

actualidad en

farmacología y terapéutica

aft

Vol.22 Nº3
SEPTIEMBRE 2024
REVISTA
TRIMESTRAL

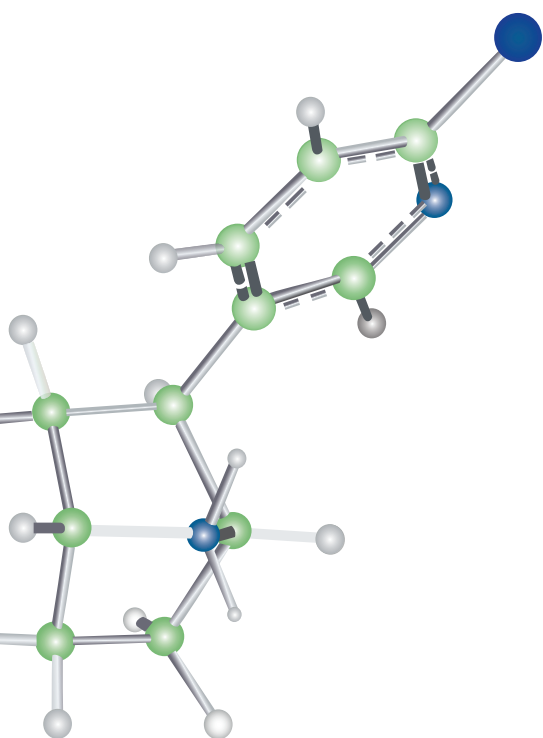
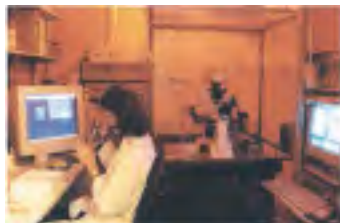
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Recent Advances On The Male Contraceptive Pharmacology



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

FUNDACIÓN

TEÓFILO HERNANDO
I+D del Medicamento / Drug Discovery



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

actualidad en farmacología y terapéutica

DIRECTOR

Antonio García García
c.e. antonio.garcia@ifh.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. felix.bosch@umedicina.cat
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



Sociedad Española
de Farmacología

fundación
Española de Farmacología

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
I+D del Medicamento / Drug Discovery



FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO
I+D del Medicamento / Drug Discovery

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 Supervia
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
Juan Antonio Vargas
José Antonio Gutiérrez Fuentes

FUNDACIONES

AFT es una revista de formación continuada que recoge en sus páginas los continuos avances que se producen en la I+D+i del medicamento. También se hace eco de los aspectos históricos de la farmacología y el medicamento, así como de los problemas farmacoterápicos y de seguridad que surgen en la práctica clínica, y de la docencia de la Farmacología.

AFT se edita conjuntamente por la Sociedad Española de Farmacología y 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

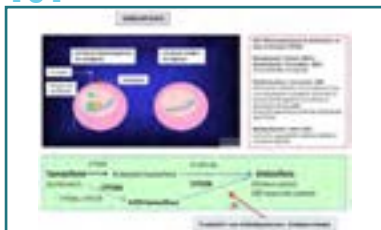
Vol.22 Nº3
SEPTIEMBRE 2024
REVISTA
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Recent Advances On The Male Contraceptive Pharmacology



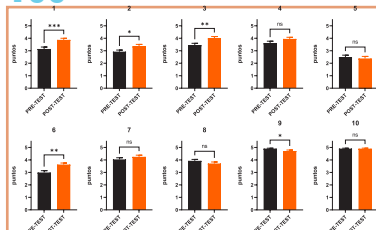
161



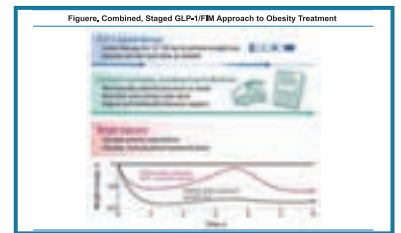
177



165



219



168



245

202 Recent Advances On The Male Contraceptive Pharmacology





VOLUMEN 22, Nº 3
SEPTIEMBRE 2024

EDITORIAL DEL PRESIDENTE DE LA SEF

161 Pendiendo de un hilo.
Antonio Rodríguez Artalejo.

EDITORIAL DEL DIRECTOR

165 El laboratorio FTH.
Antonio García García.

EDITORIAL INVITADO

168 A proposed strategy to improve GLP-1 agonist use: financial cost and pharmacological efficacy.
Wilson C. Santos.

170 La psilocibina un mecanismo de acción complejo entre droga psicodélica y neuropsicofármaco.
Cecilio Álamo.

173 La biología de las células durmientes durante el proceso metastásico.
José Javier Bravo-Cordero.

175 Terapias para las distrofias retinianas.
Victoria Maneu.

ARTÍCULO

177 Evolución de la Farmacogenética y la Farmacogenómica.
María Luisa Bernal Ruiz.

202 Recent Advances On The Male Contraceptive Pharmacology.
Jaime Alex M. Silva Filho y Wilson C. Santos.

207 Fármacos anticancerígenos: ¿Cómo seleccionar combinaciones de moléculas pequeñas?
Adrián Gironda-Martínez.

ENSAYOS CLINICOS COMENTADOS

214 Aspirina y cáncer de mama ¿Puede la aspirina proteger frente a recurrencias o mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama?
Lúcia Cañamero García.

DOCENCIA EN FARMACOLOGIA

219 Fases de desarrollo de un medicamento: grabación de un podcast en la asignatura de farmacología.
Alejandro Fernández-Solanas, Marc López-Cano, Laura Cuffí, Víctor Fernández-Dueñas.

FRONTERAS EN FARMACOTERAPIA

227 Aprobado por la FDA el nuevo tratamiento de anticuerpos dirigidos contra las placas de β -amiloide en las fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer.
Mateo Ruiz-Conca.

230 Eflornitina, primer tratamiento aprobado por la FDA para reducir el riesgo de recaída en pacientes pediátricos con neuroblastoma de alto riesgo.
Estela Tébar Garcerán.

232 Ensifentrina, el nuevo fármaco para el tratamiento de la EPOC.
Lorena Vidal Gil.

234 La inteligencia artificial ha permitido identificar potenciales dianas farmacológicas para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico.
Miguel Valverde Urrea.

236 La FDA aprueba la jeringa precargada de faricimab para el tratamiento de tres principales afecciones retinianas que causan pérdida de visión.
Marta Estalrich Soliveres.

CASOS CLINICOS FARMACOTERAPICOS

238 Viejo polimedcado.
Crisis hipertensivas.
Origen experimental de los fármacos antidepresivos que bloquean la recaptación de neurotransmisores.
Acetanilida y paracetamol.
Orina oscura en un niño de 5 años.
Antonio García García.

EL FARMACO Y LA PALABRA

243 La planta 5ª.
Arturo José Ramos.

FARMACOVIGILANCIA

245 Metamizol y riesgo de agranulocitosis.
Luis Gandía.

248 La AEMPS informa del riesgo de neoplasias malignas secundarias de células T asociado a terapias CAR-T.
Luis Gandía.

HAZTE SOCIO DE LA SEF

249

NORMAS PARA LOS AUTORES

250

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.

Pendiendo de un hilo

¿Quién no se ha sentido así alguna vez, particularmente en situaciones que escapan a nuestro control y anticipan dificultades? Es común también pensar que la salud y la vida misma penden de un hilo. Así lo creyeron los griegos de la Antigüedad que atribuyeron a las Moiras (las Parcas en la mitología romana) el control del destino de los hombres. Tres hermanas, Cloto, Láquesis y Átropos, capaces respectivamente de dar forma al hilo de la vida, determinar su longitud y finalmente cortarlo en el momento de la muerte. Su poder era tan grande que ni siquiera los dioses del Olimpo podían alterar sus designios.

El hilo de la vida ha sido corto para la mayoría de los hombres desde que pueblan la tierra. Por ello, “larga vida” era la expresión con la que se recibía a los recién nacidos. No solo era la manifestación de un deseo, sino también un propósito que desde sus orígenes acompañó a los humanos y los llevó a rebelarse contra su destino, hasta el punto incluso de llegar a cuestionar su naturaleza mortal. Nuestra cultura está llena de mitos en los que los hombres desafían a los dioses, pactan con el diablo, buscan un cáliz o una fuente de aguas milagrosas al objeto de lograr vivir eternamente.

Sin embargo, ha sido la ciencia la que ha permitido que el ser humano fuera apropiándose de su destino. Como consecuencia de las mejoras en las condiciones de vida, las políticas de salud pública y el avance de la medicina, la esperanza de vida al nacer casi se ha triplicado en el mundo desde el año 1900 ^(1,2). Suele mencionarse el alcantarillado público, la cloración de las aguas de bebida, la mejora de la nutrición y las vacunas como las medidas que más han contribuido a ese progreso ⁽²⁾. Curiosamente, el aumento de la esperanza de vida ha tenido un precio en términos de salud, en forma de enfermedades (cáncer, enfermedades neurodegenerativas, diabetes tipo 2, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, arteriosclerosis, fibrosis pulmonar, neumopatía obstructiva crónica, artrosis, pérdida de visión y audición, etc.), cuya frecuencia aumenta con la edad y, una vez aparecen, cursan con carácter crónico hasta el final de la vida. Se ha conseguido aumentar la longevidad (“lifespan”) sin un aumento paralelo en la duración de la vida libre de enfermedad (“healthspan”). Ello conlleva un impacto considerable en la calidad de vida de las personas mayores y, dada su creciente proporción en las sociedades desarrolladas, todo un reto a la sostenibilidad del Estado del Bienestar.

Las enfermedades a las que acabo de referirme se asocian a la edad, pero se deberían al envejecimiento. La OMS define el envejecimiento como una pérdida progresiva de la capacidad intrínseca (la suma de todas las capacidades físicas y mentales) en la que influyen los estilos de vida, algunos agentes medioambientales y las enfermedades crónicas. Estas últimas serían causa y consecuencia del envejecimiento, que resultaría de un daño acumulativo en la estructura y función a todos los niveles de organización de la materia viva (molecular, celular, tisular, órgano y organismo). Desde un punto de vista clínico supone una merma de la reserva funcional y de la resiliencia al estrés (entendido en el sentido más amplio posible) y desemboca en la fragilidad que, a su vez, precede a la discapacidad y la dependencia. Por ello, identificar la fragilidad (p. ej., a través de signos clínicos como la disminución de la fuerza muscular, la pérdida de peso involuntaria o la lentitud de la marcha) y manejarla adecuadamente (para aumentar o conservar la autonomía funcional) constituye el objetivo fundamental de la Geriátrica moderna ⁽⁴⁾.

Por su parte, la Gerociencia (un término nuevo para una disciplina que sería una vertiente de la Gerontología) pretende comprender los mecanismos biológicos del envejecimiento para, una vez comprendidos, tratar de modificarlos. Desde este punto de vista, el envejecimiento no sería un proceso inevitable, por lo que la hipótesis fundacional de esta disciplina postula que mediante la modificación del envejecimiento sería posible simultáneamente prevenir, retrasar o reducir la gravedad de las diferentes enfermedades asociadas al mismo. De esta manera se lograría prolongar la vida libre de enfermedad y, secundariamente, aumentar la longevidad. En otras palabras, se conseguiría llegar a viejo sin estar enfermo.

La investigación biomédica de las últimas décadas y en particular la realizada en modelos *in vitro* e *in vivo* de envejecimiento y de enfermedades crónicas, ha otorgado un notable grado de plausibilidad a esa hipótesis, que además se ha visto corroborada por algunos estudios observacionales en humanos. Ha sido posible también sistematizar estos avances en la biología del envejecimiento en el marco conceptual de los conocidos como "Hallmarks of aging" ⁽⁵⁾. En su versión más reciente comprenden 12 procesos biológicos que se relacionan con el envejecimiento de manera causal, de forma que cuando se acentúan lo aceleran y, por el contrario, lo retrasan o revierten cuando se atenúan. Estos procesos incluyen la inestabilidad genómica, la alteración de los telómeros, las modificaciones epigenéticas, la pérdida de la proteostasis, la disminución de la macroautofagia, la senescencia celular, la disfunción mitocondrial,

la desregulación de la respuesta a los nutrientes, el agotamiento de las células madre, la alteración de la comunicación intercelular, la inflamación crónica y la disbiosis (referida fundamentalmente al microbioma). Se trata de procesos interdependientes, ya que la modificación de uno de ellos puede afectar a los otros, y compartidos por la práctica totalidad de las especies animales, si bien su importancia relativa varía entre ellas ⁽⁶⁾. A este respecto, resulta de creciente interés el estudio del envejecimiento en el perro doméstico no solo por el notable incremento de longevidad que han experimentado estas mascotas en las últimas décadas, sino también por ser una especie que comprende muy diversas razas con velocidades de envejecimiento bien diferenciadas ⁽⁷⁾. Por otra parte, el hecho de que estos procesos puedan modificarse mediante muy diferentes intervenciones (genéticas, farmacológicas y no farmacológicas), les otorga un importante valor traslacional. Se cuentan por decenas los fármacos cuyos efectos sobre estos procesos han sido estudiados en diversas especies y modelos de envejecimiento y enfermedades asociadas al envejecimiento. Ha llegado incluso a generarse una terminología específica para denominar sus efectos sobre alguno de estos procesos. Así, los fármacos capaces de interferir con la senescencia celular se llaman senolíticos cuando eliminan las células senescentes, y senomórficos cuando revierten las manifestaciones de la senescencia (p. ej., la capacidad de segregar compuestos proinflamatorios) sin destruir las células ⁽⁸⁾.

No está siendo fácil trasladar los efectos geroprotectores de estos fármacos desde los modelos experimentales hasta la clínica. Existen para ello barreras regulatorias y metodológicas. Por una parte, el envejecimiento no es en sí mismo una enfermedad, lo que ha dificultado que las agencias reguladoras acepten diseños de ensayos clínicos con esa indicación. Esta situación podría cambiar de llevarse a cabo el ensayo TAME ("Targeting Aging with METformin"), con el que se pretende evaluar el efecto de la metformina sobre la capacidad funcional y la evolución de enfermedades relacionadas con la edad en una población de 3.000 personas de 65 a 79 años, con fragilidad o ya enfermos, durante un periodo de 6 años ⁽⁹⁾. La metformina es un fármaco antidiabético de muy amplia utilización y efecto beneficioso sobre varios de los procesos implicados en el envejecimiento (inestabilidad genómica, desregulación de la respuesta a los nutrientes, pérdida de la proteostasis, alteración de la comunicación intercelular) ⁽¹⁰⁾, lo que podría explicar su capacidad para reducir la mortalidad por todas las causas en los pacientes con diabetes tipo 2 con independencia de su efecto sobre el control de la glucemia ^(11,12). A pesar del interés de TAME como

prueba de concepto de la hipótesis de la Gerociencia, sus posibilidades de realizarse son inciertas dadas las dificultades existentes para obtener financiación para un ensayo con un coste estimado de 50 millones de dólares.

Otras dificultades de este tipo de ensayos se refieren a la selección de la población objeto de estudio (sana, en riesgo de desarrollar una enfermedad relacionada con la edad, con envejecimiento acelerado –síndrome de Down, progeria– o condiciones que predisponen al mismo –radioterapia, quimioterapia, inmovilización–, afectados de un síndrome geriátrico –fragilidad, sarcopenia–, etc.) y de biomarcadores con valor mecanístico y capaces de predecir la morbilidad y mortalidad en poblaciones no necesariamente enfermas ^(13,14). El envejecimiento es un proceso heterogéneo, no solo entre los individuos sino también en el seno de un mismo individuo, dado que los órganos envejecen a ritmos distintos. Esta cuestión ha sido abordada en un estudio reciente en el que tras analizar 4.979 proteínas en 5.676 personas de todas las edades y con múltiples patologías, se ha conseguido identificar en el plasma un conjunto de proteínas característico de 12 órganos distintos que se relacionan con su grado de envejecimiento ⁽¹⁵⁾. Algunos perfiles proteicos serían indicativos del envejecimiento acelerado de un órgano y estarían asociados a una mayor mortalidad, por lo que la determinación del proteoma plasmático sería de utilidad como biomarcador de envejecimiento selectivo de uno o varios órganos, y de respuesta a diferentes intervenciones (farmacológicas y/o sobre el estilo de vida) dirigidas a modificarlo.

Mientras se implementan estas mejoras metodológicas y a la espera de los resultados de algunos ensayos clínicos que habrían de encaminarnos hacia una Gerociencia de precisión, la manera más eficaz de trasladar a la clínica los avances en la investigación preclínica sobre el envejecimiento seguirá siendo el desarrollo de fármacos conforme al modelo tradicional de “una enfermedad (diabetes, fibrosis pulmonar, enfermedad de Parkinson, etc.), un fármaco” o la valoración de sus efectos sobre la capacidad intrínseca (cognición, movilidad, vitalidad, etc.) y síndromes geriátricos como la fragilidad. Por otra parte, en tanto la evidencia farmacológica se abre paso, es bueno saber que existen intervenciones no farmacológicas eficaces y seguras (basadas fundamentalmente en el ejercicio físico y la dieta) para envejecer saludablemente ⁽¹⁶⁾.

No descarto, apreciado lector, que haya envejecido leyendo este extenso editorial. Aunque también esto pudiera tener remedio. Se trataría no tanto de

evitar las consecuencias del envejecimiento como el envejecimiento mismo, logrando así prolongar la juventud y aumentar la longevidad. En otras palabras, se conseguiría llegar a viejo sin serlo.

Esta es la esperanza generada por las intervenciones de rejuvenecimiento basadas en la reprogramación celular. Baste la mención de dos trabajos recientes para ilustrar las capacidades de esta aproximación. En el primero se recurre a la administración *in vivo* de tres de los factores de Yamanaka (OCT4, SOX2 y KLF4) a ratones envejecidos (124 semanas de edad) para lograr una reprogramación parcial de sus células, de forma que, sin perder su identidad ni adquirir capacidad tumorigénica, recuperen un fenotipo más joven. La inducción cíclica de la expresión de estos factores incorporados a un virus logró duplicar la supervivencia (“remaining life”) de los ratones (desde 8,8 a 18,5 semanas) al tiempo que mejoraba las puntuaciones de fragilidad. Es de señalar también la menor edad epigenética (en razón de la metilación del ADN) del hígado y del corazón de estos animales ⁽¹⁷⁾. El segundo de los trabajos supone un avance en la factibilidad de la reprogramación celular al usar fármacos en vez de terapia génica. En este caso se trata de experimentos *in vitro* llevados a cabo sobre cultivos de fibroblastos humanos de 3 individuos (22 años, 94 años y 14 años con progeria) en los que la incubación con diversas combinaciones de fármacos (p. ej., ácido valproico, forskolina, butirato sódico, ácido fólico, ácido alfaetoglutárico, etc.) logró revertir el efecto del envejecimiento sobre el patrón de expresión génica de las células (edad transcriptómica) en menos de una semana ⁽¹⁸⁾.

A la vista de estos resultados, quizás no sea demasiado aventurado pronosticar que, en un futuro no lejano, el sueño de la eterna juventud habrá de hacerse realidad y que el avance de la ciencia conseguirá que el oficio de las Moiras acabe, como tantos otros, pendiendo de un hilo.

Antonio R. Artalejo
artalejo@ucm.es

REFERENCIAS

1. Crimmins, E.M. (2015). Lifespan and health span: past, present, and promise. *Gerontologist* 55, 901–911.
2. Pinker. S. (2018). En defensa de la Ilustración. Pp. 91–97. Paidós. Barcelona.
3. Kennedy, B.K., Berger, S.L., Brunet, A., Campisi, J., Cuervo, A.M., Epel, E.S., Franceschi, C., Lithgow, G.J., Morimoto, R.I., Pessin, J.E., *et al.* (2014). Geroscience: Linking Aging to Chronic Disease. *Cell* 159, 709–713.
4. Rodríguez Mañas, L. (2021). La fragilidad, una perspectiva a lo largo del tiempo. *Rev Esp Salud Pública* 95, e1–12.
5. López-Otín, C., Blasco, M.A., Partridge, L., Serrano, M., Kroemer, G. (2023). Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell* 186, 243-278.
6. Jiménez, A.G. (2024). A revisiting of "the hallmarks of aging" in domestic dogs: current status of the literature. *Geroscience* 46, 241-255.
7. Tartiere, A.G., Freije, J.M.P., López-Otín, C. (2024). The hallmarks of aging as a conceptual framework for health and longevity research. *Front Aging* 5,1334261.
8. Benhamú, B., Martín-Fontecha, M., Vázquez-Villa, H., López-Rodríguez, M.L., Ortega-Gutiérrez, S. (2022). New Trends in Aging Drug Discovery. *Biomedicines*,10(8), 2006.
9. The TAME Trial. Available online: <https://www.afar.org/tame-trial>.
10. Kulkarni, A.S., Gubbi, S., Barzilai, N. (2020). Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging. *Cell Metab* 32,15-30.
11. Campbell, J.M., Bellman, S.M., Stephenson, M.D., Lisy, K. (2017). Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res. Rev.* 40, 31–44.
12. Zhang, B., Cao, Y., Qu, Z., Sun, Y., Tian, X. (2024). The impact of metformin on mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Endocrine Aug* 27. doi: 10.1007/s12020-024-04012-x.
13. Rolland, Y., Sierra, F., Ferrucci, L. *et al.* (2023). Challenges in developing Geroscience trials. *Nat Commun* 14, 5038.
14. Moqri, M., Herzog, C., Poganik, J. R., *et al.* (2023). Biomarkers of aging for the identification and evaluation of longevity interventions. *Cell* 186, 3758–3775.
15. Oh, H.S., Rutledge, J., Nachun, D., *et al.* (2023). Organ aging signatures in the plasma proteome track health and disease. *Nature* 624, 164–172.
16. Rodríguez Artalejo, F. (2024). Cómo cumplir años sin envejecer. Conferencia de Apertura del Curso Académico 2024-2025 en la Universidad Autónoma de Madrid. <https://www.uam.es/uam/media/doc/1606962737975/conf-cumplir-anos-sin-envejecer-apertura24-25-v3.pdf>.
17. Macip, C.C., Hasan, R., Hoznek, V., *et al.* (2024) Gene Therapy-Mediated Partial Reprogramming Extends Lifespan and Reverses Age-Related Changes in Aged Mice. *Cell Reprogram* 26, 24–32.
18. Yang, J.H., Petty, C.A., Dixon-McDougall, T., *et al.* (2023). Chemically induced reprogramming to reverse cellular aging. *Aging* 15,5966–5989.



Antonio García García

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

El laboratorio FTH

En mis años mozos me moví vertiginosamente; de ahí las numerosas oportunidades que tuve de trabajar y conocer las infraestructuras, equipamientos y organización de múltiples laboratorios. Tal fue el caso de la Facultad de Medicina de la Universidad Central, que así se llamaba a la actual Complutense en los años de 1960, cuando estudiaba medicina y fui alumno interno en el departamento de farmacología, que entonces dirigía el profesor Benigno Lorenzo Velázquez. Trabajé en un vetusto laboratorio que entonces ponía en marcha el profesor Pedro Sánchez García, que estaba recién llegado de la Universidad Estatal de Nueva York, en la que había hecho su posdoctorado con Robert Furchgott. El laboratorio contaba con un polígrafo Grass, estimuladores eléctricos Grass, un espectrofotofluorímetro Aminco Bowman, un vetusto destilador de agua que hervía 3 veces y poco más. Para medir la radioactividad de mis muestras de noradrenalina tritiada, subía por las tardes al Hospital Clínico, atravesando un bosque de pinos que por un sendero unía la Facultad con el Hospital. En Oncología, el doctor Isidro Valladares me permitía leer mis muestras en su contador de centelleo para líquidos. Así, con tres años de trabajo por las tardes mientras estudiaba los cursos clínicos, y un año adicional a tiempo completo cuando ya era licenciado, pude presentar y defender mi tesis doctoral.

En mi segundo laboratorio era todo nuevo, muebles impecables, paredes blancas, algún que otro aparato y un pequeño "ordenador" Hewlett-Packard en el que aprendí a alunizar una cápsula espacial. Estaba de moda esto del alunizaje, pues Armstrong acababa de dar su primer paso en la luna. Bueno, también me sirvió para hacer algunos tests estadísticos; aquel incipiente "ordenador" destronó a la maquina mecánica que, dotada de una manivela que giraba hacia delante o hacia atrás, utilicé para calcular la t de Student para muestras impares o apareadas, en el análisis estadístico de los datos de mi tesis doctoral. Este supernuevo laboratorio formaba parte de la supernueva Facultad de Medicina que, a su vez, pertenecía a la también supernueva Universidad Autónoma de Madrid, nacida en 1968 y que pronto perdería su autonomía. Por entonces, Don Pedro (que así llamábamos muchos de sus colaboradores al profesor Sánchez García) fue fichado por la UAM para montar su departamento de farmacología.

Mi tercer laboratorio me impresionó sobremedida. Trabajé unos meses en la casa central de los Laboratorios Roche en Basilea. Allí, el doctor Giuseppe Bartholini me enseñó a dar mis primeros pasos en un laboratorio superdotado; tenía de todo: ultracentrifugadoras, equipos de Western-blot para separar proteínas, aparatos para disecar pequeños núcleos cerebrales en pequeños animales de laboratorio, contadores de centelleo beta y gamma, equipos varios de cromatografía, agua y oxígeno generales, quirófanos de disección... Pude conocer y trabajar en un laboratorio de primer orden y hacerme con sofisticadas técnicas neuroquímicas para monitorizar los niveles de noradrenalina, dopamina y serotonina en varios núcleos cerebrales de la rata, que disecaba cuidadosamente con la ayuda del doctor Bartholini y de su técnico de laboratorio. Tuve ocasión también de aprender la compleja preparación de perfusión del corazón en el laboratorio del doctor Haefeli (la llamada preparación de Langendorf) y conocí a uno de los grandes científicos de entonces, el doctor Hans Thoenen.

Pero si en Basilea quedé impresionado por las ricas infraestructuras de los Laboratorios Roche, más aún me deslumbraron, si cabe, los grandes espacios, aparatajes y organización extraordinaria del laboratorio de Sada Kirpekar con quien, en el departamento de farmacología que a la sazón dirigía el profesor Robert F. Furchgott, descubridor del óxido nítrico y Premio Nobel de Medicina en 1998, hice mi posdoctorado en el periodo 1971-1974, en la Facultad de Medicina que la Universidad Estatal de Nueva York. Trabajé en este, mi cuarto laboratorio con otros compañeros de Japón, EEUU, Europa, India y Sudamérica. ¡Un lujo científico y cultural!. Además, disponía de una gran cámara fría que utilicé con frecuencia (con el abrigo puesto encima de la bata) para purificar algunas enzimas de la cadena biosintética de catecolaminas. Una anécdota curiosa. Una noche, sobre las 12, me acerqué al laboratorio para cambiar los líquidos de una gran columna de cromatografía ubicada en la cámara fría, tan alta como yo, en la que estaba purificando una notable cantidad de la enzima fenil-etanolamina-N-metiltransferasa, que sintetiza la adrenalina metilando la noradrenalina en la médula suprarrenal; cuando en el laboratorio abrí el cajón de las pipetas de vidrio, saltaron y salieron huyendo un montón de cucarachas. Por la mañana llamé al exterminador para que rociara generosas dosis de veneno por todos los rincones del laboratorio. En América, las cucarachas han aprendido a sobrevivir al veneno.

Mi quinto laboratorio se ubicaba en la sexta planta de la Facultad de Medicina, en la Universidad de Valladolid. El contraste con Nueva York fue más que notable. Es como pasar súbitamente de la riqueza a la pobreza. Aun así, con coraje y paciencia, con mis primeros colaboradores doctorandos y algún técnico de laboratorio, pudimos hacer ciencia contrastable internacionalmente, como lo atestiguan los artículos internacionales que pudimos publicar. Poco pude hacer por mejorar aquellos laboratorios dejados de la mano de Dios pues, tras tres años en Pucela, retorné a mi antigua Facultad de Medicina de la UAM, en donde ya hervían las ideas y abundaban los equipamientos y lo que era más importante, los jóvenes investigadores. Así pasé mi segundo periodo, un quinquenio, en la UAM, en laboratorios que ya aspiraban a parecerse a los de Basilea y Nueva York.

De nuevo, las circunstancias profesionales forzaron un nuevo traslado, esta vez a la naciente Universidad de Alicante, en la que estaba todo por hacer. Sin embargo, allí viví la construcción de nuevos laboratorios, la adquisición de nuevos y modernos equipos, el reclutamiento de varios colaboradores, la creación de una red de investigadores (el GENN), todo acompañado de una actividad investigadora frenética que potenciamos colaborando estrechamente con los bioquímicos. Finalmente, tras este nuevo quinquenio en la joven Universidad de Alicante, quizás uno de los más fructíferos de mi carrera profesional, recalé definitivamente en la UAM, en donde me jubilaron en 2016 y de la que actualmente soy profesor emérito.

En la UAM, en 1996, nació la Fundación Teófilo Hernando (FTH). Y no es que la Fundación tuviera o haya tenido alguna relación formal con la UAM. Pero si que la UAM le dio cobijo en unos amplios aseos reconvertidos en oficinas, en el departamento de farmacología, en la Facultad de Medicina. La Fundación comenzó a crecer, sobre todo en sus actividades en la gestión de ensayos clínicos en colaboración con la industria farmacéutica. Entonces, en 2016 trasladamos la Fundación de su rincón en Medicina de la UAM, al más amplio y acogedor espacio en el Parque Científico de Madrid, una fundación compartida por la Universidad Complutense de Madrid y la UAM. Allí estuvimos hasta que, el crecimiento de la FTH nos obligó a un nuevo traslado esta vez al Edificio de Empresas "Las Rozas 23", ubicado a las afueras de Madrid, en donde la Fundación dispone de casi 1000 m².

La Fundación ha apoyado y apoya la investigación básica y la investigación clínica. Y lo ha hecho externamente con becas y otro tipo de ayudas y convenios. Pero

siempre ha querido realizar investigación propia, hecho que se refleja en sus estatutos. Sin embargo, durante sus cinco años en el Parque Científico no hubo forma de disponer de espacios para laboratorios. Ello si que ha sido posible en su actual ubicación en Las Rozas, en donde hemos montado un moderno laboratorio en un espacio de 200 m².

El montaje de este laboratorio, comenzando desde cero, ha sido una experiencia más en mi larga trayectoria de montar y equipar laboratorios y de trabajar en otros muchos de Brasil, Chile, Francia, Estados Unidos, Suiza y España. Ha sido grato ver nacer un laboratorio durante mi jubilación. Eso sí, con la inestimable ayuda de mis colaboradores doctores Luis Gandía, Rafael León, Myriam Torres y Adrián Gironda. Y obviamente, con el apoyo contundente de don Arturo García de Diego, director de la FTH. El "laboratorio FTH" cuenta con una unidad de cultivos celulares, equipos y aparatajes para estudios farmacológicos en diversas líneas celulares, microcopia convencional y confocal y todas las infraestructuras propias de un moderno laboratorio. En él desarrollamos investigaciones relacionadas con el reposicionamiento de fármacos, enfocado a la neuroprotección en las enfermedades neurodegenerativas, con foco en el alzhéimer.

En el momento actual, en la Fundación Teófilo Hernando trabajamos casi medio centenar de investigadores en el desarrollo de sus objetivos: ensayos clínicos, investigación básica-traslacional, formación de personal investigador con másteres y cursos avanzados de I+D del medicamento y actividades de proyección social. Caminamos con fe y entusiasmo hacia nuestro objetivo, la creación y desarrollo del CIMED, el primer Centro Integral del Medicamento de España y un centro de referencia internacional en el rico y estimulante mundo del medicamento. Las instalaciones actuales de la Fundación ya se parecen al futuro CIMED en pequeño; son como el proyecto piloto de ese Centro. Solo es cuestión de tiempo para que cristalice esta estupenda idea, por la que hemos luchado y seguimos luchando varias decenas de entusiastas colaboradores.

agg@uam.es

A proposed strategy to improve GLP-1 agonist use: financial cost and pharmacological efficacy

Wilson C. Santos.^{1,2}

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

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

The glucagon like peptide (GLP-1) agonists such as liraglutide, semaglutide, or tirzepatide were first approved for the treatment of type 2 diabetes, but now they are also approved in many countries as adjuncts to a reduced calorie diets and increased physical activity for the management of obesity. Considering that bodyweight reduction is a crucial component of glycaemic control, the available drugs that share both effects are keen for the management of diabetes and obesity, combined as diseases or not. The data available are almost unanimously pointing to obesity or type 2 diabetes as epidemic and public health threats all over the world; therefore they lead to a strongly urgent need for the implementation of effective prevention and treatment strategies.

Nevertheless, a recent paper from Mozaffarian (2024) on GLP-1 agonists employment has pointed out some crucial issues on costs and budgets for the utilization of those drugs.

The average weight loss plateau time in clinical trials for GLP-1 agonists is around 12-18 months and some years of continuing treatment are required to keep the benefits achieved. Considering that in the US, for instance, list prices are \$12,000 to \$16,000 per year, if all eligible US adults took GLP-1 agonists even at maximum discount prices an estimate for annual cost for them would

reach the fabulous amount of \$600 billion. This value is close to all other prescription drugs expenditure combined. On the other hand, if the patients stop using the drugs it is really possible to regain the lost weight in around one year. Thus a recommendation for chronic use is mandatory even for just the maintaining of the lost weight. Although the clear benefits for health the reality is that the GLP-1 agonists increase costs and budget. Furthermore the scenario can be worsened if compliance data is put on the table: about 27% of patients prescribed GLP-1 agonists were adherent after 1 year of use. Indeed the amount paid for starting the therapy may be overcome for the high number of patients that stop taking the drug and regain weight.

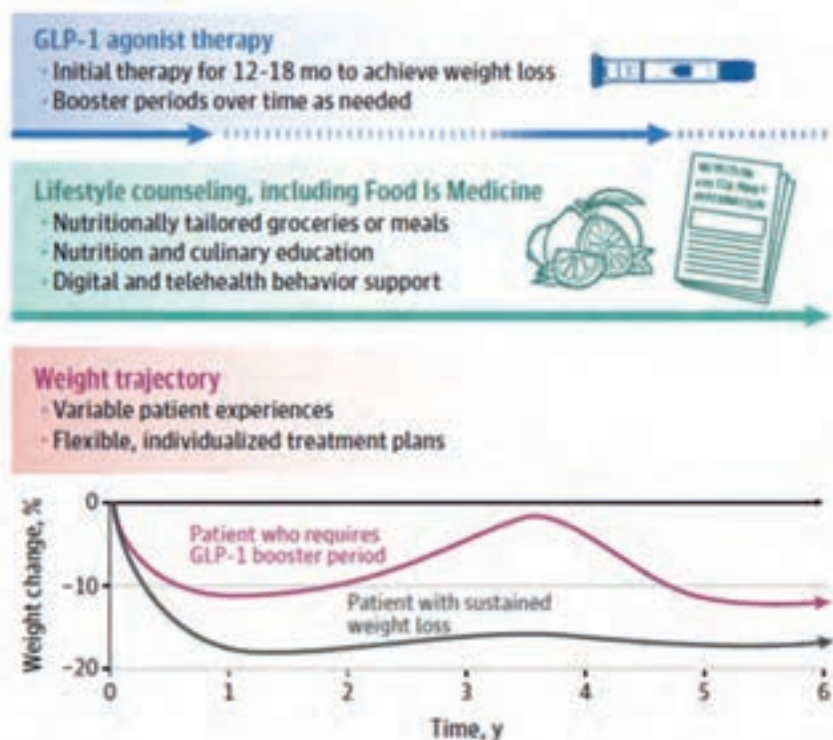
An interesting approach to face the dilemma has been proposed, which includes a combination of an initial GLP-1 agonists use supported by long-term lifestyle programming that addresses structural barriers. A Food Is Medicine (FIM) approach using medically appropriate groceries or meals. Such an individualized program should include efficient guidance and tracking around nutrition, cooking, exercise, and sleep, leveraging telehealth, apps, peer support, artificial intelligence, and gamification. In this proposed paradigm, all eligible patients would receive GLP-1 agonists plus the FIM program. At 12 to 18 months, planned cessation of GLP-1

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

E-mail:
wsantos@id.uff.br

agonists would occur, with continued FIM programming for weight maintenance, as pointed out by Mozaffarian (2024) and it is depicted at the picture below:

Figuer. Combined, Staged GLP-1/FIM Approach to Obesity Treatment



This proposed, testable program combines and leverages the complementary strengths of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) agonists, lifestyle counseling, and Food Is Medicine (FIM). Initial GLP-1 agonist use could achieve substantial early weight loss, followed by long-term FIM programming and behavioral support for healthier eating, lifestyle, and sustained weight maintenance. A flexible, individualized treatment program would include potential booster periods of GLP-1 agonist use as needed. This combined strategy leverages (1) GLP-1 agonists' effective initial weight reduction while minimizing challenges of long-term tolerability and costs and (2) the benefits of FIM for addressing structural barriers around healthier eating while also amplifying its otherwise modest weight and health effects. This combined program may also advance equity in obesity management by reducing total treatment cost and directly supporting better nutrition and lifestyle through provision of food. The bottom panel depicts experiences of 2 hypothetical patients: one who achieves sustained weight loss after initial GLP-1 agonist use (black line) and another in whom FIM slows weight regain but requires booster GLP-1 agonist use at 3.5 years (purple line). The challenges of high price, low cost-effectiveness, and high attrition of GLP-1 agonist, together with the summed evidence on benefits of nutrition, behavioral counseling, and FIM, provide a compelling rationale to design and test this proposed intervention in carefully conducted trials.

Extract from: Mozaffarian, JAMA, 331(12), 2024. doi:10.1001/jama.2024.2252

According to the Author, there is plenty of evidence that the tolerability, safety and efficacy, but also the cost of the association of GLP-1 agonists and FIM program favors and improves the health systems but indeed the patients (Mozaffarian, *et al.*, 2024). Nonetheless, his conclusion is remarkable and also a challenge:

"... At a time when clinical and public perspectives on GLP-1 agonists oscillate between positive and negative hyperbole, but with real challenges of cost, long-term tolerability, and equitable access and when FIM shows early promise to improve nutrition-related disparities it is time to combine and test these advances in a new paradigm that might start to curb the health, equity, and cost burdens of obesity."

REFERENCES

1. Mozaffarian, D. GLP-1 Agonists for Obesity—A New Recipe for Success? JAMA, 331(12), 2024. doi:10.1001/jama.2024.2252.
2. Mozaffarian D, Aspry KE, Garfield K, *et al.* "Food Is Medicine" strategies for nutrition security and cardiometabolic health equity. J Am Coll Cardiol. 2024;83(8):843-864.

La psilocibina un mecanismo de acción complejo entre droga psicodélica y neuropsicofármaco

Cecilio Álamo.^{1,2}

¹ Catedrático Universitario de Farmacología.

² Profesor Emérito de la Universidad de Alcalá.

La psilocibina es una triptamina fosforilada, que está presente en más de 200 especies de hongos, la mayoría del género *Psilocybe*, conocidos como “hongos o setas mágicas”, con un uso ancestral en ceremonias rituales y mágico-religiosas. Según el franciscano español Bernardino de Sahagún, los aztecas les llamaban “la carne de Dios”. Existen figuras con apariencia de setas (*Psilocybe hispánica*) en las pinturas rupestres de Selva Pascuala (Villar del Humo, Cuenca), que constituyen la primera evidencia del “hongo mágico” en la prehistoria europea (Akers *et al.*, 2011).

En 1958 Albert Hofmann, el padre del LSD (su “*niño problema*”), aisló y sintetizó la psilocibina (Indocybin®; Sandoz). Sin embargo, el uso recreativo del LSD, relacionado con la contracultura “hippie” y la oposición a la guerra de Vietnam, dio lugar a la “Ley de Sustancias Controladas” que clasificó a todos los psicodélicos, incluida la psilocibina, como “*drogas sin uso médico aceptado y con un alto potencial de abuso*” (Lowe *et al.*, 2021).

A principios del siglo XXI, la “Unidad de investigación psicodélica John Hopkins” reinició la investigación clínica con psilocibina, siguiendo el formato de psicoterapia asistida (Lyons y Carhart-Harris, 2018). Una dosis única de psilocibina tiene una vertiente psicodélica (trip; viaje), con distorsiones agudas de la percepción temporo-espacial y disolución del ego y otra vertiente terapéutica con efectos rápidos y persistentes en humanos que han fomentado su investigación. La necesidad de la fase psicodélica para la eficacia terapéutica de la psilocibina sigue en discusión. La realidad señala que, en la actualidad, la psilocibina es el agente psicodélico más estudiado y su empleo en depresión resistente ha sido aprobado en Australia (julio de 2023), no sin opiniones en contra de esta decisión (Nadeem *et al.*, 2024) motivadas por

la heterogeneidad de la experiencia psicodélica, por el difícil enmascaramiento en los estudios frente a placebo, así como por el pequeño tamaño de las muestras en los estudios clínicos, lo que no permite detectar efectos adversos de baja frecuencia pero que, en la práctica habitual y sobre todo con el uso recreativo, podrían ser problemáticos. Además, la duración de los estudios no garantiza la seguridad y eficacia a largo plazo en trastornos mentales generalmente crónicos (Dodd *et al.*, 2022).

El hipotético mecanismo de acción de la psilocibina es complejo y controvertido. En este sentido, no parece probable que sus variados efectos psicodélicos, adversos y terapéuticos puedan responder a un mecanismo de acción único. De acuerdo con este criterio, Felicia Reed y Claire J. Foldi (2024) de la Universidad australiana de Monash, han publicado una excelente revisión en la que hacen hincapié en la posible participación de mecanismos gastrointestinales en sus potenciales acciones terapéuticas.

La psilocibina es desfosforilada en el tubo digestivo por las fosfatasas alcalinas, convirtiéndose en psilocina, un metabolito activo más lipofílico y con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Ambas triptaminas tienen una gran similitud estructural con la serotonina por lo que no es de extrañar su alta afinidad por varios receptores serotoninérgicos (*NIMH Drug Screening Program*), actuando como agonistas parciales, con una actividad intrínseca de un 40%, sobre el receptor 5HT2A. Este receptor parece jugar un papel predominante, pero no exclusivo, tanto en sus efectos psicodélicos como terapéuticos. A nivel central, la psilocina estimula los receptores 5-HT2A de las neuronas piramidales prefrontales, liberando glutamato que estimula a los receptores AMPA y aumenta la producción de la neurotrofina BDNF, implicada en la

repopulación neuronal y la sinaptogénesis hipocampal, dañada en los trastornos del estado de ánimo y en las adicciones. Estos efectos coinciden temporalmente, inicio temprano y duración durante al menos un mes, con los efectos terapéuticos de una administración aislada de psilocibina. Hay que señalar que la BDNF participa también en el efecto antidepresivo rápido de la ketamina y lento de algunos antidepresivos (Dodd *et al.*, 2022).

Además, la psilocina, estimula el receptor 5HT1A, lo que puede ser trascendente en sus efectos antidepresivos. De hecho, la desensibilización de estos receptores es fundamental para el efecto antidepresivo de los ISRS. Por otra parte, la psilocina tiene afinidad por otros receptores serotoninérgicos, Histaminérgicos H1, dopaminérgicos D3 y alfa-2A y 2B adrenérgicos, a la vez que inhibe a la MAO (monoaminoxidasa), por lo que aumenta la tasa de serotonina. Todo ello contribuye a su complejidad funcional (Dodd *et al.*, 2022).

Reed y Foldi (2024), en el trabajo que motiva estos comentarios, destacan la importancia del sistema serotoninérgico a nivel digestivo, donde se sintetiza más del 90% de la serotonina del organismo y donde se encuentran todos los receptores serotoninérgicos que se han descubierto en el SNC. De hecho, los efectos adversos más frecuentes de la psilocibina, como la anorexia, náuseas, vómitos y diarreas son compatibles con la estimulación serotoninérgica gastrointestinal. Entre el tubo digestivo y el cerebro existe una interacción bidireccional a través de distintos mecanismos, entre los que destaca el eje de comunicación vagal. Este eje participa en la fisiopatología de la depresión y la anorexia nerviosa y la estimulación vagal es una indicación aprobada para el tratamiento de la depresión (Acero *et al.*, 2023).

Los receptores serotoninérgicos acoplados a las proteínas G, como el 5HT4, 5HT7 y 5HT2A, situados en las aferentes intestinales del nervio vago, cuando son estimulados por la psilocibina, activan el eje intestino cerebral, aumentando la expresión central de la BDNF y la actividad de circuitos cerebrales relacionados con la motivación, las recompensas, el humor y la cognición. Estos efectos podrían contribuir al potencial perfil terapéutico de la psilocibina. También los ISRS provocan estimulación vagal y la ablación del vago abole sus efectos antidepresivos experimentales. Por otra parte, la alta concentración intestinal de psilocibina ingerida por vía oral satura los receptores serotoninérgicos, lo que permite que la serotonina endógena estimule los receptores sobre los que las triptaminas carecen de

afinidad, como serían los ionotrópicos 5HT3, mejorando la comunicación intestino cerebral. Estos receptores son responsables de las náuseas y vómitos característicos de la psilocibina (Acero *et al.*, 2023).

Hay que señalar que la conexión intestino cerebral no se produce solo a través del vago. La existencia de alteraciones en marcadores inflamatorios e inmunitarios, así como en la composición del microbioma, tanto en trastornos gastrointestinales como mentales, hablan a favor de la existencia de otros ejes intestino cerebrales. La psilocibina disminuyendo los niveles de citocinas proinflamatorias, como la IL-1 y el TNF-alfa, podría establecer una conexión inmunológica con el cerebro. Además, tanto la psilocibina como los ISRS modifican el microbioma, lo que aumentando la síntesis de serotonina y la expresión de receptores 5HT2A intestinales, facilita la intercomunicación intestino cerebral. El papel del microbioma en las acciones de los psicofármacos es una caja de pandora por explorar (Caspani *et al.*, 2024).

En el trabajo de Reed y Foldi (2024) se aportan datos de gran interés sobre las interrelaciones entre los mecanismos periféricos y centrales en los efectos psicodélicos y terapéuticos de la psilocibina. Sin embargo, estos datos son solo algunas piezas del complejo puzzle del mecanismo de acción de la psilocibina que aún está por resolver. Pese a ello, el interés en el desarrollo terapéutico de la psilocibina va en aumento. En este sentido, la aprobación en 1919 de la esketamina para el tratamiento de la depresión resistente, así como la aprobación de la psilocibina en Australia para la misma indicación, ha llevado a la FDA a realizar una guía para aprobar ensayos clínicos con psilocibina en el tratamiento de la ansiedad, la depresión, el trastorno de estrés postraumático y otros problemas neurológicos y mentales. Considerando que algunos agentes psicodélicos son productos prometedores, aunque aún en fase de investigación, la FDA muestra preocupaciones sobre posibles efectos adversos cognitivos y sobre el estado de ánimo, así como alucinaciones, por lo que deben establecerse medidas suficientes para prevenir el uso indebido durante el desarrollo clínico (Docket Number: [FDA-2023-D-1987](#)).

En conclusión, desde una perspectiva farmacológica, estamos interesados en un mejor conocimiento del mecanismo de acción de la psilocibina, lo que redundará en beneficios clínicos para los pacientes. Si la psilocibina cumple los requisitos comentados podrá traspasar la frontera de psicodélico a psicofármaco, sin que olvidemos que esta frontera es traspasable en sentido contrario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acero VP, Cribas ES, Browne KD, Rivellini O, Burrell JC, O'Donnell JC, Das S and Cullen DK. Bedside to bench: the outlook for psychedelic research. *Front. Pharmacol.* 2023; 14:1240295.
2. Akers, B.P.; Ruiz, J.F.; Piper, A.; Ruck, C.A.P. A Prehistoric Mural in Spain Depicting Neurotropic Psilocybe Mushrooms? *Econ. Bot.* 2011, 65, 121–128.
3. Caspani G, Ruffell SGD, Tsang W, Netzband N, Rohani-Shukla C, Swann JR, Jefferies WA. Mind over matter: the microbial mindscapes of psychedelics and the gut-brain axis. *Pharmacol Res.* 2024; 207:107338.
4. Dodd S, Norman TR, Eyre HA, Stahl SM, Phillips A, Carvalho AF, Berk M. Psilocybin in neuropsychiatry: a review of its pharmacology, safety, and efficacy. *CNS Spectr.* 2022:1-11.
5. Lowe H, Toyang N, Steele B, Valentine H, Grant J, Ali A, Ngwa W, Gordon L. The Therapeutic Potential of Psilocybin. *Molecules.* 2021;26(10):2948.
6. Lyons, T.; Carhart-Harris, R.L. Increased nature relatedness and decreased authoritarian political views after psilocybin for treatment-resistant depression. *J. Psychopharmacol.* 2018, 32, 811–819.
7. Nadeem Z, Parker S, McGovern H, Oestreich LK. Attitudes toward psychedelics and psychedelic-assisted therapy among potential mental health service users and the general population in Australia. *Aust N Z J Psychiatry.* 2024:48674241261779.
8. Reed F, Foldi CJ. Do the therapeutic effects of psilocybin involve actions in the gut? *Trends Pharmacol Sci.* 2024;45(2):107-117.

La biología de las células durmientes durante el proceso metastásico

José Javier Bravo-Cordero.

¹ Department of Medicine, Division of Hematology and Oncology, The Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, NY, USA

La metástasis es la fase final en los pacientes con cáncer, para la que no hay tratamientos efectivos en estos momentos. Una de las principales causas para obtener terapias efectivas es la complejidad de este proceso en el cual, la célula tumoral ha de transitar por diferentes estados celulares y órganos, adaptando su fisiología a los diferentes entornos en lo que se aloja.

En el caso del cáncer de mama, el proceso de diseminación tumoral empieza mucho antes que el tumor sea palpable o detectable mediante técnicas de imagen. Este proceso es denominado diseminación temprana y permite a algunas células tumorales abandonar el tejido mamario, entrar en la circulación sanguínea y colonizar otros órganos. Para poder atravesar el tejido mamario, estas células tumorales tienen que degradar la matriz extracelular, el componente acelular del tejido, así como intravasarse dentro de los vasos sanguíneos para finalmente extravasarse en otros órganos. Este proceso de degradación de matriz extracelular está regulado por unas estructuras celulares denominadas invadopodia.

Una vez las células tumorales son capaces de colonizar otros órganos se activa un proceso molecular que se denomina latencia tumoral. Durante este proceso las células entran en un estado de quiescencia en el que no proliferan, lo cual les permite evadir la respuesta del sistema inmune y ser eliminadas.

La latencia es un mecanismo evolutivo que permite a otros organismos como los gusanos o las semillas de las plantas entrar en un estado de crecimiento pausado, cuando las condiciones ambientales son desfavorables.

Cuando las condiciones mejoran, se restablece el crecimiento. Los trabajos realizados en la planta *Arabidopsis* demostraron que la latencia está controlada por la luz, la temperatura, así como por factores genéticos. Estos estudios en plantas demuestran que tanto factores extrínsecos como intrínsecos pueden regular el proceso de latencia. Existen algunos paralelismos entre la latencia de las semillas y la latencia de las células tumorales. Las células tumorales también pueden entrar en un período de latencia cuando colonizan otros órganos, desacelerando su crecimiento y permaneciendo en un estado no proliferativo para superar condiciones desfavorables hasta que mejores condiciones favorezcan su despertar y crecimiento metastásico. Este período de latencia tumoral está regulado por varios factores extrínsecos como la matriz extracelular e intrínsecos como genes que se activan para permitir la entrada en quiescencia y la supervivencia.

Rupert A. Willis en su obra fundamental *"The Spread of Tumours in the Human Body"* utilizó el término latencia por primera vez para referirse a las células que se diseminan pero que paran su crecimiento al llegar a otros órganos. Posteriormente, en 1954, Hadfield publicó un artículo titulado: *"The dormant cancer cell"* en el que se refería a las células tumorales latentes como "células malignas que, aunque permanecen vivas en los tejidos durante períodos relativamente largos, no muestran evidencia de multiplicación durante este tiempo, pero conservan toda su capacidad de multiplicarse". El artículo de Hadfield estimuló una serie de correspondencias con otros investigadores en el *British Medical Journal*. En uno de ellos, Worral afirmaba que "los factores

responsables de la latencia de las células cancerosas in situ, así como de la restricción del crecimiento de las células normales, deben, por tanto, buscarse en el organismo en su conjunto”. estableciendo la relevancia del microambiente del tejido como regulador de la latencia. Los trabajos de los años 50 y 60 mostraron las primeras evidencias clínicas de tumores latentes en humanos. Los primeros estudios clínicos describieron tiempos de remisión prolongados después de la cirugía en tumores primarios de mama, lo que sugería que se había producido una latencia en estos tumores. También en autopsias de individuos aparentemente sanos se descubrieron pequeños tumores en la próstata, la tiroides y el cerebro, revelando células que no se desarrollaron en tumores más grandes posiblemente entrando en algún tipo de pausa que restringió su crecimiento en estos pacientes.

El trabajo de múltiples laboratorios ha contribuido a definir las características de la latencia tumoral, dónde residen las células durmientes en los tejidos y qué contribuye a su despertar. Cuando definimos la latencia tumoral, debemos hacer una distinción entre dos tipos de latencia:

1) La latencia de la masa tumoral, en la que el crecimiento metastásico se suprime mediante un equilibrio de proliferación y apoptosis. Este concepto fue propuesto por primera vez en los años 70 por Judah Folkman. Este equilibrio se puede lograr mediante latencia angiogénica o inmunovigilancia. La latencia angiogénica se refiere a una respuesta angiogénica alterada que mantiene constante la masa tumoral equilibrando proliferación y apoptosis. En este caso, la latencia se atribuye principalmente a la falta de oxígeno y de nutrientes. Los estudios han demostrado que las células tumorales necesitan sufrir un “cambio angiogénico” para poder romper con este régimen de latencia. Este cambio puede estar mediado por factores intrínsecos del tumor o por factores secretados por las células del estroma asociadas al tumor. Este concepto, a su vez, ha llevado al desarrollo y uso de varios fármacos antiangiogénicos para el tratamiento de tumores. Por otro lado, durante la latencia mediada por el sistema inmunológico, las células T efectoras, CD8+ y CD4+, median su efecto a través de la señalización de IFN γ y TNF α manteniendo las células tumorales en un estado de latencia. Además de esta respuesta inmune citotóxica que mantiene la masa tumoral en equilibrio, también se sabe que estas células T CD8+/CD4+ liberan quimiocinas antiangiogénicas como CXCL9/10 que regulan negativamente la angiogénesis e inducen la latencia del tumor.

2) La latencia celular se define como una detención reversible del crecimiento (arresto en la fase G0/G1 del ciclo celular) de las células tumorales diseminadas en órganos metastáticos. Se refiere tanto a células solitarias como a grupos de 10 a 20 células. En esta situación, las células cancerosas alcanzan la latencia al sufrir una detención prolongada del crecimiento sin un aumento de la muerte celular.

Determinar dónde residen las células tumorales durmientes es un aspecto importante para comprender su comportamiento en los tejidos metastáticos. El concepto de nicho (del francés, *nicher*) fue utilizado por primera vez por Schofield en 1978 como hipótesis para definir la inmortalidad de las células madre y la importancia de su asociación con otras células para determinar su comportamiento. En este sentido clásico, el nicho regula la población madre de un tejido, su maduración y su proliferación.

Un nicho latente se puede definir como un espacio físico en el que residen las células durmientes. Los componentes de este nicho contribuyen a mantener el estado de inactividad de las células tumorales. Dentro del nicho hay dos componentes: 1) un componente celular que incluye células residentes en el tejido que establecen contacto con células durmientes y 2) un componente acelular, la matriz extracelular. El conjunto de proteínas de la matriz extracelular juega un papel importante en el mantenimiento del nicho latente.

El trabajo reciente de nuestro grupo, utilizando modelos de cáncer de cabeza cuello y de mama, identificó el colágeno tipo III como un componente importante de la matriz extracelular de las células latentes. En este estudio, se demostró que las células inactivas establecen un nicho rico en colágeno tipo III que mantiene la inactividad de estas células a través de la vía de señalización DDR1/Stat1. En este trabajo los autores mostraron que el incremento del colágeno III en el entorno de células metastáticas podía inducir la latencia tumoral. Otros estudios en el campo han validado la importancia del colágeno tipo III como un nuevo regulador de la latencia, así como han identificado otros colágenos importantes para la latencia tumoral, como el colágeno XVII.

En resumen, el estudio la biología de la célula tumoral durmiente puede abrir nuevas vías para prevenir la metástasis, modificando por ejemplo el ambiente tumoral o diseñando nuevas estrategias terapéuticas que permitan eliminar estas células con terapias dirigidas a rutas de señalización clave para su supervivencia.

Terapias para las distrofias retinianas

Victoria Maneu.

Universidad de Alicante. España.

Las distrofias de la retina comprenden un conjunto de enfermedades degenerativas que producen una pérdida progresiva de visión y ceguera. Entre ellas se encuentran la retinosis pigmentaria, la amaurosis congénita de Léber o la enfermedad de Stargardt entre otras. En conjunto, la prevalencia de las distrofias retinianas es de un caso cada 3000 individuos, lo que las clasifica como enfermedades raras, aunque si consideramos cada una de ellas por separado, la mayoría son extremadamente raras. Clínicamente, la afectación de los pacientes es variable, con formas de desarrollo temprano o tardío y progresión rápida o lenta. De momento, el origen de esta variabilidad clínica todavía se desconoce. Se puede dar el caso de que de dos miembros de una misma familia con una misma mutación génica, uno presente síntomas tempranos y evolucione a ceguera y el otro tarde años en desarrollar la enfermedad.

Todas las distrofias retinianas tienen un origen genético y hasta la fecha se conocen centenas de mutaciones implicadas. Siendo la causa genética, evidentemente las esperanzas terapéuticas están puestas en la terapia génica para reemplazar la mutación que origina cada enfermedad. En los casos en los que la enfermedad esté avanzada, la solución pasaría por recurrir a la terapia celular, trasplantando al paciente células que reemplacen la función visual perdida. Actualmente la única distrofia para la que existe un tratamiento génico aprobado por las agencias reguladoras de distintos países es la amaurosis congénita de Leber debida a variantes bialélicas en el gen RPE65. Las terapias basadas en edición génica o reemplazo celular tienen que superar todavía muchos retos para llegar con éxito a la clínica. Las herramientas de edición génica, como CRISPR/Cas utilizadas para corregir errores genéticos

necesitan, por ejemplo, evitar la respuesta inmune del paciente. En el caso de tratamientos que impliquen el uso de células madre, se debe garantizar la funcionalidad de las células trasplantadas en el receptor, incluyendo el establecimiento preciso de la conectividad sináptica y los contactos celulares, que consigan un procesamiento preciso de las imágenes. Otra aproximación terapéutica es la optogenética, que intenta transformar algunas de las células no fotosensibles que todavía mantenga la retina del paciente, en células sensibles que puedan captar la señal luminosa. Para ello, se necesita encontrar vectores apropiados para la administración y expresión de pigmentos fotosensibles en los tipos de células adecuados, evitando el rechazo inmunológico de los sistemas de vectores. El futuro es alentador, pero no parece que vayamos a encontrar una solución inmediata. Mientras estas técnicas se desarrollan, la farmacoterapia dirigida proteger las neuronas puede aportar una solución que al menos retrase el inicio o frene el desarrollo de la enfermedad.

Todas las distrofias de la retina, al igual que el resto de las enfermedades neurodegenerativas, tanto de la retina (como la degeneración macular asociada a la edad, la retinopatía diabética o el glaucoma) como del resto del sistema nervioso central (la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, o la esclerosis lateral amiotrófica entre otras), tienen en común los mecanismos moleculares que están implicados en el desarrollo de la enfermedad y la muerte celular. El estrés oxidativo y la neuroinflamación tienen un papel fundamental y se asocian a la progresión de la degeneración. La retina es un tejido sometido a un alto grado de estrés oxidativo. Los fotorreceptores tienen una alta actividad metabólica y un gran consumo de oxígeno, que conlleva una alta producción de especies

reactivas del oxígeno, que terminan desbordando la capacidad antioxidante del tejido del paciente y dañando las células. La microglía, las células de Müller y los astrocitos, cuando se activan en las fases iniciales de la enfermedad, secretan citoquinas proinflamatorias que terminan incrementando el estado inflamatorio y empeorando la progresión de la enfermedad. Actuar sobre alguno o algunos de las decenas de mediadores implicados en el proceso degenerativo puede proteger a las neuronas y retrasar el avance de la enfermedad y la pérdida de funcionalidad. De momento no conocemos la contribución de cada factor al progreso de la enfermedad, ni si hay algún mediador clave o un conjunto de ellos que, en caso de alcanzar un nivel crítico, supongan un punto de inflexión o un factor decisivo para el inicio de la degeneración o para su empeoramiento. Más bien parece que sea el equilibrio del conjunto de factores el que va a decidir el destino de la progresión de la enfermedad. El uso de factores neurotróficos, agentes antioxidantes, antiinflamatorios y antiapoptóticos, aparece actualmente como la mejor opción terapéutica para frenar la progresión hacia la ceguera. Teniendo en cuenta que las terapias dirigidas a una única diana no han resultado muy eficaces hasta ahora para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas en general, es posible que una terapia multidiana resulte también más eficaz en estos casos, como ocurre en enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, el cáncer o el SIDA.

Mantener la retina sana el mayor tiempo posible tendrá también otras ventajas, ya que puede determinar el éxito posterior de la terapia génica o los trasplantes de células. Proporcionar un entorno sano puede aumentar la probabilidad de éxito de un trasplante celular si llega la oportunidad. Además, la administración de factores neuroprotectores puede ayudar al mantenimiento de funciones no visuales de la retina, como el control de los ritmos circadianos, lo que también repercute en mejorar la calidad de vida del paciente.

Por otra parte, también hay que tener en cuenta la implicación que pueden tener en el éxito de la terapia farmacológica de las distrofias retinianas los avances en tecnología farmacéutica, en campos como la encapsulación de fármacos en nanopartículas, los hidrogeles o la síntesis de nuevos materiales. Todos estos recursos pueden mejorar enormemente las posibilidades de éxito terapéutico. En este sentido, sirva como ejemplo la administración de implantes encapsulados de factores neurotróficos como el factor neurotrófico ciliar que se está ensayando para otras enfermedades neurodegenerativas de la retina.

Los ensayos clínicos nos informarán sobre la eficacia de la terapia farmacológica. En este sentido, hay que tener en cuenta que las distrofias hereditarias de la retina se enfrentan a diversos problemas en los ensayos, como son el número limitado de pacientes afectados, la variabilidad fenotípica, la larga duración de los ensayos en el caso de enfermedades de progresión lenta, la necesidad de limitar las pruebas para evitar el abandono por parte del paciente o la variabilidad de los datos obtenidos a partir de pacientes que tienen una función visual limitada y variable.

El hecho de que muchas de estas enfermedades comienzan en la infancia, con las consideraciones éticas que conlleva la inclusión de pacientes pediátricos en los ensayos clínicos, dificulta también los estudios. Otra cuestión relevante es el hecho de que las métricas de uso común utilizadas en los ensayos clínicos, como la agudeza visual corregida o los cambios del campo visual y que son útiles para otras enfermedades como el glaucoma o la degeneración macular asociada a la edad, no resultan útiles para pacientes con distrofias retinianas, que tienen usualmente valores demasiado bajos. En estos pacientes hay que buscar otros parámetros que resulten más útiles, como la capacidad de adaptarse a un entorno determinado. Sería deseable pues avanzar en el diseño de ensayos específicos para estas enfermedades.

Las distrofias retinianas son enfermedades enormemente incapacitantes, que producen un efecto dramático en los pacientes y en sus familias y encontrar una terapia eficaz es un reto que tenemos que afrontar para mejorar la calidad de vida. De momento, a la espera de futuras terapias que están en desarrollo, la neuroprotección parece ser nuestra mejor opción para retrasar la progresión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leroy BP, Daly A, Héon E, Sahel JA, Dollfus H; IRD Study Group. Therapies for Inherited Retinal Dystrophies: What is Enough? *Drug Discov Today*. 2024 Sep;29(9):104095. doi: 10.1016/j.drudis.2024.104095. Epub 2024 Jul 9. PMID: 38992419.
2. Maneu V, Lax P, Cuenca N. Current and future therapeutic strategies for the treatment of retinal neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*. 2022 Jan;17(1):103-104. doi: 10.4103/1673-5374.314305. PMID: 34100441; PMCID: PMC8451557.
3. Maneu V, Lax P, De Diego AMG, Cuenca N, García AG. Combined drug triads for synergic neuroprotection in retinal degeneration. *Biomed Pharmacother*. 2022 May;149:112911. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112911. Epub 2022 Apr 4. PMID: 36068774.

Evolución de la Farmacogenética y la Farmacogenómica

María Luisa Bernal Ruiz.

Dpto. de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón. IIS-Aragón.

La Farmacogenética y Farmacogenómica son ejes fundamentales en la consecución de la Medicina Personalizada de Precisión. Su aplicación en la práctica clínica permite alcanzar tratamientos más eficaces y seguros. Actualmente, España se erige como el primer país europeo que ha incorporado en la Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud 12 pruebas farmacogenéticas, con el compromiso de ampliar y actualizar su número en función de la evidencia científica y la prevalencia en la población, promoviendo la equidad en todo el territorio español.

RESUMEN

La Farmacogenómica es una más de las Ciencias Ómicas en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión que se presenta como la herramienta necesaria para optimizar los tratamientos. Estudia la influencia de la variabilidad genética y su expresión en la respuesta a los fármacos y engloba, a su vez, a la Farmacogenética cuyo objetivo es examinar esa variabilidad genética en cada individuo, con el fin de administrar el fármaco y la dosis más adecuada para cada paciente. Actualmente alrededor de un 65% de los fármacos cuentan con un biomarcador farmacogenético y la información sobre ello es incluida en la ficha técnica de los medicamentos a medida que las distintas Agencias Internacionales del Medicamento la actualizan. En España, la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica elabora recomendaciones terapéuticas para ayudar al facultativo en su práctica clínica y es importante señalar que los datos farmacogenómicos deben de incluirse en la Historia Clínica Electrónica e integrarse con los provenientes de las características clínicas, moleculares y ambientales del paciente. La Inteligencia Artificial y los algoritmos farmacogenómicos van a ser imprescindibles en este desarrollo contribuyendo a la implementación de la Medicina Personalizada de Precisión en la Medicina Asistencial.

ABSTRACT

Pharmacogenomics is one of the Omic Sciences within the framework of Personalised Precision Medicine, serving as a crucial tool to optimise treatments. It studies the influence of genetic variability and its expression in the response to drugs and encompasses Pharmacogenetics, which aims to examine this genetic variability in each individual to administer the most appropriate drug and dose for each patient. Currently, approximately 65% of drugs have a pharmacogenetic biomarker, and this information is included in the technical data sheets of medications as they are updated by the different International Medicines Agencies. In Spain, the Spanish Society of Pharmacogenomics and Pharmacogenetics prepares therapeutic recommendations to help physicians in their clinical practice, and it is important to point out that pharmacogenomic data should be included in the Electronic Medical Record and integrated with clinical, molecular and environmental characteristics patient data. Artificial Intelligence and pharmacogenomic algorithms will be essential in this development, contributing to the implementation of Personalised Precision Medicine in Healthcare.

CONTEXTO DE LA FARMACOGENÉTICA Y LA FARMACOGENÓMICA (FGx).....	179
HISTORIA Y SITUACIÓN ACTUAL DE LA FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA	180
VARIABILIDAD GENÉTICA Y LA RESPUESTA A LOS FÁRMACOS	181
INTERACCIONES FARMACOGENÓMICAS	184
Interacciones farmacogenómicas a nivel farmacocinético.....	185
Interacciones farmacogenómicas a nivel farmacodinámico.....	186
Interacciones farmacogenómicas y Proteínas de transporte.....	190
FUENTES DE INFORMACIÓN SOBRE FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA.....	192
Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica.....	193
Catálogo de pruebas genéticas de la Cartera común de Servicios del Sistema Nacional de Salud.....	194
PRESENTE - FUTURO INMEDIATO	196
GLOSARIO.....	197
BIBLIOGRAFÍA.....	198

CONTEXTO DE LA FARMACOGENÉTICA Y LA FARMACOGENÓMICA (FGx)

En el contexto de la Medicina Personalizada de Precisión (MPP), la Farmacogenómica se sitúa como uno de los ejes principales. La MPP es el ámbito en que actualmente está inmersa la comunidad biocientífica y se define según el “United States National Research Council” como **“La identificación y aplicación de la estrategia terapéutica, diagnóstica y preventiva más eficaz para cada paciente”**. Por lo tanto, en el marco de “la estrategia terapéutica más eficaz” la Farmacogenómica se convierte en un pilar fundamental, puesto que el objetivo de ésta es administrar a los pacientes el tratamiento más eficaz, intentando disminuir la frecuencia de reacciones adversas y fallos terapéuticos.

La Farmacogenómica es una más de las Ciencias Ómicas, las cuales se han establecido, actualmente, como herramientas muy útiles para estudiar los procesos biológicos en los individuos. El número de Ciencias Ómicas existentes es elevado porque Omos quiere decir “parte de” y este sufijo agregado a cualquier aproximación biológica nos puede proporcionar una nueva Ciencia Ómica. No es el objeto de esta revisión hablar de ellas, pero sí es oportuno nombrar a las principales. Entre ellas, la Genómica, que estudia los genes (genotipo) que contienen la información necesaria para codificar las moléculas biológicas del individuo o, la Metabolómica donde los metabolitos son el resultado final de cualquier proceso biológico (fenotipo), durante el cual, la influencia medioambiental ha podido modificar, o no, la expresión de la información hallada en el genoma, de ahí la Epigenómica que estudia los mecanismos que se producen en el entorno del ADN como consecuencia de esta influencia o la Metagenómica que explora los genes de comunidades enteras de microbios y, entre otros, los de nuestro organismo. Así, cuando hablamos de tratamiento con medicamentos, surge la Farmacogenómica la cual se podría decir que engloba a su vez a la Farmacogenética. Los dos términos

se utilizan a veces indistintamente, pero existen algunas diferencias respecto al significado de los mismos.

Según la “Conferencia internacional en armonización de requerimientos técnicos para el registro de fármacos de uso humano” realizada en 2007, la Farmacogenética se define como “el estudio de la influencia que ejercen las variaciones en la secuencia de ADN, de un individuo, en la respuesta a un fármaco” está encaminada a personalizar el tratamiento en un paciente o grupo de pacientes, a su vez, la Farmacogenómica estudia “las variaciones tanto a nivel del ADN como del ARN”, es decir, también incluye el estudio de los cambios en la expresión génica y por tanto, la forma en que pueden interaccionar los genes para configurar el fenotipo de respuesta a los fármacos en cada individuo. Está encaminada, principalmente, a buscar biomarcadores y dianas terapéuticas que nos orienten en el diseño y síntesis de nuevas formulaciones que mejoren la eficacia y reduzcan la toxicidad de los tratamientos. Cabe señalar que no tienen por qué ser siempre nuevas dianas, pueden ser biomarcadores con evidencia científica ya presentes en el individuo que estén relacionados con la respuesta a un fármaco (E15. ICH nov. 2007).

En definitiva, el objetivo global de las dos (FGx) es buscar el tratamiento más adecuado y eficaz para los pacientes, aportando de esta forma información imprescindible para conseguir el reto impuesto hace unos años, una MPP cuyo desarrollo y estudio nos conducirá a mejorar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes, para culminar en su principal objetivo que es la prevención. Si prevenimos evitamos la enfermedad con el consiguiente beneficio para los pacientes y para el Sistema Nacional de Salud donde el índice coste/beneficio se va a ver reducido.

Es obvio que la importancia de la Farmacogenómica radica, a su vez, en que las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) siguen siendo una preocupación constante en la práctica clínica diaria. En

“La Farmacogenética se define como “el estudio de la influencia que ejercen las variaciones en la secuencia del ADN de un individuo, en la respuesta a un fármaco”

Estados Unidos constituyen la 4^o-6^o causa de muerte y ocasionan más de un 10 % de los ingresos hospitalarios, además de que suponen alrededor del 15-20% de gasto de los hospitales. En la indicación “*Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines*” publicada por la Unión Europea en 2008 se comunicó que el 5% de las hospitalizaciones son debidos a RAM y se estimaba que producían 197.000 muertes por año, lo que conlleva que las RAM son la 5^a causa de muerte y suponen un coste anual de unos 79 billones de euros (Comisión Europea. MEMO/08/782. 2008). En España, el “Informe Indicadores de Salud 2017 del Ministerio de Sanidad” comunicó que la tasa de mortalidad entre 2008 y 2015, debida a las RAM fue de 0,1 por cada 100.000 habitantes. A esto habría que añadir, además, los datos sobre las RAM que no han producido muerte (Ministerio de Sanidad. Indicadores de Salud, 2017).

Ante este problema acuciante, la comunidad científica ha investigado y trabajado extensamente en las últimas décadas con el fin de ayudar a los profesionales sanitarios en cuanto a la prescripción de los tratamientos. En numerosas publicaciones científicas (unas 1500 entre los años 1964 a 2018) se describe la relación entre la farmacogenómica y las manifestaciones clínicas de las RAM. Sin embargo, sólo unas pocas tratan de la incorporación de la farmacogenómica, como tal, en la práctica clínica. (Cacabelos *et al.* 2012, Hwang *et al.* 2017, Europharmagenics 2015, PharmGKB Stanford (US) 2018).

En contraposición se debe recalcar que la farmacogenómica podría explicar más del 80% de la variabilidad genética existente en la población respecto a la eficacia y seguridad de los medicamentos (Shoshi *et al.*, 2017, Weinshilboum *et al.*, 2017). Y los resultados de varios estudios muestran que más de 400 genes están implicados en la seguridad y eficacia de los fármacos (Cacabelos *et al.*, 2012), siendo unos 240 “farmacogenes” (genes considerados biomarcadores farmacogenómicos) los que están asociados a las reacciones adversas a medicamentos (RAM) (Zhou *et al.*, 2015, Cacabelos *et al.*, 2019). Incluso se ha demostrado que en 146 de los “farmacogenes” relevantes clínicamente, aproximadamente el 30-40% de su variabilidad funcional se debe a variantes raras (Kozyra *et al.*, 2017).

Estas cifras apoyan la utilidad de la Farmacogenómica en la práctica clínica, de ahí que, actualmente, su implementación sea cada vez más manifiesta, aunque se esté realizando de forma paulatina.

HISTORIA Y SITUACIÓN ACTUAL DE LA FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA

Si nos remontamos a la historia, fue Motulsky en 1957 quien primero documentó el concepto de que los defectos heredados en el metabolismo de los fármacos podían explicar las diferencias individuales en la respuesta a medicamentos (Motulsky *et al.*, 1957) y posteriormente Friedrich Vogel en 1959 acuñó el término de Farmacogenética, siendo Kalow en 1961 quien escribió la primera monografía sobre el tema (Kalow *et al.*, 1961). Unos cuantos años más tarde, en 1998, se acuñó el término de Farmacogenómica (Evans *et al.*, 1999).

Ya son varias las décadas de investigación en farmacogenómica y en los últimos años los esfuerzos realizados empiezan a dar sus frutos. Posicionándola dentro del marco de la MPP es consecuente señalar que la primera iniciativa sobre MPP, a nivel estatal, surgió en Estados Unidos en 2016 y, a partir de ahí, otras similares fueron germinando en los distintos países. En España, varias Comunidades también trabajaron para realizar sus propias Iniciativas y fue en 2019 cuando el gobierno español lanzó “La Estrategia Española de Medicina Personalizada de Precisión”, la cual incluía como uno de sus principales cometidos “el abordaje de la variabilidad en la respuesta a fármacos de los pacientes, en base a sus perfiles genéticos y moleculares”. Conscientes de que la farmacogenética y la farmacogenómica (FGx) deberían de ser clave en la puesta en marcha de esta estrategia, La Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF) junto a la European Society for Pharmacogenetics and Personalized Therapy (ESPT) publicaron un posicionamiento sobre la necesidad de la implantación de la Farmacogenética en la cartera de servicios básicos del Sistema Nacional de Salud (SNS) (Boletín Oficial de las Cortes Generales Senado, 2019).

A partir de ahí surgieron nuevos proyectos y la SEFF presentó en 2021 la “Estrategia general de implementación clínica de la Farmacogenética”. Fruto de ello y del trabajo y esfuerzo de investigadores y Sociedades Científicas que han sido perseverantes y no han cejado en la lucha tanto por mejorar la investigación en FGx como en que pueda ser útil para los pacientes, la implementación de la misma en la clínica ha empezado a materializarse.

De hecho, en junio de 2023 el Pleno del Consejo Interterritorial, acordó ampliar y actualizar las pruebas genéticas incluidas en la cartera común de servicios de nuestro Sistema Nacional de Salud y como

consecuencia fue presentado el nuevo “Catálogo de pruebas genéticas de la Cartera Común del Servicio Nacional de Salud”. Estas pruebas son un elemento fundamental en el diagnóstico y pronóstico de enfermedades de alto impacto como enfermedades raras y oncológicas, pero lo importante respecto a la farmacogenética es que se incluyeron, por primera vez, “pruebas o test farmacogenéticos” que abarcan un total de 12 genes, cuyo análisis permitirá conocer la respuesta de los pacientes al tratamiento que se les administre respecto a las patologías indicadas en el Catálogo. No obstante, el estudio farmacogenético de estos 12 genes posibilita conocer la respuesta de los pacientes no sólo a los fármacos incluidos en la Cartera de Servicios sino a un total de 65 fármacos utilizados en distintas especialidades. El compromiso adquirido de seguir incluyendo mayor número de pruebas farmacogenéticas a medida que se demuestre su evidencia científica y su utilidad en la población, amplía las expectativas de que con el tiempo sea más fácil el acceso a estas pruebas, salvando de esta forma parte del problema de inequidad en la población.

Se puede decir que España es el primer país europeo que tiene un programa asistencial de farmacogenética de este nivel. No obstante, excepto en los últimos años y no en la medida necesaria, la formación sobre Farmacogenómica apenas ha estado incluida en las disciplinas sanitarias por lo que es totalmente imprescindible que los profesionales sanitarios tengan acceso a la información y formación, para poder comprender y utilizar los test o pruebas farmacogenéticas en su práctica profesional cuando se considere necesario.

Este es el motivo de esta revisión, por lo que su objetivo es el de acercar al profesional sanitario el significado de esta Ciencia Ómica y su aportación en la práctica clínica, imprescindible para la consecución de la “Medicina Personalizada de Precisión” que nuestra sociedad requiere en beneficio de los pacientes y, como consecuencia, de toda la población.

“España es el primer país europeo que tiene un programa asistencial de farmacogenética”

VARIABILIDAD GENÉTICA Y LA RESPUESTA A LOS FÁRMACOS

La base genética de la variabilidad en la respuesta a los fármacos se apoya en el polimorfismo genético, definido como la variación en la secuencia de los nucleótidos del ADN que pueden presentar los individuos de una población confiriéndoles un carácter distinto al resto. En términos de porcentaje se considera que existe polimorfismo genético cuando esta variabilidad se presenta en más del 1% de la población. Dicha variabilidad genética puede ser de distintos tipos: la sustitución de una base por otra (polimorfismos de un único nucleótido, SNP: *single nucleotide polymorphism*, por sus siglas en inglés) que suelen ser las más frecuentes, inserción o delección de una base, o de un conjunto de bases, a veces hasta mil, o repetidas veces de una o más bases, estas dos últimas también reciben el nombre de variaciones en el número de copias del gen (CNV: *copy number variation*, por sus siglas en inglés).

Hay que tener en cuenta que estas variantes genéticas pueden darse tanto a nivel germinal como somático. Las variantes germinales son cambios génicos que se producen en las células reproductoras y pasan a estar presentes en todas las células del individuo además de ser hereditarias, mientras que las variantes somáticas pueden ocurrir en cualquier célula del cuerpo (excepto en las células germinativas) y no se transmiten a la descendencia (Misra *et al.*, 2019). Cualquiera de estas variantes puede dar lugar a diferencias interindividuales en la respuesta a los fármacos, ya que pueden modificar la información del gen que codifica las moléculas y proteínas que afectan al fármaco en su paso por el organismo.

En cuanto a número, las variaciones que afectan a la secuencia del ADN y las diferencias entre los individuos o entre las poblaciones se cuentan por millones y se estima que alrededor de 85 millones son polimorfismos de un único nucleótido (SNP) (Auton *et al.*, 2015). Estos polimorfismos o variabilidad genética se pueden presentar a

distintos niveles en relación con los fármacos (Cacabelos *et al.*, 2012, Cacabelos *et al.*, 2023) y, actualmente, se pueden distribuir en cinco grupos:

1. Los genes asociados con los procesos del LADME (Farmacocinética), principalmente con las enzimas de Fase I y Fase II implicadas en el metabolismo.
2. Los genes asociados con el lugar y mecanismo de acción (receptores, canales iónicos, transmisores, mensajeros, enzimas) (Farmacodinamia).
3. Los genes asociados a proteínas transportadoras de fármacos: a) ATPasas, b) transportadores de unión a ATP (incluye varias subfamilias, A, B, C, D, E, F y G) y c) transportadores de solutos.
4. Los genes asociados con la patogénesis de la enfermedad.
5. Los genes pleiotrópicos implicados en múltiples cascadas y reacciones metabólicas.

El estudio a nivel farmacocinético es uno de los más desarrollados por la farmacogenética, se apoya en el porcentaje de fármacos que son metabolizados por cada una de las enzimas que intervienen en la Fase I o Fase II del metabolismo. En la fase I predominan las enzimas derivadas de la familia del Citocromo P-450 y como ej. la enzima CYP3A interviene en el metabolismo de aproximadamente 40 a 50% de los fármacos existentes. De hecho, el desarrollo de la investigación en farmacogenética se ha basado en el conocimiento de las reacciones y enzimas del metabolismo de medicamentos y para ellas se ha diseñado una nomenclatura estándar que, a su vez, sirve de base para la denominación de resto de polimorfismos tanto farmacocinéticos como farmacodinámicos.

Así, para las enzimas del metabolismo del Citocromo P-450 se utiliza la raíz CYP seguida de un número arábigo que designa la familia de enzimas, por ej. (CYP2), una letra para la subfamilia (CYP2D) y otro número que indica la enzima individual, CYP2D6. El gen que codifica la enzima, en este caso, tiene el mismo nombre, *CYP2D6* y habitualmente el alelo más frecuente en la población se toma como referencia y recibe el identificador *1 (*CYP2D6*1*) considerándose “funcional normal”. Si hay variantes en la secuencia de nucleótidos, los sucesivos alelos se definen con una numeración consecutiva *2, *3, *4, etc. dependiendo de su prevalencia y/o impacto sobre la función de la enzima

o proteína que codifican, la cual puede ser modificada hacia un aumento o pérdida de su función.

La tabla 1 muestra las variantes alélicas más comunes del gen que codifica CYP2D6 (Tamasi *et al.* 2003, Ingelman-Sundberg *et al.* 2007). Las distintas agrupaciones de estas presentes en los individuos, que normalmente se heredan, reciben el nombre de haplotipo. El estudio en la población Caucásica de estas variaciones del ADN o polimorfismos respecto al gen *CYP2D6*, ha dado lugar a que la población se pueda distribuir en cuatro subgrupos en relación con la respuesta a los fármacos: “Metabolizadores Normales” (MN), también llamados rápidos o eficientes, correspondiente al subgrupo de individuos considerados tipo puro o salvaje (“wild type”), donde no hay variación en los alelos del gen y codifican la enzima con función normal (abarca aproximadamente del 75 a 89% de la población caucásica), “Metabolizadores Intermedios” (MI) (del 10 al 20 % de la población) cuando existe una variación en un alelo (heterocigotos), si las variaciones se presentan en los dos alelos (homocigotos para la variante) determina los “Metabolizadores Lentos” (ML) (del 5 al 10 %) y cuando se repite la secuencia del gen que codifica la enzima, ésta adquiere mayor actividad y a los individuos se les considera “Metabolizadores Ultrarrápidos” (MU) (constituyen del 1 al 10 % de la población caucásica). (Bernal *et al.*, 1999, Ingelman-Sundberg *et al.*, 2001, Varela *et al.*, 2015)

Por tanto, los polimorfismos a nivel farmacocinético pueden provocar cambios en la concentración plasmática de los fármacos debido al aumento o disminución de la función de la enzima, de tal forma que si ésta es menor de la esperada (metabolizadores lentos) puede dar lugar a acumulación del fármaco a nivel sistémico y como consecuencia a reacciones adversas en los pacientes, pero si es mayor como en el caso de metabolizadores ultrarrápidos puede conllevar fallo terapéutico.

Respecto a las proteínas y moléculas relacionadas con farmacodinamia, así como con las proteínas de transporte, las variaciones alélicas en los genes que las codifican pueden influir en el aumento o disminución de su función y consecuentemente en la respuesta a los tratamientos. Veremos algunos ejemplos más adelante.

En este contexto, no se puede obviar, aunque sea de forma escueta, a otros muchos factores “no genéticos” que también van a influir en la respuesta a los fármacos, precisamente por su repercusión en muchas enzimas y proteínas relacionadas con ellos. Estos son los factores

ambientales, unificados en el término llamado “Exposoma”. Es sabido que nuestro fenotipo deriva de esa influencia tanto genética como ambiental, de ahí que, actualmente y en el contexto de la MPP se quiera estudiar detalladamente el impacto de estos dos grupos de factores en los individuos. La información que se obtenga nos vendrá dada en forma de datos, los cuales habrá que analizar examinar e integrarlos entre ellos además de con los datos obtenidos de las características clínicas (análisis clínicos, fisiológicos, de imagen etc.) que constituyen nuestro fenotipo. (Varki y Altheide, 2005). Esa información va a permitir una mejor comprensión de la fisiopatología y la contextualización de las enfermedades y sobre todo será un gran apoyo en la Prevención, uno de los últimos fines de la Medicina Personalizada de Precisión.

Tabla 1: Variantes alélicas más comunes del gen *CYP2D6*

VARIANTE ALÉLICA	MUTACIONES CARACTERÍSTICAS	ACTIVIDAD DE LA ENZIMA	FENOTIPO
<i>CYP2D6*1</i>	Tipo puro (Wild type)	Normal	MN
<i>CYP2D6*2</i>	Sustituciones en G1749C, C2938T, G4268C	Normal	MN
<i>CYP2D6*3</i>	Delección A2637	Inactiva	ML
<i>CYP2D6*4</i>	Sustitución C188T, C1062A, A1072G, G1934A	Inactiva	ML
<i>CYP2D6*5</i>	Delección del gen	Inactiva	ML
<i>CYP2D6*6</i>	Delección T1795, sustitución G2064A	Inactiva	ML
<i>CYP2D6*7</i>	Sustitución A3023C	Inactiva	ML
<i>CYP2D6*8</i>	Sustitución G1749C, G1846T, G2938T	Inactiva	ML
<i>CYP2D6*9</i>	Delección (A2701—A2703) o (G2702—A2704)	Disminuida	MI
<i>CYP2D6*10</i>	Sustitución en C188T, G1749C, G4268C	Disminuida	MI
<i>CYP2D6*11</i>	Sustitución G971C, C1062A, A1072G, C1085G	Inactiva	ML
<i>CYP2D6*14</i>	Sustitución G1846A	Inactiva	ML
<i>CYP2D6*1 X N</i> Donde $N \geq 2$	Duplicación del gen	Aumentada	MU
<i>CYP2D6*2 X N</i> ($N=2,3,4,5$ o 13)	Duplicación del gen	Aumentada	MU
<i>CYP2D6*4 X 2</i>	Duplicación del gen	Inactiva	ML

Modificado de Tamasi *et al.* 2003, Ingelman-Sundberg *et al.* 2007

La mención de la influencia del ambiente está ligada a otra ciencia ómica que tampoco puede dejar de ser nombrada en este contexto por su creciente desarrollo en relación con los fármacos. Se trata de la Epigenómica que es el estudio del conjunto de todas las modificaciones epigenéticas que se producen a lo largo del genoma de un individuo. Y la Epigenética se define a su vez, como el estudio de las modificaciones que influyen en la regulación de la expresión del ADN, que son heredables, pero que no suponen un cambio en el código genético (Cascorbi and Schwab, 2016, Berdasco *et al.* 2019).

En general, estas modificaciones son producidas por mecanismos de regulación de la expresión génica que, respecto a los fármacos, pueden influir tanto en las enzimas que los metabolizan como en la conformación de los receptores entre otros muchos factores (He *et al.* 2015). Debido a ello surge otra nueva ciencia, la Farmacoepigenética que se define como el campo que estudia el modo en que la variabilidad epigenética impacta en la variabilidad en la respuesta a los fármacos y cuyos resultados ayudan a encontrar explicación a respuestas farmacológicas no explicadas por la farmacogenética clásica (Gomez and Ingelman-Sundberg, 2009). Ejemplos de estos mecanismos reguladores son la metilación del ADN, la modificación de las histonas, los cambios en la arquitectura de la cromatina o los ARNs no codificantes (Kelly *et al.*, 2010). No obstante, su desarrollo aún se encuentra en una fase temprana y establecer la relación entre los cambios del estado epigenético y el fenotipo sigue siendo un desafío. Los factores ambientales, el estado de la enfermedad y los propios fármacos pueden afectar a los marcadores epigenéticos, y probablemente, los niveles del marcador pueden alterar la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la enfermedad, sin olvidar, además, que el estado epigenético es dinámico y cambia a lo largo de la vida en cada individuo (Bell and Spector, 2012).

Aun así, los esfuerzos realizados a nivel poblacional buscando datos epigenéticos para dilucidar posibles interacciones farmacoepigénicas, o localizar biomarcadores clave cerca del gen y su entorno, así como el desarrollo de bases de datos epigenéticos que relacionen biomarcadores con fenotipos de respuesta al fármaco ha dado lugar, entre otros hallazgos, al desarrollo de los llamados “epifármacos”. En definitiva, el conocimiento derivado del estudio del epigenoma permitirá comprender en el futuro los mecanismos de regulación de la expresión génica, contribuyendo, con un paso más, al avance en el desarrollo de la MPP (Smith *et al.*, 2023).

INTERACCIONES FARMACOGENÓMICAS

Las interacciones farmacológicas entre fármacos o medicamentos que las podemos llamar Interacción Fármaco-Fármaco (IFF), son bien conocidas y consideradas en la práctica clínica, sin embargo, el conocimiento de las interacciones Fármaco-Gen (IFG) o Fármaco-Fármaco-Gen (IFFG) es más reciente y son las que constituyen las llamadas interacciones farmacogenómicas (Verbeurgt *et al.*, 2014, Hocum *et al.*, 2016). Se trata, por tanto, de la interacción entre un fármaco y los genes que codifican las moléculas del organismo que afectarán a ese fármaco, como las enzimas del metabolismo, las proteínas de transporte o los receptores. La interacción IFFG incluye un complejo de interacción que resulta de la superposición de una IFF en una IFG y a menudo da lugar a una fenoc conversión, que se define como el resultado de una interacción en la cual el fenotipo de un individuo cambia respecto al esperado desde el genotipo debido a la administración de otro fármaco (Tannenbaum *et al.*, 2014), aunque también hay que considerar que este fenómeno puede ocurrir por la influencia de otros factores como edad o comorbilidades que afecten al fenotipo codificado por el genotipo, principalmente de las enzimas que metabolizan fármacos (Cacabelos *et al.*, 2019). A este respecto, ya existe más de un trabajo donde se ha cuantificado el impacto de la fenoc conversión en medicamentos con recomendaciones farmacogenómicas procesables, como por ejemplo los utilizados en pacientes de psiquiatría con edad avanzada. En este trabajo los autores estudiaron los fenotipos CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9 que pueden ser afectados por fármacos, sobre todo en pacientes polimedicados y concluyeron que sería conveniente desarrollar un modelo cooperativo entre médicos y farmacéuticos para abordar la fenoc conversión y maximizar los beneficios potenciales de la farmacogenómica (Mostafa *et al.*, 2021). Posteriormente se describe algún ejemplo.

“El conocimiento de las interacciones Fármaco-Gen (IFG) o Fármaco-Fármaco-Gen (IFFG) es más reciente y son las que constituyen las llamadas interacciones farmacogenómicas”.

Obviamente, estas interacciones farmacogenómicas van a afectar a los procesos de los fármacos en el organismo, tanto a nivel farmacocinético como farmacodinámico.

Interacciones farmacogenómicas a nivel farmacocinético

A nivel farmacocinético hay que distinguir dos situaciones dependiendo de la actividad farmacológica del principio activo. En la primera, el fármaco administrado es un profármaco y necesita ser bioactivado para convertirse en el metabolito activo y alcanzar la eficacia terapéutica, mientras que en la segunda el fármaco tiene actividad farmacológica “per se” y no es tan importante la actividad de sus metabolitos. A continuación, se presentan varios ejemplos respecto a estas dos condiciones.

En el caso de **profármaco**, uno de los ejemplos es el clopidogrel, fármaco antiagregante plaquetario que se metaboliza principalmente por la enzima CYP2C19 y da lugar al metabolito con actividad terapéutica (tiolclopidogrel) (Ramos-Esquivel *et al.*, 2012). El gen del mismo nombre CYP2C19, que codifica la enzima presenta variantes alélicas que influyen en la diferente respuesta de la población al Clopidogrel. Los alelos asociados a una pérdida de función de la enzima son *CYP2C19*2* y *CYP2C19*3*, mientras que el alelo *CYP2C19*17* se asocia a un aumento de actividad de la enzima (Sangkuhl *et al.*, 2010).

Las distintas combinaciones de los alelos entre sí y con el alelo tipo puro, *CYP2C19*1*, van a determinar el metabolismo del fármaco distribuyendo a la población en metabolizadores lentos, intermedios, rápidos y ultrarrápidos. En la población caucásica el porcentaje de individuos considerados lentos metabolizadores para este gen es del 12% (Shuldiner *et al.*, 2009), lo que significa que, en estos individuos, la formación del metabolito activo es mucho más lenta que en la población general (metabolizadores normales) o no se produce, con el consecuente riesgo de fallo terapéutico.

En estos individuos sería recomendable administrar un tratamiento alternativo o, ante contraindicación de otros fármacos, duplicar la dosis tras un estudio exhaustivo beneficio/riesgo en el paciente (SEFF-Guía clínica CYP2C19-Clopidogrel, 2023). Por el contrario, la presencia del alelo *CYP2C19*17* confiere a los individuos homocigotos para el mismo, mayor actividad de la enzima, clasificándose como metabolizadores ultrarrápidos, dando lugar a que se pueda llegar a producir RAM como hemorragia durante el tratamiento con clopidogrel (Sibbing *et al.*, 2010). No obstante, la

evidencia actual en este último caso, no es determinante y por ello se recomienda que a estos pacientes se les siga administrando la dosis standard indicada en la ficha técnica (Saiz-Rodriguez *et al.*, 2019).

Otro riesgo adicional para el paciente es la producción de interacciones debida a fármacos inhibidores o inductores de la enzima CYP2C19. Los fármacos inhibidores son buenos sustratos de la enzima porque la utilizan mayoritariamente en su metabolismo, disminuyendo así su acción frente a otros fármacos que también la utilizan. Algunos de ellos son el Omeprazol o los Inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS) de cualquiera de ellos podría ralentizar el paso de Clopidogrel a su fármaco activo, aunque el individuo no sea metabolizador lento para CYP2C19 (Ho P. *et al.*, 2009).

Respecto a los fármacos inductores como por ej. la carbamazepina, la rifampicina, el ritonavir, la hierba de San Juan, etc. (Chen & Goldstein 2009), su administración concomitante con el clopidogrel podría aumentar la actividad de CYP2C19 y acelerar el paso al metabolito activo, por lo que el riesgo en el paciente podría ser similar al que ocurre con los metabolizadores ultrarrápidos. Son dos de los ejemplos que ilustran el proceso de fenocversión.

No se debe obviar que no solo los polimorfismos genéticos influyen en la acción final del clopidogrel, a pesar de que estos sean importantes también pueden existir otros genes o variantes que pueden estar presentes, pero cuya influencia no es tan patente porque se presentan en menor frecuencia. De la misma forma, también hay que considerar la presencia de otros factores, como la influencia medioambiental, que pueden condicionar la respuesta variable a la administración del fármaco.

Respecto a la segunda situación, en el caso de que **el fármaco tiene actividad farmacológica** y no es tan importante la actividad de sus metabolitos, uno de los ejemplos es el del fármaco 5-Fluoro Uracilo (5-FU) y sus fármacos precursores (capecitabina y tegafur) incluidos en el grupo de Fluoropirimidinas, las cuales se utilizan en el tratamiento de tumores sólidos como el cáncer de colon, recto, mama, etc. La principal enzima que metaboliza el 5-FU (hasta el 80% de la dosis) es la Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), codificada por el gen del mismo nombre (*gene DPD*). Existe un polimorfismo de un cambio de una base (SNP) que origina la delección de un exón en la región promotora del gen *DPD*, provocando la falta de actividad de la

enzima, de tal forma que la administración del fármaco al paciente a la dosis habitual o, simplemente, la propia administración puede causar reacciones adversas graves. En la población caucásica de un 0,01% a 0,5% de los individuos tienen una deficiencia completa de la actividad DPD (metabolizadores lentos) mientras que el porcentaje de individuos con deficiencia parcial es del 3% al 8% (metabolizadores intermedios). Tras tratamiento con las fluoropirimidinas estos individuos presentan alto riesgo de reacciones adversas graves, especialmente los lentos (Martens *et al.*, 2019, Lunenburg *et al.*, 2020, Dean *et al.*, 2012). De hecho, hacer la prueba farmacogenética al paciente, respecto a esta enzima antes de administrar el tratamiento, tiene la indicación de recomendado en las guías terapéuticas (García-Alonso *et al.* 2022)

Otro de los ejemplos de fármaco activo es el voriconazol que se metaboliza por las enzimas del citocromo P450 dando lugar a metabolitos con apenas actividad farmacológica, siendo su eliminación mayormente por vía hepática. Es un fármaco antifúngico con actividad frente a especies de *Candida* y *Aspergillus* y que se utiliza, como fármaco de primera línea, en el tratamiento de la aspergilosis invasiva y otras infecciones como candidemia en pacientes no neutropénicos, además de ser utilizado como agente profiláctico en pacientes inmunocomprometidos con alta susceptibilidad a infecciones fúngicas invasivas (Patterson *et al.* 2016, Hicks *et al.* 2014).

Las principales enzimas que intervienen en el metabolismo de voriconazol son CYP3A4, CYP2C19 y CYP2C9 metabolizando el 70-75% de la dosis administrada; el 25-30% restante es metabolizado por la proteína monooxigenasa que contiene flavina (FMO) (Murayma *et al.*, 2007, Yanni *et al.*, 2008). Hay evidencia científica suficiente que relaciona el genotipo *CYP2C19* con la variabilidad fenotípica en la farmacocinética del voriconazol (Theuretzbacher *et al.*, 2006). Los pacientes con el polimorfismo *CYP2C19*17* con alta actividad de la enzima (del 5 al 30% de los pacientes) tienen riesgo de no alcanzar la concentración plasmática necesaria para ejercer el efecto terapéutico. Mientras que los pacientes con los genotipos *CYP2C19*2* y *CYP2C19*3* (2-15% de los pacientes) presentan altas concentraciones plasmáticas de voriconazol con el consecuente riesgo de efectos adversos, por lo que sería conveniente, en los dos casos, considerar un tratamiento alternativo o ajustar las dosis (Moriyama *et al.*, 2017). Es más, la FDA indica en la ficha técnica que los metabolizadores intermedios del *CYP2C19* tienen una exposición de voriconazol dos veces mayor en comparación con los

normales, mientras que en los lentos es cuatro veces mayor. Por su parte la AEMPS señala, además, que la prevalencia de metabolizadores lentos en la población asiática es del 15 al 20% mientras que en la raza caucásica y negra es del 3-5%, poniendo de manifiesto la importancia de la etnia en los polimorfismos genéticos que afectan a la respuesta a los fármacos.

Así mismo, la SEFF basándose en los datos de las distintas agencias y consorcios internacionales, así como en las guías clínicas, ha elaborado un documento de recomendaciones terapéuticas para este fármaco según el fenotipo de los individuos indicando, en líneas generales, la conveniencia de un aumento de las dosis estándar en un 50% para los metabolizadores rápidos con control de los niveles plasmáticos en los 5 primeros días tras inicio del tratamiento y disminuir la dosis estándar al menos un 25% en los metabolizadores lentos, realizando control de niveles plasmáticos de manera más temprana y vigilando la aparición de toxicidad. También indica que si no es posible disponer de los niveles plasmáticos en un tiempo breve se puede considerar seleccionar un agente alternativo que no se vea afectado por el metabolismo de *CYP2C19* (SEFF. Guía Clínica *CYP2C19-Voriconazol*, 2023).

Interacciones farmacogenómicas a nivel farmacodinámico

A este nivel las moléculas afectadas son las llamadas “dianas terapéuticas” con las cuales los fármacos tienen que interaccionar. Habitualmente estas dianas son receptores, canales iónicos, proteínas quinasas, etc. pero cualquier molécula del organismo puede convertirse en un biomarcador que sirva de “diana terapéutica” si el fármaco se necesita unir a ella para ejercer su efecto terapéutico. Como ejemplo de ello se muestra el de los anticoagulantes orales (AO), fármacos que de por sí ya presentan un estrecho rango terapéutico, por lo que es habitual la monitorización en los pacientes. Los AO más actuales no necesitan un control tan exhaustivo, pero los anteriores siguen utilizándose y el estudio farmacogenético previo a su administración ha resultado ser eficaz y rentable.

La vitamina K es imprescindible para que se formen los factores de la cascada de la coagulación y en este ciclo de formación, la enzima vitamina K epóxido reductasa (VKRCO) es la encargada de mantener la vitamina K en óptimas condiciones para ello. Los anticoagulantes ejercen su efecto inhibiendo esta enzima y por tanto afectando a la actividad de la vitamina K y

consecuentemente a la formación de los factores de la cascada, retrasando así la coagulación.

Desde el punto de vista de la farmacogenética el gen que codifica la enzima *VKORC1* presenta varios polimorfismos, agrupados en 3 haplotipos. Parece ser que el más importante en relación con la variabilidad en la respuesta a anticoagulantes es el haplotipo *VKORC1*2* (Schwarz *et al.*, 2008). En él destacan el polimorfismo *c.G-1639A* (cambio de guanina por adenina) localizado en la región promotora del gen *VKORC1*, de tal forma que los individuos homocigotos para Adenina (AA) presentan una reducción en los niveles de la enzima hasta de un 30% comparando con los individuos sin mutación, disminuyendo así la capacidad para facilitar el paso de la vitamina K a su estado reducido. Otro de los polimorfismos es *c.C1173T* (cambio de citosina por timina) localizado en el intrón 1, su frecuencia en la población caucásica es del 45%. El alelo T confiere menos actividad a la enzima por lo que los pacientes requieren menos dosis para mantener el INR (razón normalizada internacional) en los niveles deseados. Por tanto, los individuos que presentan este haplotipo requieren menos dosis de acenocumarol (Militaru *et al.*, 2015).

Además, el acenocumarol se metaboliza por la enzima *CYP2C9* para la cual también existen polimorfismos (*CYP2C9*2* y *CYP2C9*3*) que disminuyen su actividad, por lo que la presencia conjunta de estos polimorfismos en el paciente y el haplotipo *VKORC1*2* comentado exigirían una reducción de la dosis del anticoagulante para evitar el riesgo de efectos adversos. En la práctica, ya se han desarrollado diferentes algoritmos genéticos y en distintas poblaciones incluyendo estas variables (Rathore *et al.*, 2012, Van Schie *et al.*, 2011, Cullell *et al.*, 2020). De la misma manera, en un estudio realizado en la población española por Tong *et al.* (2016), se añadió otro polimorfismo al algoritmo, el del gen *CYP4F2* que codifica la enzima vitamina K1 oxidasa, cuya función es degradar la vitamina K, y demostraron que su algoritmo (teniendo en cuenta las variables genéticas de *VKORC1*, *CYP2C9* y *CYP4F2*) podía predecir mejor la dosis de acenocumarol para los pacientes al comienzo del tratamiento, que sólo los basados en las características clínicas. En general, estos algoritmos farmacogenéticos son más precisos y útiles, principalmente, para los pacientes que presentan variantes alélicas, ya que la estabilización del INR es más costosa y difícil en estos pacientes. Sin embargo, se ha comprobado que antes de su aplicación en la práctica es preciso determinar cuidadosamente la asociación de las variantes genéticas específicas de cada población.

Este es un ejemplo incluido en Farmacodinamia porque la variabilidad genética repercute en la diana terapéutica, pero cabe señalar que, en este caso, la diana no es un receptor o un canal iónico tan típicos cuando hablamos de Farmacodinamia, sino que es una enzima, que a su vez interviene en la actividad de la vitamina K, pero no en el metabolismo de los fármacos anticoagulantes orales, que como hemos visto se metabolizan por otras enzimas.

Existen muchos más ejemplos a nivel farmacodinámico y entre ellos destacan los fármacos que se utilizan en cáncer donde ha habido un gran desarrollo en la búsqueda de dianas terapéuticas. Esto ha sido debido a que en las células tumorales se pueden encontrar proteínas específicas que no se encuentran en las células normales, disminuyendo el riesgo de que estas últimas se vean afectadas. Tras estudios exhaustivos y pormenorizados se pueden identificar estas dianas y desarrollar fármacos con alta sensibilidad que se unan a su estructura para provocar un bloqueo o parada en la función de la célula tumoral, que puede llegar incluso a matarla o destruirla. De esta forma se han sintetizado medicamentos frente a proteínas que pueden estar tanto en el citoplasma como en el núcleo de la célula tumoral o que pueden ser receptores de membrana. Un tipo de fármacos sintetizados frente a estas dianas y cuyo número va en aumento son los anticuerpos monoclonales y un ejemplo de ellos que nos sirve para evidenciar este concepto es el trastuzumab. Fue uno de los primeros anticuerpos monoclonales que demostró alta eficacia frente al cáncer de mama que sobreexpresa el receptor HER2. HER2 es un miembro de la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR, *epidermal growth factor receptor*, por sus siglas en inglés). Son receptores tirosina-quinasa representados por cuatro miembros en total (HER1 o EGFR, HER2, HER3 y HER4), y sus ligandos son un grupo de factores de crecimiento, en especial el EGF (*epidermal growth factor*) y TGF alfa (*transforming growth factor alfa*). La sobreexpresión de HER2 se observa en el 20-30% de los cánceres de mama primarios y los pacientes que la presentan tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta que los que no sobreexpresan HER2 (Loibl *et al.*, 2017, Cortazar *et al.*, 2014).

La síntesis de trastuzumab fue un gran hallazgo porque el bloqueo de HER2 impide la cascada de señalización mediada por HER2 y por tanto la proliferación celular. Posteriormente se sintetizaron el pertuzumab y el cetuximab frente a los otros miembros del receptor EGFR y datos más recientes indican que la

administración conjunta de trastuzumab y pertuzumab tanto en quimioterapia coadyuvante como adyuvante revela un menor riesgo de recurrencia de cáncer de mama (Swain *et al.*, 2022).

De la misma forma que los genes que codifican las enzimas del metabolismo presentan variabilidad genética, ésta existe también en los genes que codifican receptores, canales iónicos etc. Es lo que ocurre con el receptor *HER2* cuyo gen *HER2* presenta varios polimorfismos relacionados con la respuesta de los pacientes con cáncer de mama al tratamiento con Trastuzumab. Particularmente, el polimorfismo de un solo nucleótido *rs1136201* (que provoca un cambio de Isoleucina por Valina) afecta a la respuesta al fármaco, de tal forma que la presencia de Valina en vez de Isoleucina está asociada a peor supervivencia libre de daño (Furrer *et al.*, 2018). Así mismo, Novillo *et al.*, (2023) demostraron que respecto a la mutación *rs1058808* (que da lugar a un cambio de alanina por prolina), al agrupar a los pacientes por la presencia de la mutación (v) o por su ausencia (w: wild type), la proporción de pacientes con una doble mutación (vv) respecto a heterocigotos + homocigotos wild type (wv + ww), fue significativamente mayor en los respondedores normales (58,62%) que en los lentos respondedores (20%), así como también demostraron que el cambio a prolina parece estar asociado a mejor respuesta al tratamiento con Trastuzumab cuando el paciente es homocigoto para la variante alélica (vv). Estos son sólo dos ejemplos de las variantes alélicas que pueden afectar al receptor *HER2*, siendo otros muchos los que se han encontrado relacionados con esta familia de receptores, pero sirven como muestra, para ilustrar la influencia de la variabilidad alélica en la respuesta a los fármacos nombrados.

La influencia de la variabilidad genética en la función del receptor pone de manifiesto que, aunque el fármaco llegue al lugar de acción con la necesaria concentración y actividad podría no interactuar apropiadamente con su “receptor” y resentirse su eficacia. No obstante, obviando esta posibilidad, se espera que el fármaco ejerza el efecto terapéutico deseado.

El trastuzumab por tanto, es un fármaco “preciso” que si llega a su lugar de acción en la concentración esperada, se unirá a su diana y ejercerá el efecto terapéutico deseado. Es, en consecuencia, un buen ejemplo de fármaco y tratamiento que podría simbolizar “la precisión, desde el punto de vista de la terapéutica en el marco de la “Medicina Personalizada de Precisión”.

Sin embargo, existe otro hecho previo y fundamental que va a influir en la eficacia, como es, el proceso del fármaco por el organismo antes de llegar al lugar de acción. Este proceso abarca todas las fases del LADME (como se ha visto en ejemplos nombrados anteriormente) y en cualquiera de ellas puede ocurrir que moléculas como, por ejemplo, las enzimas del metabolismo o las proteínas de transporte puedan presentar alguna modificación en su actividad o estructura que modifique el tránsito del fármaco por el organismo. Son diversas las causas que pueden provocar estas modificaciones, entre ellas los factores ambientales, como ya se ha comentado, pero referido a la farmacogenética son las variaciones en los alelos de los genes las que van a influir en la expresión de las moléculas que codifican y que puede no ser igual a la que presenta la “mayoría de la población”. Si esto ocurre, la “precisión” podría variar y estas variaciones genéticas que influyen en los procesos del LADME son propias de cada individuo, por lo que el estudio de estas es lo que convierte a la prescripción en parte de “La Medicina Personalizada” o en “Farmacoterapia Personalizada” como también se le empieza a llamar por su directa relación con el tratamiento y los medicamentos.

Un ejemplo de fármaco que sirve también para ilustrar estos dos conceptos “Precisión y Personalización” es el tamoxifeno, utilizado en cáncer de mama dependiente de estrógenos para impedir que los estrógenos se unan a su receptor estrogénico y de esta forma evitar la proliferación celular (Ariza *et al.*, 2016). El tamoxifeno bloquea el receptor estrogénico y si llega a la concentración adecuada a su lugar de acción se espera que ejerza el efecto terapéutico esperado (“Precisión”) (Figura 1). No obstante, el tamoxifeno se metaboliza por varias enzimas, y concretamente la enzima *CYP2D6* lo transforma en su fármaco activo, el endoxifeno (100 veces más potente). En la población caucásica, del 5 al 10% de los individuos son metabolizadores lentos para esta enzima por lo que en este caso existe riesgo de que el endoxifeno no se forme en la proporción que se espera, por tanto, aunque llegue al lugar de acción el efecto terapéutico podría ser menor. La solución podría ser cambiar de fármaco o aumentar la dosis de tamoxifeno (Aliaga *et al.*, 2019). También podría darse el caso de que el paciente sea metabolizador ultrarrápido para la enzima *CYP2D6*, se formaría más cantidad de endoxifeno de la esperada y podría presentar riesgo de toxicidad, sin embargo, respecto a esta situación no existe evidencia científica suficiente que demuestre que sea necesario hacer cambios en el tratamiento, pero es conveniente también tenerlo en cuenta ante posibles reacciones adversas de los pacientes.

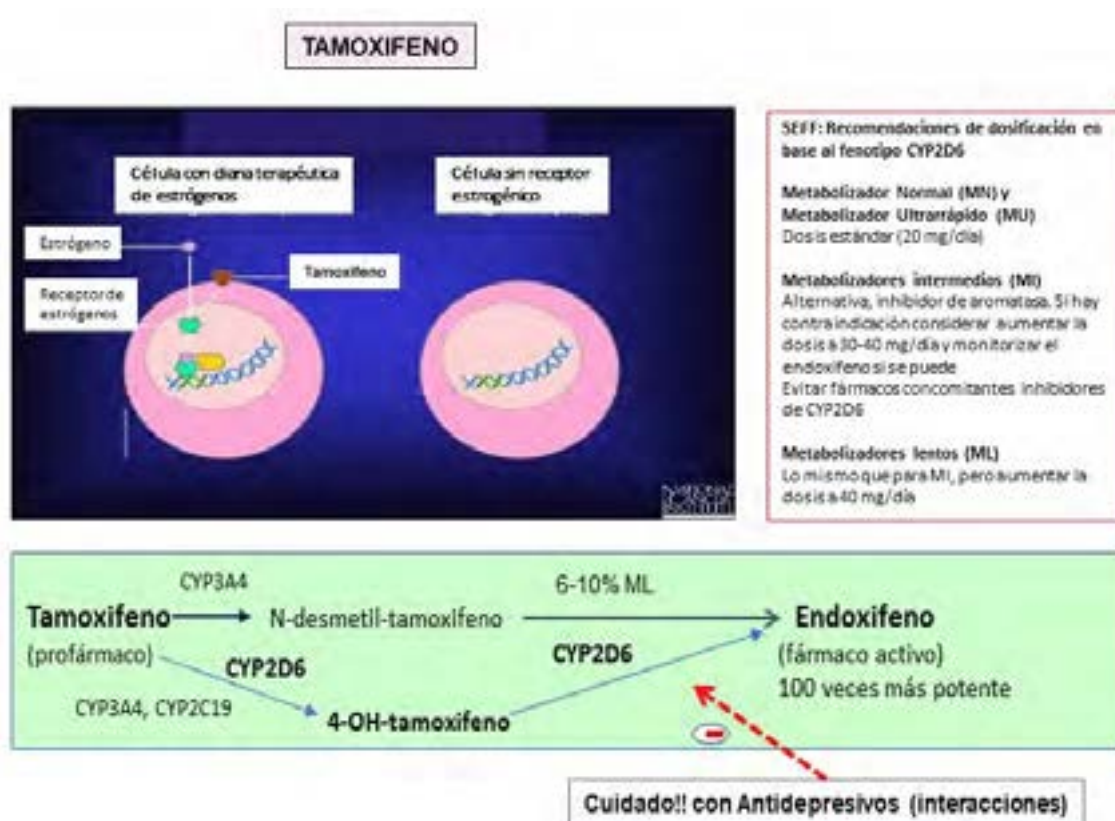


Figure 1: Mecanismo de acción y metabolismo de tamoxifeno. Recomendaciones de dosificación.

De hecho, se sabe que el 76% de los carcinomas de mama son receptores estrogénicos positivos y sólo un 55-60% responden a la hormonoterapia con tamoxifeno (Aliaga *et al.*, 2019).

Siguiendo con el ejemplo expuesto, el tratamiento podría complicarse todavía más si el paciente estuviera tomando alguna medicación concomitantemente que también se metabolizase por la enzima CYP2D6 como por ejemplo algunos antidepresivos (fluoxetina, fluvoxamina) que suelen ser buenos sustratos de CYP2D6. Estaríamos ante una interacción importante (posible fenocversión) y si además el paciente fuera metabolizador lento, la formación del endoxifeno se vería muy comprometida, retrasando todavía más el efecto terapéutico. Cabe considerar que este enfoque más personalizado en el tratamiento oncológico está demostrando tasas de respuesta mayores que la quimioterapia no dirigida (Patel JN., 2016).

Vemos así uno de los ejemplos que una varias vertientes de la Farmacogenómica y Farmacogenética:

la precisión frente a la diana, la biotransformación por los procesos del LADME característicos de cada persona y las posibles interacciones que pueden surgir con la medicación concomitante. Por tanto, en el caso de falta de eficacia o producción de RAM, el estudio farmacogenético puede dar luz sobre lo que ocurre en el paciente y lo ideal sería realizarlo previamente a la administración del tratamiento para evitar los problemas consecuentes.

También es necesario resaltar que no siempre los problemas con la medicación son debido a los polimorfismos genéticos porque son muchos los factores que influyen en el resultado de un tratamiento (genéticos y ambientales) tal y como se ha indicado previamente, pero si existe la posibilidad de saber qué ocurre a nivel farmacogenético, se debería aprovechar y utilizar. Se ayudaría a evitar reacciones adversas y aumentar la eficacia y adherencia al tratamiento, así como a mejorar el aprovechamiento de los recursos sanitarios.

Interacciones farmacogenómicas y Proteínas de transporte

A medida que la investigación farmacogenética avanza se descubren nuevas variaciones genéticas, cuya expresión puede influir en la eficacia de los medicamentos, es lo que está ocurriendo con las proteínas de transporte. Estas proteínas ayudan a los fármacos y sus metabolitos a atravesar las membranas biológicas mediante la captación y la secreción..

Las más importantes, desde el punto de vista farmacológico, son las transportadoras de membrana que se pueden dividir en dos grandes grupos (Daly *et al.*, 2010).

El primero lo constituyen las llamadas **“proteínas de transporte de membrana”** que dependen de la energía del ATP y que incluyen las proteínas que pertenecen a la superfamilia denominada **“ABC”** (*ATP-binding cassette*, por sus siglas en inglés). Están relacionadas con el eflujo de fármacos y también con la resistencia a los mismos. Hasta ahora se han identificado más de 45 familias ABC transportadoras y 7 subfamilias, desde ABC-A a ABC-G (Liu *et al.*, 2019). Las mejor caracterizadas hasta ahora son las proteínas transportadoras ABCB1 (Glicoproteína P ó P-GP), los miembros de la familia ABCC (*Multidrug-associated resistance proteins, MRPs*) y la proteína ABCG2 (*Breast cancer resistance protein, BCRP*) (Hillgren *et al.*, 2013).

El segundo grupo son **“los transportadores de solutos”**, lo constituyen la superfamilia denominada SLC (Solute Carrier), que participan en la absorción de sustratos al interior de células como los hepatocitos o las células del túbulo renal (Daly *et al.*, 2010). Entre ellos se encuentran los transportadores de aniones orgánicos (OATs/SLC22A), de cationes orgánicos (OCTs/SLC22A) y de polipéptidos para aniones orgánicos (OATPs/SLCO) (*organic anion transporting polypeptides*).

Es interesante considerar algunos ejemplos de estos grupos por su influencia en la respuesta a distintos tratamientos, a veces, muy utilizados en la población.

En el primer grupo de las **“proteínas de transporte de membrana”** destaca la Glicoproteína-P (P-GP), ésta se encuentra en la membrana apical de las células secretoras y tiene capacidad extrusora. Esta función la realiza expulsando a la luz intestinal o a la bilis tanto toxinas como metabolitos ejerciendo una función protectora del organismo y también se encuentra en la barrera hematoencefálica realizando una acción similar

(AboulFotouh *et al.*, 2018; Lin & Yamazaki, 2003). Hay que considerar que, respecto a los medicamentos, la biodisponibilidad oral de estos puede verse limitada repercutiendo en su eficacia que puede disminuir. Por ello se le achaca, entre otras características, la de resistencia a fármacos, como por ej. los antineoplásicos (Zhang, Xu, *et al.*, 2021).

Se le conoce también como ABCB1 (*ATP binding cassette sub-family B member 1*, por sus siglas en inglés) y es codificada por el gen del mismo nombre *ABCB1* (antes llamado *MDR-1*; multidrug resistance) que puede presentar polimorfismos que influyen en la expresión y función de la proteína. La mayoría de los polimorfismos son SNPs (polimorfismos de nucleótido simple), existen alrededor de 28 en el gen *MDR1* y el más conocido es el C3435T en el exón 26. Varios estudios muestran que el genotipo T/T (homocigotos para timina) del C3435T da lugar a menor expresión de la proteína, mientras que el genotipo C/C (homocigotos para citosina) produce mayor expresión de la misma, ambos se encuentran en la población caucásica en una frecuencia de 20-25%. (Hoffmeyer *et al.*, 2000).

Otro trabajo en la población española confirma estos datos donde la frecuencia de los genotipos C/C y T/T se presentan en un 26% y un 22% de la población, respectivamente (Bernal ML *et al.* 2003). Otros dos SNPs que adquieren importancia en la actividad de la proteína son G2677T/A y C1236C/T (Kimchi-Sarfaty *et al.*, 2007, Göktas *et al.*, 2016), a los cuales se les ha relacionado con fármacos antipsicóticos entre otros (Vijayan *et al.*, 2012). Con frecuencia, las tres variantes pueden ser agrupadas como haplotipo y tienden a heredarse conjuntamente. Los individuos que poseen el haplotipo o polimorfismos que confieren mayor actividad a la glicoproteína-P suelen presentar resistencia a un nutrido grupo de fármacos y aunque la mayoría de datos de la bibliografía apoyan este supuesto, algunos de ellos son contradictorios (Sakaeda *et al.*, 2005). No obstante, a pesar de la discordancia existente, se ha comprobado que la administración concomitante de inhibidores de la P-GP, como la ciclosporina o el verapamilo (Ganguly *et al.*, 2018, Yu *et al.*, 2019), mejoran la biodisponibilidad de los fármacos afectados por la glicoproteína-P, por lo que se buscan compuestos nuevos que la puedan inhibir. Algunas estrategias se basan en utilizar fármacos inhibidores con poca toxicidad, mediante la utilización de técnicas de nanotecnología, excipientes adecuados y con un formato de profármaco (Husain *et al.*, 2022). De la misma forma que existen fármacos que pueden inhibir a la P-GP cabe reseñar que su actividad también se ve afectada por los que la pueden

activar, (ej. la rifampicina o la hierba de San Juan) (Bolhuis *et al.*, 2011). Por lo tanto, es importante tener en cuenta la susceptibilidad de la proteína a la inhibición y activación por otros compuestos que se puedan administrar concomitantemente con los fármacos que son buenos sustratos de la PGP, puesto que el riesgo de interacciones se verá incrementado.

Respecto al segundo grupo **“los transportadores que participan en la absorción de los fármacos”** (transportadores de solutos, SLC) cabe considerar a la proteína OATP1, perteneciente a la familia OATP, transportadoras de aniones orgánicos. OATP1 se expresa en la membrana basolateral del hígado y es necesaria para que algunos fármacos utilizados para disminuir los niveles de colesterol como las estatinas, por ej. la simvastatina, se unan a ella y penetren en el hígado para ejercer su efecto inhibitor sobre la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril -coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta proteína de transporte OATP1 está codificada por el gen *SCLO1B1* (*solute carrier organic anion transport*, por sus siglas en inglés) que es altamente polimórfico (Niemi *et al.*, 2011). La realización del estudio SEARCH donde se estudiaron hasta 300.000 polimorfismos (SEARCH Collaborative Group *et al.*, 2008), determinó que el polimorfismo *SCO1B1*5* (*SLCO1B1 c.521T>C.*), donde se produce, principalmente, un cambio de timina por citosina, influye en la actividad de la proteína provocando pérdida de función. Esto implica que, tras la dosis habitual de simvastatina, ésta no se une bien a la proteína, no penetra en el hígado tal y como se espera y se puede acumular a nivel sistémico con el riesgo de provocar reacciones adversas como por ej. la miopatía, tan propia de estos fármacos (Ramsey *et al.* 2014). Cabe decir que este polimorfismo se encuentra en el 15-18% de los europeos y en 45% de los casos de miopatía asociados a la simvastatina. Dicho estudio SEARCH concluyó que los portadores homocigotos para el alelo C (citosina, CC), tratados con 80 mg del fármaco tienen un 15% de riesgo de sufrir miopatía en un año, mientras que el riesgo en los portadores heterocigotos (CT) es del 1,5% y de 0,3 % en los pacientes que tienen el genotipo más común (TT). Como consecuencia de ello, en la ficha técnica de Simvastatina se recomienda valorar la realización del genotipo antes de prescribir 80 mg del fármaco y en los pacientes con genotipo CC evitar administrar las dosis altas (CIMA-AEMPS. Ficha técnica de simvastatina).

Además de los polimorfismos en las proteínas de transporte, las estatinas también se ven afectadas por las variaciones alélicas de las enzimas del Citocromo P-450 porque las metabolizan, a veces, en una proporción

considerable. Así, entre las estatinas existentes en el mercado, la Simvastatina se metaboliza por la enzima CYP3A4, que también afecta a la atorvastatina o la lovastatina, mientras que la enzima CYP2C9 metaboliza la fluvastatina en un 75%. Por tanto, la administración concomitante de fármacos inhibidores de estas enzimas puede provocar un aumento de los niveles plasmáticos de estatinas aumentando el riesgo de miopatías. Se vuelve a poner de manifiesto la importancia de las interacciones entre fármacos y la utilidad clínica que tendría realizar estudios previos sobre el genotipo de las personas. De las estatinas restantes, la rosuvastatina es la que presenta menos interacciones porque su farmacocinética se ve menos afectada por las enzimas del Citocromo P-450. En cambio, sigue habiendo otros polimorfismos que sí pueden afectar a la respuesta a las estatinas como son los, ya comentados, asociados con la proteína de transporte OATP1 e incluso con la proteína ABCG2 (Breast cancer resistance protein, BCRP) perteneciente al primer grupo de “Proteínas de transporte de membrana” (Hirota *et al.*, 2020), la cual está asociada principalmente con la respuesta a la rosuvastatina (Keskitalo *et al.*, 2009).

Recientemente, “The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, 2022” (Consortio de Implementación de la Farmacogenética Clínica) (Cooper-DeHoff *et al.* 2022), ha elaborado una guía terapéutica sobre los principales polimorfismos que afectan a la respuesta a estatinas, asociados con los síntomas musculoesqueléticos. En la guía el mayor nivel de evidencia se asocia a los genes *SLCO1B1* (que afecta a todas las estatinas), al gen *ABCG2* (relacionado con rosuvastatina) y al gen *CYP2C9* (que metaboliza la fluvastatina). Concluyen que, debido al alto uso de las estatinas, el potencial beneficio de realizar pruebas farmacogenéticas respecto a estos genes daría lugar a una menor incidencia de reacciones adversas al recomendar a los pacientes con riesgo significativo, dosis menores u otras estatinas alternativas. De hecho, ya están apareciendo algunos datos sobre una mejora en la percepción de los pacientes, la adherencia al tratamiento e incluso la reducción de los niveles de LDL-colesterol, al aplicar el test de *SLCO1B1* en la práctica clínica (Vassy *et al.*, 2020, Peyser *et al.*, 2018).

Son muchos los ejemplos que actualmente existen en el campo de la farmacogenómica. El siguiente Diagrama de Venn muestra la mayoría de “farmacogenes” o genes reconocidos, de acuerdo a su asociación con los fármacos utilizados en diferentes áreas terapéuticas (figura 2). Se puede observar que muchos de ellos se solapan en relación con las áreas expuestas (Taylor *et*

al., 2020). El número de farmacogenes puede ir aumentando o incluso su relación con nuevas áreas terapéuticas a medida que se van actualizando datos que demuestren, para el par gen-fármaco, alta evidencia científica y prevalencia suficiente en la población. La actualización sobre las variantes genéticas y polimorfismos lo realizan de forma constante las agencias internacionales del medicamento y varios consorcios de farmacogenética. Esta información es asequible a toda la comunidad científica que puede acudir a los documentos publicados por estos estamentos o a sus páginas web.

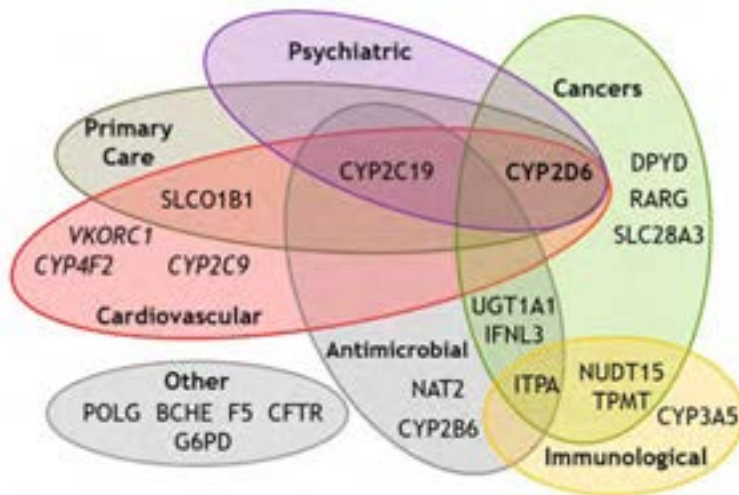


Figure 2: Farmacogenes “asociados” a los medicamentos en relación a las áreas terapéuticas.

BCHE: Butirilcolinesterasa. CFTR: Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística. IFNL3: Interferon lambda 3. CYP2D6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, CYP4F2: Miembros de la superfamilia CYP450. DPYD: Dihidropirimidina deshidrogenasa. F5: Factor 5. G6PD: Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. ITPA: Inosina trifosfato pirofosfohidrolasa. NUDT15: Nudix hidrolasa 15. POLG: DNA polimerasa subunida y. RARG: Receptor y del ácido retinóico. SLCO1B1: Miembro 1B1 de la familia de transportadores de aniones orgánicos portadores de solutos. SLC28A3: Miembros 3 de la familia 28 portadora de solutos. TPMT: Tiopurina S-metiltransferasa. UGT1A1: UDP-glucuronosiltransferasas. VKORC1: Complejo de la vitamina K epóxido reductasa (modificado de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=CLick%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=7692531_genes-11-01295-g001.jpg)

FUENTES DE INFORMACIÓN SOBRE FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA

Las principales **Agencias del Medicamento**, Food Drug Administration (**FDA**), European Medical Agency (**EMA**), Swiss Agency of Therapeutic Products (**Swissmedic**), Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan (**PMDA**), Health Canada (Santé Canada) (**HCSC**) y La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (**AEMPS**), etc. trabajan para introducir en sus listas y páginas webs, basándose en la evidencia científica, las nuevas variaciones alélicas de los genes que afectan a fármacos y las actualizan constantemente. Junto a ellas, **los Consorcios Internacionales de Farmacogenómica** como Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (**CPIC**), Ubiquitous Pharmacogenomics (**U-Pgx**) Consortium, the Dutch Pharmacogenetic Working Group (**DPWG**), etc. elaboran recomendaciones farmacogenéticas de utilidad clínica (Relling *et al.*, 2011) que son publicadas, teniendo en cuenta el nivel de evidencia científica, en la página web y base de datos de **PharmaGKB** (The Pharmacogenomics Knowledge Base).

Actualmente, la ficha técnica de los medicamentos incluye la información farmacogenética, concretamente

en las listas de la FDA son alrededor de 350 el número de fármacos que ya contiene esta información basada en la evidencia provista por la aprobación durante el desarrollo del fármaco y la investigación post-comercialización (U.S. FDA for Drug Evaluation and Research, 2022).

Además, en sus páginas la FDA incluye información sobre la necesidad u obligatoriedad de realizar el test farmacogenético ante el efecto del fármaco y su patología correspondiente o antes de la administración del tratamiento y, de acuerdo a las anotaciones de PharmaGKB, estas recomendaciones se dividen en cuatro categorías o niveles: “obligado, recomendable, accionable, and information” (obligado, recomendable, procesable e información). Cuando se trata de nivel obligado, se debe de realizar el test, en el caso de recomendable, se debe considerar hacerlo, aunque no es obligado. Si es accionable (o procesable) quiere decir que hay información sobre el par fármaco-gen, que puede haber contraindicaciones para el fármaco en un grupo particular de pacientes, pero no es obligado realizar el test, aunque podría ser beneficioso y, por último, la información sirve para indicar que existen variantes o fenotipos que afectan a la eficacia o toxicidad del fármaco, pero que su efecto no es clínicamente

significativo (Pharmagkb.org) <https://www.pharmgkb.org/page/drugLabelLegend#pgx-level>.

Por otra parte, los distintos consorcios como CPIC, creado en 2009, recopilan o seleccionan la evidencia y asignan cuatro niveles principales A, B, C y/o D, correspondiendo a “A” el nivel de evidencia más alto y “D” el más bajo. El nivel de evidencia que se asigna a cada par gen/fármaco puede ser único o combinado (ej. A/B, B/C, C/D) y puede variar con el tiempo si aparecen datos sobre nueva evidencia. (CPIC, 2021-22). Available online: <https://cpicpgx.org/prioritization/#flowchart>

En definitiva, las guías clínicas elaboradas por los distintos consorcios ayudan al personal sanitario en su práctica diaria, respecto a la prescripción de los medicamentos desde una perspectiva clínica y científica, mientras que las agencias del medicamento como la FDA facilitan la implementación de la farmacogenética en la clínica desde el punto de vista legal o legislativo y de seguridad del paciente.

No obstante, aunque la base de datos de CPIC proporciona guías y recomendaciones respecto a los distintos pares fármaco-gen para implementar clínicamente la información FGx (CPIC: Guidelines) aún existe cierta inconsistencia en las recomendaciones farmacogenéticas debido a diferencias en la terminología y las estrategias de implementación, por lo que se convierte en acuciante llegar a acuerdos consolidados en cuanto a la evidencia para la buena implementación de la farmacogenómica en la práctica clínica (Shugg *et al.* 2020).

A fecha de 4 de julio de 2024, la base de datos “The Pharmacogenomics Knowledge Base” o PharmGKB contiene alrededor de 5149 anotaciones clínicas relativas a asociaciones entre variantes genéticas y fármacos. Cuenta también con 1063 anotaciones registradas de fichas técnicas de diferentes agencias reguladoras que incluyen información farmacogenética y 201 anotaciones de guías clínicas que ofrecen recomendaciones en base al resultado de biomarcadores farmacogenéticos (Whirl-Carrillo *et al.*, 2021, PharmaGKB).

Además, teniendo en cuenta la importancia que supone que la balanza coste/eficacia resulte económicamente rentable ya se han realizado estudios que evalúan esta relación. Concretamente, una revisión sistémica de todas las publicaciones que evaluaban los pares fármaco-gen con nivel de evidencia A o B de las guías del CPIC, mostró que la mayoría de estos estudios concluían que el tratamiento guiado por farmacogenética

resultaba coste-eficaz (Morris *et al.*, 2022). de la misma forma que lo demostró Verbelen *et al.* (2017) al evaluar los fármacos con indicaciones farmacogenéticas publicados en las tablas de la FDA.

Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica

En España la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF), hasta ahora, ha analizado y estudiado en nuestra población la influencia de los polimorfismos de 9 genes asociados a la respuesta al tratamiento (*HLA*, *HLB*, *DPD*, *UGT1A1*, *TPMT* y *NUDT15*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9*) y los resultados han dado lugar a 12 documentos con recomendaciones terapéuticas para más de 17 fármacos, estas recomendaciones pueden llegar a publicarse como guías terapéuticas tras el consenso con las distintas Sociedades Científicas según la patología a la que afecte el fármaco. Por ejemplo, ya se ha publicado la guía sobre el gen Dihidro-pirimidina deshidrogenasa (*DPD*) y la prescripción de fluoropirimidinas, consensuada con la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (García-Alfonso *et al.*, 2022).

Estas recomendaciones están basadas en la evidencia científica y adaptadas al entorno, es decir, en este caso a la población española y a las posibilidades existentes respecto a centros de análisis e interpretación de los datos. Asimismo, los laboratorios donde se realizan los análisis deben de ser acreditados con estándares de calidad para las pruebas genéticas, cuya interpretación debe de ser adecuada y homogeneizada para poder utilizarla en posteriores estudios de integración con el resto de datos del paciente, provenientes de sus características clínicas y de la influencia de los factores ambientales.

Como ejemplo, la tabla 2 presenta los resultados de la Guía Clínica sobre *DPD* que puede orientar al facultativo en su prescripción en función de la variación genética y de los polimorfismos que el paciente presente (GdTSEFF-Recomendaciones *DPD*-fluoropirimidinas, 2023). No obstante, en los últimos años la proliferación de revisiones sistémica y metaanálisis sobre *DPD* y el tratamiento con Fluorouracilo ha sacado a la luz la relevancia de otras variantes o incluso mutaciones coexistentes en distintos locus genéticos, por lo que surge la necesidad de evaluar las revisiones sistémicas publicadas sobre la seguridad del tratamiento con Fluorouracilo teniendo presentes las variaciones del gen *DPD* en la línea germinal (Otero *et al.*, 2023, *in press*).

Tabla 2. Recomendaciones de dosificación de **Fluoropirimidinas** basadas en el fenotipo de **Dihidropirimidina Deshidrogenasa (DPD)** derivado del genotipo

FENOTIPO	GENOTIPO (Variación alélica)	ACTIVIDAD GLOBAL*	ACTIVIDAD DE LA ENZIMA	IMPLICACIÓN	RECOMENDACIÓN
Metabolizador Normal	*1/*1	AG=2.0	Actividad normal de la DPD	Riesgo normal de toxicidad por fluoropirimidinas	La dosis que se recomienda administrar, de acuerdo con la ficha técnica
Metabolizador intermedio	*1/*2A	AG=1.0	Disminución de la actividad de la DPD (entre el 30% y el 70%)	Aumento del riesgo de toxicidad grave o incluso mortal cuando se administra tratamiento con fluoropirimidinas	Reducir la dosis inicial en un 50% y ajustar la dosis posteriormente en relación con la toxicidad o farmacocinética
	*1/*HapB3	AG=1.5			
	c.2846T/*HapB3	AG=1.0			
Metabolizador lento	*2A/*13	AG=0.0	Deficiencia completa de DPD	Aumento del riesgo de toxicidad grave o incluso mortal cuando se administra tratamiento con fluoropirimidinas	Está contraindicado el tratamiento con fluoropirimidinas. Se deben buscar fármacos alternativos
	*HapB3/*13	AG=0.5			

*AG: actividad global, se calcula mediante la actividad de alelo (AA); 0 =pérdida completa de función, 0.25= función reducida, 0.5= función reducida, 1=función normal. (modificado de GdSEFF – Recomendaciones DPD fluoropirimidinas, 2023) (García-Alfonso et al. 2021)

Catálogo de pruebas genéticas de la Cartera común de Servicios del Sistema Nacional de Salud

Tal y como se ha comentado, el “Catálogo de pruebas genéticas de la Cartera común de Servicios del Sistema Nacional de Salud”, fue lanzado el 23 de junio de 2023 incluyendo 12 test o pruebas farmacogenéticas. La tabla 3 muestra un esquema de los fármacos incluidos en la cartera de servicios del SNS con su correspondiente gen en el que hay que realizar la prueba o test farmacogenético. Para conocer cuáles son las variantes genéticas que hay que analizar y en qué condiciones específicas se incluye cada prueba se debe de consultar el Consejo Interterritorial. SNS. 2023. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/consejoInterterri/docs/1553.pdf>

Como se ha apuntado al principio de esta revisión, aunque cada uno de estos test está dirigido a un fármaco y su patología correspondiente, realmente los genes que se analizan afectan también a otros fármacos que hasta el momento no se han incluido por distintas razones como por ej. falta de evidencia suficiente, pero de los cuales existen datos e incluso recomendaciones que nos indican que realizar la prueba farmacogenética podría ser útil. Cabe puntualizar que para solicitar la prueba se han establecido varios criterios necesarios

que son: sospecha de reacción adversa o de fallo terapéutico, que pueda haber interacción, que afecte al diagnóstico y también se tiene en cuenta el factor étnico.

La utilidad de aplicar estos 12 test farmacogenéticos en la clínica de forma preventiva ha sido evaluada en un estudio reciente publicado en la revista Lancet. El estudio se realizó en 7 países europeos (incluido España) y los 6944 pacientes que participaron fueron genotipados utilizando un panel de los 12 genes estudiando sus variantes. Los tratamientos que estaban recibiendo los pacientes se cambiaron en función de las recomendaciones terapéuticas existentes indicadas por los Consorcios de Farmacogenética, incluidas las que presentaban un nivel accionable. Los resultados mostraron una disminución en la incidencia de reacciones adversas, aproximadamente un 28% de estas podrían disminuir si se aplicase el análisis farmacogenético antes de la prescripción farmacológica. Además, para las distintas organizaciones del Sistema de Atención Sanitaria Europeo que participaron en el estudio la realización de éste fue muy viable y sin apenas complicaciones (Sven *et al.*, 2023), lo que proporciona la evidencia suficiente para apoyar la implementación a gran escala de los test farmacogenéticos basados en paneles y así mejorar y aumentar la seguridad de los tratamientos.

Tabla 3. Pruebas Farmacogenéticas incluidas en el Catálogo de la Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud con sus fármacos correspondientes (junio 2023).

GEN	FÁRMACO	GEN	FÁRMACO
HLA-B	Abacavir	CYP2C19	Clopidogrel Omeprazol Voriconazol Atazanavir
HLA-B	Alopurinol		
HLA-A, HLA-B	Carbamazepina		
HLA-B	Oscarbazepina		
HLA-B	Fenitoina		
HLA-B	Flucloxaciclina Lamotrigina		
TPMT, NUDT15	Azatioprina Mercaptopurina Tioguanina	CYP2D6	Pimozida Eliglustat Tetrabenazina
DPYD	Fluorouracilo Capecitabina Tegafur	CYP2C9	Siponimob
UGT1A1	Irinotecan	G6PD	Rasburicasa
SLCO1B1*5	Simvastatina Atorvastatina	CFTR F508	Ivacaftor

“Los resultados mostraron una disminución en la incidencia de reacciones adversas, aproximadamente un 28% de estas podrían disminuir si se aplicase el análisis farmacogenético antes de la prescripción farmacológica”.

Otro de los factores importantes que apoyan la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica es que la reducción en la frecuencia de reacciones adversas cuando se aplican preventivamente los test farmacogenéticos disminuye, consecuentemente, los ingresos hospitalarios o ingresos en urgencias y por tanto el gasto sanitario para el sistema público de salud. Algunos de los estudios farmacoeconómicos sobre farmacogenética realizados en Estados Unidos demuestran esta premisa. Por ej. se ha demostrado que la implementación de las pruebas FGx en la prescripción de opioides podría ahorrar unos 14.000 dólares por paciente y año (Hanson *et al.* 2022). En el caso de la terapia antiagregante guiada por el genotipo CYP2C19 el gasto en atención médica se reduciría en unos 8525 dólares por paciente (Borse *et al.* 2017). Adicionalmente, una revisión bibliográfica de 44 estudios que evaluaban el coste-eficacia de utilizar la farmacogenética para guiar la administración del tratamiento, arrojó como resultado que, en más de la mitad de los estudios, guiarse por la farmacogenética resultaba más rentable que otras alternativas económicas actuales y se llegó a la conclusión de que las pruebas farmacogenéticas tienen el potencial de ser coste-efectivas e incluso ahorrar costos de intervención (Verbelen *et al.* 2017). Así mismo, Morris *et al.* (2022) confirmaron estos resultados tras realizar una revisión sistemática de los estudios que evaluaban el coste de utilizar las pruebas farmacogenéticas en la prescripción de los medicamentos, según las directrices del Consorcio de Implementación de la Farmacogenética Clínica (CPIC), el 71% de los estudios demostraron ser coste-efectivos.

PRESENTE-FUTURO INMEDIATO

Parte de lo expuesto en esta revisión indica que las barreras y limitaciones que la implementación de la farmacogenética y farmacogenómica en la práctica clínica ha tenido hasta ahora empiezan a solventarse, aunque de forma lenta. Una de las principales es la formación y en España son varias las sociedades como la SEFF y otras instituciones que están impartiendo cursos de farmacogenética-farmacogenómica intentando salvar esta limitación. Respecto a la aplicación en la práctica clínica, ya se ha dado un paso al conseguir la introducción de los test farmacogenéticos en la Cartera de Servicios. Además, se está realizando un Mapa de Laboratorios de análisis farmacogenético, los cuales se han sometido previamente a valoración y evaluación por el Programa “Proficiency testing” llevado a cabo por la SEFF, con el fin de armonizar y validar todos los laboratorios de farmacogenética existentes en nuestro país para conseguir unos resultados fiables y optima interpretación de los mismos. Se sigue luchando por vencer estas y otras barreras y conseguir su implementación en la clínica, pero es importante no olvidar que los datos farmacogenéticos son un grupo de datos más que deberían estar en la historia electrónica no sólo del paciente, sino, incluso de cada individuo, para integrarlos con todos los otros datos provenientes de la influencia ambiental y sus características fenotípicas. Los resultados que se obtengan de esta integración se han de incluir en los “sistemas de ayuda a la decisión clínica” (SADC) que son los que han de guiar al facultativo a tomar sus decisiones frente al paciente o individuo.

Es obvio pensar que las técnicas informáticas para extraer resultados de la integración de los datos tienen que ser muy potentes y que la “Inteligencia Artificial” (IA) va a ser o es, la herramienta necesaria para el avance de estos estudios. El desarrollo de algoritmos es fundamental y básico en la aplicación de la IA, ya existen algoritmos en varios aspectos de la biomedicina y en los últimos años también han surgido en el campo de la FGx algunos ejemplos

sobre la relación entre genes y fármacos antes de administrar el tratamiento, como los relacionados con los anticoagulantes orales (Tong *et al.* 2016), el irinotecan y la enzima UGT1A (uridina difosfato glucoronosiltransferasa-1A) (Valenzuela *et al.* 2013) o algoritmos para inferir el haplotipo de CYP2D6 e interpretar la función de la enzima CYP2D6 considerando nuevas variantes genéticas (Lee *et al.* 2019, Chen *et al.* 2020). En este aspecto es ilustrativo una publicación de Aschraft *et al.* (2022) donde se valida un algoritmo sobre la “probabilidad de interacción farmacogenómica” (PIP: *Pharmacogenomic interaction probability*, por sus siglas en inglés) utilizado para predecir el riesgo de interacciones fármaco-gen accionables basadas en la evidencia (IFGAE) -- que incluyen, a su vez, las interacciones fármaco-gen, fármaco-fármaco-gen y fármaco-gen-gen -- en una amplia población de pacientes (36.000), con el objetivo de reducir los efectos adversos debidos a estas interacciones, y saber qué pacientes serían los que más se beneficiarían de las pruebas farmacogenéticas.

Por otra parte, las pruebas FGx basadas en paneles de genes ya se están utilizando como herramienta de apoyo a la decisión clínica (SADC) para guiar los tratamientos (Oslin *et al.*, 2022), pero el alto coste y falta de infraestructura siguen siendo barreras para realizar los test preventivos en todos los pacientes (Wetzel *et al.* 2017). De ahí que el objetivo del estudio de Aschraft *et al.* fuera comparar los resultados tras la aplicación del algoritmo con los resultados que se obtenían si se utilizaba un panel de multigenes de farmacogenética con el mismo fin.

Los resultados mostraron que el algoritmo YourScript PIP es un predictor preciso de la frecuencia con que se detectan las IFGAE al compararlo con los resultados de las pruebas FGx realizadas con paneles de genes, e incluso los resultados eran comparables independientemente del número mínimo de genes analizados. Por lo tanto, el uso de las herramientas de soporte a la decisión clínica (SADC) con un

“Por lo tanto, el uso de las herramientas de soporte a la decisión clínica (SADC) con un algoritmo incorporado que identifica a los pacientes que más se benefician de las pruebas FGx (Farmacogenéticas y/o Farmacogenómicas) es una alternativa viable a las pruebas globales de prevención”.

algoritmo incorporado que identifica a los pacientes que más se benefician de las pruebas FGx es una alternativa viable a las pruebas globales de prevención. Es evidente que queda trabajo por hacer y que este algoritmo, como otros que surjan se deben validar en poblaciones muy amplias, con controles aleatorios de ensayos clínicos y con extensión a más áreas clínicas, pero otros trabajos ya publicados, además del expuesto, sobre algoritmos utilizados en FGx proporcionan la posibilidad de materializar uno de los principales objetivos de la Medicina Personalizada de Precisión, respecto a los tratamientos; **prevenir** la producción de reacciones adversas debidas a las interacciones farmacogenómicas, además de administrar según el genotipo-fenotipo de los pacientes la dosis y el fármaco más adecuado para conseguir el tratamiento más eficaz.

GLOSARIO

ABC: familia de transportadores de membrana dependientes de ATP

ABCB1: miembro 1 de la subfamilia B de los transportadores de membrana (ABC) dependientes de ATP

AO: Anticoagulantes Orales

CNV: Variación en el número de copias

CPIC: Consorcio de Implementación de la Farmacogenética Clínica

DPD: Dihidropirimidina Deshidrogenasa

EGF: Factor de Crecimiento Epidérmico

FDA: Agencia gubernamental de Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

FGx: Farmacogenética y Farmacogenómica

GdTSEFF: Grupos de trabajo de la SEFF

HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

IFF: Interacción Fármaco-Fármaco

IFFG: Interacción Fármaco-Fármaco-Gen

IFG: Interacción Fármaco-Gen

IFGAE: Interacciones Fármaco-Gen Accionables basadas en la Evidencia

MDR: Resistencia a Multi-fármacos

ML: Metabolizadores Lentos

MN: Metabolizadores Normales

MPP: Medicina Personalizada de Precisión

MR: Metabolizadores Rápidos

MU: Metabolizadores Ultrarrápidos

OAT: Transportador de aniones orgánicos

OCT: Transportador de cationes orgánicos

P-GP: Glicoproteína-P

PharmaGKB: Base de conocimientos sobre Farmacogenómica y Farmacogenética

PIP: Probabilidad de Interacción Farmacogenómica

RAM: Reacciones Adversas a Medicamentos

SEFF: Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica

SLC: transportador de solutos

SNP: Polimorfismo de nucleótido único

VKORC: Complejo de Vitamina K epóxido reductasa

BIBLIOGRAFÍA

1. AboulFotouh K, Allam AA, El.Badry M and El-Sayed A. Self-emulsifying drug-delivery systems modulate P-glycoprotein activity: role of excipients and formulation aspects. *Nanomedicine* 2018; 13. <https://doi.org/10.2217/nnm-2017-0354>
2. Aliaga EM. Informe farmacogenético en el tratamiento de cáncer de mama con tamoxifeno. Aspectos médico-legales [tesis doctoral en internet]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2019 [Cited 2020 Jun 10]. Available from: <https://eprints.ucm.es/50899/1/T40804.pdf>
3. Ariza Marquez YV, Briceno Balcazar I, Ancizar Aristizabal F. Tratamiento de cancer de seno y farmacogenetica. *Rev Colomb Biotechnol.* 2016; 18(1).
4. Ashcraft K, Grande K, Bristow SL, Moyer N, Schmidlen T, Moretz C, Wick JA, Blaxall BC. Validation of Pharmacogenomic Interaction Probability (PIP) Scores in Predicting Drug-Gene, Drug-Drug-Gene, and Drug-Gene-Gene Interaction Risks in a Large Patient Population. *J Pers Med.* 2022 Nov 29;12(12):1972. doi: 10.3390/jpm12121972.
5. Auton A, Abecasis GR, Altshuler DM, *et al.* A global reference for human genetic variation. *Nature.* 2015;526(7571):68-74. doi:10.1038/nature15393
6. Bell JT, Spector TD. DNA methylation studies using twins: what are they telling us? *Genome Biol.* 2012 Oct 18;13(10):172. doi: 10.1186/gb-2012-13-10-172.
7. Berdasco M, Esteller M. Clinical epigenetics: seizing opportunities for translation. *Nat Rev Genet.* 2019;20(2):109-127. doi:10.1038/s41576-018-0074-2.
8. Bernal MI, Sinues B, Johansson I, McLellan RA, Vennerholm A, Dahl ML, Ingelman-Sundberg M, Bertilsson L. Ten percent of North Spanish individuals carry duplicated or triplicated CYP2D6 genes associated with ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Pharmacogenetics.* 1999; 9(5):657-660
9. Bernal ML, Sinues B., Fanlo A, Mayayo E. Frequency Distribution of C3435T Mutation in Exon 26 of the MDR1 Gene in a Spanish Population. *Therapeutic Drug Monitoring* 2003; 25(1):p 107-111.
10. Boletín Oficial de las Cortes Generales Senado. 13 de febrero de 2019. Punto 11 del apartado IV Conclusiones y Recomendaciones. Disponible en: https://www.senado.es/legis12/publicaciones/pdf/senado/bocg/BOCG_D_12_341_2574.PDF
11. Bolhuis M. S, Panday P. N, Prange, A. D, Kosterink J. G & Alffenaar J. -W. C. Pharmacokinetic drug interactions of anti-microbial drugs: a systematic review on oxazolidinones, rifamycines, macrolides, fluoroquinolones, and beta-lactams. *Pharmaceutics*, 2011; 3(4): 865–913
12. Borse M.S., Dong O.M., Polasek M.J., Farley J.F., Stouffer G.A., Lee C.R. CYP2C19-Guided Antiplatelet Therapy: A cost-effectiveness analysis of 30-day and 1-year outcomes following percutaneous coronary intervention. *Pharmacogenomics* 2017, 18, 1155–1166.
13. Cacabelos R, Carril JC, Corzo L, Pego R, Cacabelos N, Alcaraz M, Muñoz A, Martínez-Iglesias O, Naidoo V. Pharmacogenetics of anxiety and depression in Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics* 2023; 24(1):27-57. doi: 10.2217/pgs-2022-0137.
14. Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Review of Clinical pharmacology.* 2019;12(5):407-442. doi: 10.1080/17512433.2019.1597706.
15. Cacabelos R, editor. World guide for drug use and pharmacogenomics. Corunna (ES): EuroEspes Publishing; 2012. *First world guide of pharmacogenomics (3000 pages).
16. Cacabelos R, Martínez-Bouza R, Carril JC, Fernández-Novoa L, Lombardi V, Carrera I, Corzo L, McKay A. Genomics and pharmacogenomics of brain disorders. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13(5):674-725. doi: 10.2174/138920112799857576.
17. Cascorbi I and Schwab M. Epigenetics in Drug Response. *Clin Pharmacol Ther.* 2016, 99(5):468-70. doi: 10.1002/cpt.349
18. Chen Y. & Goldstein J. A. The transcriptional regulation of the human CYP2C genes. *Curr Drug Metab.* 2009;10(6):567-78
19. Chen, X.; Shen, F.; Gonzaludo, N.; Malhotra, A.; Rogert, C.; Taft, R.J.; Bentley, D.R.; Eberle, M.A.; Eberle, M. Accurate CYP2D6 genotyping using whole genome sequencing data. *bioRxiv* 2020. [CrossRef]
20. CIMA: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica simvastatina. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64321/FichaTecnica_64321.html
21. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). Considerations for Assignment of CPIC Level for Genes/Drugs. 2021. Available online: <https://cpicpgx.org/prioritization/#flowchart>
22. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Guidelines Available online: <https://cpicpgx.org/guidelines/>
23. Comisión Europea. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines. MEMO/08/782 Brussels, 10 December November 2008. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/cs/MEMO_08_782
24. Consejo Interterritorial. Sistema Nacional de Salud. Aprobación del acuerdo sobre el Catálogo de pruebas genéticas de la Cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud. Acuerdo n.o:1553. 23 de Jun de 2023. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/consejoInterterri/docs/1553.pdf>
25. Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, Gong L, Tuteja S, Wilke RA, Wadelius M, Larson EA, Roden DM, Klein TE, Yee SW, Krauss RM, Turner RM, Palaniappan L, Gaedigk A, Giacomini KM, Caudle KE, Voora D. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 May;111(5):1007-1021. doi: 10.1002/cpt.2557.
26. Cortazar, P.; Zhang, L.; Untch, M. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014, 384, 164–172.
27. Cullell N, Carrera C, Muiño E, Torres-Aguila NP, Cárcel-Márquez J, González-Sánchez J, Gallego-Fabrega C, Molina J, Besora S, Sotoca J, Buongiorno MT, Jiménez-Conde J, Giralt-Steinhauer E, de Torres-Chacón R, Montaner J, Mancha F, Cabezas JA, Martí-Fàbregas J, Prats-Sánchez L, Camps-Renom P, Purroy F, Cambray S, Freijo MDM, Vives-Bauzá C, Tur S, Font MÀ, López-Cancio E, Hernandez-Perez M, Obach V, Calleja A, Arenillas J, Rodríguez-Yáñez M, Castillo J, Sobrino T, Fernández-Cádenas I, Krupinski J. Genome-Wide Association Study of VKORC1 and CYP2C9 on acenocoumarol dose, stroke recurrence and intracranial haemorrhage in Spain. *Sci Rep.* 2020 Feb 18;10(1):2806. doi: 10.1038/s41598-020-59641-9.
28. Daly AK. Pharmacogenetics and human genetic polymorphisms. *Biochem. J.* 2010;429(3):435-449.
29. Dean L, Kane M. Fluorouracil Therapy and DPYD Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, *et al.*, eds. *Medical Genetics Summaries*. National Center for Biotechnology Information (US); 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395610>
30. Europharmagenics. Database [Internet]. Corunna (ES): EuroEspes Publishing; 2015. Available from: www.europharmagenics.com

31. Evans WE, Relling MW. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*, 1999;286:487-91
32. Furrer, D.; Jacob, S.; Michaud, A.; Provencher, L.; Lemieux, J.; Diorio, C. Association of Tobacco Use, Alcohol Consumption and HER2 Polymorphisms with Response to Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer Patients. *Clin. Breast Cancer* 2018, 18, e687–e694.
33. Ganguly S, Panetta J C, Roberts J K, & Schuetz E G. Ketamine pharmacokinetics and pharmacodynamics are altered by P-glycoprotein and breast cancer resistance protein efflux transporters in mice. *Drug Metabolism and Disposition*, 2018; 46(7), 1014–1022.
34. García-Alfonso P, Saiz-Rodríguez M, Mondéjar R, Salazar J, Páez D, Borobia AM, Safont MJ, García-García I, Colomer R, García-González X, Herrero MJ, López-Fernández LA, Abad-Santos F. Consensus of experts from the Spanish Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Society and the Spanish Society of Medical Oncology for the genotyping of DPYD in cancer patients who are candidates for treatment with fluoropyrimidines. *Clin Transl Oncol*. 2022 Mar;24(3):483-494. doi: 10.1007/s12094-021-02708-4. Epub 2021 Nov 13. PMID: 34773566; PMCID: PMC8885558.
35. GdTSEFF- Estrategia de Implementación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica: Recomendaciones de los Grupos de Trabajo para el gen DPD y la prescripción de fluoropirimidinas (fluorouracilo, capecitabina y tegafur). 2023
36. Göktaş MT, Pepedil F, Karaca Ö, Kalkışım S, Cevik L, Gumus E, *et al.* Relationship between genetic polymorphisms of drug efflux transporter MDR1 (ABCB1) and response to losartan in hypertension patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2016;20(11):2460-2467.
37. Gomez A and Ingelman-Sundberg M. Pharmacoeugenetics: its role in interindividual differences in drug response. *Clin Pharmacol Ther*. 2009, 85(4):426-30 DOI: [10.1038/clpt.2009.2](https://doi.org/10.1038/clpt.2009.2)
38. Hanson, A.K. Potential role for pharmacogenomic testing in combating opioid epidemic. *Curbside Consult* 2022, 20, 1.
39. He Ch and Cole P. Introduction: Epigenetics. *Chem Rev*. 2015, 115(6):2223-2224. doi:10.1021/acs.chemrev.5b00137.
40. Hicks JK, Crews KR, Flynn P, Haidar CE, Daniels CC, Yang W, *et al.* Voriconazole plasma concentrations in immunocompromised pediatric patients vary by CYP2C19 diplotypes. *Pharmacogenomics* 384 2014;15(8):1065-78.
41. Hillgren KM, Keppler D, Zur AA, Giacomini KM, Stieger B, Cass CE, *et al.* Emerging transporters of clinical importance: an update from the International Transporter Consortium. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 94 (1): 52-63.
42. Hirota T, Fujit Y and Leiri I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2020; 16(9): 809-822. doi:10.1080/17425255.2020.1801634
43. Ho P. M., Maddox T. M., Wang L., Fihn S. D., Jesse R. L., Peterson E. D. *et al.* Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301(9):937-44
44. Hocum BT, White JR Jr, Heck JW *et al.* Cytochrome P-450 gene and drug interaction analysis in patients referred for pharmacogenetic testing. *Am. J. Health Syst. Pharm*. 2016; 73(2): 61–67.
45. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, John A, *et al.* Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Mar 28;97(7):3473-8.
46. Husain A, Makadia V, Valicherla GR, Riyazuddin M, Gayen JR. Approaches to minimize the effects of P-glycoprotein in drug transport: A review. *Drug Dev Res* 2022; 83:825-841. DOI: 10.1002/ddr.21918
47. Hwang Y, Oh M, Jang G, *et al.* Identifying the common genetic networks of ADR (adverse drug reaction) clusters and developing an ADR classification model. *Mol Biosyst*. 2017;13(9):1788-1796.
48. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001; 250 (3): 186-200.
49. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeugenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther*. 2007;116(3):496-526. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.09.004.
50. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. "Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Simple Coding Categories" E15. ICH Harmonised Tripartite Guideline Noviembre 2007. Disponible en (https://database.ich.org/sites/default/files/E15_Guideline.pdf)
51. Kalow W. Unusual responses to drugs in some hereditary conditions. *Canadian Anaesthetists Society Journal*. 1961; 8:43-52 [PubMed: 13750988]
52. Kelly TK, De Carvalho DD, Jones PA. Epigenetic Modifications as Therapeutic Targets. *Nat Biotechnol*. 2010;28(19):1069-10782010. doi:10.1038/nbt.1678.
53. Keskitalo JE, Zolk O, Fromm MF, Kurkinen KJ, Neuvonen PJ and Niemi M. ABCG2 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86, 197–203.
54. Kimchi-Sarfaty C, Marple AH, Shinar S, Kimchi AM, Scavo D, Roma MI, Kim IW, Jones A, Arora, M, Gribar J. *et al.* Ethnicity-related polymorphisms and haplotypes in the human ABCB1 gene. *Pharmacogenomics* 2007, 8, 29–39.
55. Kozyra M, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Rare genetic variants in cellular transporters, metabolic enzymes, and nuclear receptors can be important determinants of interindividual differences in drug response. *Genet Med*. 2017 Jan;19(1):20-29. doi: 10.1038/gim.2016.33
56. Lee, S.B.; Wheeler, M.M.; Patterson, K.; McGee, S.; Dalton, R.; Woodahl, E.L.; Gaedigk, A.; Thummel, K.E.; Nickerson, D.A. Stargazer: A software tool for calling star alleles from next-generation sequencing data using CYP2D6 as a model. *Genet. Med*. 2019, 21, 361–372.
57. Lin JH and Yamazaki M. Clinical Relevance of P-Glycoprotein in Drug Therapy. *Drug Metabolism Reviews*, 2003;35(4), 417-454. <https://doi.org/10.1081/DMR-120026871>
58. Liu X. ABC Family Transporters. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1141: 13-100.
59. Loibl, S.; Gianni, L. HER2-positive breast cancer. *Lancet* 2017, 389, 2415–2429.
60. Lunenburg CATC, van der Wouden CH, Nijenhuis M, *et al.* Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2020;28(4):508-517. doi:10.1038/s41431-019-0540-0
61. Martens FK, Huntjens DW, Rigter T, Bartels M, Bet PM, Cornel MC. DPD Testing Before Treatment with Fluoropyrimidines in the Amsterdam UMCs: An Evaluation of Current Pharmacogenetic

- Practice. *Front Pharmacol.* 2019; 10:1609. doi:10.3389/fphar.2019.0160
62. Militaru FC, Vesa SC, Pop TR, Buzoianu AD. Pharmacogenetics aspects of oral anticoagulants therapy. *J Med Life.* 2015 Apr-Jun;8(2):171-5.
63. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de Salud 2017. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017
64. Misra BB, Langefeld C, Olivier M, Cox LA. Integrated omics: tools, advances and future approaches. *J Mol Endocrinol.* 2019;62(1):21-45. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-18-0055>
65. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP2C19 and voriconazole therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102: 45–51.
66. Morris SA, Alsaidi AT, Verbyla A, Cruz A, Macfarlane C, Bauer J, Patel JN. Cost Effectiveness of Pharmacogenetic Testing for Drugs with Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Dec;112(6):1318-1328. doi: 10.1002/cpt.2754.
67. Mostafa S, Polasek TM, Sheffield LJ, Huppert D, Kirkpatrick CMJ. Quantifying the Impact of Phenoconversion on Medications With Actionable Pharmacogenomic Guideline Recommendations in an Acute Aged Persons Mental Health Setting. *Front Psychiatry.* 2021 Aug 19; 12:724170. doi: 10.3389/fpsy.2021.724170.
68. Motulsky AG. Drug reactions, enzymes, and biochemical genetics. *JAMA.* 1957;165:835-7
69. Murayama N, Imai N, Nakane T, Shimizu M, Yamazaki H. Roles of CYP3A4 and CYP2C19 in methyl hydroxylated and N-oxidized metabolite formation from voriconazole, a new anti-fungal agent, in human liver microsomes. *Biochem Pharmacol.* 2007;73(12):2020-6.395
70. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol. Rev.* 2011; 63:157–81
71. Novillo, A, Gaibar M, Romero-Lorca, A.; Malón, D.; Antón, B.; Moreno, A.; Fernández-Santander, A. HER2 and BARD1 Polymorphisms in Early HER2-Positive Breast Cancer Patients: Relationship with Response to Neoadjuvant Anti-HER2 Treatment. *Cancers* 2023, 15, 763. <https://doi.org/10.3390/cancers15030763>
72. Oslin D.W., Lynch K.G., Shih M.-C., Ingram E.P., Wray L.O., Chapman, S.R., Kranzler H.R., Gelernter J., Pyne J.M., Stone A., *et al.* Effect of pharmacogenomic testing for drug-gene interactions on medication selection and remission of symptoms in major depressive disorder: The PRIME Care Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022, 328: 151–161.
73. Otero S, Montero O, Rodriguez R, Casamartina E, Fontanals S, Clopés A. Genotipado del gen DPYD y toxicidad de las 5-fluoropirimidinas: protocolo de un resumen de revisiones sistemática- Farmacia Hospitalaria. 2023 (in press)
74. Patel JN. Cancer pharmacogenomics, challenges in implementation, and patient- focused perspectives. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2016; 9:65–77.
75. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, *et al.* Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of MN America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2016;63(4): e1-60.
76. Peyser B *et al.* Effects of Delivering SLCO1B1 Pharmacogenetic Information in Randomized Trial and Observational Settings. *Circ Genom Precis Med* 2018; 11, e002228.
77. Pharmgkb.org. Drug label information and Legend <https://www.pharmgkb.org/page/drugLabelLegend#pgx-level>
78. PharmGKB. Stanford (US); Available from: <https://www.pharmgkb.org/> / **Fundamental database for basic and clinical studies in pharmacogenetics
79. Ramos-Esquivel A, Flores-Boniche A. La era de la farmacogenómica: el ejemplo del clopidogrel. *Acta méd. costarric.* 2012; 54 (1): 15-22. *On-line version* ISSN 0001-6002 *Print version* ISSN 0001-6012
80. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wike RA *et al.* The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 96:423-428
81. Rathore SS, *et al.* Therapeutic dosing of acenocoumarol: Proposal of a population specific pharmacogenetic dosing algorithm and its validation in North Indians. *PLoS One.* 2012;7:e37844. doi: 10.1371/journal.pone.0037844.
82. Relling, M.V.; Klein, T.E. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011, 89, 464–467.
83. Saiz-Rodríguez M., Belmonte C., Caniego J. L., Koller D., Zubiaur P., Barcena E. *et al.* Influence of CYP450 Enzymes, CES1, PON1, ABCB1, and P2RY12 Polymorphisms on Clopidogrel Response in Patients Subjected to a Percutaneous Neurointervention. *Clin Ther.* 2019; 41(6):1199-212 e2
84. Sakaeda T. MDR1 Genotype-related Pharmacokinetics: Fact or Fiction? *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2005; 20 (6): 391–414.
85. Sangkuhl K., Klein T. E. & Altman R. B. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(7):463-465.
86. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Fye-Anderson A, *et al.* Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008; 358: 999-1008.
87. SEARCH Collaborative Group; Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genome-wide study. *N Engl J Med.* 2008 Aug 21;359(8):789-99. doi: 10.1056/NEJMoa0801936.
88. SEFF. Guía Clínica CYP2C19-Voriconazol. Estrategia de Implementación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica: Recomendaciones de los Grupos de Trabajo para el gen CYP2C19 y la prescripción de voriconazol. 19 mayo 2023; v1
89. SEFF-Guía clínica CYP2C19-Clopidogrel. Estrategia de Implementación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica: Recomendaciones de los Grupos de Trabajo para el gen CYP2C19 y la prescripción de clopidogrel. 124 de mayo de 2023; v2
90. Shoshi A, Müller U, Shoshi A, *et al.* KALIS - An eHealth System for Biomedical Risk Analysis of Drugs. *Stud Health Technol Inform.* 2017; 236:128-135.
91. Shugg, T.; Pasternak, A.L.; London, B.; Luzum, J.A. Prevalence and types of inconsistencies in clinical pharmacogenetic recommendations among major U.S. sources. *NPJ Genom. Med.* 2020, 5, 48.
92. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, *et al.* Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *Journal of the American Medical Association* 2009; 302: 849–857.

93. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, *et al.* Cytochrome 2C19*17 Allelic Variant, Platelet Aggregation, Bleeding Events, and Stent Thrombosis in Clopidogrel-Treated Patients with Coronary Stent Placement. *Circulation* 2010; 121: 512–518. [PubMed: 20083681]
94. Smith DA, Sadler MC, Altman RB. Promises and challenges in pharmacogenetics. *Camb Prism Precis Med.* 2023 Feb 9;1:e18. doi: 10.1017/pcm.2023.6.
95. Swain, S.M.; Macharia, H.; Cortes, J.; Dang, C.; Gianni, L.; Hurvitz, S.A.; Jackisch, C.; Schneeweiss, A.; Slamon, D.; Valagussa, P.; *et al.* Event-Free Survival in Patients with Early HER2-Positive Breast Cancer with a Pathological Complete Response after HER2-Targeted Therapy: A Pooled Analysis. *Cancers* 2022, 14, 5051.
96. Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T, Böhringer S, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Deneer VH, Dupui M, Ingelman-Sundberg M, Jonsson S, Joefield-Roka C, Just KS, Karlsson MO, Konta L, Koopmann R, Kriek M, Lehr T, Mitropoulou C, Rial-Sebbag E, Rollinson V, Roncato R, Samwald M, Schaeffeler E, Skokou M, Schwab M, Steinberger D, Stingl JC, Tremmel R, Turner RM, van Rhenen MH, Dávila Fajardo CL, Dolžan V, Patrinos GP, Pirmohamed M, Sunder-Plassmann G, Toffoli G, Guchelaar HJ; Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet.* 2023 Feb 4;401(10374):347-356. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01841-4. Erratum in: *Lancet.* 2023, 26;402 (10403):692.
97. Tamási V, Vereczkey L, Falus A, Monostory K. Some aspects of interindividual variations in the metabolism of xenobiotics. *Inflamm Res.* 2003 Aug;52(8):322-33. doi: 10.1007/s00011-003-1186-4.
98. Tannenbaum C, Sheehan NL. Understanding and preventing drug–drug and drug–gene interactions. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2014; 7(4): 533–544.
99. Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. *Genes (Basel).* 2020; 11(11):1295. doi: 10.3390/genes11111295
100. Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 649–63.
101. Tong HY, Dávila-Fajardo CL, Borobia AM, Martínez-González LJ, Lubomirov R, Perea León LM, Blanco Bañares MJ, Díaz-Villamarín X, Fernández-Capitán C, Cabeza Barrera J, Carcas AJ; PGX-ACE Investigators Group. A New Pharmacogenetic Algorithm to Predict the Most Appropriate Dosage of Acenocoumarol for Stable Anticoagulation in a Mixed Spanish Population. *PLoS One.* 2016 Mar 15; 11(3): e0150456. doi: 10.1371/journal.pone.0150456. PMID: 26977927;
102. U.S. Food & Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. 2022. Available online: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomicbiomarkers-drug-labeling> (accessed on 5 July 2021).
103. Valenzuela Jiménez B., González Sales M., Escudero Ortiz V., Martínez Navarro E, Pérez Ruixo C, Rebollo Liceaga J, González Manzano R. y Pérez Ruixo JJ. Influencia de los polimorfismos genéticos en UGT1A1, UGT1A7 y UGT1A9 sobre la farmacocinética de irinotecán, SN-38 y SN-38G. *Farm Hosp.* 2013; 37 (2):111-127
104. Van Schie RMF, *et al.* Loading and maintenance dose algorithms for phenprocoumon and acenocoumarol using patient characteristics and pharmacogenetic data. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1909–1917. doi: 10.1093/eurheartj/ehr116.
105. Varela N, Quiñones LA, Stojanova J, Garay J, Cáceres D, Cespedes S, *et al.* Characterization of the CYP2D6 drug metabolizing phenotypes of the Chilean mestizo population through polymorphism analyses. *Pharmacol Res* 2015; 101: 124-9.
106. Varki a, Altheide TK. Comparing the human and chimpanzee genomes: searching for needles in a haystack. *Genome Res.* 2005;15(12):1746-1758. DOI: 10.1101/gr.3737405
107. Vassy JL, Gaziano JM, Green RC, Ferguson RE, Advani S, Miller SJ, Chun S, Hage AK, Seo SJ, Majahalm N, MacMullen L, Zimolzak AJ, Brunette CA. Effect of Pharmacogenetic Testing for Statin Myopathy Risk vs Usual Care on Blood Cholesterol: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020 Dec 1;3(12): e2027092. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.27092.
108. Verbelen M, Weale ME, Lewis CM. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? *The Pharmacogenomics Journal.* 2017;17:395-402
109. Verbeugt P, Mamiya T, Oesterheld J. How common are drug and gene interactions? Prevalence in a sample of 1143 patients with CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genotyping. *Pharmacogenomics.* 2014; 15(5):655–665.
110. Vijayan NN, Mathew A, Balan S, Natarajan C, Nair CM, Allencherry PM, *et al.* Antipsychotic drug dosage and therapeutic response in schizophrenia is influenced by ABCB1 genotypes: a study from a south Indian perspective. *Pharmacogenomics.* 2012 Jul;13(10):1119-27.
111. Weinshilboum RM, Wang L. Pharmacogenomics: Precision Medicine and Drug Response. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92(11): 1711-1722.
112. Weitzel K.W., Cavallari L.H., Lesko L.J. Preemptive panel-based pharmacogenetic testing: The time is now. *Pharm. Res.* 2017, 34: 1551–1555.
113. Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong I, Sangkuhl K, Thorn CF, Whaley R and Klein TE. “An evidence-based framework for evaluating pharmacogenomics knowledge for personalized medicine” *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* (2021) online ahead or print. doi: 10.1002/cpt.2350
114. Yanni SB, Annaert PP, Augustijns P, Bridges A, Gao Y, Benjamin DK, *et al.* Role of Flavin-containing Monooxygenase in Oxidative Metabolism of Voriconazole by Human Liver Microsomes. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2008;36(6):1119-2
115. Yu J., Petrie I. D., Levy R. H., & Ragueneau-Majlessi, I. Mechanisms and clinical significance of pharmacokinetic-based drug-drug interactions with drugs approved by the US Food and Drug Administration in 2017. *Drug Metabolism and Disposition.* 2019; 47(2), 135–144.
116. Zhang H, Xu H, Ashby CR, Jr, Assaraf YG, Chen ZS, & Liu HM. Chemical molecular-based approach to overcome multidrug resistance in cancer by targeting P-glycoprotein (P-gp). *Medicinal Research Reviews,* 2021;41(1), 525–555.
117. Zhou ZW, Chen XW, Sneed KB, Yang YX, Zhang X, He ZX, Chow K, Yang T, Duan W, Zhou SF. Clinical association between pharmacogenomics and adverse drug reactions. *Drugs.* 2015;75(6):589-631. doi: 10.1007/s40265-015-0375-0.

Recent Advances On The Male Contraceptive Pharmacology

Jaime Alex M. Silva Filho¹ & Wilson C. Santos.^{2,3}

¹ Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia.

² Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos Para a Saúde, Niterói, RJ, Brasil.

³ Instituto Teófilo Hernando, Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, España.

Las opciones anticonceptivas masculinas son mucho más limitadas que las femeninas, siendo los preservativos y la vasectomía las opciones en la mayoría de los países. Aún no se dispone de una píldora anticonceptiva masculina, aunque la investigación sobre el tema comenzó en el siglo pasado. No obstante, los ensayos clínicos recientes que prueban nuevas versiones de los fármacos anticonceptivos masculinos candidatos indican que habrá opciones más accesibles para los hombres en un futuro cercano. Analizamos estos supuestos fármacos en el presente artículo.

Jaime Alex M.
Silva Filho

ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-3658-3423>

E-mail:
jaimealex@id.uff.br

Wilson C. Santos

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

E-mail:
wsantos@id.uff.br

RESUMEN

Actualmente se están desarrollando investigaciones que buscan nuevas opciones de tratamiento anticonceptivo masculino. Ya se ha recorrido un largo camino para encontrar candidatos farmacológicos adecuados para la anticoncepción masculina, pero parece que la ciencia está un poco más cerca ahora que antes. Los candidatos farmacológicos hormonales y no hormonales son el foco principal de la búsqueda de una píldora anticonceptiva masculina.

Palabras clave: fármaco anticonceptivo masculino, anticonceptivo hormonal, anticonceptivo no hormonal.

ABSTRACT

Research pursuing new male contraceptive treatment options are currently developing. A long way to reach suitable drug candidates for male contraceptive has already been made but it looks like science is a little bit closer now than before. Hormonal and non-hormonal drug candidates are the main focus on the search for a male birth control pill.

Key words: male contraceptive drug, hormonal contraceptive, non-hormonal contraceptive.

1. Introduction

Over the years, various female contraceptive options have been developed, such as oral, transdermal, vaginal and injectable, all by hormonal drugs, as well as intrauterine devices and surgical methods ^(4, 6). These approaches, when administered correctly, guarantee the greatest effectiveness in controlling pregnancy among the existing methods ^(4, 5). However, in the case of male contraceptives, there has been a stagnation in the development and research of reversible methods, especially after the popularization of condoms.

Currently, contraceptive options for men are scarce, such as vasectomy, which is invasive and hardly reversible, and condoms, which play an essential role in protecting against Sexually Transmitted Infections (STIs), but they have high failure rates, generally related to incorrect use and misinformation but also for manufacturer matters ⁽⁶⁾. Even so, there has been a reduction in family size for years, evidenced by the fall in birth rates, which seems to be linked to socio-economic factors all over the world ^(1, 2). This change however is partly due to the development of varied and more efficient female contraceptive methods, as well as their increased accessibility ^(1, 2). Nevertheless, between the 2015 and 2019 years, data suggest that 48% of pregnancies were unplanned, which represents an annual worldwide rate of 64 unplanned pregnancies for every thousand women between the ages of 15 and 49. Moreover, most of the cases are concentrated in countries with a medium or low development index, highlighting the social, economic and demographic issues linked to unplanned childbirth ⁽³⁾.

On the other hand in recent years there has been growing interest in developing new, reliable and safe birth control options for men beyond condoms or vasectomy ⁽⁶⁾. These include hormonal methods which despite facing multiple barriers, for instance systemic side effects, dosage regimens, routes of administration and the public stigma surrounding steroid use, are being developed in different pharmaceutical forms, such as oral pills, injectables and transdermal gels ⁽⁷⁾. Male hormonal contraceptives target the hypothalamic-pituitary-gonadal (HHG) axis, leading to suppression of testicular synthesis of testosterone and sperm. In addition, there are also non-hormonal contraceptives which act on the various stages of spermatogenesis, limiting side effects and simplifying their use ^(7, 8).

2. Male hormonal contraceptives

The HHG axis functions as a classic negative feedback hormonal circuit, in which gonadotropin-releasing hormone (GnRH) from the hypothalamus stimulates the release of gonadotropins such as follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) by the anterior pituitary gland ⁽⁷⁾, as depicted in Figure 1. These hormones stimulate the Sertoli and Leydig cells in the testicles respectively, inducing both testosterone (T) synthesis and sperm maturation. Serum testosterone binds to androgen receptors (ARs) throughout the body to exert physiological effects ^(6, 7); for example, by binding to ARs in the hypothalamus and pituitary gland, they inhibit the release of GnRH and gonadotropins, thus connecting the feedback loop. Thereby, keeping that in mind, exogenous androgens might act as contraceptives by interrupting/inhibiting this circuit in a similar way to endogenous testosterone ⁽⁷⁾. The hormones bind to peripheral ARs maintaining androgenic action in various tissues, such as muscles and skin, and also for libido. In addition, exogenous androgens suppress the production of GnRH, FSH and LH, as well as intratesticular testosterone synthesis and, consequently, spermatogenesis. Hence in the absence of high testosterone concentrations spermatogenesis is inhibited ⁽⁷⁾.

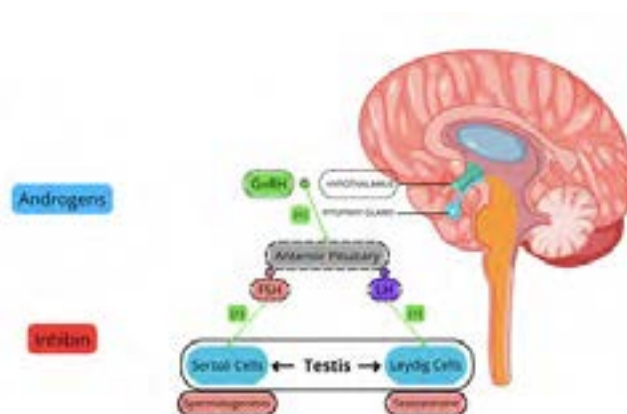


Figure 1: The HHG axis. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis physiology, the feedback mechanisms and contraceptive agents effect. The male hormonal contraceptive regimen leads to the inhibition of the production of endogenous testosterone and sperm

“Currently, there are only two contraception options for men: vasectomy and the use of condoms”

The administration of exogenous testosterone as a contraceptive agent has been extensively studied, and we will discuss some results from pioneering and more recent clinical studies. Contraceptive efficacy studies are defined as studies in which the couple uses the agent under evaluation as the sole method of contraception, and it is necessary to demonstrate adequate sperm suppression to initiate them, and the participating men must reach a predetermined sperm concentration before entering the efficacy phase ⁽⁷⁾. One of the first efficacy studies was conducted by the World Health Organization in seven countries, seeking to evaluate the hormonal induction of azoospermia in 271 healthy fertile men. The study used the drug testosterone enanthate (TE) at a dose of 200 mg administered intramuscularly weekly, and it was divided into two stages. In the first stage, approximately 70% of men presented azoospermia and only one case of pregnancy was recorded during the efficacy phase. In the second phase, it was revealed that with sperm suppression or severe oligozoospermia (<3 million/mL), contraceptive efficacy was high, with a failure rate of 1.4% and approximately 98% of men managed to achieve this target. However, it is worth to notice that androgenic adverse effects, such as mood changes, changes in libido, acne, weight gain and hypertension, besides to the need of consecutive injection applications, were the most common reasons for discontinuation and resistance of participants ⁽⁹⁾.

Furthermore, a pilot study on the daily application of 50-125 mg transdermal testosterone gel in association with oral 20 mg/day medroxyprogesterone acetate demonstrated contraceptive efficacy ⁽¹⁰⁾. During the study, it was reported that serum testosterone concentrations remained stable at physiological levels, so there were no significant androgenic adverse effects and, simultaneously, the use of progestins facilitated the achievement of the desired contraceptive effect ⁽¹⁰⁾. The results obtained throughout other studies in the same period suggested the existence of racial heterogeneity in the capacity of

sperm suppression in response to hormonal methods, which was investigated by the WHO and other partners in a phase 2 study conducted on 4 continents between 2008 - 2012 with 320 participants ^(7, 11). Despite the outstanding results, with 4 cases of pregnancy occurring among the partners of 266 men during the efficacy phase that lasted 56 weeks, the study was interrupted early on the recommendation of an external committee, mainly due to cases of moderate to severe depression in some patients at one of the sites studied. In addition, approximately 20 men discontinued the study due to adverse effects related to the drug, such as mood oscillation, pain and panic at the first application, palpitation, hypertension and erectile dysfunction ⁽¹¹⁾.

Efficacy studies have demonstrated over the years that the combined use of androgens with progestins in male contraceptive regimens can be effective and reversible, mainly because they minimize androgen doses and consequently reduce their adverse effects ⁽⁷⁾. Based on this, new hormonal agents have been developed, targeting at the easiness of use and also the acceptability by users, such as the combined nesterone-testosterone gel (NES-T) and the oral prodrug 11 β -methyl-19-nortestosterone-17 β -dodecyl carbonate (11 β -MNTDC) ⁽⁶⁾. In 2019, Bradley D. Anawalt and his collaborators published a clinical study carried out within 44 healthy men who administrated 8.3 mg NES-T topic gel daily and 62.5 mg testosterone, which have proved to be effective and safe in suppressing gonadotropins, achieving 80% user fulfillment ⁽¹²⁾. As a matter of fact, Nestorone is the brand name for segesterone acetate, which is a progestin derivative with negligible androgenic, estrogenic and minimal glucocorticoid activities at therapeutic doses, and few adverse effects ⁽¹²⁾. According to the government source Clinical Trials, the study about NES-T gel is currently in phase II-b.

Back in 2019, Sherry Wu and her collaborators published a clinical study to analyze 11 β -MNTDC, which is a precursor of 11 β -methyl-19-nortestosterone (11 β -MNT)

“An effective, long-lasting but reversible contraceptive drug is strongly needed for men”

and has androgenic and progestational activity ⁽¹³⁾. This clinical study has enrolled 12 healthy men who used escalating oral doses of 100, 200, 400 and 800 mg and aimed to evaluate the safety, tolerability and suppression of gonadotropins and testosterone by 11 β -MNTDC ⁽¹³⁾. The active agent, 11 β -MNT, was able to bind to and activate human androgen and progesterone receptors; however, the prodrug had minimal activity at these receptors. From the results, it was possible to observe that single oral doses were well tolerated, with no significant adverse events, and administration with food consumption increased the serum concentration of both the precursor and the active substance. Finally, 11 β -MNTDC at 200-800 mg range dose was able to markedly suppress serum testosterone concentrations, presenting themselves as a promising candidate for male hormonal contraception ⁽¹³⁾.

“The developing of a non-hormonal male contraceptive might avoid side effects related to hormonal drugs”

3. Male non-hormonal contraceptives

On the other hand, non-hormonal male contraceptives target one of the following pathways: ⁽¹⁾ interrupting the maturation of sperm in the testicles; ⁽²⁾ blocking the effective transport of sperm by altering their motility or obstructing their path to the egg; or ⁽³⁾ inhibiting sperm-egg fusion. All the approaches offer the possibility of leaving the hormonal axis completely untouched, reducing the most harmful adverse effects on quality of life ⁽⁶⁾. Common targets for that include, for example, testicular retinoic acid receptors and ion channels in sperm ⁽⁶⁾.

Retinoic acid plays an essential role in the maintenance of spermatogenesis and the male reproductive system, since Sertoli cells are totally dependent on vitamin A, which is largely stored in these cells ⁽¹⁴⁾. A deficiency of the vitamin or the absence of retinoic acid receptors causes dysfunction in sperm synthesis and even sterility in males ⁽¹⁵⁾. Thus, taking this information into account, one can discuss the development of new non-hormonal agents, such as YCT529 (Figure 2), an α -selective antagonist of the retinoic acid receptor (RAR- α). This protein is part of the family of trinuclear receptors that bind to retinoic acid, a form of vitamin A that plays an important role in cell growth, differentiation, including sperm formation, and embryonic development. Among approximately 100 synthesized compounds, YCT529 showed the greatest binding potency and selectivity to RAR- α and was tested orally in mice. After 4 weeks, there was a drastic reduction in sperm count and it was 99% effective in preventing pregnancy without noticeable adverse effects and it was reversibly after 4 to 6 weeks of discontinuing administration, presenting itself as a worthy candidate for *in vivo* studies ⁽¹⁶⁾. Studies with YCT529 continued and a phase 1b/2a clinical study is scheduled to begin in August 2024, with the aim of evaluating efficacy, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and assessing sexual and emotional function ⁽¹⁷⁾. The study will include healthy men who have decided to have a vasectomy and are awaiting the procedure and men who have decided not to have children in the future ⁽¹⁷⁾.

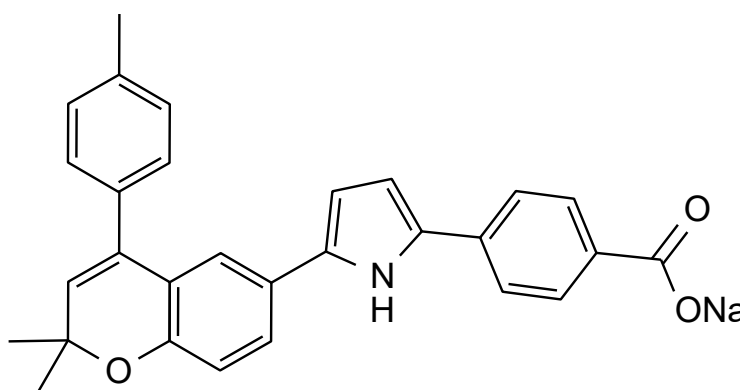


Figure 2: YCT529 chemical structure.

“A protein called the retinoic acid receptor alpha (RAR- α) is a target for a non-hormonal male contraceptive drug”

At the end of the last century, studies reported that calcium-dependent signaling regulates flagellar hyperactivity, responsiveness, and acrosomal motility of sperm^(6, 18). Among the various sperm-specific ion channels, there is CatSper channel, which is expressed only in mature sperm⁽¹⁸⁾. Four CatSper channels have been identified that play critical role in male fertility, according to knock-out mouse models⁽⁶⁾. In order to reach its full activity CatSper channels require some prior conditions such as intracellular alkalinization, presence of progesterone, and depolarization⁽¹⁸⁾. Other sperm-specific ion channels, such as KSpers K⁺ channels, such as Slo1 and Slo3, play an important role in the activation of CatSper channels and are potential pharmacological targets^(19, 20). RU1968 is a synthetic inhibitor of CatSper and SLO3 and recent results have demonstrated that it has high affinity for CatSper. However the mechanism of action has not yet been elucidated^(21, 22, 23).

4. Conclusion

A long way to reach suitable drug candidates for male contraceptive has already been made but it looks like science is a little bit closer now than before. Surely the health systems all over the world would benefit of such drugs in special because data highlighted by Bearak *et al.*, quoted at reference number 3 at the list below, are really worrying. Well, working in progress.

REFERENCES

1. Nilson TV *et al.* Unplanned pregnancy in Brazil: national study in eight university hospitals. *Rev Saude Publica.* 2023 Jun 23. DOI: [10.11606/s1518-8787.2023057004449](https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2023057004449)
2. Thirumalai A, Page ST. Male Hormonal Contraception. *Annu Rev Med.* 2020 Jan 27. DOI: [10.1146/annurev-med-042418-010947](https://doi.org/10.1146/annurev-med-042418-010947)
3. Bearak J *et al.* Unintended pregnancy and abortion by income, region, and the legal status of abortion: estimates from a comprehensive model for 1990-2019. *Lancet Glob Health.* 2020 Sep. DOI: [10.1016/S2214-109X\(20\)30315-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30315-6)
4. Genazzani AR, Fidicicchi T, Arduini D, Giannini A, Simoncini T. Hormonal and natural contraceptives: a review on efficacy and risks of different methods for an informed choice. *Gynecol Endocrinol.* 2023 Dec. DOI: [10.1080/09513590.2023.2247093](https://doi.org/10.1080/09513590.2023.2247093)
5. Sundaram A, Vaughan B, Kost K, Bankole A, Finer L, Singh S, Trussell J. Contraceptive Failure in the United States: Estimates from the 2006-2010 National Survey of Family Growth. *Perspect Sex Reprod Health.* 2017 Mar. DOI: [10.1363/psrh.12017](https://doi.org/10.1363/psrh.12017)
6. Service CA, Puri D, Hsieh TC, Patel DP. Emerging concepts in male contraception: a narrative review of novel, hormonal and non-hormonal options. *Ther Adv Reprod Health.* 2023 Mar 8. DOI: [10.1177/26334941221138323](https://doi.org/10.1177/26334941221138323)
7. Thirumalai A, Page ST. Recent Developments in Male Contraception. *Drugs.* 2019 Jan. DOI: [10.1007/s40265-018-1038-8](https://doi.org/10.1007/s40265-018-1038-8)
8. Nickels L, Yan W. Nonhormonal Male Contraceptive Development-Strategies for Progress. *Pharmacol Rev.* 2023 Dec 15. DOI: [10.1124/pharmrev.122.000787](https://doi.org/10.1124/pharmrev.122.000787)
9. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. World Health Organization Task Force on methods for the regulation of male fertility. *Lancet.* 1990 Oct 20. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92416-F](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92416-F)
10. Soufir JC, Meduri G, Ziyat A. Spermatogenetic inhibition in men taking a combination of oral medroxyprogesterone acetate and percutaneous testosterone as a male contraceptive method. *Hum Reprod.* 2011 Jul. DOI: [10.1093/humrep/der138](https://doi.org/10.1093/humrep/der138)
11. Behre HM *et al.* Efficacy and Safety of an Injectable Combination Hormonal Contraceptive for Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Dec. DOI: [10.1210/jc.2016-2141](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2141)
12. Anawalt BD *et al.* Combined nesterone-testosterone gel suppresses serum gonadotropins to concentrations associated with effective hormonal contraception in men. *Andrology.* 2019 Nov. DOI: [10.1111/andr.12603](https://doi.org/10.1111/andr.12603)
13. Wu S *et al.* Safety and Pharmacokinetics of Single-Dose Novel Oral Androgen 11 β -Methyl-19-Nortestosterone-17 β -Dodecylcarbonate in Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Mar 1. DOI: [10.1210/jc.2018-01528](https://doi.org/10.1210/jc.2018-01528)
14. Vernet N *et al.* Retinoic acid metabolism and signaling pathways in the adult and developing mouse testis. *Endocrinology.* 2006 Jan. DOI: [10.1210/en.2005-0953](https://doi.org/10.1210/en.2005-0953)
15. Livera G *et al.* Regulation and perturbation of testicular functions by vitamin A. *Reproduction.* 2002 Aug.
16. [A non-hormonal pill could soon expand men's birth control options - American Chemical Society \(acs.org\)](https://www.acs.org). Accessed in 08/13/2024
17. [Study Details | Open Label, Repeat Dose Study Evaluating YCT-529 in Healthy Males | ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Accessed in 08/13/2024
18. Kim J, So B, Heo Y, So H, Jo JK. Advances in Male Contraception: When Will the Novel Male Contraception be Available? *World J Mens Health.* 2024 Jul. DOI: [10.5534/wjmh.230118](https://doi.org/10.5534/wjmh.230118)
19. Mannowetz N *et al.* Slo1 is the principal potassium channel of human spermatozoa. *Elife.* 2013 Oct 8. DOI: [10.7554/eLife.01009](https://doi.org/10.7554/eLife.01009)
20. Chávez JC *et al.* SLO3 K⁺ channels control calcium entry through CATSPER channels in sperm. *J Biol Chem.* 2014 Nov 14. DOI: [10.1074/jbc.M114.607556](https://doi.org/10.1074/jbc.M114.607556)
21. Sun XH *et al.* The Catsper channel and its roles in male fertility: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017 Aug 15. DOI: [10.1186/s12958-017-0281-2](https://doi.org/10.1186/s12958-017-0281-2)
22. Carlson AE *et al.* Pharmacological targeting of native CatSper channels reveals a required role in maintenance of sperm hyperactivation. *PLoS One.* 2009 Aug 31. DOI: [10.1371/journal.pone.0006844](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006844)
23. Qi H *et al.* All four CatSper ion channel proteins are required for male fertility and sperm cell hyperactivated motility. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Jan 23. DOI: [10.1073/pnas.0610286104](https://doi.org/10.1073/pnas.0610286104)

Fármacos anticancerígenos: ¿Cómo seleccionar combinaciones de moléculas pequeñas?

Adrián Gironda-Martínez.

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

RESUMEN

Atacar simultáneamente múltiples vías de señalización puede resultar clave para superar la resistencia a los medicamentos en la terapia contra el cáncer. Las combinaciones de fármacos ofrecen una mayor probabilidad de éxito al evitar que las células cancerosas eludan el tratamiento. Ejemplos relevantes incluyen la resistencia en cáncer de pulmón con mutaciones en METex14 y en cáncer colorrectal metastásico con mutaciones en K-Ras. Dirigir terapias a múltiples rutas simultáneamente proporciona una base sólida para enfoques terapéuticos personalizados y más efectivos en el tratamiento de cánceres agresivos. Sin embargo, estas combinaciones deben seleccionarse atendiendo a distintos factores como las vías a los que van dirigidos. Para ello es crucial que se diseñen guías que aclaren la lógica a seguir a la hora de realizar estas combinaciones.

ABSTRACT

Simultaneously targeting multiple signalling pathways is crucial for overcoming drug resistance in cancer treatment. Combination therapies significantly increase success rates by preventing cells from developing resistance to administered drugs. Notable examples include lung cancer with METex14 mutations and colorectal cancer with K-Ras mutations. This approach is decisive for aggressive cancer types, enabling more personalized and effective treatments. However, careful selection of drug combinations, considering factors such as the pathways targeted, is vital. Well-designed guidelines are essential to optimize these choices and enhance therapeutic outcomes.

“¿Por qué algunos tipos de cáncer se curan y otros no?” Esta es una pregunta que mi hermana, en su desconocimiento sobre estas patologías y en general sobre la ciencia médica y la farmacología, me formuló hace cerca de 3 años cuando a mi madre le diagnosticaron un melanoma *in situ*. Obviamente, a esta pregunta le precedieron otras muchas, y una serie de dudas que, aunque estoy seguro su dermatólogo ya le había aclarado, preferían volver a consultar conmigo, aunque ni muchísimo menos pudiera yo dar respuesta a la mayoría de estas dada mi falta de preparación en la práctica médica.

Lo curioso del caso fue darme cuenta de que, aunque la ciencia ha adquirido a lo largo de los años, y sigue adquiriendo, un conocimiento vasto sobre la fisiopatología de los distintos tipos de cáncer, aún hoy nos encontramos con ciertas dificultades a la hora de responder a la pregunta de la primera línea de este artículo; si bien es cierto, una respuesta “fácil” siempre es la de “cada persona desarrolla su propio tipo de cáncer”. La respuesta en sí misma es perfectamente válida y correcta, pero explicarle a un paciente, o a un grupo de personas con poco conocimiento sobre estas patologías, que la dificultad de curar el cáncer radica en que en cada paciente es distinto es, cuanto menos, desalentador.

“Las combinaciones de fármacos mejoran significativamente el pronóstico de los pacientes de cáncer.”

El melanoma de mi madre, dada su localización y el grado de desarrollo, se solucionó con una “simple” cirugía ambulatoria en la que los cirujanos prefirieron no ser conservadores y rebanaron, cual carnicero, una buena porción de tejido aparentemente sano. Gracias a esta aproximación hoy, tres años después, sus revisiones en dermatología son positivas y no hay restos del melanoma por ningún sitio.

Aunque muchos tipos de cáncer pueden ser operables, el tratamiento de muchos otros no contempla la opción quirúrgica y una gran cantidad de pacientes debe someterse a la temida quimioterapia para poder luchar contra él. Es aquí donde, durante varias décadas, la investigación biomédica ha depositado grandes esfuerzos; y una de las grandes conclusiones a las que la comunidad científica ha llegado es la importancia de los tratamientos combinados, ya que mejoran significativamente el pronóstico.

En el artículo original **“Anticancer drugs: How to select small molecule combinations?”** (Trends in Pharmacological Sciences, 2024, 45(6), 503-519), que me propongo resumir y comentar aquí, Nussinov y colaboradores exploran cómo la combinación de distintos fármacos incrementa la efectividad de los tratamientos frente al cáncer, y las complejidades y estrategias involucradas en la selección de combinaciones efectivas, especialmente para superar el desafío de la resistencia a los medicamentos que surge a menudo con tratamientos que utilizan un único fármaco. Abordan preguntas clave como, ¿qué combinación de fármacos se ha de administrar? o ¿cómo seleccionar estas combinaciones? Para ello se describe qué tipo de dianas se pueden abordar y se incluyen algunos ejemplos con sus correspondientes mecanismos. Algunas de estas combinaciones no están realmente aprobadas en la práctica clínica, pero están siendo estudiadas en ensayos clínicos en múltiples fases ⁽¹⁾.

“Los tumores a menudo albergan subclones con mutaciones resistentes a la monoterapia.”

La necesidad de terapias combinadas

En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos, muy potentes, capaces de eliminar las células cancerígenas. Sin embargo, el tratamiento del cáncer a menudo enfrenta obstáculos significativos debido a la aparición de resistencia a los medicamentos cuando se utilizan terapias con un único principio activo. Estos tratamientos, generalmente, se dirigen a proteínas o vías específicas dentro de las células cancerosas. No obstante, los tumores a menudo albergan subclones con mutaciones que pueden hacer que estas terapias sean ineficaces con el tiempo. A medida que las células resistentes sobreviven y se multiplican, el cáncer regresa, a menudo más agresivo que antes. Para contrarrestar esto, los oncólogos recurren cada vez más a terapias combinadas, que atacan múltiples proteínas o vías simultáneamente, reduciendo las posibilidades de resistencia y mejorando la eficacia del tratamiento.

Desafíos en la selección de combinaciones de fármacos

La selección adecuada de combinaciones de medicamentos es un proceso complejo que requiere una comprensión profunda del tumor a nivel molecular y genético. Esta selección es, además, notablemente compleja cuando se desconocen las mutaciones específicas de los subclones. Estas combinaciones deben elegirse cuidadosamente, según su capacidad para dirigirse a diferentes aspectos de la biología del tumor. Por ello, pueden diferenciarse distintas estrategias a la hora de seleccionar los fármacos a combinar: (I) combinaciones de fármacos que solo se dirigen a la proteína mutada, en las que los medicamentos pueden combinarse para dirigirse a la misma proteína de diferentes maneras, como a través de la inhibición ortostérica (directamente en el sitio activo) y alostérica (en un sitio diferente); (II) combinaciones de fármacos dirigidos a la proteína mutada y a una segunda proteína, en las que las combinaciones pueden involucrar medicamentos que apunten a proteínas

“La selección de combinaciones de fármacos debe ser cuidadosa, atendiendo a diferentes aspectos de la biología del tumor.”

dentro de la misma vía, o a diferentes vías, ya sean paralelas o redundantes; (III) otras combinaciones dirigidas a vías compensatorias, combinaciones de fármacos dirigidos a vías que las células cancerosas podrían usar para eludir rutas bloqueadas; y (IV) factores de transcripción y modificadores epigenéticos, puesto que dirigir estos reguladores es crucial para controlar la expresión de numerosos genes involucrados en la progresión del cáncer, ya sea mediante la sobreexpresión de activadores o una menor expresión de represores tumorales.

Un ejemplo claro de generación de resistencias es el uso de capmatinib (Tabrecta™, Novartis), un potente inhibidor ATP-competitivo de la proteína MET. Se diseñó para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico que presentan la mutación METex14, omisión del exón 14 en el gen de transición mesenquimal epitelial (MET). Sin embargo, y al igual que otros fármacos como imatinib (Gleevec™, Novartis), primer miembro de la clase de inhibidores de tirosina cinasa, surgen resistencias debido a mutaciones en la misma vía. Combinar medicamentos dirigidos a MET con otros que inhiban vías paralelas, como EGFR o su principal nodo activado, como K-Ras, puede ayudar a prevenir o retrasar el desarrollo de resistencias. Así, algunas de las combinaciones que se sugieren incluyen: capmatinib (Tabrecta™, Novartis) y cabozantinib (Cometriq™, Exelixis), cabozantinib más erlotinib (Tarceva™, Genentech) u osimertinib (Tagrisso™, AstraZeneca) combinado con selumetinib (Koselugo™, AstraZeneca/Merck), entre otras, para el tratamiento del cáncer de pulmón con mutaciones en EGFR.

“La administración de crizotinib produce la mutación resistente C1156Y en la proteína ALK. Afortunadamente la mutación L1198F, inducida por la combinación con lorlatinib, restaura la sensibilidad de ALK a crizotinib.”

“Crosstalk” entre vías de señalización y reconfiguración celular

Un desafío significativo en el tratamiento del cáncer es la capacidad de las células cancerosas para reconfigurar sus vías de señalización. Cuando una vía es inhibida, las células pueden activar rutas alternativas (crosstalk) para mantener su crecimiento y

supervivencia. Esta adaptabilidad es una de las razones clave por las que las terapias combinadas son necesarias.

Estrategias para una selección efectiva de combinaciones

Como se ha comentado anteriormente, existen diferentes estrategias a la hora de seleccionar combinaciones de fármacos, atendiendo principalmente a qué dianas vayan dirigidos los mismos. Para ayudar en la selección de combinaciones de medicamentos efectivas, un enfoque adecuado se basa en: comprensión del perfil genético completo del tumor para identificar mutaciones clave y vulnerabilidades, usar combinaciones que apunten tanto a las vías primarias que impulsan el cáncer como a rutas alternativas que el tumor podría usar para escapar del tratamiento, y desarrollar estrategias de tratamiento flexibles que puedan ajustarse según la respuesta del tumor, incluyendo la posibilidad de rotar combinaciones de medicamentos para prevenir la resistencia.

A la hora de abordar las posibles mutaciones mediante combinaciones de fármacos dirigidos a la misma diana, un ejemplo claro podría ser el de la combinación de fármacos dirigidos a la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. La administración del fármaco crizotinib (Xalkori™, Pfizer), inhibidor ATP-competitivo, produce proliferación tumoral debido a una mutación resistente de tipo cisteína a tirosina (C1156Y). Fármacos como lorlatinib (Lorbrena™, Pfizer) inhibidor ATP-competitivo de ALK, que además actúa también sobre la tirosina cinasa ROS1 con estructura similar, provoca resistencias por medio de la mutación L1198F que evita, por impedimento estérico, la unión del fármaco a su diana. Afortunadamente, la mutación L1198F restaura la sensibilidad de ALK a crizotinib (**Figura 1**).

Terapia secuencial para las mutaciones resistentes en ALK usando inhibidores de tirosina cinasa

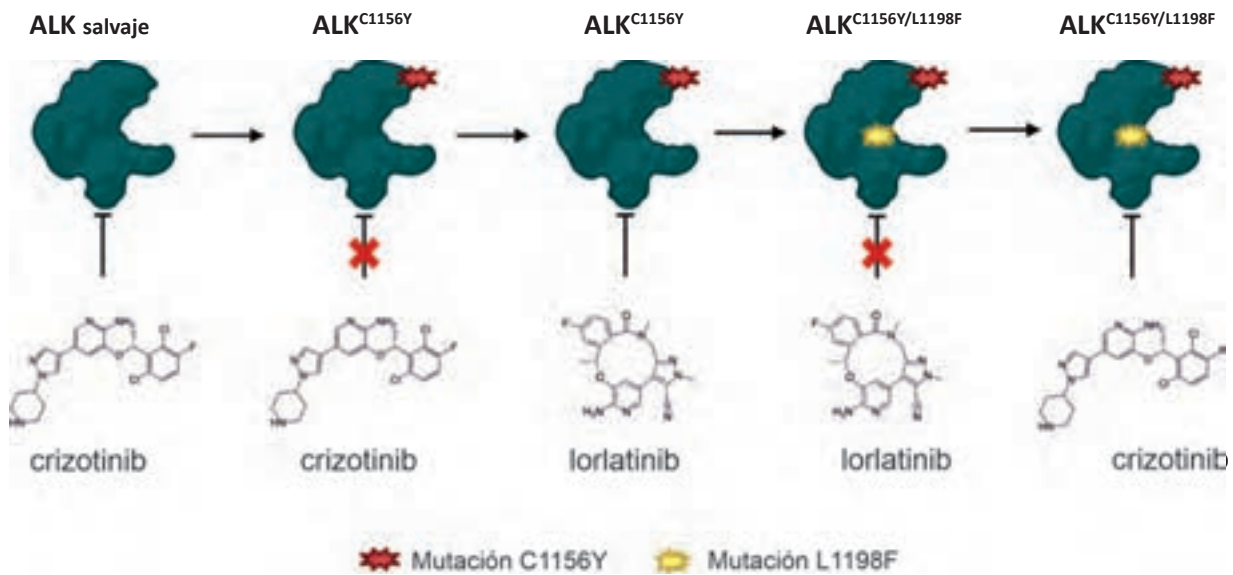


Figure 1: Terapia secuencial para las mutaciones resistentes en ALK usando inhibidores de tirosina cinasa. El tratamiento con crizotinib provoca la mutación ALK^{C1156Y} que anula la unión del fármaco al sitio de unión por impedimento estérico. El tratamiento con lorlatinib provoca a su vez la mutación ALK^{C1156Y/L1198F} que, afortunadamente, restaura la sensibilidad de la proteína mutada frente a crizotinib. Adaptado de Nussinov et al. 2024. Creado con Biorender.com

Otro ejemplo es la recuperación de la sensibilidad a inhibidores alostéricos por medio de la administración de inhibidores ortostéricos. Este es el caso de la administración del fármaco ascimib (Scemblix™, Novartis), inhibidor alostérico de la enzima ABL1 que es capaz de sensibilizar dicha proteína frente a la administración de nilotinib (Tasigna™, Novartis), un inhibidor ortostérico de esta que produce la mutación T315I que bloquea estéricamente su unión. En este caso, ninguno de los dos fármacos por separado es capaz de superar mutaciones resistentes, mientras que su uso combinado sí lo hace.

Por otro lado, el abordar el tratamiento combinando inhibidores de la proteína mutada y de otras proteínas de la misma vía de señalización confiere ciertas ventajas. Si surgen mutaciones resistentes al fármaco primario, el segundo seguirá siendo capaz de inhibir la vía de señalización. Un ejemplo claro de este tipo de combinaciones son las que se llevan a cabo abordando

mutaciones en las proteínas Ras (en su estado activado), principales oncogenes del cáncer en humanos, junto con inhibidores de la proteína SHP2 (también denominada PTPN11) en una parte superior de la vía de señalización.

Además, el abordaje a través de vías redundantes, en las que las mismas dianas o dianas de la misma familia están involucradas, también supone una estrategia atractiva para lidiar con las distintas mutaciones que puedan suceder a través de la monoterapia. Algunos ejemplos de vías redundantes son la señalización iniciada en c-MET, EGFR, HER2 y PDGFR. El compuesto ADTL-EI1712 es un ejemplo de ello. Diseñado como inhibidor dual ATP-competitivo de ERK1 y ERK5, se descubrió que es capaz de superar la inhibición de ERK5, rescatando la inhibición ERK1/2, activando, paradójicamente, la actividad transcripcional de ERK5 a través de su dominio de activación transcripcional (TAD) C-terminal (**Figura 2**).

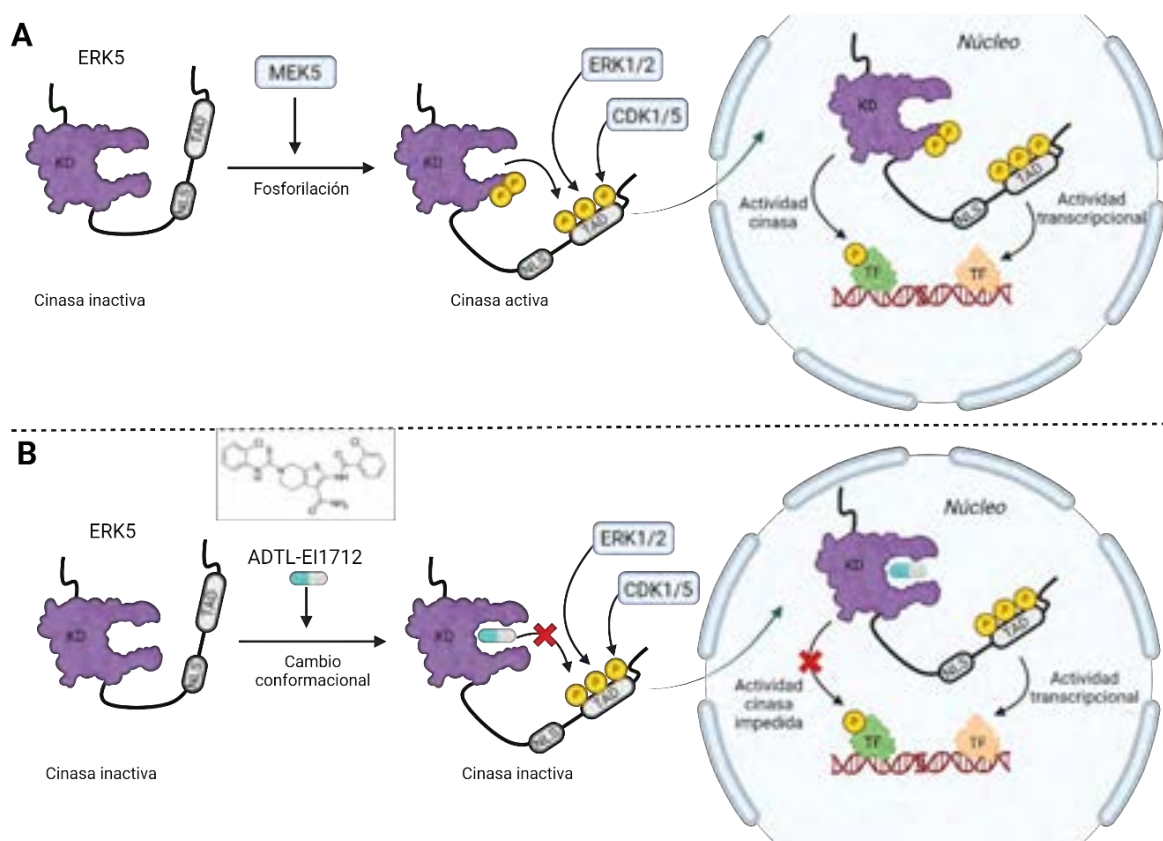


Figure 2: Regulación de la proteína ERK5. **A.** Activación canónica de ERK5. La proteína MEK5 es capaz de activar el dominio cinasa de ERK5 mediante su fosforilación. El dominio cinasa de ERK5 activada es capaz de fosforilar su propio dominio TAD C-terminal junto con las enzimas ERK1/2 y CDK1/5. A continuación, ERK5 activada, en su conformación abierta, se transloca al núcleo donde ejecuta sus actividades como cinasa, fosforilando factores de transcripción, y su actividad transcripcional, uniendo su dominio TAD con otros factores de transcripción. **B.** Activación paradójica de ERK5 mediante inhibidores de cinasa (ADTL-EI1712). En este caso, el inhibidor ADTL-EI1712 es capaz de producir un cambio conformacional, bloqueando la actividad cinasa de ERK5, pero, paradójicamente este complejo es capaz de translocarse al núcleo y ejercer su actividad transcripcional. Abreviaturas, todas por sus siglas en inglés: KD, dominio cinasa; NLS, señal de localización nuclear; TAD, dominio asociado topológicamente, TF, factor de transcripción. Adaptado de Nussinov et al. 2024. Creado con Biorender.com

Las vías paralelas son aquellas en las que las proteínas son diferentes pero el resultado de la activación de dichas vías es el mismo. Claros ejemplos de ello son las vías de proliferación de la cinasa Janus (JAK) y las vías de la familia de proteínas de transducción de señales y activación de la transcripción (STAT).

Las vías celulares están interconectadas y se comunican entre ellas, estando su regulación vinculada. Las vías compensatorias son aquellas capaces de rescatarse unas a otras ya que, aun siendo distintas en origen y en sus papeles evolutivos, comparten ciertas funciones. Un ejemplo significativo son las vías MAPK y PI3K. La vía MAPK es crucial en el proceso de proliferación celular, mientras que la vía PI3K/AKT/mTOR es esencial para la diferenciación celular. A pesar de sus diferencias se consideran vías compensatorias y es de vital importancia considerarlas a la hora de seleccionar combinaciones de fármacos.

Las combinaciones de fármacos que abordan múltiples vías de señalización tienen mayores probabilidades de alcanzar la curación

Las combinaciones de fármacos que atacan múltiples vías de señalización tienen una mayor probabilidad de éxito en la cura del cáncer porque evitan que las mutaciones resistentes eludan los tratamientos al bloquear varias rutas críticas en las células tumorales. En el ejemplo de la mutación METex14 en el cáncer de pulmón, donde la resistencia puede surgir a través de vías como Ras o EGFR, combinar inhibidores de MET con fármacos que bloqueen vías paralelas puede prevenir esta resistencia. En el cáncer colorrectal metastásico, las mutaciones en K-Ras, que suelen ser resistentes a tratamientos como cetuximab, pueden superarse combinando fármacos que degraden β -catenina y Ras simultáneamente, los denominados PROTAC, del inglés "proteolysis targeting chimera".

“El proceso de “rewiring” o reconfiguración celular permite a las células cancerosas adaptarse a los tratamientos.”

“Aún se necesitan pautas y criterios que puedan ayudar a tomar decisiones complejas sobre la combinación de fármacos en un entorno clínico.”

“La combinación de fármacos se ha aplicado con éxito en enfermedades como el cáncer o el VIH.”

“Otras áreas terapéuticas, como las enfermedades neurodegenerativas, podrían beneficiarse del concepto de terapia combinada.”

Sin embargo, predecir las vías y proteínas correctas para atacar es complicado. A medida que las células cancerosas se dividen, aumentan los errores genéticos, lo que puede generar resistencia a los medicamentos. Este proceso, conocido como "rewiring" o reconfiguración celular, altera las interacciones proteína-proteína y permite a las células cancerosas adaptarse a los tratamientos. Las mutaciones activadoras en oncogenes y las mutaciones supresoras en genes tumorales juegan un papel crucial en la transformación celular, lo que puede conducir a un cáncer más agresivo.

Además, la transformación celular implica múltiples eventos genéticos y epigenéticos que alteran el equilibrio entre la proliferación, la diferenciación y la muerte celular. Aunque las mutaciones individuales son importantes, la combinación y la fuerza de las señales generadas por estas mutaciones son las que impulsan el ciclo celular y promueven la proliferación tumoral. La estrategia más efectiva para combatir estas adaptaciones es utilizar terapias combinadas que bloqueen múltiples vías simultáneamente, minimizando la probabilidad de que las células cancerosas desarrollen resistencia y se vuelvan más agresivas.

Conclusión y perspectivas en el tratamiento del cáncer

Si bien se ha avanzado significativamente en la comprensión de cómo seleccionar combinaciones de medicamentos, aún se necesitan pautas y criterios más refinados que puedan ayudar a tomar estas decisiones complejas en un entorno clínico. La medicina personalizada, que adapta el tratamiento según las características específicas del tumor de cada paciente, supone el futuro de la terapia contra el cáncer. A medida que se profundice en la comprensión de la biología del cáncer y surjan nuevas tecnologías, se espera que la efectividad de las terapias combinadas continúe mejorando, ofreciendo mejores resultados para los pacientes.

Las combinaciones de fármacos como estrategia en otras enfermedades

El concepto de combinación de fármacos se remonta a 1965 cuando Emil Frei y colaboradores lanzaron la primera quimioterapia combinada para el tratamiento de la leucemia aguda infantil ⁽²⁾. Desde entonces, las terapias combinadas se han ido implementando en el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades infecciosas como el VIH ⁽³⁾.

Por otro lado, resulta evidente que otras áreas terapéuticas, como las enfermedades neurodegenerativas, podrían beneficiarse de esta aproximación. Desde hace ya varios años la comunidad científica deposita esfuerzos en buscar combinaciones de fármacos que ataquen diferentes rutas y mecanismos fisiopatológicos de enfermedades como el alzhéimer, o la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En este sentido, existen diferentes aproximaciones. La primera, la aproximación multidiana, pretende abordar varias dianas farmacológicas con un único fármaco; la segunda es la estrategia que hemos comentado a lo largo de este artículo, combinar fármacos que ataquen distintas dianas en una o varias rutas. Nuestro grupo de investigación lleva ya varios años dedicado a la búsqueda de fármacos multidiana y/o combinaciones de fármacos para intentar mejorar el tratamiento y pronóstico de algunas enfermedades neurodegenerativas como el alzhéimer o la ELA ^(4,5). Otros grupos, como el liderado por el profesor Antonio G. García (Fundación Teófilo Hernando), pretenden, además, abordar la aproximación de la terapia combinada mediante la búsqueda de fármacos reposicionados, que ayudarían, a priori, a recortar los tiempos de desarrollo y llegada al paciente ⁽⁶⁾.

Si en algún momento llegásemos a encontrar esa combinación perfecta es aún una pregunta difícil de responder. Pero algo que es evidente es que, aunque en los años 80 los enfermos de VIH recibían un diagnóstico fatal, hoy en día estos pacientes pueden desarrollar una vida prácticamente normal, gracias al uso de las terapias combinadas. Si nuestros esfuerzos continúan en la misma línea, podemos y debemos ser optimistas y, quizá, dentro de algunas décadas, enfermedades tan devastadoras como el alzhéimer o la ELA acaben siendo un traumático pero esperanzador recuerdo de que “todo es posible en medicina”.

REFERENCIAS

1. Nussinov R, Yavuz BR, Jang H. Anticancer drugs: How to select small molecule combinations? Trends in Pharmacological Sciences. 1 de junio de 2024;45(6):503-19.
2. Frei E, Karon M, Levin RH, J. Freireicii E, Taylor RJ, Hananian J, *et al.* The Effectiveness of Combinations of Antileukemic Agents in Inducing and Maintaining Remission in Children with Acute Leukemia. Blood. 1 de noviembre de 1965;26(5):642-56.
3. Cihlar T, Fordyce M. Current status and prospects of HIV treatment. Current Opinion in Virology. 1 de junio de 2016;18:50-6.
4. Lajarín-Cuesta R, Nanclares C, Arranz-Tagarro JA, González-Lafuente L, Arribas RL, Araujo de Brito M, *et al.* Gramine Derivatives Targeting Ca²⁺ Channels and Ser/Thr Phosphatases: A New Dual Strategy for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. J Med Chem. 14 de julio de 2016;59(13):6265-80.
5. Lajarín-Cuesta R, Arribas RL, Nanclares C, García-Frutos EM, Gandía L, de los Ríos C. Design and synthesis of multipotent 3-aminomethylindoles and 7-azaindoles with enhanced protein phosphatase 2A-activating profile and neuroprotection. European Journal of Medicinal Chemistry. 5 de septiembre de 2018;157:294-309.
6. Torres-Rico M, García-Calvo V, Gironde-Martínez A, Pascual-Guerra J, García AG, Maneu V. Targeting calciumopathy for neuroprotection: focus on calcium channels Cav1, Orai1 and P2X7. Cell Calcium. 1 de noviembre de 2024;123:102928.

Aspirina y cáncer de mama ¿Puede la aspirina proteger frente a recurrencias o mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama?

Lucía Cañamero García.

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

En este artículo los autores exponen los resultados del ensayo clínico aleatorizado “Alliance (A011502)” sobre el papel de la aspirina frente a placebo como tratamiento adyuvante para el cáncer de mama.

El desarrollo de este ensayo clínico se fundamenta en estudios epidemiológicos observacionales y prospectivos previos acerca de la terapia con aspirina en enfermedad cardiovascular, en pacientes que habían superado un cáncer de mama, con resultados que sugerían una mejor supervivencia en cáncer de mama entre aquellos pacientes que reciben tratamiento con aspirina de manera regular.

Sin embargo, para que la aspirina se pueda convertir en parte de la terapia médica rutinaria en estos pacientes, era crucial llevar a cabo un estudio que evaluara los riesgos y beneficios y, específicamente, el papel de la aspirina en la prevención de recurrencias de cáncer de mama.

Todo ello motiva el desarrollo del estudio Alliance, un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, realizado en Estados Unidos y Canadá, que incluyó un total de 3020 participantes que tenían cáncer de mama no metastásico, pero de alto riesgo.

El objetivo fue determinar si la aspirina disminuía el riesgo de recurrencias y de enfermedad invasiva en pacientes que habían superado un cáncer de mama.

Chen WY, Ballman KV, Partridge AH, Hahn OM, Briccetti FM, Irvin WJ, Symington B, Visvanathan K, Pohlmann PR, Openshaw TH, Weiss A, Winer EP, Carey LA, Holmes MD. Aspirin vs Placebo as Adjuvant Therapy for Breast Cancer, The Alliance A011502 Randomized Trial. JAMA, 2024; 331(20): 1714-1721. doi:10.1001/jama.2024.4840. Published online April 29, 2024.

INTRODUCCIÓN

La aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) inhiben la producción de prostaglandinas por la enzima ciclooxigenasa (COX), que se presenta en dos isoformas (COX-1 y COX-2). Estudios *in vitro* han demostrado que las células mamarias cancerígenas producen prostaglandinas en mayor cantidad que las células mamarias normales ⁽²⁾ y que la aspirina puede inhibir el crecimiento ⁽³⁾ y disminuir la invasividad de las células cancerígenas ⁽⁴⁾, reducir las citoquinas implicadas en el desarrollo de metástasis óseas ⁽³⁾ y estimular la respuesta del sistema inmune ⁽⁵⁾. Estudios en animales han demostrado que existe una actividad aumentada de la COX-2 en las células mamarias cancerígenas metastásicas ⁽⁶⁾. En modelos animales de ratones COX-2 knockout y ratones wild-type, tratados con aspirina y/o AINEs, se objetivó que tenían un menor crecimiento tumoral ⁽⁷⁾.

Sobre esta base surge la hipótesis de que el uso de aspirina posiblemente podría aumentar la supervivencia de pacientes con cáncer de mama.

Teniendo en cuenta estos datos preliminares de estudios *in vitro* en modelos animales, distintos autores analizaron los datos procedentes del estudio observacional prospectivo NHS (Nurses' Health Study) llevado a cabo en 2010, obteniendo resultados muy interesantes sobre el potencial de la aspirina para mejorar la supervivencia en cáncer de mama⁽⁸⁾. En este estudio, que contaba con datos correspondientes a 4164 enfermeras registradas, con diagnóstico de cáncer de mama en estadios I, II o III entre 1976 y 2002, el uso de aspirina después del diagnóstico se asoció con un menor riesgo de muerte por cáncer de mama. El RR ajustado de muerte (IC 95% para 1, 2-5 y 6-7 días de uso de aspirina a la semana, comparado con la no utilización, fue 1.07 [0,7-1,63], 0,29 [0,16-0,52] y 0,36 [0,24-0,54] respectivamente. No hubo diferencias para la asociación según el estadio, estado menopáusico, índice de masa corporal (IMC) y receptores hormonales. Los resultados fueron similares para la recurrencia a distancia⁽⁸⁾.

Además del NHS, múltiples estudios epidemiológicos observacionales y prospectivos han demostrado una asociación entre el uso regular de aspirina y una mejor supervivencia de cáncer mama.

En cuanto a la aspirina y la incidencia de cáncer de mama, no se han encontrado asociaciones tan fuertes como con la supervivencia, únicamente hay algún metaanálisis hasta la fecha, que sí que ha mostrado una reducción del riesgo de incidencia de cáncer de mama con el uso de aspirina⁽⁹⁻¹²⁾. Parece, por tanto, que la aspirina afecta mayoritariamente a la diseminación metastásica del cáncer de mama, más que al inicio de la enfermedad, de modo que sería más efectiva como tratamiento adyuvante que en prevención primaria.

Disponemos de datos procedentes de ensayos aleatorizados sobre enfermedad cardiovascular, fundamentalmente en pacientes con cáncer colorrectal o en riesgo de desarrollarlo, que han demostrado que la aspirina puede tener un efecto beneficioso a la hora de reducir la incidencia o prevenir la recurrencia de cáncer. Estos estudios han proporcionado evidencia sobre el potencial mecanismo de actuación de la aspirina en la prevención del cáncer, selección de la dosis y toxicidad. Los estudios se han centrado en la prevención de adenomas colorrectales, prevención primaria de cáncer colorrectal y tratamiento adyuvante de cáncer colorrectal y esófago-gástrico, demostrando, en general,

un beneficio con dosis de aspirina de 300 mg al día, argumentando que esta sería la dosis a utilizar en los pacientes con cáncer⁽¹³⁻¹⁶⁾.

En contraste con la evidencia disponible en cáncer colorrectal, no se han diseñado hasta la fecha, ensayos aleatorizados sobre la aspirina en el tratamiento del cáncer de mama.

MÉTODOS Y DISEÑO DEL ESTUDIO

El ensayo Alliance es un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, realizado en Estados Unidos y Canadá, que incluyó 3020 participantes que tenían cáncer de mama no metastásico de alto riesgo. Se inscribieron participantes de 534 regiones, desde el 6 de enero de 2017 hasta el 4 de diciembre de 2020, con un periodo de seguimiento que duró hasta el 4 de marzo de 2023.

Los participantes fueron aleatorizados (estratificados por el estado de receptores hormonales [positivos vs negativos], índice de masa corporal [≤ 30 vs >30], estadio II vs III, y tiempo desde el diagnóstico [≤ 18 vs >18 meses]) en una proporción 1:1 para recibir 300 mg de aspirina (n=1510) o un placebo equivalente (n=1510), una vez al día.

La variable principal de análisis fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva y, como objetivo secundario, se analizó la supervivencia global de los pacientes.

RESULTADOS

La mediana de edad de los pacientes fue de 53 años (rango, 23-69 años), con diversidad racial y étnica, siendo el 84.7% de raza caucásica. 16 participantes en el ensayo (0.5%) eran hombres y 3004 (99.5%) eran mujeres. La mediana de IMC fue de 29 (rango, 15-69) y 570 participantes (18.9%) eran mujeres en estado de premenopausia al momento de la aleatorización. La mayoría de los participantes tenían cáncer de alto riesgo: enfermedad invasiva con ganglios positivos (2677 de 3010 [88.9%]), receptores hormonales positivos (2677 de 3020 [88.6%]) o habían recibido quimioterapia (2514 de 3020 [83.2%]). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el reclutamiento de los pacientes fue de 13.0 meses (rango, 0-226.0 meses).

Aunque el ensayo estaba planificado para que tuviera una duración de 5 años, se suspendió precozmente, después del primer análisis intermedio de seguridad (mediana de seguimiento 33,8 meses, rango 0,1-72,6)

porque los resultados estadísticos indicaron futilidad. En el momento de dicho análisis, se habían recogido 253 eventos de progresión (141 en el grupo de tratamiento con aspirina vs 112 en el grupo placebo), con una *hazard ratio* de 1.27 (IC 95%: 0,99-1,63 [p=0.06]). Todos los eventos de progresión, incluida muerte, progresión invasiva (tanto locorregional como a distancia) y desarrollo de nuevos eventos primarios (excepto cáncer de mama contralateral), fueron numéricamente más altos en el grupo de tratamiento con aspirina, pero las diferencias respecto al grupo placebo, no fueron estadísticamente significativas (Tabla 1).

No hubo diferencia en la supervivencia global de los pacientes (*hazard ratio* 1,19; IC 95%: 0,82-1,72) y el perfil de seguridad de la aspirina fue similar en ambos grupos, con una tasa similar de eventos adversos grado 3 y grado 4. Hubo 275 eventos adversos de grado 3 o superior, 130 (9.3%) en el grupo de aspirina y 145 (10.2%) en el grupo de placebo (Tabla 2). Solo se registraron 35 eventos de grado 4 o superior, 15 (1.1%) en el grupo de aspirina y 20 (1.4%) en el grupo de placebo. En el grupo de aspirina, se produjo 1 evento hematológico de grado 4 (neutropenia), 2 eventos cardíacos de grado 5 (infarto de miocardio y paro cardíaco) y 1 evento vascular de grado 4 (evento tromboembólico), pero no se observaron eventos gastrointestinales de grado 4 o 5. En el grupo de placebo, no se registraron eventos hematológicos, cardíacos, vasculares ni gastrointestinales de grado 4 o superior.

Tabla 1. Eventos de progresión

	Aspirina (n=1510)	Placebo (n=1510)
Muerte	12 (0,79%)	4 (2,65%)
Progresión invasiva	104 (6,89%)	89 (5,89%)
Recurrencia locorregional	27 (1,79%)	22 (1,46%)
Recurrencia a distancia	77 (5,10%)	67 (4,44%)
Nuevo evento primario	25 (1,66%)	19 (1,26%)
Cáncer de mama contralateral	2 (0,13%)	7 (0,46%)
TOTAL eventos de progresión	141 (9,34%)	112 (7,4%)

Modificada de Chen WY. et al, 2024 (1)

Tabla 2. Eventos adversos grado 3 o superior

	Aspirina (n=1510)	Placebo (n=1510)
TOTAL de eventos grado ≥ 3	130 (9,3)	145 (10,2)
Hematológicos	12 (0,9)	14 (1,0)
Cardiacos	10 (0,7)	5 (0,4)
Gastrointestinales	4 (0,3)	11 (0,8)
Musculo-esqueléticos	14 (1,0)	9 (0,6)
Vasculares	25 (1,8)	21 (1,5)
TOTAL de eventos grado 4	15 (1,1)	20 (1,4)
Hematológicos	1 (0,1)	0
Gastrointestinales	0	0
Cardiacos	2 (0,1)	0
Vasculares	1 (0,1)	0

Modificada de Chen WY. et al, 2024 (1).

Los datos de eventos adversos se recopilaron a partir de la revisión de registros médicos con la colaboración del médico responsable del paciente. Se clasificaron de acuerdo a la versión 4.03 de los criterios terminológicos comunes para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE).

COMENTARIO

El ensayo Alliance es el primer ensayo aleatorizado y controlado con placebo sobre ácido acetilsalicílico en pacientes con cáncer de mama no metastásico de alto riesgo. En base a sus resultados, concluye que la terapia adyuvante diaria con ácido acetilsalicílico no ofrece protección frente a la recurrencia del cáncer de mama ni mejora la supervivencia de estos pacientes en el seguimiento temprano.

Este resultado tan definitivo en cáncer de mama, quizá se deba a factores diferenciadores que tienen que ver con la influencia hormonal en el desarrollo de estos tumores, así como factores fisiopatológicos relacionados con la inflamación y la biología tumoral, ya que contrastan con los obtenidos previamente para el cáncer colorrectal, en los que sí se ha demostrado que la aspirina desempeña un papel importante en la prevención y tratamiento del cáncer.

Los resultados obtenidos en el ensayo Alliance se sustentan en una base más sólida que los datos disponibles previamente en la literatura para cáncer de mama, que sí sugerían eficacia de la aspirina. La Dra. Wendy Y. Chen, del *Dana-Farber Cancer Institute* (Boston, EEUU), principal investigadora del estudio y sus colaboradores, concluyen que a pesar de ser un fármaco prometedor y ampliamente disponible, el ácido acetilsalicílico no se debe, por tanto, pautar de manera rutinaria como tratamiento adyuvante en el cáncer de mama.

Quizá, pese a los esfuerzos por incluir diversos grupos de pacientes dentro del estudio Alliance, un aspecto "criticable" sea la poca representación de ciertos subgrupos, como algunas minorías raciales. Estos colectivos, tienen riesgo de exposición a factores estresores crónicos a lo largo de su vida, que en último término favorecen la inflamación, aceleran el envejecimiento biológico y contribuyen a que haya

una disparidad en el riesgo de cáncer, recurrencia y mortalidad en estos individuos, que sí que podrían beneficiarse potencialmente del tratamiento con aspirina, un medicamento antiinflamatorio.

¿Podemos esperar que los resultados de este estudio afecten a la práctica clínica habitual en cáncer de mama?

Los resultados del ensayo Alliance plantean la cuestión de si la falta de beneficio de la aspirina, podría explicarse, en parte, por variaciones relacionadas con la edad biológica de los pacientes, entre las que se incluye la heterogeneidad de la respuesta inmune y la función plaquetaria, la respuesta inflamatoria y las interacciones entre el huésped y el microambiente tumoral.

A este respecto es interesante señalar la opinión de la Dra. Jeanne S. Mandelblatt, del *Georgetown Lombardi Institute for Cancer and Aging Research* (Washington, EEUU) y los investigadores de su equipo. En una editorial que acompaña al artículo⁽¹⁷⁾, comentan los resultados del ensayo, valorando su diseño y su aproximación global, pero mencionan que los profesionales sanitarios pueden encontrar desafiante integrar estos nuevos hallazgos en la práctica clínica rutinaria, porque los resultados sugieren una falta de eficacia de la intervención, pero dejan algunas preguntas sin responder.

Los investigadores proponen que se debería tener en cuenta la interrelación que existe entre el cáncer, la edad biológica y el envejecimiento de los pacientes, a la hora de diseñar futuros ensayos oncológicos⁽¹⁷⁾.

A pesar del resultado negativo, bastante definitivo, sobre el uso de aspirina para mejorar la supervivencia libre de enfermedad invasiva entre los pacientes que han superado un cáncer de mama, parece razonable individualizar el tratamiento de los pacientes, dejando que los oncólogos y médicos de atención primaria, puedan discutir entre ellos y con sus pacientes los posibles riesgos y beneficios del uso de aspirina para otros fines, más allá del cáncer, como la prevención cardiovascular.

REFERENCIAS

1. Chen WY, Ballman KV, Partridge AH *et al.* Aspirin vs Placebo as Adjuvant Therapy for Breast Cancer The Alliance A011502 Randomized Trial. *JAMA*. 2024;331(20):1714-1721.
2. Bennett A, Charlier EM, McDonald AM, *et al.* Prostaglandins and breast cancer. *Lancet*. 1977;2:624-626.
3. Sotiriou C, Lacroix M, Lagneaux L, *et al.* The aspirin metabolite salicylate inhibits breast cancer cells growth and their synthesis of the osteolytic cytokines interleukins-6 and -11. *Anticancer Res*. 1999;19:2997-3006.
4. Natarajan K, Mori N, Artemov D, *et al.* Phospholipid profiles of invasive human breast cancer cells are altered towards a less invasive phospholipid profile by the anti-inflammatory agent indomethacin. *Adv Enzyme Regul*. 2000;40:271-284.
5. Blomgren H, Rotstein S, Wasserman J, *et al.* *In vitro* capacity of various cyclooxygenase inhibitors to revert immune suppression caused by radiation therapy for breast cancer. *Radiother Oncol*. 1990;19:329-335.
6. Kundu N, Yang Q, Dorsey R, *et al.* Increased cyclooxygenase-2 (cox-2) expression and activity in a murine model of metastatic breast cancer. *Int J Cancer*. 2001;93:681-686.
7. Williams CS, Tsujii M, Reese J, *et al.* Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J Clin Invest*. 2000;105:1589-1594.
8. Holmes M, Chen WY, Li L, *et al.*, Aspirin intake and survival after breast cancer. *J Clin Oncol*, 2010; 28(9): 1467-72.
9. Khuder SA, Mutgi AB. Breast cancer and NSAID use: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001; 84(9): 1188-92.
10. Bosetti C, Gallus S, La Vecchia C. Aspirin and cancer risk: an updated quantitative review to 2005. *Cancer Causes Control*, 2006; 17(7): 871-88.
11. Mangiapane S, Blettner M, Schlattmann P. Aspirin use and breast cancer risk: a metaanalysis and meta-regression of observational studies from 2001 to 2005. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2008; 17(2): 115-24.
12. Takkouche B, Regueira-Méndez C, Etminan M. Breast cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2008; 100(20): 1439-47.
13. Cole BF, Logan RF, Halabi S, *et al.* Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst*, 2009; 101(4): 256-66.
14. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, *et al.* Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*, 2011; 378(9809): 2081-7.
15. Lipton A, Scialla S, Harvey H, *et al.* Adjuvant antiplatelet therapy with aspirin in colo-rectal cancer. *J Med*, 1982; 13(5-6): 419-29.
16. Liu JF, Jamieson GG, Wu TC, *et al.* A preliminary study on the postoperative survival of patients given aspirin after resection for squamous cell carcinoma of the esophagus or adenocarcinoma of the cardia. *Ann Surg Oncol*, 2009; 16(5): 1397-402.
17. Mandelblatt JS, Mainor C, Hudson BI. The Aspirin Conundrum-Navigating Negative Results, Age, Aging Dynamics, and Equity. *JAMA*, 2024; 331(20): 1709-1711.

Fases de desarrollo de un medicamento: grabación de un podcast en la asignatura de farmacología

Alejandro Fernández-Solanas^{1,2}, Marc López-Cano^{1,2}, Laura Cuffí^{1,2}, África Flores^{1,2}, Víctor Fernández-Dueñas^{1,2,*}.

¹Unitat de Farmacologia, Departament de Patologia i Terapèutica Experimental, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona.

²Grupo de innovación docente consolidado "Instrucción i Aprenentatge en Ciències de la Salut", Programa "Recerca, Innovació i Millora de la Docència i l'Aprenentatge (RIMDA), Universitat de Barcelona.

RESUMEN

El proceso de desarrollo de un medicamento es una cuestión de interés general en la población y un tema importante en la asignatura de Farmacología en la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Se ha diseñado una actividad de enseñanza-aprendizaje que consiste en la grabación de un debate en el cual los estudiantes adoptan los roles de las principales figuras del proceso: pacientes, prescriptores, industria farmacéutica y administración sanitaria. Los objetivos consisten en mejorar: 1) la preparación previa de los/las estudiantes, 2) la implicación y participación en el debate, y 3) el rendimiento académico. Nuestros resultados indican que se ha obtenido una mayor motivación y una ligera mejora en el rendimiento académico. También, sugieren que se ha alcanzado una mayor preparación y participación en el debate. Por otra parte, los resultados indican que la actividad permite que los/las estudiantes desarrollen una opinión formada del proceso. Igualmente, es necesario refinar la experiencia, especialmente para valorar objetivamente el trabajo autónomo de los/las estudiantes y su participación en el debate. Por último, cabe señalar que se trata de una actividad de aprendizaje funcional y de aprendizaje-servicio, por lo que puede ser valiosa no solo para el aprendizaje sino también para la sociedad.

ABSTRACT

The drug development process is a topic of broad public interest and a key area of study in Pharmacology at the Faculty of Medicine and Health Sciences. We have designed a teaching-learning activity where students participate in a recorded debate, assuming the roles of key stakeholders in the process: patients, prescribers, the pharmaceutical industry, and health authorities. The goals are to enhance: 1) students' preparation, 2) their engagement and participation in the debate, and 3) academic performance. Our findings indicate increased motivation and a slight improvement in academic outcomes. In addition, the data suggest that students are better prepared and participate more actively in the debate. The activity also appears to help students forming a well-informed opinion about the drug development process. However, there is a need to refine the approach, particularly to assess students' independent work and debate participation more objectively. Lastly, this activity promotes both functional learning and service-learning, which can be valuable not only for education but also for society.

*Correspondencia:

Unitat de
Farmacologia,
Departament
de Patologia
i Terapèutica
Experimental,
Facultat de
Medicina i Ciències
de la Salut,
Universitat de
Barcelona,
Pavelló de Govern -
Lab 4102,
Av. Feixa Llarga s/n,
08907
L'Hospitalet
de Llobregat,
Barcelona, Spain.

Tlf:
(+34)934024280

Fax:
(+34)934029082

Mail:
vfernandez@ub.edu

1. Introducción

El proceso de convergencia al Espacio Europeo de Educación Superior y la enseñanza basada en competencias requieren el diseño de actividades de aprendizaje que permitan adquirir y construir conocimientos de manera funcional. Es decir, un/a estudiante universitario/a debe poder utilizar y movilizar sus conocimientos cuando sea necesario, por ejemplo, en la práctica de su futura profesión. Por lo tanto, en lugar de estudiar y memorizar información que después permanezca inerte o que se olvide con el tiempo, el/la estudiante debe realizar actividades que permitan utilizar sus conocimientos como instrumentos de razonamiento, como las herramientas necesarias para resolver los problemas que pueda encontrar en la “vida real” (Penzo *et al.*, 2010). En el Grupo de Innovación Docente “Instrucción y Aprendizaje en Ciencias de la Salud” ya hace un tiempo que utilizamos actividades de aprendizaje que buscan la enseñanza funcional, en la asignatura de Farmacología en los Grados de Medicina, Odontología y Podología. Por ejemplo, en dicha asignatura se resuelven casos clínicos de forma grupal, después del necesario trabajo autónomo y de sesiones de aula inversa en las cuales se trabajan las ideas principales de distintos bloques temáticos (Penzo *et al.*, 2010).

En los últimos tiempos, y más con el desarrollo de la vacuna frente al SARS-CoV-2, el proceso de desarrollo de medicamentos se ha convertido en un tema de interés general en la población. En la asignatura de Farmacología impartida en los Grados de Medicina, Odontología y Podología se revisan los distintos aspectos de este proceso. Para ello, no se resuelven casos clínicos de forma grupal como sucede con otros bloques temáticos de la asignatura, sino que los/las estudiantes trabajan esta cuestión mediante un debate. Hasta el momento, el desarrollo del debate ha contemplado los siguientes pasos:

- 1) Presentación del tema, facilitando distintos artículos a los/las estudiantes.
- 2) Sesión de debate, dónde primero el profesorado repasa los principales aspectos de las fases de desarrollo de un medicamento, y luego modera el debate entre los/las estudiantes.

En dicho debate, los/las estudiantes adoptan distintos roles de las principales figuras del proceso, es decir, pacientes, prescriptores, industria farmacéutica y administración sanitaria. Esta diversidad de roles se

considera propicia para la discusión, en especial si las opiniones son contrarias. A pesar de que esta experiencia es, habitualmente, bien valorada por los/las estudiantes, el profesorado ha detectado a lo largo del tiempo una serie de problemas y limitaciones. En primer lugar, la mayoría de los/las estudiantes no prepara la sesión adecuadamente, por lo que resulta difícil profundizar en algunas cuestiones. En segundo lugar, probablemente a causa de dicha falta de preparación previa, la mayoría de los/las estudiantes no participa de forma activa, y el debate se limita a la intervención de unos/unas pocos/pocas estudiantes. Finalmente, al realizar la evaluación, las notas relativas a esta actividad se encuentran en la franja baja de la asignatura.

A partir de la observación de estas limitaciones, se han introducido cambios en la actividad, y se ha trasladado el debate a un espacio radiofónico (un podcast). Así, se ha querido aprovechar el auge de este formato, especialmente entre la población joven, para proporcionar una experiencia de aprendizaje atractiva, a la vez que interactiva y accesible (Boulos *et al.*, 2006). Cabe comentar también que está bastante aceptado que el uso de podcasts en la educación superior promueve habilidades de investigación, comunicación y trabajo en equipo, especialmente si son los/las estudiantes quienes producen el contenido (Piñero-Otero, 2012). Nuestra elección, en cualquier caso, radica principalmente en el hecho de que la grabación del debate se puede difundir en las redes. Esto conlleva una mayor responsabilidad, que, de alguna forma, debería obligar a los/las estudiantes a preparar la sesión de forma mucho más exhaustiva que cuando el debate se realiza en un aula convencional. Por otra parte, es interesante señalar que esta metodología se alinea con objetivos transversales de la universidad, como es la promoción de una educación más inclusiva, práctica y socialmente responsable. Este tipo de abordaje se denomina Aprendizaje y Servicio, y permite que los estudiantes no solo adquieran y apliquen conocimientos teóricos, sino que también desarrollen un sentido de responsabilidad cívica y social (Hunt *et al.*, 2011, Rubió & Escofet, 2017). En este sentido, el desarrollo de un medicamento es, como se ha comentado, un tema de salud pública de interés, por lo que los/las estudiantes de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud pueden ayudar a educar y sensibilizar a la comunidad de forma significativa. Cabe comentar, por último, que la divulgación en las redes de este tipo de debates satisface competencias específicas de los graduados en Ciencias de la Salud como son la promoción de la salud y la prevención de enfermedades. Además, estos estudiantes también tienen que saber comunicar sus conocimientos y

estrategias. La comunicación, competencia transversal de todo universitario, es imprescindible para los futuros profesionales de la sanidad por su integración en equipos multidisciplinares implicados en labores asistenciales, de gestión e investigación, así como para el contacto con la ciudadanía (Gutiérrez, 2010).

En definitiva, mediante la grabación de un debate y su difusión en formato podcast, nuestros principales objetivos han sido:

- 1) Promover un trabajo autónomo más intenso por parte del alumnado a la hora de preparar la sesión, así como una mayor motivación.
- 2) Potenciar el trabajo en grupo y una participación más activa en el debate.
- 3) Mejorar el rendimiento académico y el conocimiento del proceso de desarrollo de un medicamento.
- 4) Satisfacer una necesidad real del entorno, del interés creciente de la población en el desarrollo de nuevos medicamentos.

2. Metodología

2.1. Contexto y participantes

El proyecto se ha llevado a cabo en un grupo de estudiantes del Grado de Odontología de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Barcelona. Dichos/as estudiantes cursan la asignatura Farmacología General en el segundo curso del grado. De forma interesante, esta experiencia se trasladará en un futuro próximo a otros grados, Medicina y Podología, en los cuales el profesorado responsable del proyecto imparte también la asignatura de Farmacología General. En todos los grados se incluye la práctica de Desarrollo de un medicamento.

La grabación del podcast se ha llevado a cabo en colaboración con una asociación sin ánimo de lucro liderada por un integrante del grupo de innovación docente, el Dr. López-Cano. Esta asociación (Que la ciencia te acompañe, www.qlcta.com) es responsable de un podcast de divulgación científica disponible en distintas plataformas. En el marco del proyecto, la grabación del capítulo especial con el título de Desarrollo de un medicamento incluye la moderación del debate por parte de un miembro de la asociación, para incentivar aún más la participación del alumnado. Además, un equipo formado por miembros de la

asociación ha editado la grabación y comentado y analizado el debate, con objeto de consolidar la experiencia de aprendizaje-servicio y de transferencia de conocimiento a la sociedad.

2.2. Desarrollo de la actividad

La actividad de enseñanza-aprendizaje se ha organizado de la siguiente manera:

- 1) Introducción del tema y preparación en grupos del debate. La introducción del tema se ha llevado a cabo de forma similar a la práctica original. De esta forma, se ha facilitado al alumnado un guión de la práctica con cierto contenido teórico y una serie de artículos científicos que versan sobre los principales puntos de interés del proceso de desarrollo de un medicamento. También se han incorporado artículos de la prensa generalista para tener una visión más general de la temática. Al cabo de una semana, aproximadamente, en grupos de unos 15-20 alumnos, se ha llevado a cabo una sesión en la cual el profesorado repasa las ideas principales y plantea el debate que se ha de grabar al cabo de unos días. El alumnado se ha dividido en 4 grupos (correspondientes a las figuras/personajes del role-playing) para preparar sus argumentos en el debate. Esta sesión se ha repetido con todo el alumnado instando a compartir los argumentos de cada "personaje", así como que elegir un/una portavoz para realizar la grabación.
- 2) Aplicación de un cuestionario con las ideas principales a los estudiantes. Antes de iniciar la sesión de repaso de las ideas principales y de preparación del debate, se ha aplicado un cuestionario en el cual se plantean principalmente cuestiones de tipo ético y de uso racional de medicamentos (Tabla 1).
- 3) Grabación en vivo del debate con representación de roles. La grabación del debate se ha llevado a cabo en la sala de actos de la Facultad, lo que permite tener una mesa central, con las distintas figuras, y al resto de alumnado como público. De forma interesante, el público puede participar en cualquier momento gracias al sistema de microfónica. El debate es moderado por un representante de la asociación, mientras que el profesorado solamente participa como observador y catalizador de la intervención del público.

- 4) Aplicación del cuestionario con las ideas principales a los estudiantes. Una vez finalizada la sesión de grabación, se ha aplicado de nuevo el cuestionario.
- 5) Edición de la grabación. El equipo de la asociación, en colaboración con el profesorado, edita la grabación. De esta forma se comentan y analizan algunos de los puntos discutidos y, cuando es necesario, se pueden discutir y aclarar posibles errores cometidos por el alumnado.
- 6) Difusión del programa en diferentes plataformas. El capítulo especial está colgado en distintas plataformas (p.ej. Spotify, web) accesibles al público general.
- 7) Aplicación de una encuesta de opinión. En el contexto de la valoración de las actividades de enseñanza-aprendizaje del curso, se valora de forma específica la actividad de Desarrollo de un medicamento.
- 8) Aplicación de una pregunta relacionada con el proceso de desarrollo de medicamentos en una prueba de evaluación de la asignatura.

TABLA 1. CUESTIONARIO PRE- Y POST-GRABACIÓN.

1	A pesar de los métodos alternativos existentes, a fecha de hoy, el uso de animales de experimentación en el desarrollo de nuevos medicamentos es todavía imprescindible.
2	La industria farmacéutica desarrolla los medicamentos de forma ética.
3	Los prescriptores y prescriptoras deben recetar fármacos genéricos en caso de que sean más económicos que los fármacos de “marca”.
4	La administración sanitaria debería financiar totalmente el coste de todos los medicamentos que se recetan.
5	No tendría inconveniente en participar como voluntario o voluntaria en un ensayo clínico.
6	Cuando un fármaco se comercializa, su eficacia está comprobada y su seguridad completamente garantizada.
7	Los suplementos naturales, terapias alternativas y variantes homeopáticas deberían cumplir los mismos requisitos de calidad (ensayos clínicos, etc.) que los medicamentos convencionales.
8	La industria farmacéutica debería estar obligada a liberar las patentes en los países en vías de desarrollo.
9	El laboratorio farmacéutico se ha de responsabilizar de que las instrucciones indicadas en el prospecto del medicamento son fácilmente comprensibles por parte del paciente y promueven el correcto cumplimiento de la prescripción.
10	El uso racional de los medicamentos es una responsabilidad que recae tanto en la administración pública como en la industria farmacéutica y los profesionales sanitarios, pero también, en el paciente.

3. Resultados y discusión

La actividad de enseñanza-aprendizaje Desarrollo de un medicamento, que incluye la grabación de un podcast y su difusión a la población general, ha sido una de las actividades mejor valoradas del curso por parte del alumnado. De esta forma, en una escala de 0 a 5, la puntuación media (\pm SEM) que ha otorgado el alumnado es de $4,7 \pm 0,3$. La opinión de los autores es que esta elevada calificación, por sí sola, valida el esfuerzo realizado para desarrollar la actividad. Además, aunque es solamente una valoración subjetiva, cabe pensar que la puntuación obtenida también acredita, al menos en parte, la consecución del primer objetivo del proyecto, el cual consiste en conseguir una mayor motivación e implicación del alumnado. Cabe comentar que el profesorado también ha percibido la mayor implicación, y también satisfacción, del alumnado al realizar la actividad. Así, cuando se ha planteado el debate en la sesión previa, el alumnado lo ha preparado con mayor motivación que cuando el trabajo se realizaba en el aula. Es posible que la preparación previa no haya sido mayor que en ediciones anteriores de la práctica, pero pensamos que el hecho de no realizar el debate el mismo día, sino al cabo de una semana, con la necesaria comunicación entre grupos para elegir un/a portavoz, y la instrucción de que el público debe participar, puede contribuir a que, finalmente, la preparación sí sea más exhaustiva. Otro aspecto que, a tenor de los comentarios de los/las estudiantes, sustenta el éxito de la propuesta, es el ejercicio de simulación de roles, el juego de "role-playing", una metodología que ha demostrado un gran potencial en la educación médica (Bharti, 2023). Desde el primer momento, se significa a los/las estudiantes que uno de los objetivos de la actividad radica en que tengan una opinión formada del proceso de desarrollo de un medicamento, ya que en un futuro próximo serán una de las figuras principales de éste, los/las prescriptores/as. Sin embargo, también es importante que sean capaces de observar el proceso desde otros puntos de vista, y este es un aspecto que el juego de roles permite. En este sentido, no hay que olvidar que, además de prescriptores/as, en su futuro profesional (o incluso académico) no es inusual que puedan intervenir como Investigadores/as Principales en ensayos clínicos o realizar investigación en animales, entre otras posibilidades. El hecho de ser un juego, además, es un factor determinante para hacer más dinámica y estimulante la sesión. Por último, cabe destacar que, a pesar de la elección de unos/as portavoces que defienden las distintas posturas, el público puede participar de forma activa. Así, ha habido numerosas intervenciones para puntualizar y discutir algunas de

las cuestiones más polémicas, como la necesidad de la experimentación animal o de liberar patentes para el tercer mundo por parte de la industria farmacéutica.

La aplicación de un cuestionario antes y después de la sesión de debate se lleva a cabo para detectar posibles cambios en algunos de los aspectos del proceso que más pueden estar influenciados por preconcepciones u opiniones de la sociedad, más allá del conocimiento científico. Así, el cuestionario incluye preguntas de tipo ético y de uso racional de medicamentos, sobre las cuales un/a profesional sanitario/a debe tener una opinión formada. Como puede observarse en la Figura 1, se han observado cambios significativos en 5 de las 10 cuestiones planteadas. De forma particularmente interesante, la primera pregunta, relativa a la necesidad de la experimentación animal, es la que muestra un incremento mayor en el número de estudiantes partidarios/as de ésta. También es destacable el hecho de que, como futuros/as prescriptores/as, aumente el número de estudiantes partidarios/as de prescribir genéricos (o los fármacos con menor coste para el sistema sanitario). Por otra parte, es importante destacar que, con el debate, se ha conseguido tener una visión más ponderada del papel de la empresa farmacéutica en el proceso. De esta forma, aumenta el número de estudiantes que considera que la industria trabaja de forma ética y que se realizan todas las pruebas necesarias antes de comercializar los medicamentos. En el resto de las cuestiones no se han observado cambios después del debate, aunque cabe decir que las puntuaciones en la mayoría de las preguntas son bastante elevadas. Por ejemplo, la mayoría de los/las estudiantes considera que la administración sanitaria debería sufragar el coste de los medicamentos, o que la industria debería liberar las patentes en el tercer mundo. En cambio, un resultado sorprendente, desde nuestro punto de vista, es que no aumenta el número de estudiantes que participaría en un ensayo clínico, siendo además la cuestión con menor puntuación del test. Hay estudios que demuestran que es muy difícil desactivar algunas preconcepciones (Shtulman & Harrington, 2016), y, precisamente, una en la que, de alguna forma, conlleva poner en riesgo a la propia persona puede ser una de las más difíciles de contrarrestar.

Una vez finalizadas las distintas actividades de enseñanza-aprendizaje, se ha realizado una prueba de evaluación, en la que se incluye una pregunta relativa al proceso de desarrollo de un medicamento. Esta pregunta forma parte de un test de 15 preguntas en el que se evalúan otras actividades impartidas a lo largo del curso. Por ejemplo, se incluyen preguntas acerca de una

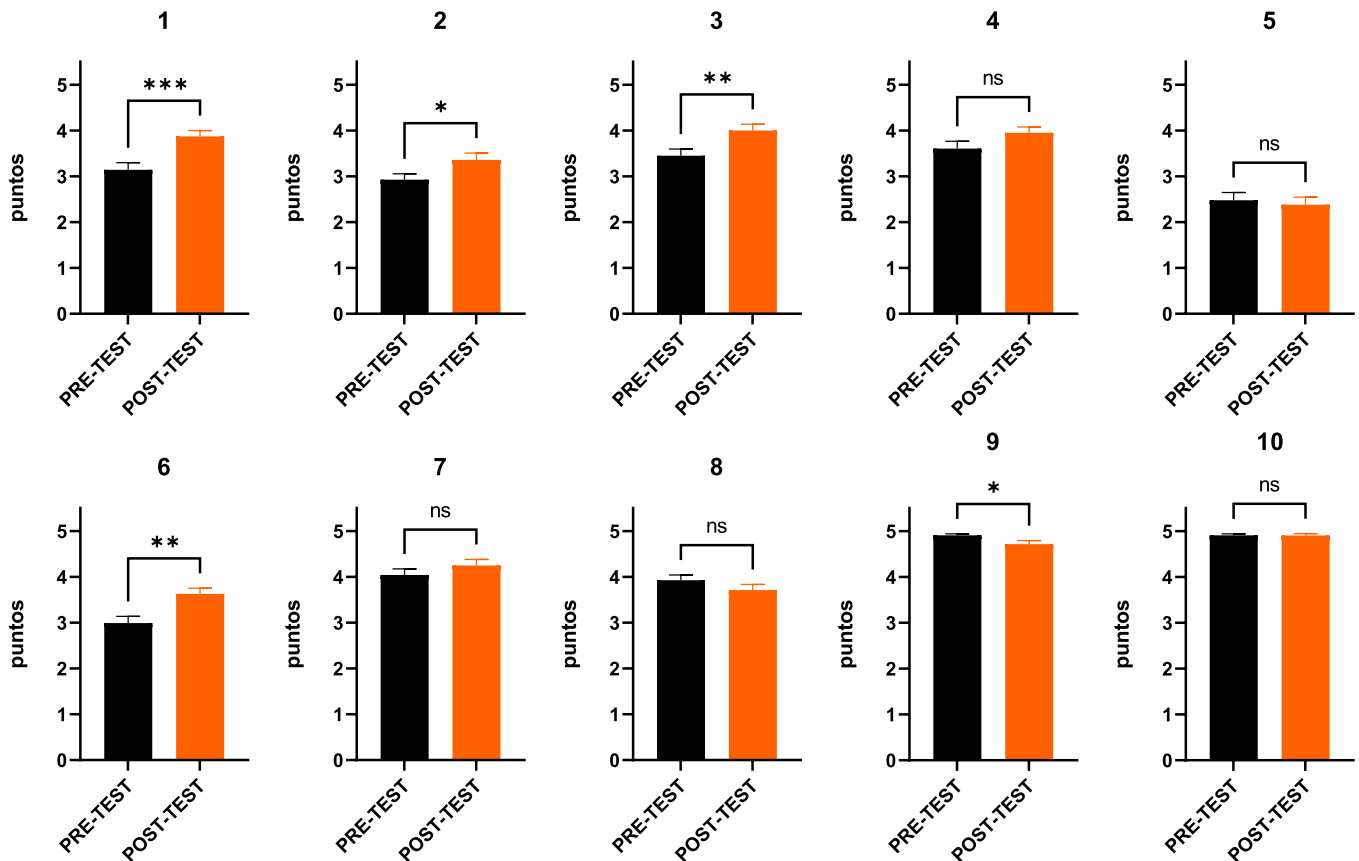


Figura 1: Puntuaciones del cuestionario. Cada pregunta se valoró en una escala de tipo Likert, correspondiendo una puntuación de 0 a una valoración de “completamente en desacuerdo” y una puntuación de 5 a “completamente de acuerdo”. Los resultados se presentan como la media \pm sem. Se comparó la puntuación del pre-test con la del post-test mediante la prueba t de Student. * $P < 0.05$.

actividad grupal en la que se resuelven casos clínicos. Como se puede observar en la Figura 2, la pregunta 1, correspondiente a la actividad en estudio, tiene una puntuación media respecto al total de preguntas. De forma interesante, el porcentaje de estudiantes con mayores puntuaciones en la prueba (cuartil superior) que acierta la pregunta es muy superior al porcentaje de estudiantes con menores puntuaciones (cuartil inferior) (Figura 3). Esta capacidad de discriminación queda clara en la Figura 4, donde se observa que la pregunta 1 es una de las que tiene un valor más elevado de discriminación. Hay que considerar, por otra parte, que el grado de dificultad de la pregunta es uno de los más elevados (Figura 4), por lo que parece lógica tanto la capacidad de discriminación como el hecho de que no se obtengan calificaciones muy elevadas. En cualquier caso, esta calificación es ligeramente superior a la obtenida en cursos anteriores, cuando no se alcanzaba el 50% de respuestas correctas. Por otra parte, es interesante

comentar que el resultado obtenido se asemeja a los obtenidos con la actividad de aprendizaje funcional que llevamos ya algún tiempo realizando (Penzo *et al.*, 2010), y que, como puede observarse en las Figuras 2, 3 y 4, permite obtener resultados académicos satisfactorios, con cierto grado de discriminación. Sí que es cierto que el grado de dificultad en esta prueba particular es menor para estas preguntas, pero también es verdad que en dichas actividades el trabajo en grupo es más exhaustivo y también que se lleva a cabo una retroacción a la actividad realizada. Esto nos hace pensar que, seguramente, sería positiva una retroacción más allá del comentario/análisis del equipo del podcast, ya que es probable que el alumnado, cuando escucha el podcast, se centre principalmente en sus intervenciones y no ponga tanta atención en las posibles correcciones que se hacen *a posteriori*.

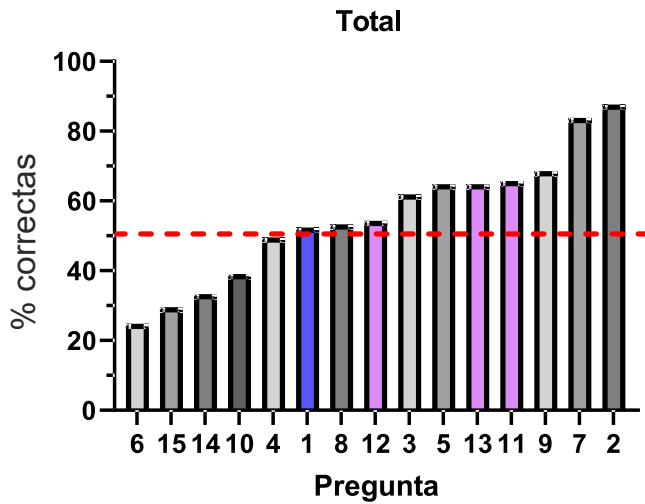


Figura 2: Puntuaciones de la evaluación. Porcentaje de respuestas correctas de cada una de las preguntas de tipo test. En azul se señala la pregunta directamente relacionada con el desarrollo de un medicamento (nº1). En rosa (nº 11, 12, 13) se señalan preguntas acerca de actividades en las cuales se trabajó con la metodología de resolución de casos clínicos en grupo.

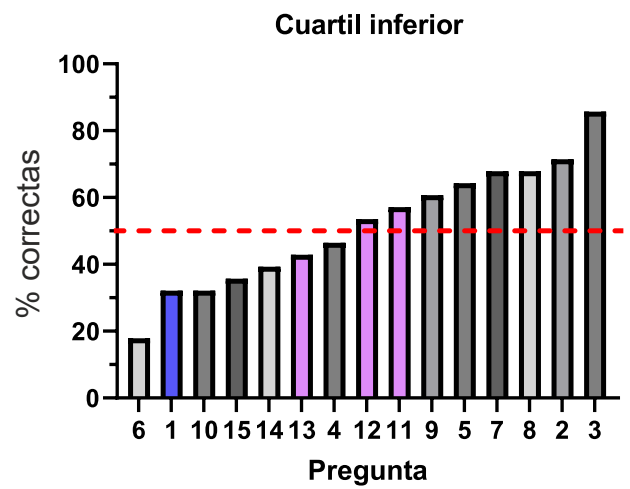
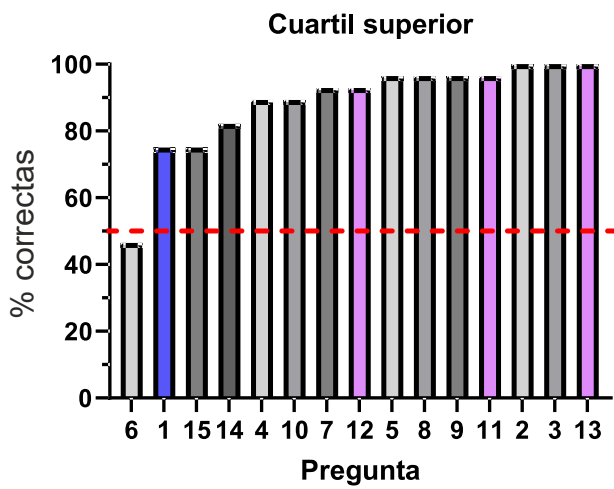


Figura 3: Puntuaciones de la evaluación dividida por cuartiles. (a) Porcentaje de respuestas correctas del alumnado que se sitúa en el cuartil superior con mayores calificaciones. (b) Porcentaje de respuestas correctas del alumnado que se sitúa en el cuartil inferior con menores calificaciones. En azul se señala la pregunta directamente relacionada con el desarrollo de un medicamento. En rosa se señalan preguntas acerca de actividades en las cuales se trabajó con la metodología de resolución de casos clínicos en grupo.

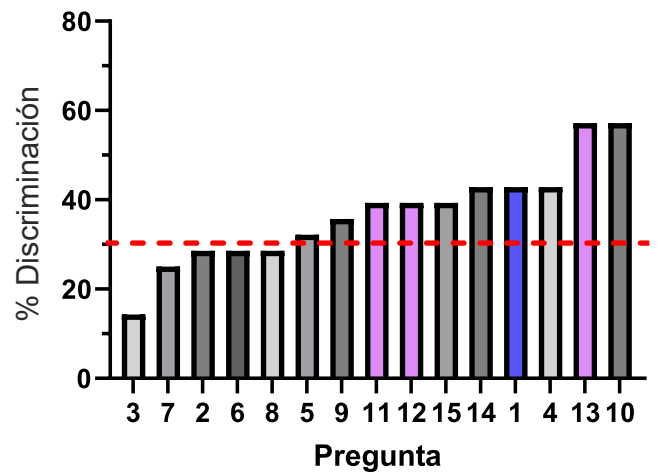
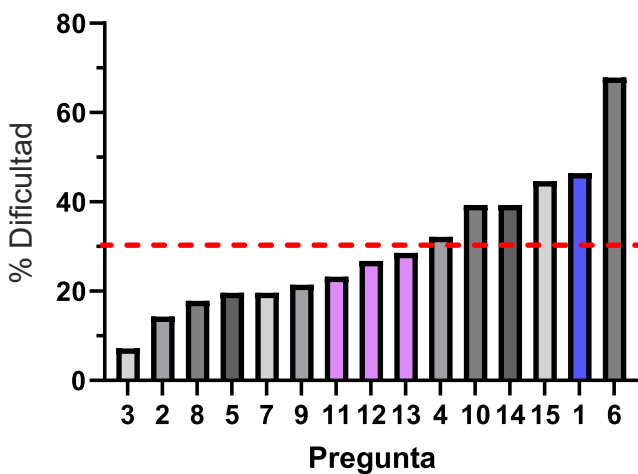


Figura 4: Grado de dificultad y discriminación de las distintas preguntas. (a) Grado de dificultad. (b) Capacidad de discriminación. En azul se señala la pregunta directamente relacionada con el desarrollo de un medicamento. En rosa se señalan preguntas acerca de actividades en las cuales se trabajó con la metodología de resolución de casos clínicos en grupo.

Cabe comentar que este trabajo presenta algunas limitaciones, que subyacen en el hecho que ésta ha sido la primera experiencia del proyecto, y que una de las premisas del proyecto consiste, precisamente, en conseguir una mejora recursiva a lo largo del tiempo. De esta manera, los autores del trabajo somos conscientes que es necesaria la generación de un instrumento para la valoración objetiva por parte del profesorado de la experiencia. Más allá de la valoración subjetiva, parece imprescindible desarrollar una rúbrica para poder objetivar el grado en el cual los estudiantes alcanzan los objetivos que se persiguen. Especialmente relevante es el grado de preparación y también de capacidad de discusión del alumnado, que son dos de los objetivos principales del proyecto. Así, mientras que se emplea una pregunta del examen para valorar los conocimientos alcanzados, y también se evalúa como el alumnado responde una serie de cuestiones de tipo ético, el principal punto débil del trabajo es que la valoración del trabajo del estudiantado ha sido subjetiva. De esta manera, las conclusiones que se alcanzan, y que se explicitan en la siguiente sección, son aún preliminares y requieren una valoración más objetiva. Otra limitación, o debilidad del proyecto, es que no tenemos control del número de estudiantes que revisa el podcast después de la grabación. Esta escucha, como se ha comentado, es importante para tener una retroacción de la actividad, y corregir posibles errores que se hayan cometido. El número de escuchas fue mayor que el número de estudiantes, pero no podemos saber si son ellos o sus familiares, principalmente, quienes escuchan el programa. Lo que sí parece claro es que la actividad de aprendizaje-servicio ha tenido una repercusión, con un número considerable de escuchas y/o descargas del podcast que demuestra la bondad de la iniciativa.

4. Conclusiones

La grabación de un podcast por parte del estudiantado relativo al proceso de desarrollo de un medicamento ha conducido a una ligera mejora del rendimiento académico. Además, los resultados del cuestionario indican que también se ha alcanzado un mejor conocimiento del proceso. La encuesta de opinión y la valoración del profesorado sugiere que los/las estudiantes han tenido un mayor grado de motivación e implicación, y que se ha conseguido un debate más activo y con mayor participación. Estos elementos sugieren también que el grado de preparación previa ha sido mayor. En definitiva, la grabación de un podcast se ha revelado como una metodología bien aceptada por los/las estudiantes y que, con ciertas mejoras, puede conseguir demostrar que se alcanzan los objetivos

deseados. Además, se trata de una actividad de aprendizaje-servicio con un impacto en la sociedad, lo que incrementa el valor de la misma.

5. Financiación

Este trabajo se ha realizado en el marco del proyecto 2021PID-UB/023, Programa de Recerca, Millora i Innovació en la Docència i l'Aprenentatge (RIMDA), Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

6. Referencias

1. Penzo W, Fernández V, García-González I, Gros B, Pagés T, Roca M, Vallés A, Vendrell P. Guia per a l'elaboració d'activitats d'aprenentatge. Quaderns de docència universitària 15, ICE y publicaciones Octaedro, 2010. <https://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/12072/1/QDU15.pdf>.
2. Boulos MNK, Maramba I, Wheeler, S. Wikis, blogs and podcasts: a new generation of Web-based tools for virtual collaborative clinical practice and education. BMC Med Educ. 2006; 6(41). <https://doi.org/10.1186/1472-6920-6-41>.
3. Piñero-Otero T. Los podcast en la educación superior. Hacia un paradigma de formación intersticial. Revista Iberoamericana de Educación 2012; 58(1). <https://doi.org/10.35362/rie5811462>.
4. Hunt JB, Bonham C, Jones L. Understanding the goals of service learning and community-based medical education: a systematic review. Acad Med. 2011; 86(2): 246-51. <https://doi.org/10.1097/ACM.0b013e3182046481>.
5. Rubió L, Escofet A (coords.) Aprendizaje-servicio (ApS): claves para su desarrollo en la universidad. ICE y publicaciones Octaedro, 2017.
6. Gutiérrez, JA. Competencias transversales en el grado de Medicina. Educación Médica 2015, 16 (Supl 1), 6-12.
7. Bharti RK. Contribution of Medical Education through Role Playing in Community Health Promotion: A Review. Iran J Public Health. 2023; 52(6): 1121-1128. <https://doi.org/10.18502/ijph.v52i6.12954>.
8. Shtulman A, Harrington K. Tensions Between Science and Intuition Across the Lifespan. Top Cogn Sci. 2016; 8(1): 118-137. <https://doi.org/10.1111/tops.12174>.

Aprobado por la FDA el nuevo tratamiento de anticuerpos dirigidos contra las placas de β -amiloide en las fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer

Mateo Ruiz-Conca.

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

El fármaco, comercializado en EEUU como Kisunla[®], fue aprobado el pasado 2 de julio para su uso en pacientes adultos que presenten un deterioro cognitivo todavía leve o que se hallen en un estadio temprano de la enfermedad, mediante inyección intravenosa.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno cerebral, en el cual ocurre un progresivo deterioro cognitivo que produce pérdidas de memoria y afecta a diversas habilidades cognitivas, como el pensamiento, la orientación espacial o el habla, teniendo un gran impacto en la vida cotidiana de los pacientes ⁽¹⁾. La causa exacta de la enfermedad es desconocida, si bien la avanzada edad junto con factores genéticos (como el número de copias del alelo $\epsilon 4$ del gen APOE), de salud y de estilo de vida parecen tener gran influencia en su aparición ^(2,3). La pérdida de neuronas y las conexiones sinápticas, son uno de los signos principales su patogénesis, junto con la atrofia cerebral, la formación de placas β -amiloideas, y de ovillos neurofibrilares con proteínas tau hiperfosforiladas, la desregulación de la homeostasis del calcio y la neuroinflamación, entre otros ⁽⁴⁾. Se trata del trastorno neurodegenerativo más frecuente del mundo. Se calcula que el Alzheimer representa entre un 60% y un 70% de los casos de demencia, estimándose que el número de casos a nivel mundial alcanzará los 75 millones de personas en 2030 ⁽⁵⁾. Las personas mayores de 60 años, las personas negras e hispanas, y especialmente las mujeres, tienen mayor probabilidad de padecer la enfermedad ⁽⁶⁾. Durante décadas, el único tratamiento ha consistido en tratamientos farmacológicos para controlar los síntomas de la enfermedad tales como el brexpiprazol para tratar la agitación ⁽⁷⁾, la memantina, que bloquea la entrada de glutamato por los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) ⁽⁸⁾, o la galantamina, la

rivastigmina y el donepezilo para tratar de elevar los niveles de acetilcolina ^(9,10,11).

En los últimos años, parece haberse producido un cambio de paradigma en el tratamiento del Alzheimer, con la aparición de fármacos biológicos que actúan reduciendo o eliminando la acumulación de β -amiloide. En este contexto, este julio, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha aprobado el uso (en EEUU) de donanemab-azbt ⁽¹²⁾. Se trata de un anticuerpo monoclonal inmunoglobulina gamma 1 (IgG1) dirigido contra un epítipo del extremo N-terminal truncado de β -amiloide insoluble presentes en placas de piroglutamato β -amiloide ($A\beta$), muy ligadas a la fisiopatología de la enfermedad ⁽¹³⁾. La unión de donanemab en la posición 3 de estas placas promueve su fagocitosis por la microglía ^(14,15).

La eficacia de Kisunla[®] fue evaluada mediante un ensayo clínico fase 3 doble ciego, llamado TRAILBLAZER-ALZ2 (NCT04437511), un ensayo multicéntrico, paralelo, de 76 semanas de duración, que incluyó a 1736 participantes con síntomas tempranos de Alzheimer y patología tau y amiloide ⁽¹⁶⁾. La edad de los participantes fue de entre 59 y 86 años, siendo la edad media de 73 años. Un 57% de los participantes incluidos fueron mujeres. Los participantes fueron aleatorizados 1:1, recibiendo una inyección intravenosa de 700 mg de Kisunla[®] cada 4 semanas durante las 3 primeras dosis, y después 1400 mg cada 4 semanas (N=860), o placebo (N=876). Los

pacientes tratados mostraron una reducción significativa del avance clínico en diferentes parámetros que miden el deterioro cognitivo de los pacientes, como la escala integrada de calificación de la enfermedad de Alzheimer (iADRS, del inglés *Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale*), que mide las habilidades cognitivas y funcionales (17). Una de las limitaciones claras del estudio fue la gran cantidad de personas blancas (91%), respecto a la proporción de asiáticas, hispanas/latinas o negras/afroamericanas, mientras que otra fue el desarrollo del estudio durante la pandemia por COVID-19, ya que el COVID-19 fue el evento adverso más común en ambos grupos. En relación a los efectos secundarios, el 24% de los pacientes que recibieron el fármaco (N=205), presentaron anomalías de imagen relacionadas con amiloide (ARIA, del inglés *amyloid-related imaging abnormalities*), siendo 52 sintomáticos (6% de los tratados) y el 2% en el grupo placebo (N=18), de los cuales ninguno presentó sintomatología. El prospecto del fármaco incluye una advertencia haciendo referencia a la posibilidad de ARIA, que cursa como una hinchazón temporal y pequeños sangrados en áreas del cerebro que, generalmente, se resuelve con el tiempo, pero que en ocasiones puede poner en riesgo la vida. Durante el estudio, tres pacientes tratados con donanemab que presentaban ARIA murieron, siendo dos de ellos APOE ε4 heterocigotos, y uno no era portador de este alelo, cuya presencia es relevante en la patología de Alzheimer dada su relación con la acumulación de placas β-amiloide y su papel en la hiperfosforilación de proteínas tau (18), siendo también relevante en los tratamientos con anticuerpos, por presentar estos pacientes un mayor riesgo de sufrir ARIA (19).

Ahora que donanemab ha sido aprobado por la FDA, cabe hacer un balance de la reciente trayectoria de los fármacos biológicos para el tratamiento del Alzheimer, que se ha visto rápidamente impulsada durante los últimos años. Inicialmente, aducanumab (Aduhelm®) fue el primer fármaco biológico contra las placas β-amiloides siendo considerado un hito. Si bien fue aprobado por la vía acelerada por parte de la FDA en 2021 (20), varios expertos de la propia FDA expresaron su desacuerdo, y su uso en la Unión Europea (UE) fue rechazado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), que concluyó que no existía una relación entre el fármaco y la mejoría de los pacientes. Inicialmente la compañía presentó una solicitud de re-evaluación que finalmente retiró antes de tener respuesta (21). El estudio clínico ENVISION, necesario tras su aprobación acelerada, fue discontinuado en enero de este año por Biogen Inc., el laboratorio americano productor de aducanumab, que también suspendió su producción alegando su intención

de invertir mayores recursos en otro fármaco con el mismo fin, el lecanemab (Leqemb®) (22). Este fármaco fue aprobado por la FDA, inicialmente por la vía acelerada en enero de 2023 (23), y posteriormente en julio de ese mismo año fue convertido a la aprobación tradicional por unanimidad tras un estudio de confirmación para verificar el beneficio clínico (24). Los resultados obtenidos con lecanemab fueron publicados en la prestigiosa revista *New England Journal of Medicine*, destacando la reducción de marcadores de amiloide y la ralentización en un 27% del deterioro cognitivo causado por Alzheimer en sus fases iniciales (25), si bien no disminuyó el deterioro cognitivo en mujeres, ni en individuos homocigotos de APOE ε4 (26).

Sin embargo, la EMA acaba de rechazar este mismo mes de julio de 2024 la aprobación de lecanemab como tratamiento en la UE por considerar que los beneficios que consigue el fármaco retrasando el deterioro cognitivo no compensan los riesgos que presenta, dada la aparición de efectos secundarios graves asociados, en concreto, de ARIA (27). A este respecto, la compañía comercializadora, Biogen Inc. esta vez en colaboración con la farmacéutica japonesa Eisai Co., Ltd., ha solicitado una re-evaluación del medicamento a la EMA, que se encuentra a fecha de redacción de este artículo pendiente de resolución (28).

Así pues, la aprobación por parte de la FDA de donanemab-azbt adquiere una mayor relevancia ahora que la EMA ha rechazado el uso de lecanemab. Desde agosto de 2023, la EMA evalúa la documentación relativa a donanemab, habiendo solicitado la compañía farmacéutica a finales de julio una extensión del tiempo para responder a cuestiones previamente solicitadas por la Agencia Europea en abril de este año (29). Por tanto, de momento habrá que esperar para conocer si el tratamiento del Alzheimer con este fármaco sigue en la UE los pasos de sus predecesores, o si es considerado seguro y aprobado, lo que sin duda sería una gran noticia para los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andrade-Guerrero J, Santiago-Balmaseda A, Jeronimo-Aguilar P, *et al.* Alzheimer's Disease: An Updated Overview of Its Genetics. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3754. doi:10.3390/ijms24043754.
2. Edwards Iii GA, Gamez N, Escobedo G Jr, Calderon O, Moreno-Gonzalez I. Modifiable Risk Factors for Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:146. doi:10.3389/fnagi.2019.00146
3. Matthews KA, Xu W, Gaglioti AH, *et al.* Racial and ethnic estimates of Alzheimer's disease and related dementias in the United States (2015-2060) in adults aged ≥ 65 years. *Alzheimers Dement.* 2019;15(1):17-24. doi:10.1016/j.jalz.2018.06.3063.
4. Di Benedetto G, Burgaletto C, Bellanca CM, Munafo A, Bernardini R, Cantarella G. Role of Microglia and Astrocytes in Alzheimer's Disease: From Neuroinflammation to Ca²⁺ Homeostasis Dysregulation. *Cells.* 2022;11(17):2728. doi:10.3390/cells11172728.
5. Organización Mundial de la Salud. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. Abril, 2017.
6. Nianogo RA, Rosenwohl-Mack A, Yaffe K, Carrasco A, Hoffmann CM, Barnes DE. Risk Factors Associated With Alzheimer Disease and Related Dementias by Sex and Race and Ethnicity in the US. *JAMA Neurol.* 2022;79(6):584-591. doi:10.1001/jamaneurol.2022.0976.
7. Lee D, Slomkowski M, Hefting N, *et al.* Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2023;80(12):1307-1316. doi:10.1001/jamaneurol.2023.3810.
8. Kuns B, Rosani A, Patel P, *et al.* Memantine. [Updated 2024 Jan 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
9. Kalola UK, Patel P, Nguyen H. Galantamine. [Updated 2024 Jun 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
10. Patel PH, Gupta V. Rivastigmine. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
11. Kumar A, Gupta V, Sharma S. Donepezil. [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
12. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). FDA News Release, FDA approves treatment for adults with Alzheimer's disease. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-adults-alzheimers-disease>. Julio, 2024.
13. Takahashi RH, Nagao T, Gouras GK. Plaque formation and the intraneuronal accumulation of β -amyloid in Alzheimer's disease. *Pathol Int.* 2017;67(4):185-193. doi:10.1111/pin.12520
14. Demattos RB, Lu J, Tang Y, *et al.* A plaque-specific antibody clears existing β -amyloid plaques in Alzheimer's disease mice. *Neuron.* 2012;76(5):908-920. doi:10.1016/j.neuron.2012.10.029.
15. Lowe SL, Willis BA, Hawdon A, *et al.* Donanemab (LY3002813) dose-escalation study in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y).* 2021;7(1):e12112. doi:10.1002/trc2.12112.
16. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, *et al.* Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(6):512-527.
17. Wessels AM, Dennehy EB, Dowsett SA, Dickson SP, Hendrix SB. Meaningful Clinical Changes in Alzheimer Disease Measured With the iADRS and Illustrated Using the Donanemab TRAILBLAZER-ALZ Study Findings. *Neurol Clin Pract.* 2023;13(2):e200127. doi:10.1212/CPJ.0000000000200127.
18. Jackson RJ, Hyman BT, Serrano-Pozo A. Multifaceted roles of APOE in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2024;20(8):457-474. doi:10.1038/s41582-024-00988-2.
19. Foley KE, Wilcock DM. Three major effects of APOE ϵ 4 on A β immunotherapy induced ARIA. *Front Aging Neurosci.* 2024;16:1412006. doi:10.3389/fnagi.2024.1412006
20. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). FDA News Release, FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Drug. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-drug>. Junio, 2021.
21. Agencia Europea del Medicamento. Aduhelm, aduanumab, EMA Medicines. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aduhelm>. Abril, 2022.
22. Biogen. Biogen to Realign Resources for Alzheimer's Disease Franchise. Biogen, News. <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-realign-resources-alzheimers-disease-franchise>. Enero, 2024.
23. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). FDA News Release, FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Disease Treatment. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-disease-treatment>. Enero, 2023.
24. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). La FDA convierte el proceso de aprobación de un nuevo tratamiento para la enfermedad de Alzheimer en una aprobación tradicional. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-convierte-el-proceso-de-aprobacion-de-un-nuevo-tratamiento-para-la-enfermedad-de-alzheimer-en>. Julio, 2023.
25. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, *et al.* Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(1):9-21. doi:10.1056/NEJMoa2212948.
26. Kurkinen M. Lecanemab (Leqembi) is not the right drug for patients with Alzheimer's disease. *Adv Clin Exp Med.* 2023;32(9):943-947. doi:10.17219/acem/171379.
27. Agencia Europea del Medicamento. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 22-25 July 2024, EMA News. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-22-25-july-2024>. Julio, 2024.
28. Agencia Europea del Medicamento. Lequembi, lecanemab, EMA Medicines. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqembi>. Agosto, 2024.
29. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Agenda for written procedure on 19-22 August 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-written-procedure-19-22-august-2024_en.pdf. Agosto, 2024.

Eflornitina, primer tratamiento aprobado por la FDA para reducir el riesgo de recaída en pacientes pediátricos con neuroblastoma de alto riesgo

Estela Tébar Garcerán.

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

El 13 de diciembre de 2023 la FDA aprobó el uso de la eflornitina para reducir el riesgo de recaída en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo, que han demostrado al menos una respuesta parcial a una terapia multiagente y multimodal previa, incluida la inmunoterapia anti-GD2.

El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más común en niños, y aproximadamente el 50% de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad se clasifican como de alto riesgo (NAR). El tratamiento estándar comprende las fases de inducción, consolidación y posconsolidación. En la fase de inducción se usa quimioterapia intensiva con múltiples agentes y se realiza una resección quirúrgica del tumor primario. En la fase de consolidación se utiliza quimioterapia de dosis alta con rescate de células madre autólogas y radioterapia. Y por último, en la fase de posconsolidación, se emplean terapias dirigidas, como la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales anti-GD2. Los pacientes con NAR que reciben este tratamiento tienen un tasa de supervivencia libre de eventos (SLE) del 51%, frente al 85% de los pacientes con riesgo bajo o intermedio ⁽¹⁾. Los pacientes con recaída tienen un pronóstico muy desfavorable, con una tasa de supervivencia general (SG) a 5 años de <10%. Es por ello, que se necesitan opciones terapéuticas adicionales para mejorar los resultados del tratamiento estándar ⁽²⁾.

En diciembre de 2023, la FDA aprobó el uso de la eflornitina para reducir el riesgo de recaída en pacientes adultos y pediátricos con NAR que hayan demostrado una respuesta, al menos parcial, a un tratamiento previo con múltiples agentes ⁽³⁾. La eflornitina es un inhibidor irreversible de la ornitina descarboxilasa, enzima limitante en la biosíntesis de poliaminas. Las poliaminas intervienen en la diferenciación y proliferación de células

de mamíferos y son importantes para la transformación neoplásica. La eflornitina ha demostrado beneficios quimiopreventivos sobre la base de su mecanismo de acción en varios tipos de cáncer, incluido el NAR. Sus efectos sobre el NAR pueden estar mediados por la inhibición de la ornitina descarboxilasa, pues revierte el eje LIN28/Let-7. Esta vía metabólica está implicada en la regulación de células madre cancerosas y en la expresión de *MYCN*, impulsor oncogénico en el NAR ⁽⁴⁾.

La aprobación está basada en los resultados obtenidos en el estudio NCT02395666. Este ensayo de fase II, multicéntrico, abierto y no aleatorizado con dos cohortes, se comparó con los resultados del grupo externo del estudio ANBL0032. Los pacientes que cumplieron con los criterios de aceptación en ambos estudios fueron distribuidos en una proporción 1:3 mediante puntuaciones de propensión (90 pacientes tratados con eflornitina y 270 pacientes control del estudio ANBL0032). La SLE fue el principal criterio de eficacia, con eventos definidos como progresión de la enfermedad, recaída, aparición de neoplasia o muerte. A su vez, también se analizó la SG como objetivo secundario. El cociente de riesgo (CR) para la SLE fue de 0.48 (intervalo de confianza (IC) del 95% = 0.27-0.85), y 0.32 (IC del 95% = 0.15-0.70) para la SG. Dada la incertidumbre en la estimación del efecto del tratamiento asociada al diseño del estudio control externo, se realizaron análisis complementarios en subpoblaciones o se usaron métodos estadísticos alternativos. En estos análisis, el CR para la SLE varió

de 0.43 (IC del 95% = 0.23-0.79) a 0.59 (IC del 95% = 0.28-1.27), y para la SG el CR varió de 0.29 (IC del 95% = 0.11-0.72) a 0.45 (IC del 95% = 0.21-0.98). Por tanto, estos resultados muestran una reducción del riesgo de recaída en pacientes con NAR tratados con eflornitina postinmunoterapia.

Los eventos adversos más comunes de cualquier grado entre los pacientes que recibieron eflornitina en el estudio NCT02395666 fueron: otitis media (32%), diarrea (15%), tos (15%), sinusitis (13%) y neumonía (12%). Los eventos adversos de grado 3 más comunes incluyeron pérdida de audición (7%) e infección de la piel (4,7%). Las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 más comunes fueron disminución de neutrófilos (8%), aumento de alanina aminotransferasa (7%) y aumento de aspartato aminotransferasa (6%). Otros efectos adversos fueron mielosupresión, la hepatotoxicidad, la pérdida de audición y la toxicidad embriofetal ⁽⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. DuBois, S. G., Macy, M. E., y Henderson, T. O. (2022). High-Risk and Relapsed Neuroblastoma: Toward More Cures and Better Outcomes. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 42, 768–780.
2. Oesterheld, J., Ferguson, W., Kraveka, J. M., Bergendahl, G., Clinch, T., Lorenzi, E., Berry, D., Wada, R. K., Isakoff, M. S., Eslin, D. E., Brown, V. I., Roberts, W., Zage, P., Harrod, V. L., Mitchell, D. S., Hanson, D., & Saulnier Sholler, G. L. (2024). Eflornithine as Postimmunotherapy Maintenance in High-Risk Neuroblastoma: Externally Controlled, Propensity Score-Matched Survival Outcome Comparisons. *Journal of Clinical Oncology*, 42(1), 90–102.
3. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-eflornithine-adult-and-pediatric-patients-high-risk-neuroblastoma>
4. <https://go.drugbank.com/drugs/DB06243>
5. Iwilfin (eflornithine) tablets, for oral use, prescribing information, USWM, LLC, December 2023. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215500s000lbl.pdf.

Ensifentrina, el nuevo fármaco para el tratamiento de la EPOC

Lorena Vidal Gil.

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

La ensifentrina, un nuevo fármaco por vía inhalatoria ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en junio de 2024, para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes adultos con severidad moderada y grave.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una obstrucción del flujo aéreo, inflamación crónica y remodelación de las vías respiratorias, exacerbaciones agudas y la producción excesiva de moco ^(1,2). Los síntomas más comunes incluyen dificultad para respirar o disnea, tos crónica con o sin flema y sensación de cansancio. Esta enfermedad, se convirtió en el año 2019 en la tercera causa de muerte según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y, aunque es tratable, actualmente no tiene cura. El tabaco y la contaminación del aire son considerados los principales factores de riesgo ⁽³⁾.

Hasta ahora, el tratamiento más común para EPOC incluía la administración de broncodilatadores, como agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 y antagonistas muscarínicos, corticoesteroides y combinaciones de estos fármacos por vía inhalatoria. Sin embargo, a pesar de estos tratamientos farmacológicos, los pacientes continúan presentando una elevada sintomatología lo que hace necesaria la búsqueda de nuevas terapias farmacológicas ^(1,2).

La ensifentrina, un inhibidor dual selectivo de las fosfodiesterasas (PDE) 3 y 4, tiene una acción broncodilatadora y antiinflamatoria ^(1,2,4). PDE3 actúa sobre el tono bronquial regulando las concentraciones de monofosfato de adenosina y monofosfato de guanosina cíclicos (AMPc y GMPc, respectivamente) en el músculo liso de las vías respiratorias. PDE4

promueve la activación de las células inflamatorias, regulando las concentraciones de AMPc, y es capaz de aumentar la frecuencia de movimiento ciliar en los bronquios ⁽²⁾. En estudios con animales mostró propiedades broncodilatadoras y de relajación de las vías respiratorias de manera dosis dependiente ⁽⁴⁾.

El estudio clínico realizado con ensifentrina en voluntarios sanos a los que se indujo inflamación, mostró una reducción estadísticamente significativa de las células inflamatorias (linfocitos y neutrófilos) en muestras de esputo tras 6 horas de la inducción de la inflamación ⁽²⁾. El ensayo clínico en fase III ENHANCE (NCT04535986), incluyó dos estudios doble ciego, aleatorizados y multicéntricos con una duración de 24 semanas (ENHANCE-1 NCT04542057) y 48 semanas (ENHANCE-2, NCT04778397) ⁽⁵⁾. Estos ensayos, dirigidos al estudio de la seguridad y la eficacia del fármaco sobre la función pulmonar, síntomas, exacerbaciones y calidad de vida ⁽⁵⁾ fueron realizados en pacientes de entre 40-80 años con diagnóstico de EPOC moderado o severo ⁽²⁾. La dosis de fármaco en ambos estudios fue de 3 mg dos veces al día o tratamiento placebo ⁽²⁾. Se permitió el tratamiento concomitante de monoterapia con broncodilatadores, con o sin el empleo de corticoesteroides, sin embargo, se estableció como motivo de exclusión el tratamiento con dos broncodilatadores o tratamiento con previo con tres fármacos ^(2,6).

ENHACE-1 incluyó 763 pacientes con un ratio 5:3. Un subgrupo de estos pacientes continuó en el estudio ENHACE-2 que incluyó un total de 790 pacientes distribuidos con un ratio 3:1. En ambos ensayos, el fármaco mejoró significativamente la función pulmonar, disminuyó la disnea y redujo la necesidad de uso de otros medicamentos. ENHACE-1, mostró una mejora significativa de la sintomatología y la calidad de vida de los pacientes, aunque estos efectos no fueron observados a las 48 semanas de tratamiento. Sin embargo, el estudio ENANCE-2 demostró que el fármaco es capaz de disminuir las exacerbaciones ⁽²⁾.

En general, el inhalador fue bien tolerado y los efectos adversos fueron similares a aquellos presentados en el grupo placebo. Los trastornos gastrointestinales, generalmente asociados a tratamientos frente a PD4, fueron bajos y no asociados al tratamiento farmacológico ⁽²⁾. Cabe indicar que la ensifentrina no ha sido probada en combinación con todos los fármacos actualmente disponibles para el EPOC así como tampoco en pacientes recién diagnosticados ^(1,2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Donohue JF, Rheault T, MacDonald-Berko M, Bengtsson T, Rickard K. Ensifentrine as a Novel, Inhaled Treatment for Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023 Jul 28;18:1611-1622. doi: 10.2147/COPD.S413436. PMID: 37533771; PMCID: PMC10392818.
2. Anzueto A, Barjaktarevic IZ, Siler TM, Rheault T, Bengtsson T, Rickard K, Scirba F. Ensifentrine, a Novel Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Trials (the ENHANCE Trials). *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Aug 15;208(4):406-416. doi: 10.1164/rccm.202306-0944OC. PMID: 37364283; PMCID: PMC10449067.
3. Organización Mundial de la Salud (marzo, 2023) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
4. Drugbank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB16157>
5. Brooke McCormick. FDA Approves Ensifentrine for Maintenance Treatment of Adult Patients With COPD. *The American Journal of Managed Care (AJMC)*.
6. Singh D. A New Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Ensifentrine Moves Closer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Aug 15;208(4):344-346. doi: 10.1164/rccm.202307-1164ED. PMID: 37433204; PMCID: PMC10449076.

La inteligencia artificial ha permitido identificar potenciales dianas farmacológicas para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico

Miguel Valverde Urrea.

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

La empresa española especializada en inteligencia artificial (IA), Topazium, en colaboración con la compañía Biomarkets, ha presentado en una reunión de la prestigiosa Sociedad Estadounidense de Oncología clínica cómo la IA puede acelerar la identificación de nuevas dianas terapéuticas para mejorar la eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, optimizando así el tratamiento basado en las características moleculares del tumor.

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más frecuentes, que causa hasta el 18% de las muertes producidas por cáncer ^[1]. Entre los casos de cáncer pulmonar, el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) representa hasta el 85% de los casos ^[2], con una mortalidad a 5 años que va desde el 54% en los primeros estadios hasta el 93% en los estadios finales ^[3]. Aunque la primera línea de tratamiento la conforman la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, la eficacia es bastante limitada, con una discontinuación del tratamiento destacable debido a los efectos secundarios ^[4]. No obstante, en los últimos años la inmunoterapia ha ganado importancia en el tratamiento de este tipo de tumores, con los fármacos inhibidores de puntos de control inmunitario. Estos se unen a las proteínas de muerte celular programada en las células cancerígenas (PD-1) o sus ligandos (PD-L1), evitando que se unan y que frenen la respuesta inmune. De esta forma, los inhibidores de PD-1/PD-L1 permiten que las células T puedan reconocer las células tumorales y las ataquen ^[5], aumentando la supervivencia de los pacientes en relación con los pacientes que son tratados con quimioterapia ^[6]. Los inhibidores de PD-1/PD-L1 han revolucionado el tratamiento del CPNM al permitir una respuesta inmunitaria más eficiente. Sin embargo, la variabilidad en la respuesta entre los pacientes

sigue siendo un desafío, ya que algunos no responden al tratamiento. Este hecho resalta la necesidad de entender mejor los mecanismos de expresión de PD-L1 y desarrollar estrategias que personalicen las terapias según las características moleculares de cada tumor.

No obstante, el estudio y análisis de nuevas dianas, así como la clasificación de los pacientes como buenos candidatos al tratamiento por inmunoterapia, es largo y costoso. La IA ha permitido reducir estos tiempos de análisis al detectar patrones complejos que, de otro modo, pasarían desapercibidos con técnicas tradicionales, acelerando tanto la interpretación de los datos como la identificación de mutaciones clave. Este hecho permite personalizar los tratamientos y optimizar la eficacia de terapias como la inmunoterapia en un menor periodo de tiempo. Se han comenzado a desarrollar herramientas basadas en IA que permiten analizar la gran cantidad de datos que se obtienen de los diferentes estudios, encontrando patrones difíciles de detectar con técnicas analíticas tradicionales, y reduciendo el tiempo de análisis.

Topazium, una empresa española de biotecnología virtual, que desarrolla herramientas analíticas basadas

en la IA para su aplicación en medicina, se ha asociado con Biomarkers, una empresa de medicina de precisión oncológica con una plataforma genómica integral que promete cambiar la atención sanitaria actual. Esta asociación se ha centrado en el estudio del PD1/PD1-L1, con el fin de optimizar los protocolos de tratamiento y entender qué pacientes tienen más posibilidades de beneficiarse de esta terapia. Para ello, se realizó una secuenciación completa de 46 muestras de biopsias de pacientes con CPNM (subtipo carcinoma escamoso y adenocarcinoma). Los datos fueron analizados con el software GFPrint ^[7], un componente crucial del estudio. Este marco de aprendizaje automático es capaz de representar virtualmente los exomas tumorales en un espacio latente; es decir, representa la totalidad de la información obtenida de una forma simple, pero sin modificar su contenido, facilitando el análisis de grandes volúmenes de datos genéticos sin perder detalles relevantes como las mutaciones presentes en los tumores. Una vez representados los datos, la IA identifica grupos de pacientes basados en la similitud genética de los tumores. Los análisis bioestadísticos encontraron 2 grupos de pacientes (C0 y C1). Ambos grupos se separaban principalmente por las características histológicas del tumor y la expresión de PD-L1. El grupo C0 estaba formado por un número significativamente menor de pacientes con adenocarcinoma, pero con una positividad significativamente mayor de PD-L1, tanto en carcinomas como en adenocarcinomas. Además, la expresión de este gen era tres veces mayor en los pacientes del grupo C0 (6.3±9.7%) respecto a los pacientes del grupo C1 (2.3±7.5%). Se encontraron 1357 genes mutados exclusivamente en el grupo C0, los cuales pertenecían a tres vías de señalización: HIF-1, señalización del Ca²⁺ y del citoesqueleto de actina. También se identificaron 10 genes incluidos en la señalización del HIF-1 que parecen estar involucrados en la expresión de PD-L1 según datos previos, los cuales podrían ser objetivo de intervención farmacológica concomitante al bloqueo PD-1/PD-L1, así como posibles marcadores para la selección de pacientes que respondan adecuadamente a la inmunoterapia en el tratamiento del CPNM.

En este estudio no sólo se han identificado posibles marcadores y dianas para el tratamiento del CPNM, sino que se ha puesto de manifiesto la capacidad de la IA en la medicina de precisión, en especial para optimizar, analizar e interpretar grandes volúmenes de datos, lo que permitirá en un futuro una toma de decisiones más precisa y eficiente en la medicina de precisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer (IARC); World Health Organization (WHO). Lung. Number of deaths in 2020 both sexes, all ages [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2020 Dec [cited 2021 Jan 12]. 2 p. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>
2. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. Pennsylvania: National Comprehensive Cancer Network (NCCN); c2021. Guidelines and Treatment by Cancer Type. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®). Survivorship v.2; [updated 2019 Dec 23; cited 2020 Feb 1]. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
3. Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, Rusch VW, Vallières E, Groome P, *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: external validation of the revision of the TNM stage groupings in the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thoracic Oncol* [Internet]. 2017 Jul [cited 2021 Jan 15];12(7):1109–21. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2017.04.011>
4. Wu YL, Planchard D, Lu S, Sun H, Yamamoto N, Kim DW, *et al.* Pan-Asian Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a CSCO–ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol.* 2019 Feb 1;30(2):171–210. DOI:10.1093/annonc/mdy554
5. Goldberg SB. PD-1 and PD-L1 inhibitors: activity as single agents and potential biomarkers in non-small cell lung cancer. *Am J Hematol Oncol.* 2015 Sep 13;11(9):10–3.
6. Chen, R., Tao, Y., Shan, L., Jiang, H., Cai, F., Ma, L., & Yu, Y. (2018). The efficacy and safety of nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Discovery medicine*, 26(143), 155-166.
7. Sanz-Martín, G., Migliore, D. P., del Campo, P. G., del Castillo-Izquierdo, J., & Domínguez, J. M. (2024). GFPrint™: a machine learning tool for transforming genetic data into clinical insights. *bioRxiv*, 2024-03.

La FDA aprueba la jeringa precargada de faricimab para el tratamiento de tres principales afecciones retinianas que causan pérdida de visión

Marta Estalrich Soliveres.

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

Vabysmo® (faricimab) en su formato de jeringa precargada (PFS) busca aumentar la eficacia terapéutica, especialmente en pacientes con respuesta insuficiente a la monoterapia dirigida contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), al mismo tiempo que facilitar su administración. El faricimab produce una inhibición dual de dos vías críticas para la inflamación y la angiogénesis: la angiopoyetina-2 (Ang-2) y el VEGF-A.

El faricimab fue inicialmente aprobado por la FDA en 2022 en su forma inyectable para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn) y el edema macular diabético (EMD). Este anticuerpo biespecífico, derivado de la inmunoglobulina G1 (IgG1), es el primero en su clase para tratamientos oftálmicos. Recientemente, el 4 de julio de 2024, la FDA amplió su aprobación para incluir el formato PFS de faricimab-svoa (Vabysmo®), indicado para las patologías mencionadas, así como para el edema macular secundario a una oclusión de la vena retiniana (OVR) ^(1,2). Estas tres patologías comparten un mecanismo patológico común: la hiperpermeabilidad de los vasos sanguíneos en la región macular, que conduce a una disminución significativa de la visión. En la DMAEn, el crecimiento anormal de vasos sanguíneos con fugas puede causar la acumulación de líquido subretinal e intrarretinal, hemorragias y fibrosis ⁽³⁾. El EMD, por otro lado, es una complicación del sistema neurovascular que causa obstrucciones en los capilares retinianos y daño en los vasos sanguíneos, lo que resulta en un edema persistente y neuropatía diabética de la retina ⁽⁴⁾. La OVR es un trastorno vascular retiniano común que puede dar lugar a complicaciones como el edema macular, caracterizado por la acumulación de líquido en la retina debido a la ruptura de la barrera hematorretiniana y la fuga de líquido desde los vasos sanguíneos ⁽⁵⁾. La Ang-2 desestabiliza las células

endoteliales y promueve la pérdida de pericitos, lo que incrementa la permeabilidad vascular y la inflamación, además sensibiliza los vasos sanguíneos a la acción del VEGF-A, exacerbando la desestabilización vascular. De forma sinérgica, Ang-2 y VEGF-A contribuyen a la neovascularización y al aumento de la permeabilidad vascular ^(6,7). El faricimab actúa inhibiendo las vías de Ang-2 y VEGF-A, reduciendo así la permeabilidad vascular, la inflamación y la angiogénesis patológica, al tiempo que restaura la estabilidad vascular.

En cuanto a la seguridad, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron: cataratas (10%), hemorragia conjuntival (7%), desprendimiento de vítreo (4%), aumento de la presión intraocular (4%), partículas flotantes en el vítreo (4%), dolor ocular (3%) y desgarro del epitelio pigmentario de la retina (3%, solo en DMAEn). Las reacciones adversas más graves incluyeron uveítis (0,5%), endoftalmitis (0,4%), vitritis (0,4%), desgarro retiniano (0,2%), desprendimiento regmatógeno de la retina (0,1%) y catarata traumática (<0,1%). Asimismo, aunque se han informado eventos graves relacionados con coágulos sanguíneos, como ataques cardíacos, estos fueron raros y ocurrieron en un pequeño porcentaje de pacientes con DMAEn, EMD y OVR ^(7,8).

El faricimab exhibió una farmacocinética proporcional a la dosis en un rango de 0,5 mg a 6 mg, sin evidenciar acumulación en el vítreo ni en el plasma tras la administración mensual. El análisis farmacocinético realizado en 2,977 pacientes con DMAEn, EMD y OVR demostró que la farmacocinética en este fármaco es comparable en estos diferentes grupos de pacientes. Se estima que las concentraciones máximas de faricimab libre en el plasma son entre 600 y 6000 veces más bajas que en el humor acuoso y vítreo, lo que reduce la probabilidad de efectos sistémicos. Esta estimación se refuerza por la ausencia de cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de VEGF y Ang-2 libres tras el tratamiento en ensayos clínicos. Al tratarse de un anticuerpo, el metabolismo y la eliminación del faricimab no están completamente caracterizados, aunque se considera que es catabolizado en los lisosomas a pequeños péptidos y aminoácidos, que luego serían excretados por vía renal, de forma similar a la eliminación de la IgG endógena. El perfil de concentración-tiempo del fármaco en plasma disminuye de manera paralela a sus concentraciones en el humor vítreo y acuoso, con una semivida ocular y sistémica aparente estimada en aproximadamente 7,5 días ⁽⁷⁾.

Diversos ensayos clínicos, incluidos BALATON (NCT04740905) y COMINO (NCT04740931), han evaluado la eficacia y seguridad del faricimab en comparación con el aflibercept para el tratamiento del edema macular secundario a la OVR. Los resultados mostraron que un porcentaje significativo de pacientes tratados con faricimab pudo extender los intervalos de tratamiento a tres o cuatro meses, en contraste con la administración habitual cada uno o dos meses. Además, el faricimab demostró ser no inferior a aflibercept en términos de mejora de la agudeza visual. Los pacientes mantuvieron las mejoras en la visión y la reducción del fluido retiniano logradas durante las primeras 24 semanas, y estos beneficios se prolongaron durante más de 72 semanas. La reducción del fluido en la retina es crucial, ya que su acumulación se asocia con visión distorsionada y borrosa. En ambos estudios, el faricimab fue bien tolerado, con un perfil de seguridad consistente con investigaciones previas. Esto refuerza su potencial como una opción terapéutica eficaz y segura para el manejo prolongado de estas condiciones oculares ^(9,10,11).

La aprobación y disponibilidad del faricimab en formato PFS no solo representa una mejora en la administración del tratamiento, sino también una optimización en el manejo clínico de enfermedades oculares. Su capacidad para ofrecer una inhibición dual de Ang-2 y VEGF-A, junto con la posibilidad de extender los intervalos

de tratamiento y su perfil de seguridad favorable, lo posicionan como una opción terapéutica para pacientes con DMAEn, EMD y edema macular secundario a OVR. A largo plazo, el faricimab podría proporcionar a los pacientes una mejor calidad de vida a través de una reducción en la carga del tratamiento sin comprometer la eficacia terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stewart, J., & BPharm. (2024, July 8). Drugs.com. Vabysmo FDA Approval History. <https://www.drugs.com/history/vabysmo.html>
2. Genentech. (2024, July 4). FDA Approves Genentech's Vabysmo Prefilled Syringe (PFS) for Three Leading Causes of Vision Loss. <https://www.gene.com/media/press-releases/15030/2024-07-04/fda-approves-genentechs-vabysmo-prefille>
3. Fleckenstein, M., Schmitz-Valckenberg, S., & Chakravarthy, U. (2024). Age-Related Macular Degeneration: A Review. In JAMA (Vol. 331, Issue 2, pp. 147–157). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.26074>
4. Tatsumi, T. (2023). Current Treatments for Diabetic Macular Edema. In International Journal of Molecular Sciences (Vol. 24, Issue 11). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms24119591>
5. Song, W. T., & Xia, X. B. (2015). Ranibizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion: A meta-analysis of dose effects and comparison with no anti-VEGF treatment. BMC Ophthalmology, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0017-z>
6. Roche. (2024, July 10). La FDA Aprueba La Jeringa Precargada (PFS) de Vabysmo® (Faricimab) Para Tres de Las Principales Causas de Pérdida de Visión. [https://www.roche.es/actualidad/notas-prensa-producto/2024/julio/aprueba-vabysmo-causas-perdida-vision#:~:text=-%20Roche%20ha%20anunciado%20que%20la,edad%20\(DMAEn\),%20el%20Edema](https://www.roche.es/actualidad/notas-prensa-producto/2024/julio/aprueba-vabysmo-causas-perdida-vision#:~:text=-%20Roche%20ha%20anunciado%20que%20la,edad%20(DMAEn),%20el%20Edema)
7. CIMA. (n.d.). Ficha Técnica VABYSMO 120 Mg/ML Solución Inyectable. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221683001/FT_1221683001.html#0
8. Bonavitacola, J. (2024, July 8). AJMC. FDA Approves Faricimab PFS for Leading Causes of Vision Loss. <https://www.ajmc.com/view/fda-approves-faricimab-pfs-for-leading-causes-of-vision-loss>
9. Roche. (2024, February 5). Nuevos Datos a Largo Plazo Muestran Que Vabysmo® (Faricimab) Presenta Un Secado Sostenido de La Retina y Mejoras En La Visión En Personas Con Oclusión Venosa Retiniana (OVR). <https://www.roche.es/actualidad/notas-prensa-producto/2024/febrero/vabysmo-mejoras-vision-ovr>
10. Hattenbach, L. O., Abreu, F., Arrisi, P., Basu, K., Danzig, C. J., Guymer, R., Haskova, Z., Heier, J. S., Kotecha, A., Liu, Y., Loewenstein, A., Seres, A., Willis, J. R., Wykoff, C. C., & Paris, L. P. (2023). BALATON and COMINO: Phase III Randomized Clinical Trials of Faricimab for Retinal Vein Occlusion: Study Design and Rationale. Ophthalmology Science, 3(3). <https://doi.org/10.1016/j.xops.2023.100302>
11. Tadayoni, R., Paris, L. P., Danzig, C. J., Abreu, F., Khanani, A. M., Brittain, C., Lai, T. Y. Y., Haskova, Z., Sakamoto, T., Kotecha, A., Schlottmann, P. G., Liu, Y., Seres, A., Retiere, A. C., Willis, J. R., & Yoon, Y. H. (2024). Efficacy and Safety of Faricimab for Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion: 24-Week Results from the BALATON and COMINO Trials. Ophthalmology, 131(8), 950–960. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2024.01.029>

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.



16- VIEJO POLIMEDICADO

Abril de 2020

El doctor Francisco Guirado Sánchez era director-gerente del “Hospital de Molina de Segura”. Durante mis visitas a Molina de Segura, tomando un café en la cafetería de su hospital, me contó el caso del paciente PGG, quien acudió a consulta desorientado y con dificultad para caminar. Tenía 81 años y su hija contó que había visitado a varios médicos que le prescribieron distintas medicaciones. No es frecuente que el médico haga una cuidadosa anamnesis farmacológica durante la historia clínica. Sin embargo, el doctor Guirado si pidió a la hija de PGG que le contara los detalles de la medicación que se había prescrito a su padre, de forma acumulativa, durante los últimos meses. El paciente estaba tomando el antidepresivo paroxetina, el antipsicótico atípico quetiapina, el hipnótico clometiazol y el potente analgésico opioide fentanilo.

Tras su cuidadosa anamnesis y la exploración del paciente, el doctor Guirado llegó a la conclusión de que el cuadro de somnolencia y cansancio del paciente se debía, seguramente, a una interacción medicamentosa. Estas interacciones, y en general las reacciones adversas a los fármacos, son más frecuentes en personas mayores. Por una razón; el metabolismo hepático de los fármacos por las numerosas isoenzimas de la familia del citocromo P450, está mermado en los pacientes añosos. Ello da origen a que los niveles plasmáticos de los fármacos que sufren degradación

metabólica en el hígado, se encuentren elevados en sangre. Como consecuencia de ello, la mayor toxicidad de un fármaco concreto es más que probable; y si el susodicho fármaco se administra con otros, la mezcla puede ser “explosiva”.

El doctor Guirado hizo una retirada escalonada de los fármacos y un ajuste de dosis; permitió así que, en pocos días, el paciente PGG recuperara su autonomía e hiciera vida normal.

Preguntas de estudio

16.1. Describa el mecanismo de la acción antidepresiva de la paroxetina.

La paroxetina es un bloqueante selectivo de la recaptación neuronal de la serotonina.

16.2. Indique, asimismo, el mecanismo de acción del antipsicótico atípico quetiapina.

Bloquea los receptores dopaminérgicos D2

16.3. ¿Cómo actúa en el cerebro el clometiazol para inducir el sueño?.

Actúa en el receptor $GABA_A$, como las benzodiacepinas.

16.4. ¿Y el fentanilo, cuál es su mecanismo de acción analgésica?

Bloquea los receptores opioides mu, como la morfina.

16.5. Estudie el grado de metabolismo hepático que sufre cada uno de los cuatro fármacos citados.

La paroxetina se metaboliza por el citocromo P450 CYP2D6. La quetiapina se metaboliza extensamente por el CYP3A4. El fentanilo también se metaboliza por el CYP3A4 a norfentanilo y metabolitos hidroxilados. Esta información y los parámetros farmacocinéticos para el ajuste de dosis se encuentra en el apéndice II del Goodman y Gilman, edición XIII de 2018. No existen datos para el clometiazol.

17-CRISIS HIPERTENSIVAS

Abril de 2020

En la sección “Casos Farmacoterápicos” de la revista “Actualidad en Farmacología y Terapéutica”, he leído un curioso caso clínico de crisis hipertensivas repetitivas (C.A. Urbano Carrillo y L.D. Muñoz Jiménez, AFT. 2008; 6:281-283). Se trata de una mujer de 57 años, con antecedentes de hiperreactividad bronquial. Acude a urgencias con un cuadro de 3 días de evolución de cefalea intensa y cortejo neurovegetativo. Su presión arterial de 200/91 mmHg requirió el uso de urapidilo intravenoso. Durante su estancia en la Unidad Coronaria se repiten las crisis hipertensivas seguidas de hipotensión acusada. Una ecografía abdominal reveló la presencia de una masa en el polo superior derecho renal de 6x6 cm, confirmada con TAC abdominal. Las catecolaminas, metanefrina y normetanefrina en orina de 24 h estaban elevadas. La gammagrafía confirmó la existencia de un feocromocitoma. Se inició tratamiento con doxazosina y posteriormente con fenoxibenzamina con lo que se obtuvo una rápida mejoría de la paciente; las crisis hipertensivas habían desaparecido. Al alta, se le prescribió propranolol. Dos meses después estando asintomática, se le practicó una suprarrenectomía con la consiguiente desaparición del cuadro sintomático y de las crisis hipertensivas.

Preguntas de estudio

17.1. El urapidilo es un bloqueante de los receptores adrenérgicos alfa. En consecuencia, bloquea los efectos vasoconstrictores de la noradrenalina liberada de las células cromafines del feocromocitoma. (V)

Este mecanismo hipotensor del urapidilo es cierto.

17.2. La dosis iv de urapidilo para yugular una crisis hipertensiva es de 20 mg en 20 s, que puede repetirse transcurridos 5 min tras la primera dosis. (V)

Esta pauta es habitual en las crisis hipertensivas.

17.3. La doxazosina es un bloqueante de los receptores adrenérgicos beta. (F)

Es falsa porque la doxazosina es un bloqueante de los receptores α_1 adrenérgicos, cuyo bloqueo produce vasodilatación y caída de la presión arterial. La inhibición de estos receptores es reversible por lo que el exceso de catecolaminas circulantes, procedentes del feocromocitoma, desplazarán a la doxazosina de esos receptores, impidiendo así su efecto antihipertensivo. Por ello se sustituyó por fenoxibenzamina.

17.4. La fenoxibenzamina es un bloqueante irreversible de los receptores adrenérgicos alfa, que produce una vasodilatación y caída de la presión arterial estables. (V)

Es verdadera porque la fenoxibenzamina, al bloquear irreversiblemente los receptores adrenérgicos alfa, por muy elevadas que se encuentren las catecolaminas en sangre, no la desplazarán de esos receptores. En consecuencia, está indicada en el tratamiento del feocromocitoma para evitar las crisis hipertensivas, mientras que se prepara al paciente para la cirugía.

17.5. Par acompañar a la fenoxibenzamin, se prescribió a la paciente propranolol con el fin de bloquear los receptores adrenérgicos beta y proteger así al corazón frente a los efectos arritmogénicos de las catecolaminas. (V)

Esta pregunta es parcialmente verdadera. El propranolol bloquea los receptores adrenérgicos β_1 cardíacos, pero también bloquea los receptores β_2 bronquiales. Como en la historia clínica de la paciente se menciona en los antecedentes que padece una hiperreactividad bronquial, el bloqueo por el propranolol de los receptores β_2 bronquiales puede desencadenar una crisis asmática. Por ello, debería haberse utilizado un beta-bloqueante cardiosselectivo β_1 , tipo atenol.

18-ORIGEN EXPERIMENTAL DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS QUE BLOQUEAN LA RECAPTACIÓN DE NEUROTRANSMISORES

Mayo de 2020

La profesora Almudena Albillos, catedrática de farmacología en Medicina de la UAM, ha tenido la gentileza de acercarme un artículo sobre los hallazgos científicos del neoyorquino Julius Axelrod, escritos por él mismo y publicados en la revista estadounidense "The Journal of Biological Chemistry". En 1970 compartió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina con el sueco Von Euler y el alemán emigrado al Reino Unido Bernard Katz. Sus aportaciones se relacionan con el establecimiento de los principios básicos de la liberación e inactivación de los neurotransmisores y de la comunicación neuronal.

Julius trabajó en muchos campos farmacológicos (metabolismo de los analgésicos, cafeína, efedrina y anfetaminas, enzimas microsomales implicadas en dicho proceso, descubrimiento de metiltransferasas) pero quizás, su trabajo más conocido sea el descubrimiento de la inactivación de neurotransmisores mediada por su recaptación en las terminaciones nerviosas.

Uno de los experimentos que hizo consistió en la extirpación del ganglio cervical superior derecho, cuyas neuronas simpáticas inervan los músculos oculares (iris y cuerpos ciliares) y las glándulas salivares; al extirpar el soma de las neuronas simpáticas alojadas en ese ganglio, sus axones degeneran y por consiguiente, los músculos oculares y las glándulas salivares del lado derecho quedan denervadas. Las del lado izquierdo permanecen inervadas.

Inyectó al animal noradrenalina radiactiva marcada con tritio y encontró muy poca radiactividad en los órganos denervados y mucha en los inervados. Ello sugería que la citada noradrenalina, el neurotransmisor fisiológico en las sinapsis neuroefectoras simpáticas, se captaba en las terminaciones nerviosas de los músculos oculares y las glándulas salivares.

Tras este elegante experimento, observó que inyectadas en el gato, la anfetamina, imipramina y cocaína bloqueaban la captación de noradrenalina tritiada en los nervios simpáticos. Más tarde observaría que este fenómeno de la recaptación neuronal de noradrenalina acontecía también en neuronas noradrenérgicas del sistema nervioso central; es más, también la dopamina y la serotonina se captaban en sus respectivas neuronas

cerebrales. Sentaba así las bases para comprender los mecanismos básicos de la depresión, el descubrimiento de fármacos antidepresivos y la caracterización ulterior de los transportadores específicos para cada neurotransmisor. Un apunte final sobre la personalidad de Julius Axelrod. El experimento que comento aquí lo sugirió Georg Hertting cuando hacia una estancia en el laboratorio de Axelrod en los Institutos de Salud Pública de los Estados Unidos, en Bethesda; Julius lo confiesa en su artículo autobiográfico, lo que denota su gran generosidad, humildad y honradez, atributos que todo científico debería ostentar. El otro apunte se relaciona con la conferencia que escuché a Axelrod en un inmenso salón con bastantes más de 1000 científicos, en Atlantic City. Fue en la primavera de 1972, cuando asistía yo al congreso anual de la FASEB (del inglés "Federation of American Societies of Experimental Biology"). Cuando tras su presentación por Irwin Kopin Axelrod se dirigió al atril para impartir su conferencia, todos los científicos puestos en pie dimos un duradero y entusiasta aplauso al recién galardonado Nobel.

Preguntas de estudio

- 18.1. El neurotransmisor fisiológico en las sinapsis neuroefectoras simpáticas es la adrenalina. (F)

Es falsa porque el neurotransmisor fisiológico simpático es la catecolamina noradrenalina.

- 18.2. Una vez liberada al espacio sináptico por el estímulo de los nervios simpáticos, la noradrenalina se inactiva fundamentalmente por la MAO (monoamino oxidasa) y la COMT (catecol-o-metiltransferasa). (F)

Es falsa porque aunque estas dos enzimas pueden degradar la noradrenalina, lo hacen en hígado y otros tejidos. Pero la noradrenalina liberada en las uniones neuroefectoras de los órganos inervados por el simpático, que son prácticamente todos, se inactiva fundamentalmente por recaptación en las terminaciones nerviosas simpáticas, como demuestra el clásico experimento de Axelrod.

- 18.3. El antidepresivo tricíclico imipramina potencia las acciones de la noradrenalina sobre el corazón (aumento de la frecuencia, de la fuerza de contracción y de la demanda de oxígeno). (V)

Es verdadera porque como demostraron Axelrod y sus colaboradores, la imipramina bloquea la recaptación neuronal de noradrenalina.

Ello conlleva una mayor concentración de noradrenalina en el corazón y que sus efectos cardíacos estén peligrosamente aumentados.

- 18.4. Precisamente, uno de los efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos tipo imipramina, desipramina o amitriptilina es el riesgo de que produzcan graves arritmias cardíacas, por bloquear la recaptación neuronal de noradrenalina. (V)

Es verdadera; esta respuesta queda implícita en el experimento de Axelrod.

- 18.5. En la muerte por sobredosis de cocaína interviene el aumento de las acciones arritmogénicas de las catecolaminas, por el hecho de que la droga bloquea la recaptación neuronal de noradrenalina y adrenalina. (V)

La respuesta queda implícita en el experimento de Axelrod. Sin embargo, la pregunta también menciona la adrenalina que procede de la médula suprarrenal y que, en el corazón, también se capta en las terminaciones nerviosas simpáticas.

19-ACETANILIDA Y PARACETAMOL

Mayo de 2020

Cuando era profesor de farmacología en la Universidad de Nueva York, Bernard Brodie recibió la visita de un joven graduado del neoyorquino City College; se trataba de Julius Axelrod que acudió a Brodie para discutir la causa de la toxicidad de acetanilida. Brodie que estaba desarrollando métodos para medir los niveles plasmáticos de fármacos, invitó a Axelrod para que desarrollaran juntos el problema. Es curioso que de ese estudio sobre el metabolismo de acetanilida se derivara el descubrimiento de que su metabolito, paracetamol, exhibía igual potencia analgésica que el fármaco original. En 1948, Bernard Brodie and Julius Axelrod publicarían su hallazgo en "The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics".

En los años de 1940, la acetanilida y la fenacetina se usaban ampliamente como analgésicos. Algunas personas que tomaban cantidades excesivas de estos fármacos se habituaban a ellos y sufrían metahemoglobinemia. En 1946, Julius Axelrod tomó acetanilida y encontró anilina en su orina. Un experimento en perros demostró una relación directa entre los niveles plasmáticos de anilina y la metahemoglobinemia. Sin embargo, tras la

administración oral de acetanilida a humanos, el fármaco se metaboliza completamente pero solo el 4% es anilina. El metabolito predominante identificado era *N-acetil-p-aminofenol* que da lugar a la formación de tan solo minúsculas cantidades de metahemoglobinemia. Resultó que el tal metabolito era el responsable de los efectos analgésicos de la acetanilida; se le conocería más tarde como paracetamol (acetaminofeno en los EEUU).

Tras este curioso hallazgo parecía lógico que el más seguro paracetamol desplazaría a la aspirina como analgésico ya que la aspirina producía gastroerosión y riesgo de hemorragia digestiva. No fue así hasta que a principios de los años 1970 Johnson and Johnson comercializara el paracetamol con el atractivo nombre de Tylenol, que resultó ser uno de los analgésicos más utilizados no solo en los EEUU sino en todo el mundo. Hoy hay casi medio centenar de preparados comerciales de paracetamol genérico en España; más algunos preparados que asocian el paracetamol a otros analgésicos.

Preguntas de estudio

- 19.1. La acetanilida produce metahemoglobinemia al metabolizarse a anilina (V)

Es verdadera porque los niveles plasmáticos de anilina se correlacionan con el riesgo de metahemoglobinemia.

- 19.2. El metabolito activo principal de la acetanilida es el paracetamol, que posee menores efectos analgésicos que la acetanilida. (F)

Es falsa porque la potencia analgésica del paracetamol es similar a la de acetanilida.

- 19.3. El paracetamol comparte con la aspirina los efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios de esta. (F)

Es falsa porque el paracetamol está desprovisto de efectos antiinflamatorios.

- 19.4. El paracetamol comparte con la aspirina (ácido acetilsalicílico) el riesgo de producir úlcera gastroduodenal (F)

Es falsa porque el paracetamol no afecta la mucosa gastroduodenal.

- 19.5. Las dosis elevadas de paracetamol pueden producir hepatotoxicidad. (V)

Es verdadera. Las dosis de paracetamol para un adulto de 70 Kg son de 1 g cada 6 h; más allá de esta pauta, existe ese riesgo hepatotóxico.

20-ORINA OSCURA EN UN NIÑO DE 5 AÑOS

Mayo de 2020

Al iniciarse las clases, tras las vacaciones veraniegas, se produjo un caso de meningitis en el colegio. La madre de un niño acudió a la consulta del pediatra, alarmada porque habían mandado a todos los niños a casa durante 1 semana. La alarma se debía a que su hijo de 5 años había orinado esa mañana muy oscuro. El médico tranquilizó enseguida a la madre, aclarándole que se trataba de un simple problema de distribución, difusión y eliminación de fármacos ¿Cuál?

(Adaptado de un caso de la sección "Casos farmacoterápicos" de la revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica, Vol. 1, Nº 1 p.34).

Respuesta

Junto con la isoniazida, la rifampicina es un excelente antibiótico antituberculoso que se utiliza además de para tratar la tuberculosis, para la quimioprofilaxis de meningitis meningocócicas o la producida por *Haemophilus influenzae*, en sujetos que han estado en contacto con pacientes que sufren esta infección. A pesar de su gran tamaño, la molécula posee una elevada lipofilicidad, lo que permite su elevada difusión y amplia distribución en todos los tejidos del organismo. Prueba de ello es el hecho de que la rifampicina tiene la particularidad de teñir de color rojo naranja la orina, las heces, la saliva, el esputo, las lágrimas y el sudor. El médico que aconsejó a las madres de los niños la quimioprofilaxis con rifampicina debió advertirles también de sus propiedades colorantes. Así hubiera ahorrado a la madre del niño una alarma innecesaria y al pediatra una consulta.

La planta 5^a

Esta poesía se publicó en el volumen 3, pp 32-33, del "Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM", en abril de 2015. La edición de este libro se apoyó y gestionó por la Fundación Teófilo Hernando y forma parte del objetivo de la Fundación para estimular la recuperación del humanismo en la educación médica. La poesía se titula "La planta quinta"; la escribió Andrés Aberasturi y la comentó Arturo José Ramos, médico.

LA PLANTA 5.^a

no es ningún paraíso
aunque la luz lechosa
artificial
tiña todo de blanco.

El blanco aquí,
en esta 5.^a planta,
es un color amenazante;
el blanco no es la paz
sino la guerra inútil
casi perdida de antemano,
la guerra desigual
de cada día
en esta 5.^a planta
entre la nada blanca
del ayer
y el incierto mañana.

Todo
aquí
es blanco:
los tubos,
los pañales,
el miedo,
los sudarios.

Porque la planta 5.^a
es un contrato en blanco con la muerte
que también es blanca

lo mismo que esa luz artificial
que, fríamente,
calienta unos cuerpos diminutos,
incuba vidas para un vivir incierto
y nunca se apaga.
Esas vidas inciertas
no conocen el tiempo,
no distinguen el día de la noche,
el ayer del mañana;
ignoran si aquello
sigue siendo el vientre de la madre
o es otra cosa parecida a la vida
pero que no es la vida exactamente.

La luz aquí
nunca se apaga, blanca.

La luz
llena siempre la nada.
Y el blanco no es la paz.

La soledad es blanca.

El miedo es blanco.

Blanco el silencio que vuela
sobre las grandes alas
blancas de la muerte.

DEFINITIVAMENTE

la planta 5.^a
no es el paraíso sino una estrecha franja,
una frontera blanca
que divide y separa:
a un lado está la vida
y en el otro la nada;
la vida que se esponja,
la vida que se agita y grita o calla.
Pero la vida aquí,
en esta 5.^a planta
no tiene dimensiones
ni colores.

En esta 5.^a planta
a un lado está la vida
-que es un hilo casi transparente-
y en el otro la nada
-ese filo que primero no es
y luego se llama muerte-.

La vida aquí
siempre está a punto de convertirse en
nada.

(Andrés Aberasturi)

COMENTARIO

Andrés Aberasturi (Madrid, 1948) es periodista y escritor. Publicó el poemario "Un blanco deslumbramiento (Palabras para Cris)", del que forma parte La planta quinta, dieciocho años después de que naciera su hijo Cris con parálisis cerebral. El libro recoge de forma estremecedora las vivencias del autor el tiempo que su hijo estuvo ingresado en la UVI Neonatal del Hospital Infantil "La Paz". Tiene el mérito de haber estado 16 semanas como número uno, con 20.000 ejemplares vendidos, inaudito para un libro de poesía en el mercado español. La poesía de Andrés Aberasturi es sentimiento en estado puro. Andrés no escribe, transcribe y transpira lo que su ser siente y padece. La Quinta Planta es la primera de las cuatro partes que constituyen el poemario, en el que Aberasturi nos abre su corazón para volcar en un papel la amarga experiencia de haber engendrado un niño con parálisis cerebral. El propio poeta, responde a la pregunta, en un programa de televisión: "¿Qué es Cris en tu vida?: "La pasión, el amor, un dolor, una alegría... Un montón de antibióticos, un montón de caricias, un montón de noches sin dormir, un montón de sonrisas, un montón de tantas cosas y tan contradictorias". Además de su riqueza poética y su catarata de imágenes, el libro debería ser de lectura y práctica obligatoria para todos los estudiantes de medicina y residentes de Pediatría. Se inicia el libro con un desconcertante título que enfrenta el alumbramiento de un hijo –que debería ser un motivo siempre de alegría y esperanza - con el deslumbramiento que siente el autor, frente a las luces blancas de la planta de neonatología, por el nacimiento del suyo, y que ha estado en su retina durante dieciocho años cegando su vida, con rabia contenida, hasta su publicación. Nótese en la lectura cómo lo que es habitual para el profesional sanitario, el blanco, la asepsia, la luz siempre encendida, los pañales y hasta la muerte, resuenan de forma diferente en el corazón de un padre que ve a diario como otros padres pierden a sus hijos, y la vida y la muerte se confunden en "un hilo transparente". Hay que leer todo el libro para entender en primera persona el sufrimiento, lo que sin duda es imprescindible para desarrollar nuestra profesión con empatía por el ser sufriente.

Arturo José Ramos
(Médico, Hospital Universitario Puerta de Hierro)

Metamizol y riesgo de agranulocitosis

Nota informativa MUH (FV), 02/2024, de 14 de junio de 2024.

Nota informativa MUH (FV), 04/2024, de 6 de septiembre de 2024.

En junio de 2024, La Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) inició una revisión de los medicamentos que contienen metamizol (solo o en combinación con otros principios activos) en relación con el riesgo de agranulocitosis. Esta revisión se inició a requerimiento de la Agencia Finlandesa de Medicamentos, por la solicitud del titular de la autorización de comercialización de la retirada del único producto autorizado que contiene metamizol en ese país, debido a la notificación de casos de agranulocitosis.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) ha evaluado el balance riesgo/beneficio de todos los medicamentos que contienen metamizol autorizados en la Unión Europea (UE), particularmente la evidencia disponible en relación con el riesgo de agranulocitosis en sus diferentes indicaciones de uso y las medidas de minimización de riesgos existentes.

El metamizol es un principio activo analgésico y antipirético comercializado en Europa desde 1922 y en la actualidad, está disponible en 19 Estados miembro con un uso variable entre los países. La agranulocitosis es una reacción adversa conocida para metamizol, ya descrita en su ficha técnica y prospecto. Consiste en un descenso brusco de los neutrófilos, un tipo de glóbulos blancos, que puede predisponer a la aparición de infecciones. Aunque su frecuencia de aparición es muy baja, es una reacción adversa grave que puede llegar a producir la muerte del paciente.

Con respecto al uso de metamizol en España, en diciembre de 2023, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nota informativa en la que mantenía

las recomendaciones para prevenir el riesgo de agranulocitosis con metamizol tras realizar una evaluación de la nueva información disponible desde 2018. Además, la AEMPS ha realizado un estudio farmacoepidemiológico en la base de datos BIFAP (Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en el Ámbito Público), que está pendiente de publicación (EUPAS41314; <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3358/administrative-details>), cuya conclusión preliminar confirma que la incidencia de agranulocitosis entre los pacientes que inician tratamiento con metamizol es muy baja, en el rango de 1 a 10 casos por millón de personas usuarias en una población de pacientes representativa de la práctica clínica real en España, incluidos pacientes que estaban en tratamientos durante varias semanas.

Una vez finalizada esta revisión a nivel europeo, en base a la evaluación de toda la evidencia científica disponible, el PRAC, ha concluido que el beneficio de los medicamentos que contienen metamizol supera los riesgos en las indicaciones autorizadas y refuerza las medidas para facilitar la identificación temprana de los síntomas y el diagnóstico de la agranulocitosis. No obstante, la información disponible hasta el momento, no permite descartar ni confirmar un mayor riesgo en poblaciones con características étnicas o genéticas específicas.

Estas conclusiones de la evaluación realizada por el PRAC, deberán ser ratificadas por el Grupo de Coordinación (CMDh, por sus siglas en inglés) de la EMA, del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas.

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

Se recomienda a los profesionales sanitarios y a los pacientes, seguir las indicaciones que se exponen a continuación.

Información para profesionales sanitarios

- El tratamiento con metamizol puede causar agranulocitosis, una reacción adversa muy poco frecuente, pero potencialmente mortal, debido a las infecciones que pueden aparecer.
- La agranulocitosis no depende de la dosis administrada de metamizol y sus síntomas pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento, incluso poco después de su finalización. También puede ocurrir en pacientes que han sido tratados previamente sin complicaciones.
- Los pacientes deben ser informados de que suspendan el tratamiento y busquen atención médica inmediata si presentan algunos síntomas sugestivos de agranulocitosis, como fiebre, escalofríos, dolor de garganta y cambios dolorosos en las mucosas, especialmente en la boca, nariz y garganta, o en la región genital o anal. El uso del metamizol, al disminuir la fiebre, puede hacer que este síntoma pase desapercibido. De manera similar, en los pacientes que reciben terapia antibiótica, los síntomas pueden ser menos evidentes o estar enmascarados.
- Si los síntomas sugieren agranulocitosis, debe realizarse un hemograma completo de inmediato y suspender el tratamiento sin esperar a los resultados.
- El metamizol no debe administrarse a pacientes que hayan experimentado previamente agranulocitosis por metamizol u otras pirazolonas o

pirazolidinas (por ejemplo, medicamentos que contienen propifenazona), ni en aquellos pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea o enfermedades del sistema hematopoyético.

- Debido a que la agranulocitosis puede desarrollarse de manera impredecible en cualquier momento del tratamiento, y al no demostrarse la efectividad de los controles de recuento sanguíneo, se ha eliminado la recomendación de llevar a cabo dicho control.

Información para pacientes

- El metamizol es un medicamento indicado para el tratamiento del dolor agudo moderado o intenso y la fiebre alta, que puede provocar agranulocitosis (descenso brusco de un tipo de células blancas, denominadas granulocitos, que son importantes para combatir las infecciones).
- La agranulocitosis, aunque es muy poco frecuente, es una reacción adversa grave que puede ser mortal porque favorece las infecciones.
- La agranulocitosis puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento o poco después de finalizarlo, incluso si se ha utilizado previamente sin problemas.
- Si experimenta los siguientes síntomas, debe suspender el uso de metamizol y consultar a un médico de inmediato ya que podrían indicar una posible agranulocitosis: escalofríos, fiebre, dolor de garganta y úlceras dolorosas en las mucosas, especialmente en la boca, nariz y garganta, o en la región genital o anal. Su médico realizará un análisis para medir el nivel de células de la sangre.
- Si toma metamizol para la fiebre, algunos síntomas de la agranulocitosis pueden pasar desapercibidos.
- Si está recibiendo antibióticos, los síntomas típicos de la agranulocitosis pueden ser menos evidentes o

“Un estudio farmacoepidemiológico realizado por la AEMPS confirma que la incidencia de agranulocitosis entre los pacientes que inician tratamiento con metamizol es muy baja”.

estar enmascarados, debido a que los antibióticos pueden reducir la manifestación de las infecciones y los síntomas característicos.

“El beneficio de los medicamentos que contienen metamizol supera los riesgos en las indicaciones autorizadas”.

- Si alguna vez ha tenido agranulocitosis u otras alteraciones graves en el recuento sanguíneo después de haber sido tratado con metamizol u otros medicamentos de la misma clase, por ejemplo, [propifenazona](#)², no debe tomar nunca este medicamento.

PÍLDORA DE INFORMACIÓN

Farmacología

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 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 farmacología y depende no solo de la herencia sino también de diferencias fisiopatológicas, hábitos de estilo de vida, dieta, factores ambientales y factores culturales.>>

La AEMPS informa del riesgo de neoplasias malignas secundarias de células T asociado a terapias CAR-T

Nota informativa MUH (FV), 03/2024, de 17 de junio de 2024.

La AEMPS informa del riesgo de neoplasias malignas secundarias de células T asociado a terapias CAR-T (por su nombre en inglés, *Chimeric Antigen Receptor T-Cell*). Actualmente existen seis de estas terapias autorizadas en la Unión Europea e indicadas para ciertas neoplasias hematológicas: axicabtagén ciloleucl (Yescarta), brexucabtagén autoleucl (Tecartus), ciltacabtagén autoleucl (Carvykti), idecabtagén vicleucl (Abecma), lisocabtagén maraleucl (Breyanzi) y tisagenlecleucl (Kymriah). A fecha de emisión de esta nota informativa cuatro de ellas se encuentran comercializadas en [España](#)¹.

Desde finales de 2023, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) ha evaluado 38 casos de neoplasias malignas secundarias, en su mayoría linfoma o leucemia de células T, notificados entre 42.500 pacientes que han recibido alguna de las terapias mencionadas. En la mitad de los casos se realizaron pruebas adicionales, obteniendo resultados positivos en siete de ellas para el transgén CAR, lo que sugiere que las propias células que se encuentran en las terapias administradas podrían estar involucradas en el desarrollo de la enfermedad. Las neoplasias secundarias tardaron en aparecer desde algunas semanas hasta años después de la administración de la terapia CAR-T.

Estas terapias se administran solamente en los centros autorizados por el Ministerio de Sanidad, sin embargo, es posible que el seguimiento de estos pacientes se realice en su centro de origen. La AEMPS informa de la importancia de realizar una vigilancia durante toda la vida del paciente para detectar estas posibles neoplasias secundarias, es decir, diferentes al diagnóstico del cáncer original del paciente. Esta recomendación es aplicable también a las terapias de fabricación no [industrial](#)².

"Los pacientes que hayan sido tratados con terapias CAR-T deben ser vigilados a lo largo de toda su vida para detectar estas posibles neoplasias malignas secundarias"

[1] A fecha de emisión de esta nota informativa, las terapias autorizadas y comercializadas en España son las siguientes: Kymriah, Yescarta, Tecartus, Abecma.

[2] A fecha de emisión de esta nota informativa, la terapia avanzada de fabricación no industrial autorizada en España es el ARI-0001.

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



Chiesi
People and ideas for innovation in healthcare

LV Laboratorios Viñas
desde 1911

almirall
feel the science

farmaindustria

M GRUPO
MENARINI