retos pendientes en el tratamiento de subpoblaciones dentro de la comunidad de pacientes que sufren hemofilia B (2) u obstáculos que deben superarse para una amplia aplicación de la terapia génica con AAV (3). Por otro lado, la dosis recomendada es de 5×10^{11} vectores por Kg, administrados en una sola toma mediante infusión intravenosa durante 60 minutos⁽⁵⁾.

Los resultados revelan que, tras la administración de fidanacogene elaparvovec, la expresión de FIX se mantiene durante meses o incluso años, lo cual reduce el porcentaje de sangrado en los pacientes⁽⁴⁾. Sin embargo, el producto presenta inmunogenicidad, dando lugar a la formación de anticuerpos frente al vector viral en todos los pacientes, lo cual imposibilitaría siguientes dosis. Por otro lado, desencadena una serie de efectos adversos, siendo el más destacado el aumento de los valores de transaminasas, seguido por nasofaringitis, dolor de cabeza, infecciones del tracto respiratorio superior, artralgias o dolor abdominal^(4,5). Algunos de estos efectos adversos son comunes a todas las terapias génicas con AAV⁽³⁾. A pesar de estos efectos adversos, los estudios sobre calidad de vida de los pacientes tratados con esta terapia en los dos ensayos clínicos, que aún continúan activos, han sido favorables para fidanacogene elaparvovec comparado con los tratamientos anteriores con la terapia clásica^(6,7).

Las terapias génicas representan un gran avance para el tratamiento de la hemofilia B, principalmente para la calidad de vida del paciente. Sin embargo, es necesario seguir trabajando en el desarrollo de los productos utilizados en esta aproximación terapéutica para garantizar su completa seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller CH. The clinical genetics of hemophilia B (factor IX deficiency). *Appl Clin Genet.* 2021; 14:445–54.
2. Miesbach W, *et al.* The current challenges faced by people with hemophilia B. *Eur J Haematol.* 2024;112(3):339-349.
3. Muczynski V, Nathwani AC. AAV mediated gene therapy for haemophilia B: From the early attempts to modern trials. *Thromb Res.* 2024 Apr; 236:242-249.
4. Dhillon S. Fidanacogene Elaparvovec: First Approval. *Drugs.* 2024 Mar 12.
5. Pfizer Canada ULC. PrBEQVEZTM (fidanacogene elaparvovec): Canadian prescribing information 2023. <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info?lang=eng&code=103268>. Consultado en mayo 2024.
6. von Mackensen S, *et al.* Health-related quality of life in adults with haemophilia B after gene therapy with fidanacogene elaparvovec in the BENEENE-2 trial [abstract no. PO116]. *Haemophilia.* 2024;30(Suppl 1):92.

von Mackensen S, *et al.* Health-related quality of life in adults with hemophilia B after receiving gene therapy with fidanacogene elaparvovec. *Blood.* 2023;142(Suppl1):3628.

El dimdazenilo, aprobado en China para el tratamiento a corto plazo del insomnio

Estela Tébar Garcerán.

Fundación Teófilo Hernando.

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

El insomnio es un factor de riesgo de múltiples trastornos físicos y mentales. Actualmente, los agentes hipnóticos se encuentran entre los medicamentos prescritos con más frecuencia para el insomnio crónico. El dimdazenilo, un nuevo modulador alostérico positivo parcial del receptor de GABA_A, se ha aprobado en China para el tratamiento a corto plazo del insomnio.

El insomnio es uno de los trastornos del sueño más comunes en la población. Aproximadamente un 30% de la población en todo el mundo ha experimentado algunos de los síntomas del insomnio, entre los que se encuentran dificultades para iniciar o mantener el sueño, sueño de corta duración y, en algunos casos, sueño no reparador o de mala calidad ⁽¹⁾. Para hacer un diagnóstico de insomnio crónico los síntomas deben repetirse un mínimo de 3 veces por semana durante al menos 3 meses. La disminución de la duración del sueño en asociación con el trastorno de insomnio crónico está relacionada con un mayor riesgo de enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, obesidad y diabetes mellitus tipo 2 entre otras. También se asocia con un mayor riesgo de incidentes de trastornos psiquiátricos como ansiedad y depresión ⁽²⁾.

Actualmente, los fármacos para el tratamiento clínico del insomnio incluyen principalmente benzodiazepinas (BZD), agonistas de los receptores de melatonina, antagonistas de los receptores de orexin y antidepresivos con efectos hipnóticos ⁽³⁾. Las BZD potencian el efecto del ácido gamma-aminobutírico (GABA_A) en el cerebro, provocando relajación y sedación. Sin embargo, los agonistas completos de los receptores de GABA_A pueden inducir desensibilización de los receptores diana. Las BZD generalmente presentan efectos secundarios al día siguiente, problemas de tolerancia y pueden desencadenar signos de abstinencia ⁽⁴⁾.

El dimdazenilo (Junoenil®) es un nuevo modulador alostérico positivo parcial del receptor de GABA_A. Esta pequeña molécula de administración oral, desarrollada por Zhejiang Jingxin Pharmaceutical en colaboración con Evotec, fue aprobada en noviembre de 2023 en China para el tratamiento a corto plazo del insomnio. A diferencia de los agonistas completos de los receptores de GABA_A, el dimdazenilo presenta una menor actividad intrínseca. Actúa selectivamente sobre los receptores GABA_A α1β2γ2 con alta afinidad, ejerciendo efectos inhibitorios rápidos en el sistema nervioso y minimizando así el potencial de activación excesivo de los receptores ⁽⁵⁾.

El dimdazenilo fue eficaz en tratamiento a corto plazo del insomnio en un ensayo aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo de fase III (CTR20201068). Un total de 546 participantes con insomnio (edad ≥ 18 años), recibieron dimdazenilo (2,5 mg) o placebo 15-30 minutos antes de acostarse durante 14 días. El criterio principal de valoración fue el tiempo total medio de sueño (TST) medido mediante polisomnografía en los días 13-14 de tratamiento. Los participantes tratados con dimdazenilo mostraron una mejoría significativa en el TST, la eficiencia del sueño y el despertar después del inicio del sueño en comparación con los tratados con placebo. Se observó una incidencia similar de reacciones adversas (RA) en ambos grupos, siendo la mayoría de ellos de gravedad leve o moderada.

La RA notificada con mayor frecuencia fue el mareo, con una incidencia del 12,53% en el grupo del dimdazenilo y del 5,06% en el grupo del placebo ⁽⁵⁾. En otro ensayo aleatorizado (1:1:1:1), doble ciego y controlado con placebo de fase II (CTR20150664), el dimdazenilo mejoró medidas objetivas y subjetivas del sueño en adultos con insomnio. 288 adultos de 18 a 65 años recibieron dimdazenilo (1,5 mg, 2,5 mg o 5 mg) o placebo oral diario 15-20 minutos antes de acostarse durante 14 días. Tras evaluar el TST mediante polisomnografía los días 1-2 y 13-14 de tratamiento se observó una mejora significativa en comparación con el placebo en todos los grupos de dosis de dimdazenilo los días 1-2 y para los grupos de 2,5 mg y 5 mg los días 13-14. No se observó relación con la dosis de dimdazenilo en la incidencia general de RA. Las RA más frecuentes en pacientes tratados fueron mareos (31,5%, dosis: 5 mg), vértigo (12,3%, dosis: 5 mg) y debilidad (14,3%, dosis: 1,5 mg). No se observaron diferencias significativas en la composición de la gravedad de las RA en cada grupo, incluido el placebo ⁽⁶⁾.

Al igual que con el resto de BZD, se recomienda precaución en el uso de dimdazenilo debido a sus riesgos potenciales, que incluyen depresión del sistema nervioso central, trastornos psicomotores, comportamiento complejo del sueño, así como el potencial de abuso de sustancias y/o dependencia física y mental ⁽⁷⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med*. 2007 Aug 15;3(5 Suppl):S7-10.
2. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017 Feb 15;13(2):307-349.
3. Qaseem A, Kansagara D, Forciea MA, Cooke M, Denberg TD; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016 Jul 19;165(2):125-33.
4. Edinoff AN, Nix CA, Hollier J, Sagrera CE, Delacroix BM, Abubakar T, Cornett EM, Kaye AM, Kaye AD. Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations. *Neurol Int*. 2021 Nov 10;13(4):594-607.
5. Huang Z, Zhan S, Chen C, Zhang R, Zhou Y, He J, Lin Z, Bao C, Zhu S, Zhao J, Zhang S, Jiang Y, Wang Y. Efficacy and safety of Dimdazenil in adults with insomnia disorder: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trials. *Sleep*. 2024 Feb 8;47(2):zsad272.
6. Li Y, Zhang R, Zhou Y, Bao C, Lin Z, Chen C, He J, Jin Z, Song L, Zhang M, Guo S, Jiang Y, Zhao Z. Efficacy and safety of Dimdazenil in the adult insomnia patients: a phase II randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, and parallel-group study. *Sleep*. 2024 Feb 8;47(2):zsad271.
7. Syed YY. Dimdazenil: First Approval. *Drugs*. 2024 Mar 28.

Omalizumab: primer fármaco aprobado por la FDA que reduce las reacciones alérgicas causadas por la exposición accidental a diversos alimentos

Marta Estalrich Soliveres.

Fundación Teófilo Hernando.

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

Recientemente, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha aprobado el uso del anticuerpo monoclonal omalizumab, para mitigar las reacciones alérgicas a múltiples alimentos. Se trata de una nueva opción terapéutica para esta enfermedad cada vez más común, aunque todavía es crucial mantener medidas preventivas estrictas.

La alergia a alimentos es cada vez más común y se asocia con factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Suele manifestarse durante la infancia con una amplia gama de síntomas, resultado de diferentes mecanismos inmunitarios. Las reacciones mediadas por inmunoglobulina E (IgE) se desencadenan por anticuerpos IgE específicos contra antígenos alimentarios, lo que produce síntomas cutáneos, digestivos, respiratorios y/o cardiovasculares de manera inmediata ⁽¹⁾. En Estados Unidos, en 2012 aproximadamente el 6% de la población tenía alergias alimentarias, con la posibilidad de desencadenar reacciones potencialmente mortales. Según la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (Aesan), entre el 1% y el 3% de los adultos y entre el 4% y el 6% de los niños experimentan efectos adversos debido al consumo de ciertos alimentos o ingredientes ⁽²⁾.

El enfoque terapéutico actual se centra en evitar los alimentos desencadenantes de la alergia y en la administración inmediata de epinefrina para tratar la anafilaxia. Recientemente la FDA ha aprobado el uso de omalizumab (comercializado como Xolair[®]), que representa el primer fármaco diseñado para mitigar las reacciones alérgicas causadas por una variedad de alimentos. Su uso repetido tiene como objetivo reducir el riesgo de aparición de las reacciones alérgicas, sin embargo, no está autorizado para el tratamiento inmediato de emergencia. El omalizumab

es un anticuerpo monoclonal que bloquea la unión a los receptores de la IgE, el anticuerpo responsable de desencadenar reacciones alérgicas. Está aprobado para tratar la urticaria crónica espontánea y la rinosinusitis crónica con pólipos nasales en determinados pacientes.

Su administración se realiza en forma de solución inyectable en una jeringa precargada ⁽³⁾. Tras la administración subcutánea, el omalizumab se absorbe con una biodisponibilidad absoluta media del 62%. Tras una dosis subcutánea única, la absorción es gradual, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente entre 6 y 8 días después. La farmacocinética de omalizumab es lineal a dosis superiores a 0,5 mg/kg. En pacientes tratados con dosis de 75 mg, 150 mg o 300 mg cada 4 semanas, las concentraciones séricas mínimas de omalizumab aumentaron de manera proporcional al nivel de dosis. Tras la administración, el volumen de distribución aparente es de 78 ± 32 ml/kg. La eliminación hepática de IgG incluye degradación en el sistema reticuloendotelial y células endoteliales. La IgG inalterada también se excreta en la bilis ⁽³⁾.

El ensayo clínico NCT03881696 evaluó la seguridad y eficacia del omalizumab para reducir las reacciones alérgicas en sujetos con alergias alimentarias. Se trata de un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó a 168 sujetos pediátricos y adultos

alérgicos al cacahuete y al menos otros dos alimentos, como leche, huevo, trigo, anacardos, avellanas o nueces. Los resultados del estudio concluyeron el tratamiento con omalizumab está aprobado para ciertos pacientes con una o más alergias alimentarias mediadas por IgE. Sin embargo, mostraron que el 17% de los sujetos tratados con omalizumab no experimentaron un cambio significativo en la cantidad tolerada de proteína de cacahuete, lo que implica que no pudieron tolerar 100 mg o más. Como consecuencia, se concluyó que aún es necesario continuar evitando estrictamente el alérgeno, a pesar del tratamiento con el fármaco. Los efectos secundarios más comunes producidos por el tratamiento con omalizumab son cefalea, reacciones en el lugar de la inyección y fiebre.

Así pues, la aprobación de omalizumab supone un nuevo enfoque para el tratamiento de las alergias alimentarias. Hasta ahora, las opciones terapéuticas estaban limitadas a tipos específicos de alimentos, como es el caso del alérgeno alimentario, utilizado para tratar las reacciones alérgicas al cacahuete (Palforzia®). Sin embargo, con el nuevo uso del omalizumab, se introduce una herramienta valiosa para casos de reacciones alérgicas a una amplia gama de alimentos debido a exposiciones accidentales. Aunque es importante mantener precauciones y medidas preventivas adicionales, esta aprobación amplía el espectro de alérgenos alimentarios, ofreciendo alivio a aquellos que son alérgicos a varios alimentos simultáneamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Domínguez Ortega, G., Tutau Gómez, C., & Espín Jaime, B. (2023). Protoc diagn ter pediatr. 1, 1–14. www.aeped.es/protocolos/
2. AESAN-Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. (s.f.). Alergias e Intolerancias alimentarias. https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/para_el_consumidor/ampliacion/alergias.htm
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (s.f.) Prospecto: información para el usuario: Xolair 150 mg solución inyectable en jeringa precargada. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/05319008/P_05319008.html#4
4. U.S. Food and Drug Administration.16/04/2024. FDA Approves First Medication to Help Reduce Allergic Reactions to Multiple Foods After Accidental Exposure. [gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-medication-help-reduce-allergic-reactions-multiple-foods-after-accidental](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-medication-help-reduce-allergic-reactions-multiple-foods-after-accidental)

PÍLDORA DE INFORMACIÓN

Adrenalina, fármaco sabio

La adrenalina es una molécula avariciosa. Ambiciona estimular los receptores adrenérgicos alfa y beta de todos los órganos inervados por el simpático. Así, reduce la luz de las pequeñas arteriolas al grosor de un pelo (agonismo adrenérgico alf-1) y aumenta el calibre bronquiolar *at infinitum* (agonismo adrenérgico beta-2). Esta “promiscuidad”receptorial resultó ser terapéuticamente útil en la “edad de piedra” del asma: reducción de la extravasación plasmática broncoalveolar y vías aéreas expeditas. Oxígeno para la angustia que sufre el paciente en el asma de una crisis asmática: “me siento como un pez sin agua”, confiesa. Luego, en la “edad del hierro” del asma, la promiscuidad receptorial de la adrenalina dejó paso a la orciprenalina, salbutamol, terbutalina, salmeterol, formoterol, vilanterol... amor mas duradero y afinidad por los receptores adrenérgicos beta-2, con amortiguados efectos arritmogénicos cardiacos (beta-1).

Opsynvi[®], la nueva combinación de fármacos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial

Lorena Vidal Gil.

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

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad rara, progresiva, incapacitante y mortal, causada por el remodelamiento de los vasos sanguíneos. Opsynvi[®], la combinación de macitentan y tadalafilo en un único comprimido presenta una mayor efectividad que el tratamiento en monoterapia. Además, la administración en una única dosis diaria facilita la adherencia al tratamiento.

La HAP se caracteriza por la constricción de las arterias pulmonares, aumento de la presión arterial pulmonar y finalmente insuficiencia cardíaca ^(1,2,3,4). Los síntomas de la HAP incluyen, entre otros, dificultad para respirar, dolor torácico, mareos, desmayos y fatiga ^(1,2). Sin embargo, el diagnóstico de la enfermedad se realiza de manera tardía, ya que los estadios iniciales son asintomáticos o con síntomas leves inespecíficos ⁽¹⁾. Los tratamientos actuales se basan en la combinación de fármacos, destinada al tratamiento de la sintomatología, de acuerdo con la evolución de la enfermedad ⁽¹⁾. Esta terapia implica que los pacientes tomen varios medicamentos, ya que hasta el momento no se disponía de un único medicamento dirigido a dos dianas diferentes ⁽⁴⁾. Opsynvi[®], aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos en 2024, combina macitentan (10mg) y tadalafilo (40mg), dos fármacos comúnmente utilizados para el tratamiento de la enfermedad, en un único comprimido ^(3,5).

En la HAP, el sistema de unión de la endotelina se encuentra sobreactivado, provocando engrosamiento de la pared arterial ⁽⁴⁾. El macitentan, un antagonista de los receptores de endotelina (ERA, por sus siglas en inglés) ^(1,3,4), actúa impidiendo la unión de la endotelina (ET)-1 a los receptores ET-A y ET-B, reduciendo el riesgo de empeoramiento clínico ⁽⁴⁾, fue aprobado por la FDA en 2013 para el tratamiento de la enfermedad ⁽⁶⁾.

El fármaco tadalafilo, aprobado para el tratamiento de la HAP en 2009 por la FDA ⁽⁷⁾, es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) ^(1,3,4) que actúa descomponiendo el cGMP, promoviendo la relajación muscular y el ensanchamiento de los vasos ⁽⁴⁾.

La aprobación de Opsynvi[®] se produjo tras obtener los resultados del ensayo clínico en fase III, DUE (NCT03904693), multicéntrico y doble ciego. El estudio incluyó 187 pacientes, tratados con una combinación de ambos fármacos (n=108), macitentan (n= 35) y tadalafilo (n=44). El estudio incluyó pacientes de 18 años o mayores diagnosticados con HAP, con presión pulmonar arterial media ≥ 25 mm Hg, presión arterial de enclavamiento o telediastólica del ventrículo izquierdo ≤ 15 mm Hg y resistencia vascular pulmonar ≥ 240 dins/cm ⁽⁵⁾. Además, los pacientes no debían estar recibiendo tratamiento o debían encontrarse con monoterapia con ARE o PDE5i durante al menos 3 meses, con concentración estable, previo a cateterismo cardiaco derecho basal. Los pacientes naïve fueron aleatorizados 2:1:1 mientras que aquellos pacientes tratados con macitentan o tadanafilo fueron aleatorizados 2:1 ⁽⁸⁾. Durante la fase de titulación, los pacientes recibieron 10 mg de macitentan, 20 mg de tadalafilo o ambos fármacos en comprimidos separados, una vez al día. Durante la segunda semana, la dosis de tadalafilo se incrementó a 40 mg diarios. Aquellos pacientes que ya recibían una dosis estable de inhibidores de PDE5 no

requirieron fase de titulación, administrándose tadalafilo 40 mg desde el inicio del tratamiento. Durante la fase de mantenimiento, que comenzó el día 15 del estudio, los pacientes recibieron la combinación farmacológica, macitentan 10 mg o tadalafilo 40 mg, una vez al día, en dos comprimidos independientes. El estudio se realizó durante 16 semanas y aquellos pacientes tratados con la combinación de fármacos continuaron el tratamiento hasta 24 meses recibiendo un único comprimido (Opsynvi®) que incluía ambos fármacos. En el estudio se incluyeron los controles correspondientes⁽⁸⁾. Los resultados mostraron una reducción significativa de la resistencia vascular pulmonar con Opsynvi® comparado con monoterapia con macitentan o tadalafilo^(5,8) con una seguridad y tolerabilidad comparable. Los efectos adversos incluyeron dolor de cabeza, edema, diarrea, anemia, hipotensión y problemas hepáticos⁽⁸⁾.

Actualmente, Opsynvi® se encuentra en revisión por la Agencia Europea del Medicamento⁽⁹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Macitentan and Tadalafil (Opsynvi): CADTH Reimbursement Review. (2022). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
2. Macitentan and Tadalafil (Opsynvi): CADTH Reimbursement Recommendation. (2022). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
3. <https://www.prnewswire.com/news-releases/us-fda-approves-opsynvi-macitentan-and-tadalafil-as-the-first-and-only-once-daily-single-tablet-combination-therapy-for-patients-with-pulmonary-arterial-hypertension-pah-302097530.html>
4. <https://www.drugs.com/opsynvi.html>
5. <https://www.ajmc.com/view/fda-approves-macitentan-tadalafil-combination-tablet-for-pulmonary-arterial-hypertension>
6. <https://go.drugbank.com/drugs/DB08932>
7. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00820>
8. Grünig E, Jansa P, Fan F, Hauser JA, Pannaux M, Morganti A, Rofael H, Chin KM. Randomized Trial of Macitentan/Tadalafil Single-Tablet Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Jan 30;83(4):473-484. doi: 10.1016/j.jacc.2023.10.045. PMID: 38267108.
9. <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/janssen-submits-marketing-authorisation-application-to-the-european-medicines-agency-ema-seeking-approval-of-single-tablet-combination-therapy-stct-of-macitentan-and-tadalafil-for-treatment-of-patients-with-pulmonary-arterial-hypertension-pah>

Aprocitentán para el tratamiento de la hipertensión arterial no controlada

Mateo Ruiz Conca.

Fundación Teófilo Hernando.

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

La agencia estadounidense de alimentos y medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) aprobó el pasado 20 de marzo el uso del aprocitentán para el tratamiento de la hipertensión arterial no controlada en adultos. Se trata del primer fármaco antihipertensivo oral en ser aprobado en más de 30 años con un nuevo mecanismo de acción.

La hipertensión arterial es uno de los factores que contribuyen a la aparición de enfermedades cardiovasculares en el mundo, y su reducción disminuye el riesgo de sufrirlas^(1,2). En España, el 33% de los adultos de 30-79 años (lo que supone unos 10 millones de personas) eran hipertensos en 2019. Aproximadamente 46.000 muertes cardiovasculares al año son atribuibles a esta patología⁽³⁾. Aproximadamente el 10-15% de los pacientes con hipertensión tienen una forma de la enfermedad resistente al tratamiento farmacológico, incluso cuando son tratados a las dosis máximas recomendadas con la combinación de un bloqueante de canales de calcio, un bloqueante del sistema renina-angiotensina y un diurético. Debido a ello, estos pacientes presentan un mayor riesgo de sufrir episodios cardiovasculares y renales, disponiendo de unas opciones terapéuticas muy limitadas. El antagonismo de los receptores de endotelina ofrece una vía novedosa para el tratamiento de esta hipertensión arterial resistente⁽⁴⁾.

La endotelina-1 (ET-1) es un péptido vasoconstrictor muy potente que regula el tono vascular y que se expresa en multitud de células y tejidos en condiciones normales. El péptido ET-1 actúa sobre dos tipos de receptores de endotelina, los de tipo A, y los de tipo B (ETA y ETB), localizados en las células del músculo liso vascular y en las células endoteliales, que regulan la presión arterial por vasoconstricción o vasodilatación⁽⁵⁾. La ET-1 actúa

principalmente sobre el receptor ETA y en condiciones patológicas induce más vasoconstricción mediante su interacción con el receptor ETB^(4, 5, 6). Diversos estudios han demostrado que la expresión vascular de ET-1 está aumentada en la hipertensión, tanto la hipertensión esencial, la hipertensión arterial pulmonar, la enfermedad renal crónica y la diabetes mellitus^(7, 8). El aprocitentán es un antagonista del receptor de la endotelina, que previene su unión tanto a los receptores ETA como ETB y reduce los efectos hipertensivos de la sobreexpresión de la ET-1, incluyendo la disfunción endotelial, la hipertrofia y el remodelado vascular, la activación simpática, y el aumento de síntesis de aldosterona⁽²⁾. Se trata de un metabolito activo del macitentán, fármaco que está aprobado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial^(9,10).

La FDA aprobó en marzo de este año el uso del aprocitentán (Tryvio®, de la compañía Idorsia Pharmaceuticals, Ltd.) para el tratamiento combinado con otros antihipertensivos, de la hipertensión en pacientes adultos con presión arterial no controlada⁽¹¹⁾. La dosis aprobada es de 12,5 mg al día, por vía oral. La seguridad y la eficacia del aprocitentán se demostraron en dos ensayos clínicos, en los que se evaluó su uso en monoterapia y en terapia combinada (ensayo PRECISION). En este ensayo se evaluó este fármaco como terapia complementaria en pacientes con hipertensión resistente confirmada⁽¹²⁾. Se trata

de un ensayo aleatorizado, ciego y multicéntrico, que incluyó a 730 pacientes con presión arterial sistólica igual o superior a 140 mmHg mantenida, a pesar de seguir un tratamiento con al menos tres fármacos antihipertensivos, incluyendo un diurético. En una primera parte del ensayo, de cuatro semanas de duración, los pacientes se asignaron al azar a 12,5 mg de aproclitán, 25 mg de aproclitán o placebo, en una proporción de 1:1:1. La segunda parte del estudio consistió en un tratamiento de 32 semanas de duración en las que todos los pacientes recibieron 25 mg de aproclitán. A continuación, se pasó a un período de abstinencia de 12 semanas, en el que los pacientes fueron realeatorizados en una proporción de 1:1 para recibir 25 mg de aproclitán o placebo. Los resultados mostraron que el aproclitán fue superior al placebo en la disminución de la presión arterial desde la semana cuatro y con un efecto mantenido en la semana 40⁽¹²⁾.

En general, el fármaco se tolera bien. Los análisis de seguridad del ensayo mostraron que la reacción adversa más frecuente fue edema o retención de líquidos de leve a moderada (en el 9 %, el 18 % y el 2 % de los pacientes que recibieron 12,5 mg de aproclitán, 25 mg y placebo, respectivamente)⁽¹²⁾. El aproclitán se une en alta proporción a las proteínas plasmáticas y se elimina por orina y heces, presentando una semivida de eliminación de 44 horas, por lo que puede administrarse en una única dosis diaria^(9,10). Las diferencias observadas dependiendo del sexo, edad o presencia de alimentos son mínimas, mientras que el efecto reductor de la presión arterial se observa a los 14 días de iniciado el tratamiento⁽¹²⁾. Además, su acción potencia el efecto de otros fármacos antihipertensivos, incluidos los bloqueantes del sistema renina-angiotensina⁽³⁾.

Se trata pues de un fármaco con un mecanismo de acción novedoso para el tratamiento de la hipertensión arterial. Se espera que el tratamiento esté disponible en los Estados Unidos en la segunda mitad de 2024^(6, 11).

BIBLIOGRAFÍA

1. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. *Lancet*. 2021;398(10296):249-261. doi:10.1016/S0140-6736(21)00221-X.
2. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35(11):2150-2160. doi:10.1097/HJH.0000000000001547
3. Banegas JR, Sánchez-Martínez M, Gijón-Conde T, López-García E, Graciani A, Guallar-Castillón P, García-Puig J, Rodríguez-Artalejo F. Numerical values and impact of hypertension in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2024 May 1:S1885-5857(24)00144-0. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2024.03.011.
4. Heidari Nejad S, Azzam O, Schlaich MP: Dual Endothelin Antagonism with Aproclitentan as a Novel Therapeutic Approach for Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2023 Oct;25(10):343-352. doi: 10.1007/s11906-023-01259-z.
5. Trens F, Bortolamiol C, Kramberg M, *et al*. Pharmacological Characterization of Aproclitentan, a Dual Endothelin Receptor Antagonist, Alone and in Combination with Blockers of the Renin Angiotensin System, in Two Models of Experimental Hypertension. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;368(3):462-473. doi:10.1124/jpet.118.253864.FDA.
6. FDA. FDA Approved Drug Products: Tryvio (aproclitentan) tablets for oral use. (Mayo, 2024). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217686s000lbl.pdf
7. Schiffrin EL. Endothelin: role in hypertension. *Biol Res*. 1998;31(3):199-208.
8. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy. *Hypertension*. 2019 Dec;74(6):1232-1265. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105.
9. Clozel M. Aproclitentan and the endothelin system in resistant hypertension. *Can J Physiol Pharmacol*. 2022 Jul 1;100(7):573-583. doi: 10.1139/cjpp-2022-0010. Epub 2022 Apr 3. PMID: 35245103.
10. Angeli F, Verdecchia P, Reboldi G. Aproclitentan, A Dual Endothelin Receptor Antagonist Under Development for the Treatment of Resistant Hypertension. *Cardiol Ther*. 2021 Dec;10(2):397-406. doi: 10.1007/s40119-021-00233-7.
11. Idorsia. Media Release (Marzo 2024). US FDA approves Idorsia's once-daily TRYVIO (aproclitentan) – the first and only endothelin receptor antagonist for the treatment of high blood pressure not adequately controlled in combination with other antihypertensives. <https://www.idorsia.com/media/news/news-archive/media-release-details?id=3195250>.
12. Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, Danaïetash P, Bakris GL, Flack JM, Dreier RF, Sassi-Sayadi M, Haskell LP, Narkiewicz K, Wang JG; PRECISION investigators. Dual endothelin antagonist aproclitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Dec 3;400(10367):1927-1937. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02034-7. Erratum in: *Lancet*. 2023 Jan 28;401(10373):268.

Los motivos del lobo

(Rubén Darío)

Recogemos en esta sección una poesía de Rubén Darío, "Los motivos del lobo", comentada certeramente por el profesor José María Pajares García en las páginas 102 a 108 del volumen 2 del *Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid*, editado y financiado en parte por la Fundación Teófilo Hernando, en cumplimiento de su objetivo de dar apoyo al desarrollo y cultivo de las humanidades en medicina.

El varón que tiene corazón de lis,
alma de querube, lengua celestial,
el mínimo y dulce Francisco de Asís,
está con un rudo y torvo animal,
bestia temerosa, de sangre y de robo
las fauces de furia, los ojos de mal;
el lobo de Gubbia, el terrible lobo,
rabioso ha asolado los alrededores,
cruel ha deshecho todos los rebaños;
devoró corderos, devoró pastores,
y son incontables sus muertes y daños.

Fuertes cazadores armados de hierros
fueron destrozados. Los duros colmillos
dieron cuenta de los más bravos perros,
como de cabritos y de corderillos.

Francisco salió:
al lobo buscó
en su madriguera.

Cerca de la cueva encontró a la fiera
enorme, que al verle se lanzó feroz
contra él. Francisco, con su dulce voz,
alzando la mano,
al lobo furioso dijo: -¡Paz, hermano
lobo! El animal
contempló al varón de tosco sayal;
dejó su aire arisco,
cerró las abiertas fauces agresivas,
y dijo: -¡ Está bien, hermano Francisco!
¡ Cómo!-exclamó el santo-, ¿Es ley que tú vivas
de horror y de muerte?
¿La sangre que vierte
tu hocico diabólico, el duelo y espanto

que esparces, el llanto
de los campesinos, el grito, el dolor
de tanta criatura de Nuestro Señor,
no han de contener tu encono infernal?
¿Vienes del infierno?
¿Te han infundido acaso su rencor eterno
Luzbel o Belial?.

Y el gran lobo, humilde: -¡Es duro el invierno,
y es horrible el hambre! En el bosque helado
no hallé qué comer; y busqué el ganado
y a veces comí ganado y pastor:
¿La sangre? Yo vi más de un cazador
sobre su caballo, llevando el azor
al puño; o correr tras el jabalí,
el oso o el ciervo; y a más de uno vi
manchase de sangre, herir, torturar,
de las roncadas trompas al sordo clamor,
a los animales de Nuestro Señor.
Y no era por hambre, que iban a cazar.

Francisco responde:- En el hombre existe
mala levadura.

Cuando nace viene con pecado. Es triste.
Más el alma simple de la bestia es pura.

Tú vas a tener
desde hoy que comer.

Dejarás en paz

rebaños y gentes en este país.

¡ Que Dios melifique tu ser montaraz!

-Está bien, hermano Francisco de Asís.

- Ante el Señor, que todo ata y desata,
en fe de promesa tiéndeme la pata.

El lobo tendió la pata al hermano
de Asís, que a su vez le alargó la mano.
Fueron a la aldea. La gente veía
y lo que miraba casi no creía.
Tras el religioso iba el lobo fiero,
y, baja la testa, quieto le seguía
como un can de casa, o como un cordero.

Francisco llamó la gente a la plaza
y allí predicó.
Y dijo: *-He aquí una amable caza.
El hermano lobo se viene conmigo;
me juró no ser ya nuestro enemigo,
y no repetir su ataque sangriento.
Vosotros, en cambio, daréis su alimento
a la pobre bestia de Dios,-¡Así sea!*
contestó la gente toda de la aldea.

Y luego, en señal
de contentamiento,
movió testa y cola el buen animal,
y entró con Francisco de Asís al convento.

Algún tiempo estuvo el lobo tranquilo
en el santo asilo.
Sus vastas orejas los salmos oían
y los claros ojos se le humedecían.
Aprendió mil gracias y hacía mil juegos
cuando a la cocina iba con los legos.
Y cuando Francisco su oración hacía,
el lobo las pobres sandalias lamía.
Salía a la calle,
iba por el monte, descendía al valle,
entraba en las casas y le daban algo
de comer. Mirábanle como a un manso galgo.
Un día, Francisco se ausentó. Y el lobo
dulce, el lobo manso y bueno, el lobo probo,
desapareció, tornó a la montaña,
y recomenzaron su aullido y su saña.
Otra vez sintióse el temor, la alarma,
entre los vecinos y entre los pastores;
colmaba el espanto los alrededores,
de nada servían el valor y el arma,
pues la bestia fiera
no dio tregua a su furor jamás,
como si tuviera
fuegos de Moloch y de Satanás.

Cuando volvió al pueblo el divino santo,
todos lo buscaron con quejas y llanto,
y con mil querellas dieron testimonio
de lo que sufrían y perdían tanto
por aquel infame lobo del demonio.

Francisco de Asís se puso severo.
Se fue a la montaña
a buscar al falso lobo carnicero.
Y junto a su cueva halló a la alimaña.
*-En nombre del padre del sacro universo,
conjúrote -dijo-¡oh! lobo perverso!,
a que me respondas: ¿ Por qué has vuelto al mal?*
Contesta. Te escucho.

Como en sorda lucha, habló el animal,
la boca espumosa y el ojo fatal:
*-Hermano Francisco, no te acerques mucho...
Yo estaba tranquilo, allá en el convento,
al pueblo salía,
y si algo me daban estaba contento
y manso comía.*

*Más empecé a ver que en todas las casas
estaban la Envidia, la Saña, la Ira,
y en todos los rostros ardían las brasas
de odio, de lujuria, de infamia y mentira.
Hermanos a hermanos hacían la guerra,
perdían los débiles, ganaban los malos,
hembra y macho eran como perro y perra,
y un buen día todos me dieron de palos.
Me vieron humilde, lamía las manos
y los pies. Seguía tus sagradas leyes,
todas las criaturas eran mis hermanos:
los hermanos hombres, los hermanos bueyes,
hermanas estrellas y hermanos gusanos.
Y así, me apalearon y me echaron fuera.
Y su risa fue como un agua hirviente,
y entre mis entrañas revivió la fiera,
y me sentí lobo malo de repente;
más siempre mejor que esa mala gente.
Y recomencé a luchar aquí,
a me defender y a me alimentar.
Como el oso hace, como el jabalí,
que para vivir tiene que matar.
Déjame en el monte, déjame en el risco,
déjame existir en mi libertad;
vete a tu convento, hermano Francisco
sigue tu camino y tu santidad.*

El santo de Asís no le dijo nada.
Le miró con una profunda mirada,
y partió con lágrimas y con desconsuelos,
y habló al Dios eterno con su corazón.
El viento del bosque llevó su oración,
que era: Padre nuestro, que estás en los cielos....

COMENTARIO

Félix Rubén Darío, nació en Metapa, Ciudad Darío en la actualidad, pequeña población de Nicaragua, el 18 de Enero de 1867. Hizo los estudios de Primaria y Secundaria en un colegio de Jesuitas en el que recibió, además, una formación religiosa que influyó, sin duda, a componer su primer soneto **“La fe”**, a la edad de 15 años.

Posteriormente reside en Managua y funda el periódico el Imparcial donde publica artículos periodísticos y versos. A los 21 años edita los primeros poemas de **“Azul”** y el poemario completo dos años más tarde. A este, seguirían otros como: **Prosas profanas, Cantos de vida y Esperanza** y bastantes más hasta completar una gran producción poética. En los últimos años de su vida imprimió poemas de Otoño y los últimos poemas, entre los que se encuentra **“Los motivos del lobo”**, poema elegido para este recetario. Fue editado cuando el poeta había cumplido 46 años, tres años antes de su muerte por Cirrosis hepática.

Contumaz viajero, visitó numerosos países europeos. Durante su estancia en París asimiló el modernismo como movimiento literario que introdujo en España. Renovó el lenguaje poético de la poesía española con la apropiación de formas del parnasianismo y del simbolismo francés, Dotó a la expresión poética de una enorme fuerza, de una gran riqueza sensorial, de un ritmo musical y de una gran libertad creadora. Para alcanzar en **“Cantos de Vida y Esperanza”** su más elevado nivel poético. Rubén destina su creatividad poética al servicio del hombre para cambiar su destino humano y para aliviar las tragedias de los pueblos hispano-americanos agredidos por Estados Unidos.

Para la composición del poema **“Los motivos del lobo”**, Rubén se inspiró en la leyenda intitulada: **“Cómo San Francisco amansó, por virtud divina, un lobo ferocísimo”**, recogidas en el libro **I Fioretti (“Florecillas”)**, escrito en el s. XIV. Su autor o autores, frailes franciscanos, compilan leyendas y relatos orales de milagros y anécdotas de la vida del Santo de Asís. La versión original de la leyenda es diferente a la expresada por Rubén en el poema.

En aquella, San Francisco escucha en su Convento del pueblo de Gubbio, las quejas y lamentos de sus habitantes por los estragos del lobo en sus rebaños. Le tienen miedo. No salen de casa. El Santo busca al lobo en su madriguera. Le recrimina sus fechorías de muerte y destrucción de hombre y animales, con estas

palabras: ¡Ven aquí hermano lobo! Yo te mando, de parte de Cristo, que no hagas daño ni a mí ni a nadie. A cambio los habitantes de Gubbio (nombre del pueblo) te alimentarán y permitirán convivir con ellos. Con estas palabras convence al temible animal que obedece y acepta la oferta del Santo

Juntos regresaron al pueblo. Francisco siguió sus actividades pastorales. El lobo manso y humilde vivió con la gente sin causar mal a nadie, ni recibirlo. Pasados dos años, el hermano lobo murió de viejo, los habitantes lo sintieron mucho, pues su presencia les recordaba la virtud y santidad de Francisco. Rubén cambia este final amable de la leyenda por otro sobrecogedor: “el lobo dulce, manso bueno y probo desapareció, tornó a la montaña y recommenzó su aullido y su saña”.

¿Qué ha sucedido en el pueblo al ausentarse el Santo? Con la rotunda sonoridad de sus versos, el poeta expone el comportamiento de los habitantes y el olvido de su promesa: cierran las puertas de sus casas; no le dan alimentos. Se aprovechan de su humildad para apalearlo y maltratarlo. Además el lobo humanizado por Francisco observa la crueldad de los hombres: el odio, la lujuria, la infamia, la mentira, la guerra entre hermanos. Para enfrentarse a este comportamiento y luchar por su existencia recobra su naturaleza de bestia feroz. Abandona el pueblo y vuelve a espacio natural la montaña, el bosque, la naturaleza.

¿Qué razones movieron al poeta para transformar este final humano, de confianza y respeto entre el hombre y el lobo, con la versión trágica del poeta expresada con esa fuerza de su verso cuya lectura causa escalofrío?.

El poeta Rubén Darío en su agitada había vivido en muchos países. Había conocido la vida de muchos personajes. Sus ambiciones, sus envidias, la lucha por el poder sin escatimar medios: mentiras, difamaciones, insultos, agresiones, asesinatos. Toda creación poética expresa sentimientos y vivencias personales relacionadas con seres queridos, con las personas tratadas. A mi parecer, Rubén, que sentía y captaba la belleza de la naturaleza en todas sus formas: las plantas, los árboles, la luna, el sol, la noche, el día y los animales que habitaban los bosques y las selvas, traspasa al lobo sus vivencias de este comportamiento humano. Desengañado de la conducta de las personas alaba y exalta la nobleza de los animales.

En ellos admira su fuerza, la hermosura de su piel, sus gestos de alegría del celo y del deseo de aparearse con su pareja, ideal y bellamente expresado, en **“Estival”**, poema del año Lírico de su libro Azul en estos términos: “La tigre de Bengala/con su lustrosa piel manchada a trechos/está alegre y gentil, está de gala”, “La fiera virgen ama./ es el mes del ardor”.

Opone la nobleza del animal a la perversidad del hombre. Considera a los hombres, sobre todo a los poderosos como seres despiadados y crueles. Califica de cazador al Presidente norteamericano Roosevelt y convierte al príncipe de Gales en el cazador que mata a la hembra del tigre.:” El príncipe de Gales va de caza/... El príncipe, atrevido/...Ya apunta y cierra un ojo; ya dispara/...el tigre sale huyendo,/y la hembra queda el vientre desgarrado... miró a aquel cazador, lanzó un gemido/como un ¡ay! de mujer...y cayó muerta.

José María Pajares
Profesor de Medicina
UAM

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.

Antonio García García

Fundación Teófilo Hernando y la Universidad Autónoma de Madrid.



11-EL ELIXIR DE SULFANILAMIDA

Enero de 2020

El 22 de octubre de 1937, el doctor A.S. Calhoun, un médico que ejercía en Covington County, EEUU, escribió la siguiente carta:

<<Cualquier médico que haya practicado la medicina durante un cuarto de siglo, está familiarizado con la muerte. Pero haber causado la muerte debido a la inocente prescripción de un medicamento, a seis de mis pacientes, uno de ellos mi mejor amigo, me ha ocasionado días y noches de agonía mental y espiritual; nunca pensé que un ser humano podría sobrevivir a dicha situación. He vivido horas en la que deseaba morir para que esa agonía desapareciera>>

La medicina que mató a los pacientes del doctor Calhoun fue el elixir de sulfanilamida. La tal medicina ocasionó más de 100 muertes en 15 estados de los EEUU, entre septiembre y octubre de 1937. Este dramático acontecimiento reforzó la autoridad del organismo regulador de los medicamentos y alimentos en los EEUU (Food and Drug Administration, FDA), con el apoyo de una ley del Congreso, llamada Food, Drug and Cosmetic Act, aprobada en 1938.

Antes de que se fabricara el elixir, ya se disponía de comprimidos y polvo de sulfanilamida, preparados que demostraban una extraordinaria eficacia y seguridad para la curación de infecciones estreptocócicas. En junio

de 1937 un comercial de la empresa Massengill Co, ubicada en Bristol, Tennessee informó a su compañía que en los estados del sur había demanda de una formulación líquida de sulfanilamida para administrarla a bebés y niños pequeños. El director del departamento de química y farmacia, Harold Cole Watkins observó experimentalmente que la sulfanilamida se disolvía bien en dietilenglicol. El laboratorio de control examinó la solución que resultó poseer un aspecto y fragancia satisfactoria, con saber a frambuesas. Inmediatamente, la compañía envió 633 pedidos a todo el país. Por entonces, las leyes sobre el control de alimentos y medicamentos no exigían pruebas de toxicidad. Por tanto, Watkins no se dio cuenta de que el solvente utilizado, dietilenglicol, era un anticongelante altamente tóxico cuya ingestión podía producir la muerte.

Los primeros envíos del elixir se efectuaron a principios de septiembre y tan solo un mes más tarde, la Asociación Médica Americana (en inglés, AMA) tuvo conocimiento de que un preparado de sulfanilamida poco conocido estaba produciendo la muerte de los pacientes que lo ingerían. El análisis del elixir identificó al dietilenglicol como causante de los fallecimientos. Cuando la FDA fue informada del problema por AMA, movilizó a sus 239 inspectores y químicos, para visitar las farmacias y médicos de los estados a los que se habían enviado el elixir, con el fin de recuperarlo. Por su parte, la empresa envió más de 1000 telegramas a sus comerciales, médicos y farmacias exigiendo imperativamente que se recogieran todos los envases del elixir dispensados. El producto puede ser un riesgo para la vida, decían

los telegramas. Las emisoras de radio y los periódicos también anunciaron insistentemente el riesgo de tomar la medicación. Tras este amplio despliegue de medios, la empresa recuperó la mayor parte del elixir distribuido; pero la pequeña parte que se había prescrito y dispensado, ocasionó más de un centenar de muertes, algunas de niños con pocos días o semanas de edad. La indicación de sulfanilamida era correcta, faringitis. Estos niños de 7 a 21 días de edad sufrieron síntomas típicos de fracaso renal, con anuria, dolor abdominal intenso, náuseas, vómitos, estupor y convulsiones.

En 1937 ya había artículos científicos que demostraban el efecto letal del dietilenglicol. Por ello, un sencillo experimento en animales habría descubierto el efecto nefrotóxico del elixir de sulfanilamida, asociado a su solvente dietilenglicol. Sin embargo, no se revisó la literatura ni se hizo el experimento. Pero como en 1937 la ley no prohibía la venta de sustancias no estudiadas experimentalmente, incluso con gran potencial tóxico, amparándose en ella, Samuel Evans Massengill, el propietario de la compañía, hizo la siguiente declaración: <<Mis químicos y yo lamentamos profundamente los fatales resultados de la ingestión del elixir; sin embargo, considero que no hubo error en la fabricación y distribución del elixir de sulfanilamida. Lo hicimos para cubrir una demanda profesional legítima, sin que nadie pudiera predecir los resultados. No creo que hubiera una falta de responsabilidad por nuestra parte>>, concluía. El director químico doctor Watkins, no pareció compartir el contenido de las declaraciones de su jefe, pues se suicidó.

Dos años antes de la tragedia estadounidense, trabajando con colorantes, Gerhard Domagk sintetizó el prontosil rojo, un profármaco que administrado in vivo, liberaría la sulfanilamida, que resultó ser un potente inhibidor del crecimiento bacteriano. Este efecto pronto sería conocido mundialmente pues demostró su eficacia en el tratamiento de faringoamigdalitis y otras infecciones. Pronto se sintetizaron múltiples derivados y fue especialmente interesante la sinergia antibacteriana de la asociación trimetoprima-sulfametoxazol. Sin embargo, con los años, la emergencia de crecientes resistencias bacterianas y la aparición de más y más eficaces antibióticos, reducirían las indicaciones de las sulfamidas en infecciones contadas, por ejemplo, la infección respiratoria por nocardia o las quemaduras infectadas (sulfadiazina de plata por vía tópica)

1. Carol Ballentine, FDA Consumer Magazine, June 1981.
2. Rang and Dale. Farmacología. 7ª Ed, Elsevier España, 2012.

Preguntas de estudio
(V, verdadero; F, falso)

- 11.1. El elixir de sulfanilamida produjo la muerte de más de un centenar de personas. (V)
- 11.2. Ello debido al solvente dietilenglicol, y no a la sulfanilamida. (V)
- 11.3. El prontosil rojo que descubriera Gerhard Domagk poseía actividad antibacteriana in vitro. (F)
- 11.4. El prontosil rojo, administrado in vivo, se comporta como un profármaco que libera el compuesto antibacteriano activo, la sulfanilamida. (V)
- 11.5. Las bacterias rara vez desarrollan resistencias frente a las sulfamidas. (F)
- 11.6. La asociación trimetoprima-sulfametoxazol posee efectos antibacterianos sinérgicos. (V)

12- PARACETAMOL

Enero de 2020

El otro día me pidieron receta del seguro social para dispersarme paracetamol genérico. Lo curioso es que en la farmacia me dijeran que podían darme un paracetamol de marca sin receta; me llevé el Dolostop®, con un precio sustancialmente más caro que el genérico. Por lo visto, la ley prescriptora concede al genérico un riesgo mayor de reacciones adversas (que precisa receta de la seguridad social), en comparación con la marca, que contiene (al parecer) un paracetamol más seguro y que, por tanto, no precisa receta médica. Es un decir.

El paracetamol no pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), pues está desprovisto de esos efectos. Está considerado como un analgésico febrífugo, con un mecanismo de acción todavía incierto. Dice el Goodman que “el paracetamol (acetaminofeno en los EEUU) es un antiinflamatorio débil; es efectivo como antipirético y analgésico, a dosis que inhiben parcialmente las ciclooxigenasas 1 y 2 (COX1, COX2). Podría inhibir una COX3 identificada en cerebro; pero su mecanismo de acción no está claro.

En un simposio sobre dolor, el doctor B. Bannwartz (Universidad Víctor Segalén de Burdeos, Francia) declaró en Salamanca, cuando finalizada el siglo XX, que *<<tanto los estudios clínicos como la propia práctica diaria indican claramente que el paracetamol es un analgésico efectivo, si es administrado a las dosis adecuadas (1 g cada 6 horas)>>* (Noticias Médicas, N° 3688, mayo 1998).

La afamada base de datos “Cochrane Library” hizo una concienzuda revisión de los estudios publicados hasta 2017, sobre la eficacia del paracetamol, comparado con placebo, en el tratamiento del dolor lumbar no específico. Los autores de la Cochrane consultaron 4.449 documentos y se quedaron con tres ensayos clínicos de buena factura, que incluyeron 1825 participantes. Ni en el dolor agudo ni en el crónico encontraron diferencias entre paracetamol y placebo en cuanto a calidad de vida, función, impresión global sobre la recuperación, sueño, efecto analgésico y efectos adversos. Algunos estudios recientes también sugieren que el paracetamol posee efectos dudosos en la artrosis.

Estos datos merecen una reflexión. Aunque se comentaran ampliamente en los masivos medios de comunicación, no creo que disminuyera el consumo de

los millones de comprimidos anuales de paracetamol en España; tal es el arraigo que las gentes tienen el efecto analgésico del paracetamol-placebo. Por otra parte, el paracetamol es barato. Cuarenta comprimidos de 1 g del genérico cuestan 2,50 euros; aunque, curiosamente, los 12 comprimidos de 1 g de paracetamol de marca que me dieron en la farmacia me costaron, creo recordar 3,50 euros, unas cuantas veces más. Cabe por último mencionar el paracetamol no es inocuo; a dosis altas, o combinado con alcohol, posee una notable hepatotoxicidad.

Preguntas de estudio

(V, verdadero; F, falso)

- 12.2. El paracetamol está indicado en dolores de leve a moderados. (V)
- 12.3. Sin embargo, algunos estudios recientes demuestran que su potencia analgésica no es mayor que el placebo, en el dolor lumbar agudo, pero no en el crónico. (F)
- 12.4. La dosis correcta de paracetamol es de 1 g cada 6 horas para un adulto. (V)
- 12.5. La sobredosis de paracetamol, o si se toma con alcohol, posee riesgo notable de hepatotoxicidad. (V)

13- HÁBITOS DE PRESCRIPCIÓN

Febrero de 2020

Existe muchas veces un considerable desfase entre la publicación de los resultados de los ensayos clínicos y su implementación en la práctica clínica. Ello se debe, quizás, a la lenta difusión del conocimiento, que lleva su tiempo, y también a la resistencia del médico a cambiar sus hábitos de prescripción.

En 1874, el cirujano de la Armada inglesa James Lindt, tuvo que cuidar de los marineros que padecían escorbuto. En un inteligente estudio llevado a cabo a bordo del Salisbury en altamar, dio seis “brebajes” distintos a seis pares de sus pacientes; solo los dos marineros que bebieron uno de ellos a base de zumo de naranja y limón, sanaron en menos de una semana. Sin embargo, la Armada tardó más de medio siglo en implementar el resultado de Lindt, un adelantado de la metodología del ensayo clínico, en el sentido de que los marineros debían tomar cítricos para prevenir el escorbuto.

No tardaron tanto los neurólogos de hoy en percibir como reales los datos de varios estudios que sugerían que las estatinas disminuían el riesgo de ictus. Pero llevó su tiempo. Así, un metaanálisis de varios estudios que incluyeron 165.793 pacientes demostraba el efecto profiláctico de las estatinas. Y quizás más nítidamente, el ensayo clínico SPARCL (acrónimo del inglés “Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels”), demostraría claramente dicho efecto (Amarencu y col., N Engl J Med 2006; 355:549-559).

La prescripción de estatinas en el paciente que recibe el alta hospitalaria tras superar un ictus, solo se hacía antaño sobre la base de niveles altos de colesterol, más de 130 mg/dL de LDL-C. Sin embargo, un estudio retrospectivo con la colaboración de médicos de atención primaria del Reino Unido, demostraría un llamativo incremento de la prescripción de estatinas, desde el 25% en 2000 al 75% en 2014. Ello se debe seguramente a la demostración de que el perfil farmacodinámico de las estatinas va más allá de su marcado efecto hipocolesterolemiantes; poseen también efectos antiateroscleróticos, antitrombóticos, antioxidantes y antiinflamatorios.

Hasta que las guías académicas recogen e interpretan los resultados de los ensayos clínicos, con las discrepancias inherentes a los expertos que las consensuan y redactan, pasan años y hasta décadas. A ello hay que añadir los intereses de instituciones

públicas (cuanto menos se prescriba, mejor para la economía de la salud) y las empresas farmacéuticas (cuanto más se prescriba, mejor para la economía de la empresa, y la ulterior investigación).

Ahora parece haberse llegado a un consenso reflejado en una contundente hipótesis: cuanto más bajo sea el colesterol LDC-C (menos de 70 mg/dL), menor riesgo de accidente isquémico-cerebral. Esto añade un elemento adicional en el cumplimiento de la norma dictada por la guía académica: hay que prescribir estatinas potentes y eficaces, capaces de reducir hasta un 50% el LDC-C, entre otras, la atorvastatina de 80 mg (la más prescrita), simvastatina o pravastatina. Aun así, muchos pacientes que han sufrido un ictus continúan infratratados. Un ejemplo más de la resistencia del médico a cambiar sus hábitos de prescripción.

Preguntas de estudio

(V, verdadero; F, falso)

- 13.1. El 100% de los pacientes que han sufrido un ictus, toman una estatina de alta potencia a dosis altas. (F)
- 13.2. En la profilaxis secundaria del ictus, la estatina más prescrita es la pravastatina (F).
- 13.3. El estudio “SPARCL” llegó a la conclusión de que la terapia intensiva hipocolesterolemiantes era la más indicada. (V)
- 13.4. Los hábitos de prescripción del médico cambian con gran facilidad. (F)
- 13.5. La traslación de los resultados de los ensayos clínicos a la práctica clínica suele hacerse en pocas semanas. (F)

14 - MIGRAÑA

Marzo de 2020

El científico ruso Rashid Giniatullin, que trabaja en la Universidad del Este de Finlandia, impartió el otro día un “Seminario Teófilo Hernando” sobre su trabajo en migraña. Lo habían invitado los científicos del IFTH Antonio Cuadrado y Manuela García López. Fue una charla amena y original, con espectaculares microfotografías de lo que él llamaba el sistema trigéminovascular.

Si lo entendí bien, la secuencia de eventos que da origen al dolor pulsátil hemicraneal en la clásica migraña con aura es más o menos así: (1) a su paso por los vasos del área de la arteria temporal, la sangre produce una onda de expansión de la pared vascular, provocando un estrés de cizallamiento, (2) que da lugar al estímulo del mastocito próximo, (3) que libera serotonina, (4) que estimula receptores 5-HT₃ en las terminaciones nerviosas trigeminales, (5) que da origen al dolor. Estas señales se transmiten a la corteza cerebral vía locus cereleus y tálamo.

Bueno, en realidad el cuadro patogénico que presentó Rashid era mucho más complicado pues incluyó después otros varios receptores que contribuían a la señal dolorosa, concretamente los vaniloides TRPV1 (sensible al calor y la capsaicina), el TRPM8 (sensible al frío) o el purinérgico P2X₃ cuyo agonista natural es el ATP. Además, Rashid comentó que el neuropéptido CGRP era para él el protagonista número 1 en la patogénesis de la migraña.

Lo curioso es que el sumatriptán, un antagonista de receptores 5-HT_{1D} para a serotonina, sea un fármaco protagonista en el tratamiento de la crisis aguda de migraña. Como lo son sus análogos estructurales naratriptán, rizatriptán, zolmitriptán o frovatriptán. Y digo que es curioso porque los receptores de serotonina 5-HT₃ antes citados, ubicados en el trigémino, se supone que median la señal dolorosa, de acuerdo con Rashid; por ello, un antagonista de estos receptores, por ejemplo el ondasetrón, podría estar indicado en la migraña, cosa que dudo. La farmacología de los receptores de serotonina (una quincena) es, ciertamente, endiabladamente compleja.

Preguntas de estudio

(V, verdadero; F, falso)

- 14.1. La fisiopatología de la migraña entraña la liberación de 5-hidroxi-triptamina (serotonina) del mastocito. (V)
- 14.2. Actuando sobre receptores 5-HT₃ la serotonina estimula las terminaciones del nervio trigésimo, origen de la señal dolorosa. (V)
- 14.3. Sin embargo, la migraña también tiene otros componentes vasculares patogénicos. (V)
- 14.4. Los antagonistas de los receptores 5-HT₃ tipo ondansetrón están indicados en el tratamiento del episodio agudo de migraña. (F)
- 14.5. El sumatriptán y sus análogos naratriptán y zolmitriptán son agonistas 5-HT_{1D} y por ello, están indicados en el tratamiento agudo de la migraña. (V)

15- LA PÍLORA

Marzo de 2020

Leo en la revista “Mujer hoy” que el 70% de las mujeres británicas y estadounidenses menores de 36 años rechazan tomar la píldora contraceptiva. En España, el uso de la píldora entre las mujeres de 20-24 años alcanza el 36,2% y un 28,5% entre las de 25-29 años (encuesta de la Sociedad Española de Contracepción, citada sin referencia por Silvia López, que firma el artículo de “Mujer hoy”, del 1 de junio de 2019. La autora abunda luego en los efectos adversos, dolor de cabeza, aumento de peso, disminución del deseo sexual y depresión. Luego hace énfasis en el mayor riesgo cardiovascular asociado a tromboembolismo, riesgo que se acentúa en mujeres fumadoras que además toman la píldora (5 casos por 100.000 mujeres) y habla incluso de muertes de mujeres jóvenes asociadas al uso de contraceptivos. Hasta aquí, lo que dice Silvia, con la colaboración de dos ginecólogas a las que ha consultado.

En el clásico texto Goodman y Gilman, “Las bases farmacológicas de la terapéutica”, 13ª edición de 2018, se dice que los contraceptivos más utilizados se basan en la combinación de un estrógeno (generalmente el etinilestradiol) y un progestáno (derivado de 19-nortestosterona). Los múltiples preparados disponibles contienen entre 30 y 35 microgramos de estrógeno por comprimido; hay píldoras más modernas con dosis más bajas de estrógeno. La dosis de progestágeno es más variable. Existen parches transdérmicos para su aplicación secuencial una vez a la semana. Estos y otros preparados hormonales (dispositivos intrauterinos, contraceptivos orales bifásicos y trifásicos, inyecciones, implantes subdérmicos, anillos vaginales), poseen en conjunto una eficacia contraceptiva de más del 99%, incluso del 99,9%, según algunos estudios.

En cuanto a los efectos adversos de los contraceptivos orales se han publicado ríos de tinta. Muchos de ellos se observaron con los preparados iniciales; los modernos preparados con dosis bajas poseen mínimos riesgos y, de hecho, ofrecen algunos efectos beneficiosos (Burkman y col. 2004, Am J Obstet Gynecol 190 (suppl 4): S5-S22). Así, en mujeres no fumadoras y sin otros factores de riesgo tipo diabetes o hipertensión, no hay un incremento significativo del riesgo de infarto de miocardio o ictus. Existe un 28% en el riesgo relativo de tromboembolismo, con una matización; en términos absolutos el aumento es mínimo ya que la incidencia de este evento en mujeres sin otro tipo de riesgos es baja, aproximadamente la mitad del riesgo de tromboembolismo inherente al embarazo. En presencia de otros factores predisponentes y exfumadoras, el riesgo se incrementa significativamente (Castello, WP. Am J Obstet Gynecol 1999, 180: 3495-3565).

Los clásicos contraceptivos orales se asociaron a un 4-5% de hipertensión en mujeres normotensas y a un 10-15% de aumento de la presión arterial en mujeres que ya eran hipertensas. Estas cifras son insignificantes en el caso de los contraceptos modernos de bajas dosis. Tampoco estos últimos preparados se han asociado a elevaciones del colesterol sérico ni afectan el perfil de lipoproteínas circulantes; sin embargo, sí que se han asociado a un ligero aumento de los triglicéridos.

La asociación de los contraceptivos con el cáncer ha sido objeto de debate desde que se introdujeran en la clínica en los años de 1960 (Burkman y col., 2004; Westhoff Cl. Contraception 1999, 59 (suppl): 25S-28S). La preocupación mayor se relaciona con el cáncer de mama. Sin embargo, debe tenerse en cuenta

que la incidencia de este cáncer en mujeres en edad fértil es muy baja; y también que el incremento del riesgo relativo es muy bajo, del 1,1 a 1,2, dependiendo de otras variables. Este bajo incremento no se afecta sustancialmente por la duración del uso, la dosis o tipo de componentes de la píldora, o la edad del primer uso. Y lo que es más significativo, a los 10 años de dejar de tomar los contraceptivos orales, la incidencia de cáncer de mama es similar entre las mujeres usuarias y las que nunca lo tomaron (Westhoff, 1999). Por otra parte, los contraceptivos orales reducen un 50% la incidencia de cáncer de endometrio; también reducen la de cáncer de ovario y la de cáncer de colon (Fernández y col. Br. J Cancer 2001, 84: 722-727).

Finalmente, los contraceptivos orales se han asociado también a intolerancia a la glucosa. Sin embargo, con los preparados de bajas dosis no se han observado alteraciones metabólicas o incluso, mejoran la sensibilidad a la insulina.

Ahora ya tienen dos opiniones sobre el uso de contraceptivos orales, la de “Mujer hoy” y la del Goodman y Gilman, la llamada familiarmente biblia farmacológica. Quédense con la que más les guste.

Preguntas de estudio

(V, verdadero; F, falso)

- 15.1. La píldora contraceptiva contiene usualmente un estrógeno y un progestágeno. (V)
- 15.2. El contenido hormonal de la píldora era menor en las etapas iniciales de su utilización. (F)
- 15.3. Las dosis de derivados hormonales de las píldoras más recientes son menores que las de las píldoras clásicas. (V)
- 15.4. Los efectos adversos de píldoras modernas han disminuido con respecto a los clásicos.
- 15.5. El riesgo cardiovascular asociado a la píldora en personas no fumadoras y sin otro tipo de riesgos, es ínfimo.
- 15.6. Con respecto al cáncer de mama asociado al uso de píldoras con dosis bajas de hormonas, el riesgo relativo puede considerarse como mínimo o inexistente. (V)

Hazte Socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

DATOS PERSONALES

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

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

BANCO O CAJA DE AHORROS

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

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

NOMBRE	FIRMADO
FECHA	

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

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

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

Remitir a: socesfar@socesfar.es

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

Nueva normas para los autores (actualizadas a enero de 2024)

Perfil y objetivos

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

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

Tipos de colaboraciones

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

1. Editorial del presidente de la SEF (1.500 palabras). Incluye comentarios de la sociedad y sus actividades, u otros aspectos farmacoterápicos que considere oportuno destacar.
2. Editorial del director de AFT (1.500 palabras). Temas relacionados con el medicamento, la ciencia farmacológica, la educación continuada, y la cultura relacionada con los fármacos.
3. Editorial invitado (1.500 palabras). Comentario de personalidades relacionadas con el medicamento (Sanidad, Industria Farmacéutica, fundaciones, sociedades científicas).
4. Revisión de farmacoterapia (10.000 palabras, excluyendo tablas, figuras y bibliografía). Actualización de un tema frontera relacionado con la I+D+i del medicamento, con un medicamento recientemente comercializado o con el tratamiento de una determinada enfermedad.
5. Casos farmacoterápicos (1.500 palabras). Comentario de casos clínicos reales con orientación farmacológico-terapéutica.
6. Cultura y fármacos. En esta sección se recogen artículos sobre aspectos culturales o históricos relacionados con un determinado fármaco o con un científico de renombre. También se comenta el uso inapropiado de anglicismos y términos relacionados con los fármacos, si como comentarios sobre novedades editoriales relacionadas con la farmacología y la terapéutica (textos, monografías). La sección de “Poesía y medicina” también incluida aquí.
7. La SEF informa. Esta sección incluye Noticias de la SEF, congresos, simposios, premios y otras actividades.

Redacción de las colaboraciones

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

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

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

Los artículos monográficos sobre un fármaco tratarán todos los aspectos relacionados con el mismo: grupo farmacológico, estructura química, mecanismo de acción, farmacocinética,

eficacia (sustentada en ensayos clínicos irreprochables), y efectos adversos e indicaciones.

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

PALMA DE MALLORCA
OCT 3-5 / 2024

XLI National Meeting of the Spanish Society of Pharmacology



**Sociedad Española
de Farmacología**

Fundación
Española de Farmacología



Universitat
de les Illes Balears

Departament
de Medicina

iUNiCS

Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut



GOVERN
ILLES
BALEARS



IdISBa



Chiesi
People and ideas for innovation in healthcare

LV Laboratorios Viñas
desde 1911

almirall
feel the science

farmaindustria

M GRUPO
MENARINI