

actualidad en
farmacología
y terapéutica

aft

AÑO 2025
VOL.23 Nº1
REVISTA
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

**Fármacos fotoactivables: una nueva era para la
terapia de precisión**



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO



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

Hemos participado en **más de 500 proyectos** de investigación preclínica y clínica, otorgado **más de 200 contratos pre y posdoctorales**, formado a **más de 1.200 alumnos** y desarrollado **más de 1.000 actividades** de divulgación científica y humanización de la medicina.

INVESTIGACIÓN

Investigación preclínica y clínica

Desarrollamos investigaciones traslacionales y colaboramos en estudios de desarrollo preclínico de nuevas entidades químicas con potencial farmacoterápico.

Ofrecemos servicios de investigación clínica como CRO con amplia experiencia en el diseño y gestión de ensayos clínicos en fases I a IV.

DOCENCIA

Másteres, cursos de especialización y formación online

Diseñamos y gestionamos programas de formación. Másteres en Madrid y Barcelona avalados por conocidas universidades. Contamos con Formación *in company* y Servicio de empleo y prácticas.

Programas máster

- Investigación y comercialización del medicamento
- Monitorización y coordinación de ensayos clínicos
- Industria farmacéutica

Cursos

- Gestión administrativa de ensayos clínicos, Farmacovigilancia, Project Management, BPC y GMP

EDICIONES FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

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

ENCUENTROS MÉDICO-CIENTÍFICOS

Contamos con décadas de experiencia en la organización y gestión de eventos de carácter científico y divulgativo.



actualidad en farmacología y terapéutica

CONSEJO DE REDACCIÓN

DIRECTOR

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

REDACTOR JEFE

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

CONSEJO DE REDACCIÓN

Adrián Girona Martínez
c.e. adrian.girona@uam.es
Antonio Rodríguez Artalejo
c.e. artalejo@ucm.es
Ana María Sahagún Prieto
c.e. a.sahagun@unileon.es
Félix Bosch Llonch
c.e. fbosh@estevene.org
Jorge Fuentealba Arcos (Chile)
c.e. jorgefuentealba@udec.cl
Julio Cortijo Gimeno
c.e. julio.cortijo@uv.es
Raquel Abalo Delgado
c.e. aquel.abalo@urjc.es
Valentín Ceña Callejo
c.e. valentin.cena@gmail.com
Victoria E. Maneu Flores
c.e. vmaneu@ua.es
Wilson da Costa Santos (Brasil)
c.e. wsantos@id.uff.br

DISEÑO Y PUBLICIDAD

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



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

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



FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Instituto Fundación Teófilo Hernando
Parque Científico de Madrid
C/ Faraday 7 – Campus de Cantoblanco
28049 Madrid
Telf./Fax: 911 923 700
correo-e: ith@uam.es
<http://www.fth.es>

Junta Directiva de la SEF

Presidente:

Antonio Rodríguez Artalejo

Vicepresidente:

Ricardo Borges Jurado

Secretaria:

Lucía Núñez Fernández

Tesorera:

María Dolores Viña Castelao

Vocales:

Beatriz Artalejo Ortega, Ana María Sahagún Prieto,
Raquel Abalo Delgado, Carmen Montesinos Mezquita,
M. Julia García Fuster.

Junta Directiva del IFTH

Directora:

Manuela García López

Doctor secretario:

Luis Gandía Juan

Director Gerente:

Arturo García de Diego

Vocales:

Antonio García García
Francisco Abad Santos

JUNTAS
DIRECTIVAS

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Consejo de Patronato

Presidente:

Antonio Rodríguez Artalejo

Vicepresidente:

Ricardo Borges Jurado

Secretaria:

Lucía Núñez Fernández

Tesorera:

María Dolores Viña Castelao

Vocales:

Valentín Ceña Callejo
María Jesús Sanz Ferrando
Luis Ángel Gómez Casajús

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Consejo de Patronato

Presidente de Honor:

Pedro Sánchez García

Presidente:

Antonio García García

Vicepresidente:

Julio Ancochea Bermúdez

Director:

Arturo García de Diego

Patrona secretaria:

Manuela García López

Administración

Mª José Cieza Nava

Patronos:

Luis Gandía Juan
José María Arnaiz Poza
Paloma Hernando Helguero
Francisco Abad Santos
Josep Vergés Milano
Juan Luis Steegmann
Joan Soriano Ortiz
Rafael León Martínez
Juan Antonio Vargas Núñez
José Antonio Gutiérrez Fuentes

FUNDACIONES

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

AFT se edita conjuntamente por la Sociedad Española de Farmacología y el Instituto Fundación Teófilo Hernando de la Universidad Autónoma de Madrid.

La revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT) se edita trimestralmente en soporte electrónico, y está disponible en la web de la Fundación Teófilo Hernando de I+D del Medicamento www.fth.es y en la web de la Sociedad Española de Farmacología (SEF) www.socesfar.com.

Los costes de maquetación y edición electrónica de AFT se cubren a partes iguales por la FEF/SEF y la FTH. Además, la FTH gestiona altruistamente la petición y evaluación de las contribuciones así como las labores de secretaría. También los miembros del Consejo Editorial desempeñan su actividad de forma desinteresada.

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

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

actualidad en farmacología y terapéutica

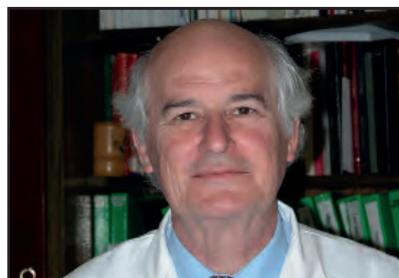
aft

AÑO 2025
VOL.23 Nº1
REVISTA
TRIMESTRAL

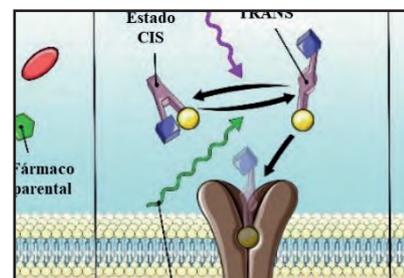
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA



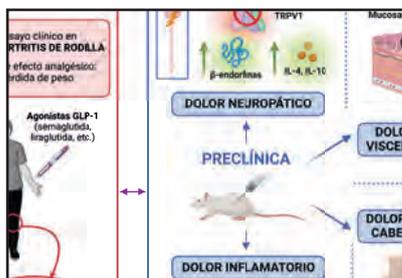
7



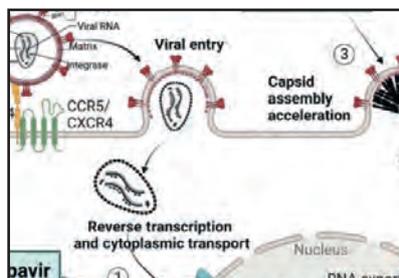
10



16



26



32

Hazte Socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

DATOS PERSONALES

NOMBRE _____

DOMICILIO _____

LICENCIATURA/GRADO: _____ AÑO DOCTORADO _____

POBLACIÓN _____ CÓDIGO POSTAL _____

TELÉFONO _____ CORREO-E _____

70

16. Fármacos fotoactivables: una nueva era para la terapia de precisión



Vol 23 Nº1

Índice

Marzo 2025

7. EDITORIAL DEL PRESIDENTE

De la medicina personalizada de precisión

10. EDITORIAL DEL DIRECTOR

Corruptelas en neurociencia

13. EDITORIAL INVITADO

Explorando nuevas fronteras en la esclerosis lateral amiotrófica

16. REVISIONES EN FARMACOTERAPIA

16. Fármacos fotoactivables: una nueva era para la terapia de precisiones

26. La revolución de los agonistas GLP-1: de la diabetes y la obesidad al tratamiento del dolor

32. Lenacapavir, a long-acting capsid inhibitor for HIV-1 infection with potential as HIV preexposure prophylaxis (PrEP) medications

37. Los Comités de ética de investigación en España

45. ENSAYOS CLÍNICOS COMENTADOS

Ensayos clínicos que merecen atención en 2025

52. FARMACOEPIDEMIOLOGÍA

Comparaciones múltiples y riesgo de falsos positivos

53. FRONTERAS EN FARMACOTERAPIA

53. ALYFTREK®, nueva triple terapia de toma diaria para el tratamiento de la fibrosis quística, aprobada por la FDA

55. GIMINOSTAT, un nuevo tratamiento para la distrofia muscular de Duchenne

57. LAZERTINIB para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas

59. Las perspectivas de NIPOCALIMAB en la miasteniagravis generalizada y el Síndrome de Sjögren

62. VIMSELTINIB: nuevo fármaco aprobado por la FDA para tratar el tumor de células gigantes tenosinovial

64. CASOS CLÍNICOS FARMACOTERÁPICOS

64. Flutter auricular y calcio-antagonistas

65. Placenta y fármacos

66. Hipertensión y asma

67. Asesinar con curarina en el café

68. Disonía asociada a cleboprida

69. EL FÁRMACO Y LA PALABRA

70. HAZTE SOCIO DE LA SEF

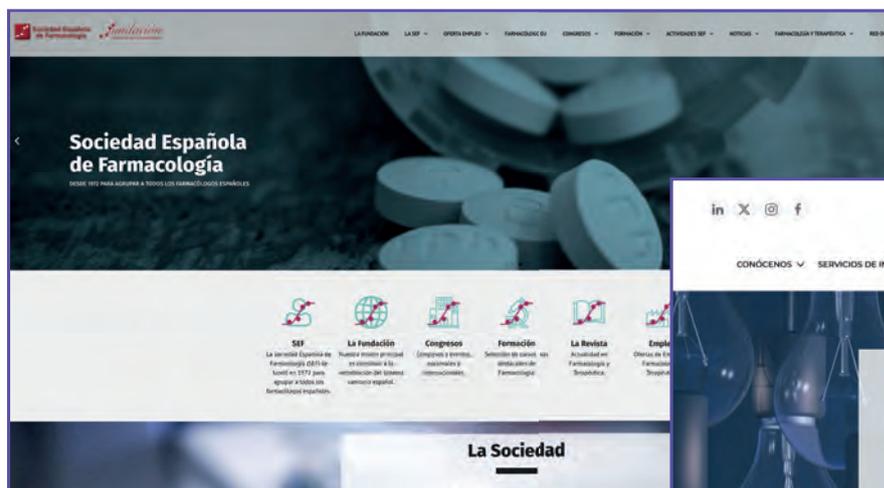
71. NORMAS PARA LOS AUTORES

Descárguese en formato electrónico la revista



actualidad en farmacología y terapéutica

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





**Antonio Rodríguez
Artalejo**

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

De la medicina personalizada de precisión y de una preocupación actual bien precisa

Cuando era joven la cualidad “de precisión” se atribuía a algunos relojes suizos. Aplicada a un instrumento de medida o una máquina indica su capacidad para ofrecer resultados repetibles y reproducibles. Las campanas de las torres de las iglesias que alberguen relojes de precisión sonarán al mismo tiempo cada hora. Y los ciudadanos acompañarán su vida a las campanadas. Sin embargo, eso no significa que den la hora exacta. La hora exacta en aquella época algo lejana era la de las señales horarias de Radio Nacional de España, utilizadas para poner en hora los relojes. Algo similar ocurre con los rifles de precisión. Son capaces de concentrar los disparos en un punto concreto, pero eso no significa que den en la diana. Para ello, se necesita corregir el tiro con una mira telescópica hasta dar exactamente en el centro del blanco.

En estos tiempos los términos “medicina” y “de precisión” parecen haberse convertido en inseparables. Sobre todo, cuando se habla de la medicina del futuro. Ciertamente, que los diagnósticos y los tratamientos no siempre son exactos ni precisos. Aun partiendo de un diagnóstico correcto, es común constatar una variabilidad en las respuestas a los tratamientos. No todos los pacientes se benefician ni los que se benefician lo hacen de la misma manera. Sería consecuencia de una falta de precisión de los tratamientos y sobre todo de la variabilidad inherente a los pacientes. La medicina se vuelve “de precisión” cuando es capaz de identificar el origen de la singularidad de cada paciente y de actuar en consecuencia. En mi opinión, no sería algo completamente nuevo. Así, la variabilidad farmacocinética, quizás más relacionada con la precisión de los tratamientos, hace tiempo que viene siendo abordada mediante la

monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos de los fármacos, mientras que el diagnóstico genético se ha utilizado para evidenciar la causa de la variabilidad farmacodinámica, en principio más relacionada con la diversidad de las dianas y por ello con la exactitud, posibilitando en contadas ocasiones un tratamiento específico (p. ej., los errores congénitos del metabolismo y la eliminación de algún nutriente de la dieta). Ha de reconocerse, no obstante, que la gran mayoría de los tratamientos se establecen con dosis estándar de los fármacos, a veces, tras la elección de uno o varios entre distintas alternativas y, llegado el caso, ajustando la pauta de administración en función del efecto.

La medicina de precisión moderna aspira a poder individualizar el tratamiento en un número creciente de pacientes a tenor de sus características biológicas, clínicas y de

exposición a todo tipo de factores ambientales. El hito fundacional de la medicina de precisión fue la secuenciación del genoma humano, un logro alcanzando a comienzos de este siglo, a la par por un consorcio internacional liderado por Francis Collins y una empresa privada, Celera Genomics, dirigida por Craig Venter. Francis Collins ejemplifica como pocos la transición desde la genética a la genómica. Obtuvo inicialmente reconocimiento por el uso de la técnica de la clonación posicional para identificar genes asociados a enfermedades hereditarias sin necesidad de conocer previamente su función. Gracias a ella, llevó a cabo la caracterización de los genes responsables de la fibrosis quística, la neurofibromatosis I o la enfermedad de Hutchinson-Gilford (progeria). Posteriormente, liderando el Proyecto del Genoma Humano, en el que participaron miles de científicos durante más de 10 años, propició un salto de gigante en el conocimiento biomédico al revelar la secuencia de más 20.000 genes humanos. El subsiguiente desarrollo de las plataformas de secuenciación masiva y la catalogación de las variantes genéticas más comunes (en su mayoría, polimorfismos de un solo nucleótido) en el HapMap, que Collins también impulsó, ha hecho posible la eclosión de la medicina genómica de la mano de importantes avances en bioinformática y, a día de hoy, con el concurso de la inteligencia artificial.

La información codificada en el ADN es transcrita en forma de ARN y, a continuación, traducida en proteínas, principales responsables de las funciones celulares. La medicina de precisión recurre también a los datos de las otras ciencias “ómicas” (transcriptómica, proteómica, metabolómica) que están floreciendo a imagen de la genómica. Dado que la información genética admite numerosas lecturas en función de las marcas epigenéticas y, dado que estas se deben a múltiples factores ambientales (nutrición, contaminación ambiental, estilo de vida o los diversos microbiomas que pueblan nuestro organismo) que en conjunto constituyen el exposoma, el fenotipo que se observa puede ser tan complejo como complejas son las interacciones de las que resulta. Es por ello, que la medicina de precisión se configura cada vez más como una medicina de los datos que caracterizan esas interacciones en cada individuo, incluyendo lógicamente las

relacionadas con las enfermedades.

La farmacología también participa de la medicina de precisión. Recuerdo que hace 40 años oía hablar en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid al Dr. Julio Benítez, que acababa de realizar una estancia en el Instituto Karolinska, de sujetos acetiladores lentos, intermedios, rápidos y ultrarrápidos en razón de su capacidad para metabolizar la debrisoquina, un fármaco desarrollado como antiherpentensivo y que es un sustrato del citocromo P450. Eran los albores de la farmacogenética. Cuatro décadas después, creo que vivirá con enorme satisfacción que se haya incorporado un conjunto de pruebas farmacogenéticas a la Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud. En la medicina de precisión se integra la farmacogenética y, como no podía ser menos, la farmacogenómica. La primera estaría fundamentalmente orientada al estudio del ADN como fuente de la variabilidad en la respuesta a los fármacos en un individuo concreto, mientras que la segunda pondría el foco también en el ARN y las proteínas y en la identificación de biomarcadores y dianas terapéuticas para las enfermedades. En este último ámbito, la farmacogenómica ha conseguido importantes logros mediante el desarrollo de terapias dirigidas en función de las características genéticas y moleculares de algunos tipos de tumores y enfermedades infecciosas. La medicina de precisión también está mejorando la capacidad de los ensayos clínicos para establecer la eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos al posibilitar una mejor estratificación de los pacientes conforme a un mayor número de indicadores biológicos, favoreciendo así la utilización de nuevos diseños experimentales como los tipo paraguas, canasta o adaptativos.

Es frecuente intercalar el adjetivo “personalizada” entre los términos “medicina” y “de precisión”. En este contexto la medicina de precisión sería una herramienta para individualizar o personalizar la medicina. En mi opinión, sin embargo, no toda medicina personalizada sería de precisión. Así, me gusta pensar que la medicina personalizada es aquella que además tiene en cuenta las preferencias y los valores del paciente.

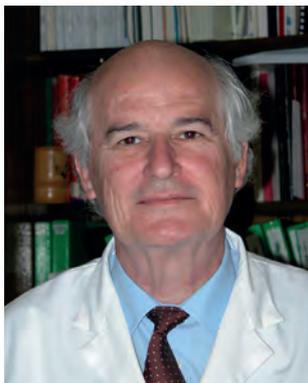
También las guerras actuales son de precisión. Prueba de ello son los escudos antimisiles, los drones que guiados por satélite logran entrar en el salón de una casa o los dispositivos operados a distancia que explotan sobre las personas que los portan. Actualmente se libra una guerra en territorio europeo y entre europeos, pues Ucrania es el segundo país más grande de Europa, después de Rusia. Un conflicto con riesgo de extenderse a todo el continente, lo que no ocurría desde hace 80 años. No es, por tanto, algo nuevo, aunque al echar la vista atrás es posible encontrar personajes y situaciones con marcadas diferencias respecto a los que hoy protagonizan la actualidad. En “Los momentos estelares de la humanidad” Stefan Zweig relata dos episodios bien ilustrativos. El primero, titulado “La llegada de Wilson a Versalles”, refiere la participación del presidente estadounidense Woodrow Wilson en la Conferencia de Paz de Versalles en 1919, tras la Primera Guerra Mundial. Wilson llegó a Europa con la esperanza de establecer una paz duradera basada en propuestas como la creación de la Liga de las Naciones, la autodeterminación de los pueblos y la reducción de armamentos. A pesar de sus esfuerzos, en el Tratado de Versalles no logró ver realizados sus ideales y, por el contrario, debido a las duras reparaciones que se impusieron a Alemania sirvió de germen de futuros conflictos. El segundo lleva por título “La huida hacia Dios” y se centra en los últimos días de León Tolstoi, cuando abandona su hogar familiar en 1910 y emprende una huida en busca de paz espiritual. Uno de los pasajes más emotivos describe la entrevista de Tolstoi con un grupo de jóvenes revolucionarios rusos. Al preguntarle por qué no respaldaba su causa, él contesta que la verdadera revolución debía ser espiritual y no violenta. Muy probablemente, Zweig, un pacifista convencido, simpatizó con el político norteamericano y el escritor ruso, en consonancia con la idea, que en tantas de sus obras defendió apasionadamente, de una Europa unida por la cultura y no dividida por los nacionalismos exacerbados.

A lo largo de la historia, la guerra ha sido motivo de la creación artística generalmente para ensalzar las gestas, hazañas y virtudes de los contendientes. Cómo no recordar “El cantar de mío Cid, algunos de los “Episodios nacionales” o algunas de las pinturas de Casado del Alisal y de Ferrer-Dalmau. En toda guerra, sin embargo,

lo prosaico convive con lo heroico y siempre el horror está presente. Así, lo vieron Goya en “Los desastres de la guerra” y más recientemente Manuel Chaves Nogales en “A sangre y fuego. Bestias, héroes y mártires de España”. De este autor también es “El maestro Juan Martínez que estaba allí”, en el que cuenta las andanzas y desventuras de Juan, un bailarín flamenco, y Sole, su pareja, huyendo del Estambul de la Primera Guerra Mundial para terminar en Rusia, por donde transitan entre Petrogrado, Moscú, Kiev y Odesa durante los años coincidentes con la Revolución de Octubre, la Guerra Civil, el triunfo de los bolcheviques y la hambruna que le siguió. La medicina de precisión nos dice que las hambrunas dejan huellas epigenéticas que pueden transmitirse entre generaciones. Poco dice de las guerras, porque estas, ante todo, requieren una medicina personalizada. Un ejemplo a propósito de la guerra de Ucrania se encuentra en la novela “Las guerras de los hombres”, de Andrés Barrero, un compañero de la Universidad Complutense. En ella se narra el encuentro de Marina Ossípovna, una campesina ucraniana maltratada por su marido, con Lev Alexandrovich, un soldado ruso, desertor, al que acoge malherido en su granja. A lo largo de la trama ambos van curando sus heridas, casi sin otra medicina que la que devuelve la humanidad a los hombres.

Es difícil imaginar que un proyecto político como el de la Europa unida, nacido para superar los confrontaciones que históricamente han sacudido a este continente, pueda constituir una amenaza para nadie. Por eso, una Europa unida y fuerte, es probablemente la mejor apuesta por la libertad, la paz y la prosperidad en el mundo. Parafraseando a Javier Cercas, hace escasas fechas en El País, en esta hora de la verdad “Nuestra patria es Europa”

Antonio Rodríguez Artalejo
artalejo@ucm.es


Antonio García García

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

Se presenta aquí algunos casos recientes de falsificación de datos en artículos de neurociencia.

Corruptelas en neurociencia

Daba comienzo el otoño del 2024 cuando leí en la revista “Science” un caso de falsificación de datos experimentales, detectados en artículos publicados en esa y otras revistas. El caso salpica a uno de los neuropatólogos más influyentes en el campo de las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, el doctor Eliazer Masliah. Dado el gran prestigio de Masliah y su enorme responsabilidad en la coordinación del programa supermillonario de financiación de las investigaciones en neurología y psiquiatría de los Institutos de Salud Pública de los Estados Unidos (NIH, sigla del inglés), la noticia tuvo un impacto devastador entre los científicos de todo el mundo, particularmente los dedicados al estudio de las enfermedades del sistema nervioso y más concretamente aún, entre la numerosa comunidad que investiga los entresijos de la enfermedad de Alzheimer.

Dada la fama y el impacto de los casi mil artículos publicados por Masliah y sus numerosos colaboradores, me pareció interesante dar a conocer la noticia en una reflexión que hice sobre el tema, y que publiqué en mi columna mensual de la revista iSanidad, en octubre pasado, con el título “El honor en la práctica científica”.

Por entonces, sospechaba yo que el tema era de tanta envergadura que traería cola, como así ha sido. Nada menos que el diario “New York Times” acabó de publicar un ensayo de Charles Piller, un periodista investigador de la revista Science, con el llamativo título “The devastating legacy of lies in Alzheimer’s science”, que me ha acercado el profesor Joan Soriano, un excelente farmacoepidemiólogo del Servicio de Neumología del madrileño Hospital Universitario de La Princesa

y miembro del Consejo de Patronato de la Fundación Teófilo Hernando. Este ensayo está relacionado con un libro que se publicará próximamente por el mismo autor, Piller, y que lleva el sugerente título de “Doctored: fraud, arrogance, and tragedy in the quest of cure Alzheimer’s”.

En su ensayo, Piller comenta varios casos de manipulación de datos e imágenes por varios científicos. Pero quizás el más llamativo sea el de Eliazer Masliah, quien estudió medicina y neuropatología en la Universidad Autónoma Nacional de Méjico, se graduó en 1982 y completó su residencia en patología en 1986. Luego se incorporó al laboratorio del reputado Robert Terry en la Universidad de California en San Diego, Estados Unidos. Ambos fueron adelantados en el uso de la novedosa

técnica de microscopía confocal, creando imágenes tridimensionales de células cerebrales de alta resolución de pacientes de alzhéimer. Cuando Terry murió, Masliah fue nombrado director del Laboratorio de Neuropatología Experimental en 2017. Se centró en el estudio de la alfa-sinucleína en el parkinson y en el desarrollo de nuevos anticuerpos y vacunas para el alzhéimer y el parkinson. Cabe destacar que algunos estudios clínicos en estas enfermedades se inspiraron en los resultados de Masliah.

En 2016, el Congreso de los Estados Unidos asignó un presupuesto supermillonario (2.600 millones de dólares) para el megaproyecto relacionado con el estudio de las enfermedades neurológicas, con enorme financiación para el alzhéimer. El doctor Richard Hodes, director del Instituto Nacional de Geriátría (NIA, del inglés “National Institutes of Aging”) fichó a Eliazer Masliah para que coordinara las investigaciones que se iban a realizar con esa enorme suma de dinero. De hecho, Masliah declaró que la era de oro para la enfermedad de Alzheimer había llegado. ¿Por qué Richard Hodes se fijó en Masliah para ofrecerle aquella gran responsabilidad de coordinar la financiación de proyectos supermillonarios para el alzhéimer, firmados por el potente colectivo de neurocientíficos y neurólogos de los Estados Unidos? Algunos datos bibliométricos podrían explicar la elección.

Masliah era médico y neuropatólogo. Durante décadas, había realizado investigaciones hartamente productivas con nada menos que 800 artículos publicados. Ello le catapultó a los primeros puestos entre los científicos dedicados mundialmente al estudio del alzhéimer y

el parkinson. Así, en sus estudios con el péptido amiloide beta en el alzhéimer es autor principal de 296 artículos que han recibido 55.272 citas. Por su parte, con las sinucleínas en el Parkinson es autor principal de 200 artículos que han sido citados 31.106 veces. Este espectacular bagaje debió deslumbrar a Richard Hodes y el Comité de selección del NIA, que decidió fichar a Eliazer Masliah como director del programa supermillonario.

Todo parecía sonreír cuando daba comienzo la “era de oro del alzhéimer”, en palabras de Masliah. Hasta que, en 2023, en una sesión de un Foro Forense en el que se discutían las imágenes (“huellas”) de publicaciones científicas sospechosas de fraude, salieron a relucir algunas imágenes de varios artículos de Masliah. Cuando estas dudas se hicieron públicas, y dada la posición tan relevante y el enorme prestigio de Masliah, la revista “Science” se puso en alerta y decidió llevar a cabo una más amplia investigación, de la se encargó Charles Piller. La revista Science hizo público un informe con aparentes falsificaciones de imágenes de Western blot y de microfotografías de tejido cerebral. Muchas de esas imágenes se habían reutilizado inapropiadamente en varios artículos de Masliah publicados en años diferentes en distintas revistas.

Tras estas dudas planteadas por el Foro Forense y por la revista Science, ha aparecido un exhaustivo informe de nada menos que 300 páginas, con un detallado análisis de 132 artículos de Masliah publicados entre 1997 y 2023. En el informe se revelan numerosas imágenes sospechosas de adulteración, lo que sugiere una mala praxis científica y pone en duda la credibilidad de una gran parte del trabajo del laboratorio de Masliah. El propio centro NIA en el que trabajaba Masliah ha encontrado en dos de sus

Un exhaustivo informe de 300 páginas incluye 132 de los 800 artículos publicados por Masliah, en los que se han detectado manipulación de datos e imágenes.

artículos datos falsificados e imágenes manipuladas. En consecuencia, el doctor Eliazer Masliah ha sido destituido de su cargo de director de la división de neurociencia del NIA.

Así estaban las cosas en octubre pasado hasta que en enero del 2025 apareció el ensayo de Charles Piller en el New York Times, en el que abunda en otros casos de estas corruptelas. Por ejemplo, Berislav Zlokovic, un renombrado experto en alzhéimer de la Universidad del Sur de California, obtuvo la financiación federal de un costoso estudio sobre ictus. La investigación de Piller para Science llevada a cabo en 2023 reveló ciertas manipulaciones de imágenes que se habían realizado durante décadas. Así, la Agencia NIH suspendió con rapidez su ensayo clínico de ictus.

Otro caso flagrante fue el de Marc Tessier-Lavigne, anterior presidente de la Universidad de Stanford. Era conocido por sus estudios sobre cortocircuitos eléctricos cerebrales en el alzhéimer y en otras patologías neurológicas. En 2023, un intrépido estudiante de periodismo reveló la alteración de varias imágenes en sus publicaciones. Como resultado, el doctor Marc Tessier-Lavigne dimitió de presidente de la Universidad de Stanford.

Estas falsificaciones son graves en sí. Pero lo son aún más porque los trabajos de esos laboratorios han servido de base para la redacción y registro de numerosas patentes que, a su vez, están siendo objeto de ensayos clínicos en pacientes. En otras palabras, se están detrayendo pacientes de ensayos clínicos científicamente irreprochables, para incorporarlos a otros ensayos clínicos basados en datos falsificados.

Cabe preguntarse por qué hay científicos

que falsifican sus datos. Quizás lo hagan por el fracaso de centenares de ensayos clínicos en el alzheimer y la frustración que les generan estos continuos fracasos. Buscan desesperadamente una solución y se agarran a un clavo ardiendo, caso de los nimios efectos terapéuticos que se han obtenido recientemente con algunos anticuerpos antiamiloides beta. Y es que algunos científicos ambiciosos anteponen el ego, la fama y el prestigio a la ciencia rigurosa.

Tenemos que cambiar la actitud de investigador joven y competitivo, desde el inicio de su carrera. Mentalizarle en el sentido de que luche por la calidad y no por la cantidad. Y organizar observatorios que examinen la veracidad de los datos para que no se manipulen en el proceso de confección del manuscrito y de su publicación. No será fácil, pero una actitud más activa en busca de eventuales falsificaciones, siempre será bienvenida.

Antonio García García
antonio.garcia@ifth.es

Explorando nuevas fronteras en la esclerosis lateral amiotrófica

J. Alberto Ortega

Investigador Ramón y Cajal del Departamento de Patología y Terapéutica Experimental, Instituto de Neurociencias, Universidad de Barcelona, y del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge

Aprovecho esta editorial, a la que amablemente he sido invitado como nuevo miembro del Foro de Jóvenes Teófilo Hernando, para revisar aspectos generales y nuevas perspectivas respecto a una enfermedad a la que he dedicado mi labor científica los últimos 10 años, la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA).

La ELA afecta a las neuronas motoras de la corteza cerebral, el tronco encefálico y la médula espinal, provocando debilidad muscular, atrofia y, finalmente, parálisis. En el 10 % de los casos se consideran ELA familiares, debido a que más de un miembro de una misma familia desarrolla la enfermedad. Esto indica claramente que hay un componente genético que juega un papel en el desarrollo de la enfermedad. De hecho, se han identificado más de 40 genes asociados a la ELA, siendo los más relevantes en número de casos de ELA familiares los asociados a *C9orf72*, *SOD1*, *TARDBP* y *FUS*. Las mutaciones afectan de manera diferente a distintos tipos celulares del sistema nervioso central (SNC), siendo obviamente las neuronas motoras las más afectadas. Hay que tener en cuenta que la etiología de la ELA es multifactorial, y prueba de ello es que múltiples estudios han asociado el desarrollo de la enfermedad, a parte de a factores genéticos, a factores ambientales o lesiones traumáticas, entre otros. Además, los pacientes de ELA presentan

una gran variabilidad clínica, pudiendo cursar con otras enfermedades, como puede ser la demencia frontotemporal. Este complejo panorama hace que el estudio de la enfermedad sea un reto considerable, especialmente debido a la falta de una cura y al impacto severo de la enfermedad en los pacientes y sus familias. En cuanto a los tratamientos disponibles, existen cuatro opciones farmacológicas aprobadas: Riluzol, que reduce la excitotoxicidad mediada por el glutamato y puede prolongar la supervivencia en algunos meses; Edaravona, un antioxidante que ayuda a reducir el estrés oxidativo y puede retrasar el deterioro funcional en fases tempranas; Tofersen, dirigido a pacientes con mutaciones en el gen *SOD1*; La combinación de Dextrometorfano HBr y Sulfato de Quinidina para el control de episodios de síndrome pseudobulbar afecto (PBA), y modular así las respuestas emocionales descontroladas. A pesar de la utilidad de estos tratamientos, su impacto es limitado, lo que motiva la investigación de nuevas terapias, incluidas

las terapias génicas y las basadas en células madre, que podrían ofrecer un enfoque más personalizado y efectivo.

Mi incursión en la investigación de la ELA comenzó en 2015 en el laboratorio del Dr. Evangelos Kiskinis en la Northwestern University. Inicialmente fui a hacer una segunda estancia postdoctoral a este laboratorio, con el fin de conocer la tecnología de células madre humanas y su potencial para estudiar el desarrollo y patologías que afectan al SNC. El Dr. Kiskinis abrió su laboratorio después de haber estado como investigador postdoctoral en el laboratorio de Kevin Eggan en Harvard, donde generaron en 2008 las primeras motoneuronas derivadas de células madre pluripotentes obtenidas a partir de pacientes de ELA. Esta tecnología, que se utilizaba en grupos selectos de investigación, tiene un potencial increíble para el estudio de la ELA. Por un lado, nos da acceso a estudiar las neuronas humanas que degeneran en la enfermedad y que, hasta ese momento, sólo se podían estudiar a través de muestras *post-mortem* de pacientes. Por otro lado, nos permite generar tantas motoneuronas como queramos, con lo que podemos realizar ensayos de cribado de un gran número de tratamientos y permiten estudiar la patología en el perfil genético de cada paciente. En consecuencia, esta herramienta es de una gran utilidad tanto para estudiar la enfermedad como para desarrollar terapias de manera personalizada.

¿Qué ocurre dentro de las motoneuronas en pacientes de ELA?

Durante mi estancia en el laboratorio del Dr. Kiskinis, utilizamos esta tecnología de células madre para estudiar nuevos mecanismos patogénicos en casos familiares de ELA, que pudieran servir de base para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Sobre todo nos centramos en estudiar casos de portadores de la mutación en C9orf72, la mutación genética más frecuente en pacientes de ELA, lo cual implica que cualquier descubrimiento puede tener un alto impacto en la comunidad de afectados de ELA. Esta mutación, caracterizada por una repetición anómala de seis nucleótidos

en el primer intrón del gen, produce efectos neurotóxicos a través de varios mecanismos. Entre ellos, destacan la reducción en la expresión del gen, la formación de ARN mutado que secuestra proteínas de unión a ARN y la producción de polipéptidos tóxicos con repeticiones dipeptídicas (DPRs, por sus siglas en inglés). Estos mecanismos desencadenan alteraciones en procesos celulares clave, como el transporte nucleocitoplasmático, la autofagia, la proteostasis y la función mitocondrial, entre otros. En uno de nuestros estudios, nos centramos en estudiar más a fondo las consecuencias de las alteraciones en el transporte núcleo-citoplasma causados por la mutación en C9orf72. A través de técnicas proteómicas encontramos que en presencia de la mutación hay una redistribución de proteínas asociadas al metabolismo del ARN y la traducción. Una de estas proteínas es eRF1, que se acumula dentro de invaginaciones de la envoltura nuclear, donde el mecanismo de decaimiento mediado por mutación sin sentido protege a las neuronas de las moléculas tóxicas de ARN mutado de C9orf72, inhibiendo la exportación de estos transcritos desde el núcleo y evitando su traducción citosólica en DPRs (Ortega et al., 2020). La reducción de producción de DPRs, puede significativamente reducir la neurotoxicidad asociada a la mutación de C9orf72. En esta línea, en otro trabajo quisimos estudiar en profundidad la alta toxicidad de los DPRs que contienen arginina, que se producen a partir de la mutación en C9orf72. Mediante la combinación de técnicas multidisciplinares incluyendo distintos métodos de caracterización química, análisis de interacción molecular y el uso de múltiples modelos experimentales *in vitro* humanos, observamos que estos DPRs ricos en arginina se unen preferentemente a moléculas de ARN ribosómico. De hecho, y en gran medida, se unen a secuencias específicas del ARN ribosómico, a partir de las cuales diseñamos unos oligonucleótidos sintéticos que eran capaces de atrapar estos DPRs y reducir su toxicidad *in vitro* e *in vivo* (Ortega et al., 2023).

¿Hay en la ELA cambios alrededor de las motoneuronas que provoquen su muerte?

Desde que establecí mi laboratorio en la Universidad de Barcelona en 2021, me he centrado en el estudio de las alteraciones en los microambientes de la medula espinal en la ELA, y el posible papel de estas en la patofisiología de la enfermedad. Si bien la mayoría de la investigación en la ELA se centra en el estudio de mecanismos intrínsecos de degeneración neuronal, cada vez hay más evidencias que sugieren que alteraciones en la matriz extracelular (MEC) pueden jugar un papel relevante en la enfermedad. La desregulación de su homeostasis puede influir en la neuroinflamación, la excitotoxicidad y la viabilidad de las motoneuronas, convirtiéndola en una diana terapéutica de gran interés. Aún así, hay todavía un gran desconocimiento sobre la composición y relevancia funcional de la MEC que rodea a las motoneuronas. Esto es debido a la gran complejidad molecular y biofísica de la MEC, que la hace difícil de caracterizar y manipular.

En nuestro laboratorio hemos adaptado e integrado distintas técnicas para caracterizar a nivel estructural, mecánico y molecular, así como el origen celular de la MEC de la médula espinal en el contexto de la ELA. Además, el uso de múltiples modelos experimentales, incluyendo modelos *in vitro* basados en células madre derivadas de paciente, o modelos *in vivo* de mosca o ratón, nos permite interrogar cómo los cambios observados en la MEC pueden estar implicados en la degeneración de motoneuronas. Estamos convencidos de que estos estudios, aunque incipientes, abrirán nuevas perspectivas sobre el papel de los microambientes neurales en la ELA. Además, el enfoque multidisciplinario que proponemos, donde se combina biología molecular y celular, farmacología y neurociencia traslacional, será esencial para encontrar nuevas soluciones terapéuticas.

Es fundamental continuar impulsando la investigación en este campo para encontrar soluciones terapéuticas transformadoras. Desde mi experiencia, he podido ver cómo la tecnología y conocimiento en el ámbito de la neurociencia avanzan a pasos

agigantados, y tengo la firme esperanza de que cada descubrimiento nos acerque más a una cura para la ELA. Por mi parte, seguiré comprometido con el desarrollo de conocimientos que puedan marcar la diferencia en la vida de quienes padecen esta enfermedad.

Referencias

1. Ortega, J. A., Daley, E. L., Kour, S., Samani, M., Tellez, L., Smith, H. S., Hall, E. A., Esengul, Y. T., Tsai, Y. H., Gendron, T. F., Donnelly, C. J., Siddique, T., Savas, J. N., Pandey, U. B., & Kiskinis, E. (2020, Apr 8). Nucleocytoplasmic Proteomic Analysis Uncovers eRF1 and Nonsense-Mediated Decay as Modifiers of ALS/FTD C9orf72 Toxicity. *Neuron*, 106(1), 90-107.e113. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.01.020>
2. Ortega, J. A., Sasselli, I. R., Boccitto, M., Fleming, A. C., Fortuna, T. R., Li, Y., Sato, K., Clemons, T. D., McKenna, E. D., Nguyen, T. P., Anderson, E. N., Asin, J., Ichida, J. K., Pandey, U. B., Wolin, S. L., Stupp, S. I., & Kiskinis, E. (2023, Nov 10). CLIP-Seq analysis enables the design of protective ribosomal RNA bait oligonucleotides against C9ORF72 ALS/FTD poly-GR pathophysiology. *Sci Adv*, 9(45), eadf7997. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adf7997>

Fármacos fotoactivables: una nueva era para la terapia de precisión

Marc López Cano, Glòria Salort y Francisco Ciruela.

Departamento de Patología y Terapéutica Experimental, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Instituto de Neurociencias, IDIBELL, Universidad de Barcelona.

Presentación

“Y a ti, Frodo Bolsón, te entrego la luz de Eärendil, nuestra más preciada estrella. Que ella te ilumine en los lugares oscuros, cuando las demás luces se apaguen”.

No cabe duda de que la luz ha sido siempre un elemento inspirador para el arte, la literatura, la arquitectura y otras disciplinas humanas. Pero ¿qué sucede con la ciencia? En particular, ¿qué papel puede desempeñar este fenómeno natural en la investigación biomédica? Desde tiempos inmemoriales, se han estudiado las propiedades físicas de la luz, lo que eventualmente llevó a explorar su uso con fines experimentales en sistemas vivos. Inicialmente, la luz se empleó para manipular la actividad de biomoléculas específicas, marcando el inicio de su aplicación como una herramienta capaz de transformar la actividad biológica en organismos complejos. Esta idea no tardó en trasladarse al ámbito de la farmacología, donde se ha explorado como modular la actividad farmacológica mediante la luz, con la finalidad de refinar los tratamientos actuales, de enfermedades que achacan nuestra sociedad, aportando luz “cuando las demás luces se apaguen”...

Resumen

La fotofarmacología utiliza la luz para controlar de manera precisa la actividad intrínseca de compuestos químicos que actúan sobre dianas terapéuticas conocidas. La aplicación controlada de luz sobre el tejido diana, tras la administración sistémica de un fotofármaco inactivo, facilita su conversión local a una configuración activa, permitiendo una acción farmacológica de alta resolución espaciotemporal. Esta actividad farmacológica localizada reduce efectos indeseables en otros tejidos y órganos, mejorando la seguridad y eficacia del tratamiento. Existen dos tipos de fotofármacos, según la reversibilidad de su activación: los compuestos fotolábiles y los compuestos fotoconmutables. Los compuestos fotolábiles son aquellos cuya activación por luz es irreversible, una vez que son activados por luz, no pueden regresar a su configuración inactiva. Por otro lado, los compuestos fotoconmutables, una vez activados con luz, tienen la capacidad de volver a su forma inactiva tras irradiación con luz de longitud de onda diferente, lo que permite una regulación más precisa de su actividad. En este artículo veremos un ejemplo de compuesto fotolábil, la “morfina-enjaulada” (del inglés caged-morphine), y otro de un compuesto fotoconmutable, el MRS7787, un agonista del receptor A3 de adenosina, capaz de reducir la inflamación inducida por interleucina 23 en un modelo animal de psoriasis..

Palabras clave

Fotofármaco, luz, dolor, psoriasis, efectos adversos.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés

Summary

Photopharmacology uses light to control the intrinsic activity of chemical compounds targeting specific therapeutic pathways. By applying light to the target tissue after the systemic administration of an inactive photodrug, the compound is locally converted to its active configuration, enabling pharmacological action with high spatiotemporal resolution. This localized activity minimizes off-target effects on other tissues and organs, enhancing the safety and efficacy of treatments. Photodrugs are classified based on the reversibility of their activity: photocaged compounds and photoswitchable compounds. Photocaged compounds undergo irreversible activation by light; thus, once activated, they cannot revert to their inactive configuration. In contrast, photoswitchable compounds, after light activation, can revert to their inactive state when exposed to light of different wavelengths, allowing for more precise regulation of their activity. This article explores an example of a photocaged compound, pc-Morphine, and a photoswitchable compound, MRS7787, an adenosine A3 receptor agonist that can reduce inflammation induced by interleukin 23 in an animal model of psoriasis..

Key words

Photodrug, light, pain, psoriasis, adverse effects.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

INTRODUCCIÓN

La fotofarmacología combina avances en química, biología, física y bioingeniería para diseñar ligandos cuya actividad intrínseca pueda ser controlada mediante luz. La capacidad de activar y desactivar fármacos localmente mediante la irradiación con luz del tejido diana constituye una estrategia prometedora para superar algunas de las limitaciones de la farmacología convencional, especialmente en lo que respecta a los efectos adversos de los fármacos tradicionales. Así, los compuestos químicos utilizados en fotofarmacología, denominados fotofármacos, están optimizados para aprovechar la energía de la luz y alterar su configuración química, permitiendo un control espaciotemporal preciso de su actividad farmacológica (Silva et al., 2019). Existen dos tipos principales de fotofármacos: i) los compuestos fotolábiles, y ii) los compuestos fotoconmutables (Figura 1). Es importante destacar que, al igual que ocurre con un fármaco convencional, los fotofármacos pueden tener una gran variedad de dianas biológicas, como por ejemplo receptores acoplados a proteínas G (GPCRs), canales iónicos, enzimas, transportadores y bombas celulares (Hüll et al., 2018), entre otros. Eventualmente, la fotofarmacología se nutre fármacos empleados rutinariamente en la práctica clínica, transformándolos en fotosensibles, de manera que sus propiedades fisicoquímicas puedan ser alteradas mediante luz y así su actividad farmacológica. De este modo, se consigue controlar los efectos farmacológicos descritos para ese fármaco tras irradiar el tejido diana con luz de determinada longitud de onda, mientras que permanece inactivo en tejidos y órganos no irradiados, lo que permite reducir o evitar algunos de los efectos adversos estrechamente asociados a su uso. En consecuencia, esta tecnología podría incluso ofrecer una oportunidad para recuperar algunos fármacos que fueron descartados en fase III de ensayos clínicos debido a la aparición de efectos adversos, especialmente de aquellos relacionados con la falta de resolución espacial y/o temporal y que ponen en compromiso el balance beneficio/riesgo del tratamiento. Así, modificar estos fármacos para hacerlos sensibles al control lumínico, podría suponer una forma ingeniosa de recuperar parte de la inversión realizada en su desarrollo, tanto en términos de tiempo como de recursos.

¿POR QUÉ NECESITAMOS UNA VISIÓN DIFERENTE EN FARMACOLOGÍA?

La farmacología ha recorrido un largo camino en la mejora de la calidad de vida de los pacientes, pero, desafortunadamente, no está exenta de limitaciones inherentes. Estas incluyen tanto la falta de especificidad espacial (en tejidos biológicos) y temporal en los tratamientos como la aparición de efectos adversos asociados a los fármacos convencionales. A medida que la disciplina avanza, la necesidad de generar nuevos y mejorados tratamientos se hace evidente, particularmente en áreas donde los enfoques tradicionales no han logrado proporcionar soluciones satisfactorias. Estas limitaciones han impulsado la mejora química de fármacos existentes, para optimizar su eficacia y seguridad, y adicionalmente, la búsqueda de tecnologías innovadoras como las técnicas ópticas aplicadas al control farmacológico.

La creciente demanda por tratamientos más seguros y efectivos ha dado lugar a enfoques multidisciplinarios que combinan avances en química, biología, física y tecnología. Estas aproximaciones buscan abordar retos complejos con soluciones innovadoras, destacando el rol crucial de la luz como herramienta terapéutica en disciplinas emergentes como la fotofarma-

ciología. Este enfoque integra estrategias ópticas con tecnologías miniaturizadas, maximizando su aplicabilidad tanto en investigación como en la clínica. Además, la fotofarmacología no solo complementa otras terapias, sino que también abre nuevas fronteras en el diseño de tratamientos personalizados.

En este contexto, la fotofarmacología emerge como un enfoque innovador y prometedor. Utiliza compuestos químicos fotosensibles, conocidos como fotofármacos, que responden a la irradiación con luz para activar o desactivar su acción farmacológica. Una de sus ventajas clave frente a otras técnicas ópticas es que no requiere manipulación genética, lo que la hace una opción más viable para su aplicación clínica en humanos. Además, la irradiación puede realizarse de forma localizada mediante fuentes externas de luz o dispositivos implantables, como fibras ópticas, microchips, microLEDs e implantes electrónicos, entre muchos otros, permitiendo así un control espaciotemporal sin precedentes. Esta capacidad para dirigir la acción farmacológica de manera no invasiva amplía enormemente las aplicaciones potenciales de estos compuestos.

En comparación con otras disciplinas como la optogenética, que requiere alteraciones genéticas para su eficacia, la fotofarmacología presen-

ta un enfoque menos invasivo y potencialmente más escalable. Además, la posibilidad de ajustar la intensidad y duración de la luz permite un control farmacológico extremadamente preciso. Esta tecnología está en constante evolución, incluyendo avances en la biocompatibilidad de los dispositivos utilizados y en la eficiencia de las fuentes de luz.

HISTORIA DE LA FOTOFARMACOLOGÍA

La luz ha sido un fenómeno cautivador y fascinante a lo largo de la historia, suscitando el interés de múltiples disciplinas. La capacidad de ciertos organismos, como algunos peces, insectos y hongos para emitir luz de manera natural (proceso llamado bioluminiscencia), ha sido un tema de estudio a lo largo de los siglos. Esta propiedad biológica, documentada ya por Aristóteles en el siglo IV a.C., ha inspirado, en el ámbito científico, la idea del desarrollo de estrategias que emplean la luz como una herramienta de investigación. El estudio de la bioluminiscencia y la comprensión de los mecanismos mediante los cuales se produce, establecieron los cimientos y sentaron las bases para la exploración de otros mecanismos de producción de luz en la naturaleza, lo que eventualmente condujo al descubrimiento del fenómeno de fluorescencia. Estos conocimientos han permitido la aparición de gran variedad de aplicaciones indispensables en el desempeño

experimental rutinario de cualquier laboratorio de investigación.

A finales del siglo pasado, se propuso la idea de emplear la luz para controlar selectivamente la actividad neuronal en el cerebro. Pocos años después, en 2002, se desarrolló un método pionero que utilizó la luz para controlar neuronas previamente sensibilizadas mediante técnicas genéticas, lo que finalmente condujo al desarrollo de las ampliamente usadas técnicas de optogenética. Esta nueva disciplina fue considerada método del año en la revista *Nature Methods* en 2010. Desde entonces, otros métodos que se basaban en el uso de la luz fueron desarrollados y mejorados, incluyendo, entre ellos, las técnicas de fotofarmacología.

Actualmente coexisten al menos tres áreas científicas que emplean la luz con la finalidad de controlar la actividad biológica (**Figura 1**): **A**) la optogenética, **B** y **C**) la farmacología optogenética (también llamada tethered photopharmacology) y **D**) la fotofarmacología (o optofarmacología) (Silva et al., 2019).

La popular optogenética, es una técnica que combina los conocimientos de genética y la luz, y se basa en el uso de los cromóforos naturales (i.e. las opsinas) para diseñar proteínas que, al ser expuestas a la luz, permiten el control de la actividad de células específicas. Por otro lado, la farmacología optogenética consiste en el uso de

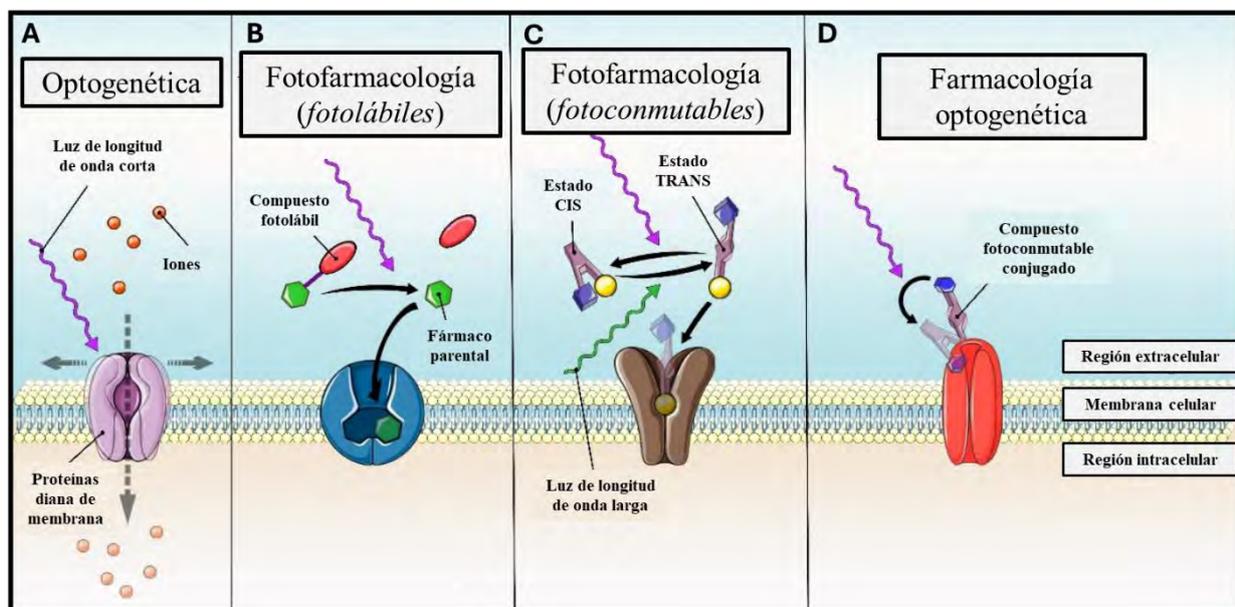


Figura 1. Herramientas fotoquímicas para controlar la función celular. La optogenética (A) es una aproximación fotoquímica que emplea la luz para controlar la función de biomoléculas modificadas genéticamente. La fotofarmacología (B y C) utiliza la luz para modificar la actividad intrínseca de moléculas químicas fotosensibles. Existen dos tipos de fotofármacos, los compuestos fotolábiles (B) y los fotoconmutables (C). Los compuestos fotolábiles, en inglés “caged compounds”, son activados de manera irreversible tras la exposición a luz de una determinada longitud de onda, mientras que los compuestos fotoconmutables, del inglés “photoswitches”, son compuestos que pueden cambiar de una conformación activa a una inactiva de manera reversible mediante la irradiación de luz de diferentes longitudes de onda. (D) La farmacología optogenética se basa en el uso de ligandos unidos covalentemente a sus biomoléculas efectoras y que mediante el uso de luz la interacción entre ellas puede ser promovida o impedida. Figura adaptada de: Tesis doctoral: GPCR photopharmacology in inflammation & pain (2020).

ligandos covalentemente unidos a su receptor diana, ya sea a un residuo nativo del receptor o a uno producido por ingeniería genética. Este enfoque facilita una respuesta rápida y efectiva de los fármacos, debido a la elevada concentración local y la imposibilidad de este a difundir. En este caso la irradiación de luz induce un cambio conformacional que promueve la unión del ligando a su lugar de acción en el receptor.

Finalmente, la fotofarmacología ofrece una ventaja singular frente a las otras dos disciplinas: elimina por completo la necesidad de manipulación genética. Esta característica permite el uso de proteínas endógenas como dianas farmacológicas, lo que proporciona un control excepcionalmente preciso sobre los efectos terapéuticos, sin necesidad de alterar la genética celular. Esta capacidad de actuar sobre sistemas biológicos naturales marca una diferencia fundamental y significativa para su potencial aplicación en la práctica clínica tanto humana como veterinaria.

Desafortunadamente, a pesar de sus prometedoras ventajas, la fotofarmacología se enfrenta a retos que dificultan su translacionalidad hacia aplicaciones clínicas efectivas. Para avanzar en esta dirección, es esencial abordar dos aspectos clave: i) el diseño de fotofármacos con mecanismos de acción precisos y propiedades de fotoactivación optimizadas, para poder ser usados de forma segura y efectiva; ii) el desarrollo de fuentes de luz bio-compatibles, capaces de alcanzar tejidos profundos y de manera segura con relación a las prácticas médicas actuales. Aun con estos desafíos, el campo ha experimentado avances significativos en los últimos años.

INNOVACIÓN EN EL DISEÑO MOLECULAR

La característica distintiva de la fotofarmacología consiste en combinar moléculas químicas fotosensibles, o fotofármacos, con una fuente de luz capaz de modular las características fisicoquímicas de estas y así su actividad farmacológica. Los fotofármacos se dividen, principalmente, en dos grupos:

A) Compuestos fotolábiles

Estos fotofármacos, permanecen inactivos hasta que son activados irreversiblemente por una longitud de onda específica de luz, como por ejemplo los basados en cumarinas. Su activación permite una alta resolución espacial, pero presenta limitaciones en la temporalidad, ya que una vez activados, no pueden ser desactivados. Esto implica que su efecto no puede ser revertido, lo

que puede limitar su uso en aplicaciones donde se requiera un control dinámico continuo de la actividad farmacológica, lo que plantea un reto para su aplicación en contextos clínicos donde se requiera ajustar o interrumpir el tratamiento de manera precisa. Además, su uso puede generar subproductos químicos cuya toxicidad potencial debe ser considerada en el diseño de futuras versiones. Sin embargo, sus propiedades los hacen ideales para aplicaciones donde se requiera un inicio rápido y sostenido del efecto terapéutico.

B) Compuestos fotoconmutables

En contraste, los fotofármacos fotoconmutables, como los basados en azobencenos, ofrecen la posibilidad de alternar entre estados activos e inactivos mediante irradiación con diferentes longitudes de onda. Si bien esta reversibilidad proporciona un control temporal superior, una de sus principales desventajas es que muchos de ellos son activos en su estado basal y se inactivan al irradiar, lo que limita su aplicabilidad clínica. Sin embargo, actualmente se están desarrollando compuestos basados en diazocinas que funcionan de manera opuesta, siendo inactivos inicialmente y activándose con luz, representando un avance significativo para su uso terapéutico. Además, se está investigando cómo mejorar la estabilidad y sensibilidad de estos compuestos para garantizar su eficacia en entornos más complejos.

APLICACIONES PRECLINICAS Y CLINICAS POTENCIALES

La fotofarmacología, con su capacidad de control espaciotemporal de la actividad farmacológica, se perfila como una alternativa innovadora complementaria a las estrategias farmacológicas tradicionales. Este enfoque tiene aplicaciones tanto en la investigación preclínica como en la clínica, donde puede complementar o mejorar las terapias existentes.

1) Investigación preclínica

Los fotofármacos han demostrado ser herramientas clave para investigar procesos biológicos complejos.

- En el sistema nervioso central, por ejemplo, se está utilizando su capacidad para activar o desactivar regiones específicas mediante irradiación dirigida, facilitando el estudio de circuitos neuronales, cuya complejidad radica en las amplias redes de conexiones y en

los circuitos interdependientes que regulan funciones discretas. Esta precisión también está ayudando a identificar nuevas dianas terapéuticas y a comprender mecanismos fisiopatológicos. La capacidad de modular estas redes de manera localizada, permite obtener información crucial sobre patologías neurodegenerativas y trastornos psiquiátricos.

- En el sistema inmune, donde las interacciones moleculares y celulares son extremadamente complejas, los fotofármacos están permitiendo diseccionar funciones específicas de ciertas células o mediadores inmunes. Esta capacidad está facilitando el entendimiento de las redes inmunológicas y su implicación en enfermedades autoinmunes e inflamatorias, abriendo nuevas líneas de investigación y desarrollo terapéutico. Además, la posibilidad de controlar respuestas inmunes de manera precisa está contribuyendo al desarrollo de terapias más efectivas y seguras para un amplio espectro de enfermedades.

2) Aplicaciones clínicas y mejora de terapias existentes

Los fotofármacos están siendo investigados para su aplicación en diversas patologías clínicas, que se pueden categorizar en:

- Enfermedades de dolor crónico: Se están desarrollando analgésicos derivados de opioides controlados por luz que mantienen su actividad analgésica sin los efectos secundarios típicos como la tolerancia, la adicción o el estreñimiento. Además, se está explorando la posibilidad de combinar estos compuestos con otras terapias no farmacológicas para mejorar aún más la experiencia del paciente y reducir los riesgos asociados. Esta combinación podría ofrecer una alternativa viable para pacientes con dolor crónico severo.
- Enfermedades inflamatorias o inmunes: En patologías autoinmunes como la artritis reumatoide o la psoriasis, los investigadores están explorando el uso de fotofármacos para modular respuestas inflamatorias de manera precisa. En el caso de la psoriasis, donde la luz ya es una parte integral de la terapia, los fotofármacos ofrecen una aproximación multimodal, combinando la acción directa de la luz con la activación localizada del fármaco, minimizando efectos secundarios sistémicos y mejorando la eficacia terapéutica.
- Cáncer: Se están investigando fotofármacos citotóxicos que tienen el potencial de preservar los tejidos circundantes en tratamientos oncológicos. Al activarse exclusivamente en el tejido tumoral, estos compuestos podrían reducir significativamente los daños colaterales asociados a las terapias tradicionales, aumentando la seguridad para los pacientes. Además, estas aproximaciones permiten combinar la quimioterapia con estrategias fototérmicas para potenciar los resultados clínicos.
- Antibióticos: En el ámbito de las infecciones bacterianas, se están desarrollando antibióticos controlables mediante la luz, que permitirán tratar infecciones resistentes con una mayor especificidad. Este enfoque podría revolucionar el manejo de la resistencia bacteriana al reducir los efectos adversos asociados a los tratamientos convencionales. Además, se está explorando su uso combinado con terapias convencionales para aumentar su efectividad.
- Otros: Además, se están explorando aplicaciones en otras áreas, como enfermedades neurodegenerativas o metabólicas, donde el control espaciotemporal de los fotofármacos podría abrir nuevas oportunidades terapéuticas.

EJEMPLOS DE FOTOFÁRMACOS

1) Morfina fotolábil

1.1. Elección del compuesto parental

Se seleccionó la morfina como fármaco de referencia para el desarrollo de un fotofármaco opioide debido a su alta eficacia analgésica, especialmente en el tratamiento del dolor crónico y severo, aunque presenta efectos adversos significativos. Considerada uno de los opioides incluidos en la última fase de la escalera analgésica de la OMS, la morfina se emplea ampliamente en la práctica clínica para proporcionar un alivio rápido y efectivo del dolor. Sin embargo, su uso prolongado está asociado con múltiples efectos adversos, incluyendo el desarrollo de tolerancia, dependencia y otros efectos secundarios como estreñimiento y depresión respiratoria, lo que resulta particularmente problemático en tratamientos crónicos. Estas limitaciones reducen su aplicabilidad y aumentan el riesgo de abuso, lo que subraya la necesidad urgente de alternativas terapéuticas que conserven su eficacia analgésica mientras minimizan estos riesgos. En este contexto, la morfina se presenta como un candidato

idóneo para demostrar las posibles ventajas terapéuticas de la fotofarmacología en comparación con la farmacología tradicional.

1.2. Diseño químico

El diseño del fotofármaco basado en morfina, denominado morfina fotolábil (Pc-mor, por sus siglas en inglés photo-caged morphine; **Figura 2A**), se basa en el bloqueo de la actividad intrínseca de la morfina mediante la incorporación de un derivado de cumarina a su estructura química. Así, la cumarina se une covalentemente, mediante un enlace fotosensible, a un dominio de la molécula que resulta clave en su interacción con las dianas biológicas (i.e., receptores opioides), actuando, así como una barrera estérica fotolábil. En el caso de Pc-mor, esta se sintetiza mediante un proceso que implica la adición de la cumarina 4-(bromometil)-7-(dietilamino)-2H-cromeno-2-ona (DEACM), a la morfina mediante un enlace bencílico (**Figura 2A**). No obstante, esta condición de bloqueo químico puede revertirse mediante la irradiación con luz de longitud de onda compatible con el espectro de absorción de la cumarina, causando la rotura del enlace fotosensible y permitiendo la liberación de la morfina (activa) exclusivamente en el sitio donde se produce dicha irradiación. La selección del enlace fotosensible es crucial, ya que debe ser lo suficientemente estable en ausencia de luz para evitar la liberación espontánea fuera del sitio de acción, pero a la vez susceptible de producir foto-

liberación con sistemas de irradiación de uso biológico. Este diseño busca optimizar la precisión de la activación del fármaco, asegurando que la liberación de morfina activa se limite a áreas específicas, como los tejidos afectados por el dolor, reduciendo así la aparición de efectos secundarios.

1.3. Propiedades fotoquímicas

La fotoactivación de Pc-mor se logra tras irradiar el compuesto a una longitud de onda específica (i.e. 405 nm), garantizando la liberación de la morfina en condiciones controladas (**Figura 2A**). Las mediciones espectrofotométricas del compuesto Pc-mor, mostraron un pico de absorción a 394 nm similar al del derivado de cumarina, confirmando que el compuesto no absorbe de manera significativa en la región visible. Tras irradiar con luz de 405 nm (violeta), se observó un cambio espectral característico de la fotólisis del enlace bencílico de la cumarina y, por consiguiente, la liberación de la morfina. Estos cambios fueron validados mediante análisis de espectrometría de masas, lo que corroboró la eficacia del proceso de fotólisis en la liberación controlada de morfina. Consecuentemente, la eficiencia del proceso de fotólisis fue cuantificada mediante el rendimiento cuántico de esta ($\Phi_{chem}=0.004$), lo que se alinea con comportamientos fotoquímicos observados para otros compuestos con grupos hidroxilo protegidos mediante derivados de cumarina, como el DEACM.

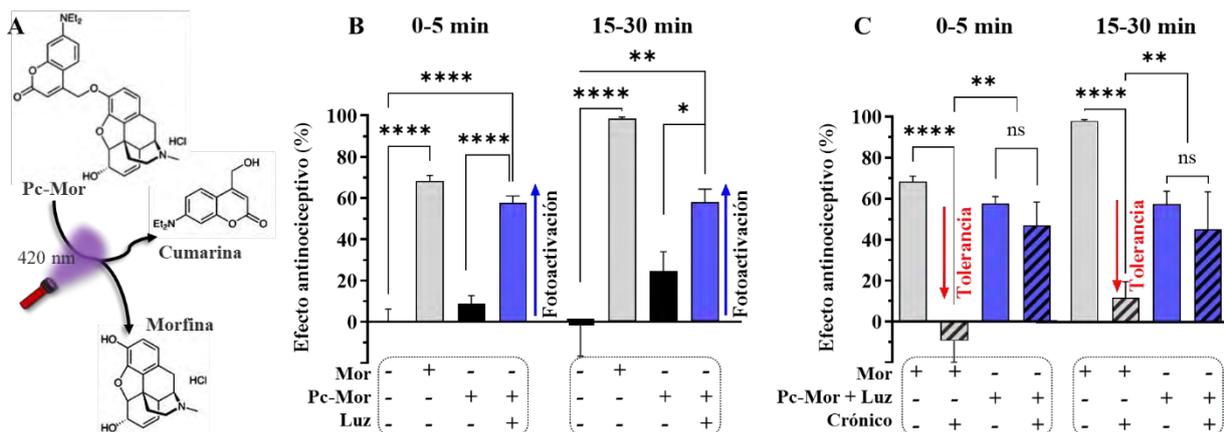


Figura 2. Fotoactivación de morfina fotolábil en un modelo murino de dolor. (A) Estructura química de la morfina fotolábil (Pc-Mor) y proceso de fotoliberación de morfina mediante irradiación con luz de 420 nm. En este proceso se genera también cumarina como subproducto. (B) Control óptico del efecto antinociceptivo de la morfina en el modelo animal de dolor basado en la administración intraplantar de formalina. Los animales son tratados (i.p.) con vehículo (solución salina), morfina (Mor, 10 mg·kg⁻¹) o morfina fotolábil (pc-Mor, 10 mg·kg⁻¹), 20 minutos antes de la irradiación a 420 nm o manipulados como control (oscuridad) durante 15 minutos. Seguidamente, se determina el tiempo total que invierten en lamerse la pata trasera durante los primeros 5 minutos (Fase I: 0-5 min) y los últimos 15 minutos (Fase II: 25-30 min) tras una inyección intraplantar de 20 µl de solución de formalina (2.5% paraformaldehído). El efecto antinociceptivo se determina como el porcentaje del efecto máximo posible. (C) Reducción de la tolerancia a morfina mediante el fotocontrol de la liberación de morfina mediante luz. Los animales se tratan (i.p.) de forma crónica (dos veces al día, durante 5 días) con vehículo (solución salina), morfina (Mor, 10 mg·kg⁻¹) o morfina fotolábil (pc-Mor, 10 mg·kg⁻¹), 20 minutos antes de la irradiación a 420 nm en la pata trasera administrada con formalina (ver B). Finalmente, en el último día de tratamiento, se determinó la antinocicepción y se compararon los resultados con los obtenidos tras un tratamiento agudo (primer día). Los resultados se expresan como la media ± S.E.M., n = 5–6 ratones por grupo. ****P < 0,001, **P < 0,01, *P < 0,05 ANOVA unidireccional con prueba de comparación múltiple de Dunnett utilizando el grupo vehículo como control. Figura adaptada de: López-Cano et al., 2023.

1.4. Eficacia farmacológica in vitro

Para validar la eficacia de fotoactivación de Pc-mor, se realizaron experimentos en distintos tipos de células (i.e., células HEK y cultivos primarios de neuronas) con el objetivo de evaluar su capacidad para activar selectivamente el receptor μ -opioide (MOR) tras irradiación controlada. En ensayos de determinación de calcio intracelular en células HEK293 que expresaban MOR de manera estable, se demostró que la exposición a luz de 405 nm inducía un aumento significativo en la acumulación de calcio intracelular en células tratadas con Pc-mor, evidenciando su fotoactivación. De manera interesante, este incremento en los niveles de calcio fue comparable al observado con morfina libre, lo que respalda la capacidad de Pc-mor para activar los receptores opioides de manera efectiva bajo condiciones controladas de luz. Adicionalmente se evaluaron los efectos de Pc-mor sobre la actividad eléctrica de cultivos primarios de neuronas de los ganglios de la raíz dorsal (DRG) extraídos de ratones. Así, mediante técnicas de electrofisiología (i.e., “patch-clamp”) se determinó que las neuronas tratadas con Pc-mor e irradiadas con luz de 405 nm mostraron una disminución significativa en la frecuencia de los potenciales de acción, lo que indica que la activación de los MOR provoca un efecto inhibitorio sobre la actividad neuronal, un fenómeno característico de los opioides. Este efecto era comparable al obtenido al aplicar morfina a los mismos cultivos neuronales (López-Cano et al., 2023).

1.5. Eficacia antinociceptiva

En estudios realizados en un modelo de dolor basado en la administración intraplantar de formalina en ratón, la Pc-mor administrada sistémicamente mostró una potente acción antinociceptiva dependiente de luz, tanto tras irradiación periférica de las patas traseras como mediante fibras ópticas implantadas en la médula espinal (López-Cano et al., 2023). Estos hallazgos sugieren que la activación fotoquímica de Pc-mor es una estrategia eficaz para inducir analgesia en distintas regiones del sistema nervioso. Además, proporcionan evidencia adicional de que Pc-mor podría representar una solución viable para el tratamiento del dolor crónico, permitiendo un control preciso de la liberación del fármaco y reduciendo potencialmente los efectos adversos asociados a los opioides convencionales.

Los experimentos en los que se irradiaron las patas traseras de los ratones confirmaron que la Pc-mor, administrada sistémica y posteriormente irradiada en el sitio periférico, produjo efectos

antinociceptivos significativos en el ensayo de formalina (**Figura 2B**). Sin embargo, aunque los efectos de la Pc-mor irradiada fueron significativos, no alcanzaron los niveles de eficacia observados tras la administración sistémica de morfina. Estos resultados sugieren que, aunque la Pc-mor activada periféricamente es eficaz, su capacidad para aliviar el dolor agudo periférico es algo inferior a la de la morfina sistémica, probablemente debido a una liberación incompleta del fármaco a nivel sistémico. Por otro lado, para evaluar la eficacia antinociceptiva de Pc-mor a nivel central, se realizó una irradiación epidural de la médula espinal mediante un implante de fibra óptica flexible en la región lumbar de los ratones (i.e., secciones lumbares correspondientes a los segmentos L4-5). Los resultados mostraron que, en condiciones sin irradiación, la Pc-mor no produjo efectos antinociceptivos. Sin embargo, tras la irradiación directa de la médula espinal, la Pc-mor indujo una analgesia significativa en el modelo de formalina. Estos efectos fueron comparables a los observados con la morfina sistémica, lo que sugiere que la activación epidural de Pc-mor es altamente eficaz para bloquear la sensibilización central asociada con el dolor.

1.6. Reducción de los efectos adversos

La terapia analgésica basada en opioides, aunque efectiva, conlleva riesgos de desarrollo de tolerancia al efecto analgésico, así como de efectos secundarios significativos, como estreñimiento, dependencia y adicción. Uno de los principales objetivos de implementar una estrategia fotofarmacológica con esta familia de fármacos es minimizar dichos efectos adversos. En este sentido, lo primero que evaluamos fue el desempeño antinociceptivo de Pc-mor en un tratamiento crónico, con el fin de evaluar el posible desarrollo de tolerancia. Para tal fin, se administró morfina o Pc-mor de manera crónica a ratones antes de evaluar el comportamiento nocifensivo inducido por formalina. Como era de esperar, la administración crónica de morfina resultó en el desarrollo significativo de tolerancia a sus efectos antinociceptivos (**Figura 2C**). Sin embargo, el tratamiento crónico con Pc-mor no indujo tolerancia, sugiriendo que este tratamiento podría evitar la tolerancia típica de los opioides tras una administración prolongada (i.e., 5 días).

Seguidamente, se investigó si Pc-mor producía estreñimiento, uno de los efectos secundarios más desagradables del uso crónico de opioides. Para ello, se evaluó el tránsito gastrointestinal (TGI) en ratones tras la administración crónica de morfina o Pc-mor. Así, mientras que la morfina generó una reducción notable, e independiente

de la iluminación, del TIG, la Pc-mor no produjo alteraciones en el TIG en las mismas condiciones experimentales. Estos resultados respaldan el uso de Pc-mor como una estrategia para lograr analgesia sin los efectos adversos sistémicos de los opioides tradicionales.

Para explorar la posibilidad de dependencia, se utilizó el paradigma de preferencia condicionada al lugar, un modelo estándar de estudio de los efectos de recompensa de drogas en roedores. Este modelo mide los efectos reforzantes de un fármaco mediante condicionamiento clásico, promoviendo la preferencia del animal a pasar más tiempo en la zona donde ha recibido la administración de la droga, en comparación a otra cámara donde solo ha recibido el vehículo. Así, mientras que la morfina indujo una preferencia significativa por el compartimento asociado a la droga, la Pc-mor no generó dicha preferencia, independientemente de la iluminación. Esto sugiere que la liberación localizada de morfina a través de la Pc-mor no tiene efectos reforzantes centrales, lo cual es clave para evitar la dependencia a opioides.

Finalmente, se evaluó la presencia de síndrome de abstinencia precipitado por naloxona (antagonista MOR) en ratones tratados crónicamente con opioides. Se midieron parámetros conductuales típicos de este síndrome, como temblores, sacudidas corporales, masticación vacía, saltos, diarrea, entre otros. Mientras que en los ratones tratados con morfina la administración de naloxona indujo síntomas significativos de abstinencia en estos parámetros, los ratones tratados con Pc-mor no mostraron signos de abstinencia.

En conjunto, estos hallazgos proporcionan una base prometedora para el desarrollo de un tratamiento basado en opioides fotosensibles, capaz de proporcionar efectos analgésicos con una reducción significativa de los efectos adversos asociados al uso crónico de estos fármacos.

2) MRS7787 fotoconmutable

2.1. Elección del compuesto parental

El compuesto de referencia, IB-MECA (N6-(3-iodobenzyl)-adenosine-5'-N-methyluronamide) o piclidenoson es un agonista altamente selectivo del receptor A_3 de adenosina (A_3R), investigado por sus propiedades antiinflamatorias, neuroprotectoras y antitumorales (Cohen et al., 2019). Actualmente, se encuentra en fase 3 de ensayo clínico para el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis (Papp et al., 2024). No obstante, la expresión ubicua del A_3R en el organismo plantea el riesgo de efectos secundarios, lo que re-

salta la necesidad de desarrollar estrategias que permitan una activación localizada del receptor. En este contexto, se propone una aproximación fotofarmacológica como una alternativa innovadora para lograr un control espacial y temporal de la activación del A_3R .

2.2. Diseño químico

El fotofármaco derivado de piclidenoson, MRS7787, presenta un diseño químico más innovador que Pc-mor, ya que se trata de un compuesto fotoconmutable, es decir, con capacidad de activarse y desactivarse en función del tipo de luz que absorbe. Para este propósito, se incorpora a la estructura química del piclidenoson un derivado fotoconmutable denominado diazocina. Este derivado químico confiere al MRS7787 una notable estabilidad térmica en su estado inactivo (configuración **Z**) en condiciones de oscuridad (Figura 3A). Esta característica representa una ventaja significativa sobre otros fármacos fotoconmutables basados en azobencenos, los cuales suelen ser activos en ausencia de irradiación, lo que resulta contraintuitivo desde el punto de vista terapéutico. La síntesis química de MRS7787 es más complicada que la del compuesto fotolábil Pc-mor, ya que requiere la preparación previa de un derivado de diazocina reactivo, un paso particularmente complejo. Una vez generada la diazocina reactiva, esta se une inicialmente a un análogo de purina, específicamente un esqueleto modificado de adenosina, para finalmente obtener el MRS7787.

2.3. Propiedades fotoquímicas

La caracterización fotoquímica de MRS7787 incorporó el análisis de sus propiedades fotofísicas, enfocándose en el análisis espectro de absorbancia de sus distintos isómeros. Como se ha reportado para otros derivados de diazocina, el isómero **Z**-MRS7787 presenta un pico de absorbancia moderada en torno a los 400 nm (máximo = 398 nm). La irradiación con luz violeta (405 nm) generó cambios espectrales compatibles con una fotoisomerización **Z**→**E**, manifestados en una disminución de la absorbancia de **Z**-MRS7787 y la aparición de un nuevo pico desplazado hacia el rojo, concretamente a 480 nm, característica de los compuestos **E**-diazocina. La marcada separación entre ambos picos de absorbancia permitió una fotoconmutación **Z**→**E** altamente eficiente, alcanzando un estado fotoestacionario con un 79% de MRS7787 en su forma activa (**E**) tras irradiación con luz violeta. La exposición posterior a luz verde (532 nm) indujo una rápida fotoisomerización **E**→**Z**, con una recuperación casi total de la absorbancia correspondiente al compuesto

Z-MRS7787. Sin embargo, la retroisomerización térmica $E \rightarrow Z$ en oscuridad ocurrió en una escala temporal mucho mayor, con una semivida para **E-MRS7787** de 26 horas a temperatura ambiente (21 °C) y de 4 horas a temperatura fisiológica (37 °C), según mediciones espectroscópicas que evidenciaron los tiempos de relajación térmica. Además, la capacidad de fotoconmutación de MRS7787 fue robusta y repetitiva, permitiendo al menos diez ciclos consecutivos de fotoisomerización $Z \rightarrow E$ y $E \rightarrow Z$ mediante irradiación alternada con luz violeta y verde, sin mostrar signos de degradación química. Estos resultados confirman la estabilidad y eficiencia de la fotoisomerización de MRS7787, consolidándolo como un candidato prometedor para aplicaciones terapéuticas que requieran un control preciso de su activación e inactivación.

2.4. Eficacia farmacológica *in vitro*

La actividad intrínseca de **E-MRS7787** se evaluó a través de la modulación de los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) mediada por el receptor A_3R en una línea celular que expresa de manera estable este receptor. Dado que el A_3R se acopla a proteínas G de tipo inhibitorio ($G_{\alpha i}$), su activación reduce los niveles de AMPC intracelular. Como control positivo, la incubación con un agonista prototipo (MRS5698) indujo una marcada reducción de AMPC, como era de esperar. De manera interesante, mientras que el isómero **Z-MRS7787** (obtenido tras irradiación a 520 nm) no afectó los niveles de AMPC en células

A_3R , la incubación con el isómero **E-MRS7787** indujo una reducción significativa y dependiente de la concentración del compuesto. Para evaluar la selectividad de **E-MRS7787**, se realizaron experimentos en células que expresaban otros subtipos de receptores de adenosina (A_1 , A_{2A} y A_{2B}). Los resultados mostraron que el efecto agonista de **E-MRS7787** era exclusivo de A_3R , lo que confirma su elevada selectividad. Estos hallazgos destacan la eficacia de MRS7787 como un agonista fotosensible y selectivo de A_3R , capaz de modular la señalización intracelular de manera precisa en respuesta a la luz.

2.5. Eficacia farmacológica *in vivo*

La eficacia de MRS7787 *in vivo* se evaluó en un modelo murino de inflamación cutánea inducida por la administración intradérmica de IL-23 en la oreja. La inyección de IL-23 provocó una inflamación significativa en comparación con las orejas administradas con solución salina. Sin embargo, en los ratones tratados sistémicamente con MRS7787, la irradiación de las orejas con luz de 420 nm produjo una reducción significativa en su grosor, lo que indica que la fotoconmutación de MRS7787 a la configuración **E** en el tejido inflamado ejerce un efecto antiinflamatorio (**Figura 3B y 3C**). A nivel histológico, la epidermis de los ratones tratados con MRS7787 e irradiados con luz de 420 nm mostró un grosor significativamente reducido. De manera relevante, estos efectos no se observaron cuando MRS7787 permaneció en su estado **Z** (oscuridad) ni cuando

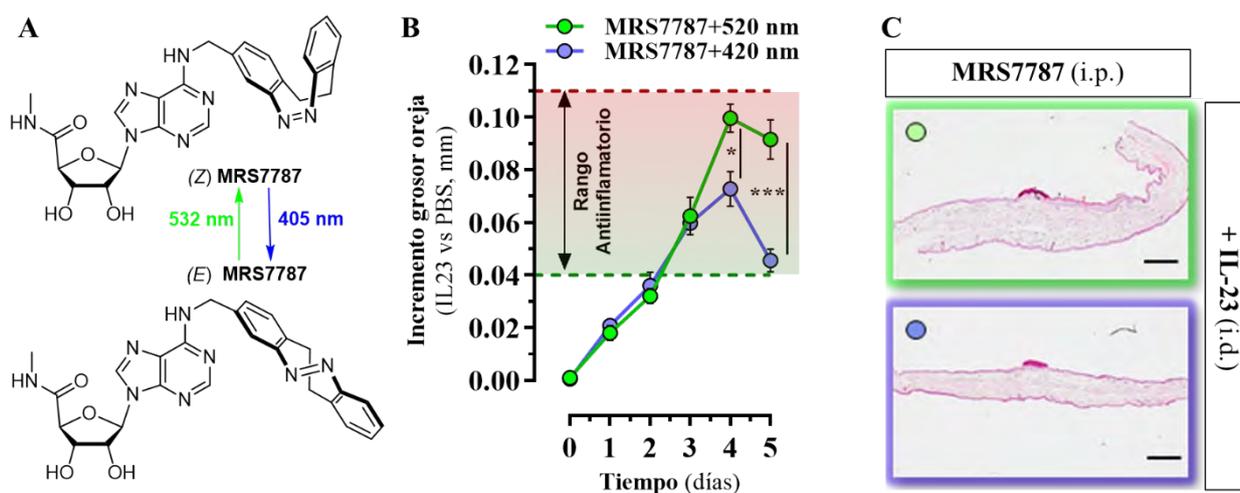


Figura 3. Fotoactivación de MRS7787 en un modelo murino de psoriasis. (A) Proceso de fotoisomerización de MRS7787 del estado Z (inactivo) al E (activo). (B) Modelo animal de psoriasis inducida con IL-23. Los ratones administrados con IL-23 (i.d., intradérmico en la oreja) fueron tratados con MRS7787 (1 mg/kg; vía intraperitoneal, i.p.) antes de irradiar ésta con luz de 420 nm (círculo azul) o 520 nm (círculo verde) durante 8 minutos. El grosor de las orejas se midió en milímetros (mm) y se muestra como media \pm S.E.M., $n = 7-13$ ratones por grupo. *** $P < 0,001$, * $P < 0,05$ t de Student. (C) Secciones representativas de orejas teñidas con hematoxilina-eosina de animales tratados con IL-23 de los grupos experimentales indicados en B. Barra de escala = 500 μ m. Figura adaptada de: López-Cano et al., 2025.

las orejas fueron irradiadas con luz de 520 nm, lo que confirma la especificidad de la activación de **E-MRS7787** en la modulación de la inflamación. Estos hallazgos demuestran que la fotoconversión de MRS7787 a su configuración activa **E** en un entorno fisiológico, mediante irradiación con luz de 420 nm, es efectiva modulando la inflamación inducida por IL-23 en el modelo de psoriasis. En conjunto, los resultados respaldan el potencial de MRS7787 como un tratamiento fotoinducido para enfermedades inflamatorias como la psoriasis, permitiendo un control no invasivo y localizado de su acción terapéutica.

RETOS Y PERSPECTIVAS FUTURAS

A pesar de sus ventajas, la translacionalidad de la fotofarmacología hacia la práctica clínica enfrenta varios retos. Uno de los principales es la necesidad de fuentes de luz biocompatibles capaces de alcanzar tejidos profundos de manera segura y eficaz. Tecnologías emergentes, como LEDs flexibles, dispositivos lumínicos inalámbricos y sistemas implantables, están comenzando a superar estas barreras. Además, en el ámbito de la investigación, se está explorando la posibilidad de generar luz mediante reacciones químicas en áreas modificadas genéticamente para expresar enzimas lumínicas. Aunque esta estrategia no es práctica para la clínica en humanos, podría revolucionar la investigación básica.

Otro reto significativo es la irradiación de tejidos u órganos en constante movimiento, como el corazón o el intestino, donde los latidos o contracciones peristálticas complican la aplicación precisa de la luz. Diseñar dispositivos que puedan adaptarse a estas condiciones dinámicas es una prioridad para el avance de esta tecnología.

Finalmente, se requiere optimizar el diseño de los fotofármacos. Esto incluye mejorar sus propiedades fotoquímicas, como la sensibilidad y la estabilidad, y minimizar subproductos potencialmente nocivos derivados de su activación. Asimismo, se necesitan avances regulatorios que faciliten la transición de estas terapias del laboratorio a la clínica.

CONCLUSIÓN

La fotofarmacología simboliza un cambio de paradigma en el desarrollo de fármacos, proporcionando herramientas para una medicina de precisión sin precedentes. Al aprovechar la luz como medio para modular la actividad farmacológica, esta disciplina ofrece soluciones innovadoras para superar las limitaciones de la farmacología convencional. Aunque los retos aún son significativos, los avances logrados hasta ahora apuntan a un futuro en el que la fotofarmacología transforme profundamente el tratamiento de enfermedades complejas, mejorando la vida de los pacientes y redefiniendo los límites de la ciencia farmacológica.

Referencias

- Hüll, K, Morstein, J, Trauner, D. In Vivo Photopharmacology. *Chem Rev*, 2018; 118: 10710– 10747.
- Silva, JM, Silva, E, Reis, RL. Light-triggered release of photocaged therapeutics - Where are we now? *J Control Release*, 2019; 298: 154–176.
- López-Cano, M, Font, J, Aso, E, Sahlholm, K, Cabré, G, Giraldo, J, De Koninck, Y, Hernando, J, Llebaria, A, Fernández-Dueñas, V, Ciruela, F. Remote local photoactivation of morphine produces analgesia without opioid-related adverse effects. *Br J Pharmacol*, 2023; 180: 958-974.
- López-Cano, M, Scortichini, M, Tosh, DK, Salmaso, V, Ko, T, Salort, G, Filgaira, I, Soler, C, Trauner, D, Hernando, J, Jacobson, KA, Ciruela, F. Photoswitchable Diazocine Derivative for Adenosine A3 Receptor Activation in Psoriasis. *J Am Chem Soc*, 2025; 147: 874-879.
- Cohen, S, Fishman, P. Targeting the A3 adenosine receptor to treat cytokine release syndrome in cancer immunotherapy. *Drug Des Devel Ther*, 2019; 13, 491–497.
- Papp, KA, Beyska-Rizova, S, Gantcheva, ML, Slavcheva Simeonova, E, Brezoev, P, Celic, M, Grop-pa, L, Blicharski, T, Selmanagic, A, Kalicka-Dudzik, M, Calin, CA, Trailovic, N, Ramon, M, Bareket-Samish, A, Harpaz, Z, Farbstein, M, Silverman, MH, Fishman, P, & COMFORT-1 Study Investigators. Efficacy and safety of piclidenoson in plaque psoriasis: Results from a randomized phase 3 clinical trial (COMFORT-1). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024; 38:1112-1120.

La revolución de los agonistas GLP-1: de la diabetes y la obesidad al tratamiento del dolor

Maria Robles-Funes^{1,2,3#}, Amada Puerto-Moya^{1,2,3#}, Miguel Á. Huerta^{1,2,3*}.

¹Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, España

²Instituto de Neurociencias, Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Granada, España

³Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, España

Contribución equivalente; *Autor de correspondencia: Miguel Á. Huerta (huerta@ugr.es).

Resumen

El descubrimiento del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y el desarrollo de agonistas de su receptor marcaron un hito en el tratamiento de la diabetes. Poco después, los ensayos clínicos revelaron una notable reducción de peso, lo que llevó a su aprobación para el manejo de la obesidad. Recientemente, han surgido nuevas aplicaciones terapéuticas que trascienden la regulación de la glucosa sanguínea, abarcando desde enfermedades neurodegenerativas hasta el tratamiento de adicciones y el dolor. En el ámbito del dolor, diversos estudios preclínicos han demostrado que el agonismo del GLP-1 ejerce efectos analgésicos en distintos modelos animales de dolor, incluyendo el inflamatorio, neuropático y la migraña. Se ha propuesto que estos efectos analgésicos derivan de sus propiedades antiinflamatorias—reducción de citoquinas proinflamatorias y aumento de moléculas antiinflamatorias como la IL-10—, así como de la modulación de vías opioides endógenas y el bloqueo del receptor TRPV1. En cuanto a la evidencia clínica, recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico aleatorizado y controlado que demuestra que el tratamiento con semaglutida (un agonista del GLP-1) no solo indujo una significativa pérdida de peso, sino que también produjo una notable reducción del dolor en pacientes con obesidad y artrosis. Si bien la pérdida de peso parece desempeñar un papel clave en este efecto analgésico, es probable que los mecanismos directos sobre las vías del dolor también contribuyan a estos beneficios. Estos hallazgos son de gran relevancia clínica, ya que abordan simultáneamente dos patologías altamente prevalentes que suelen coexistir. Esta nueva indicación podría ampliar aún más el prometedor espectro terapéutico de los agonistas del GLP-1

Palabras clave

Agonistas GLP-1, diabetes, obesidad, dolor.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

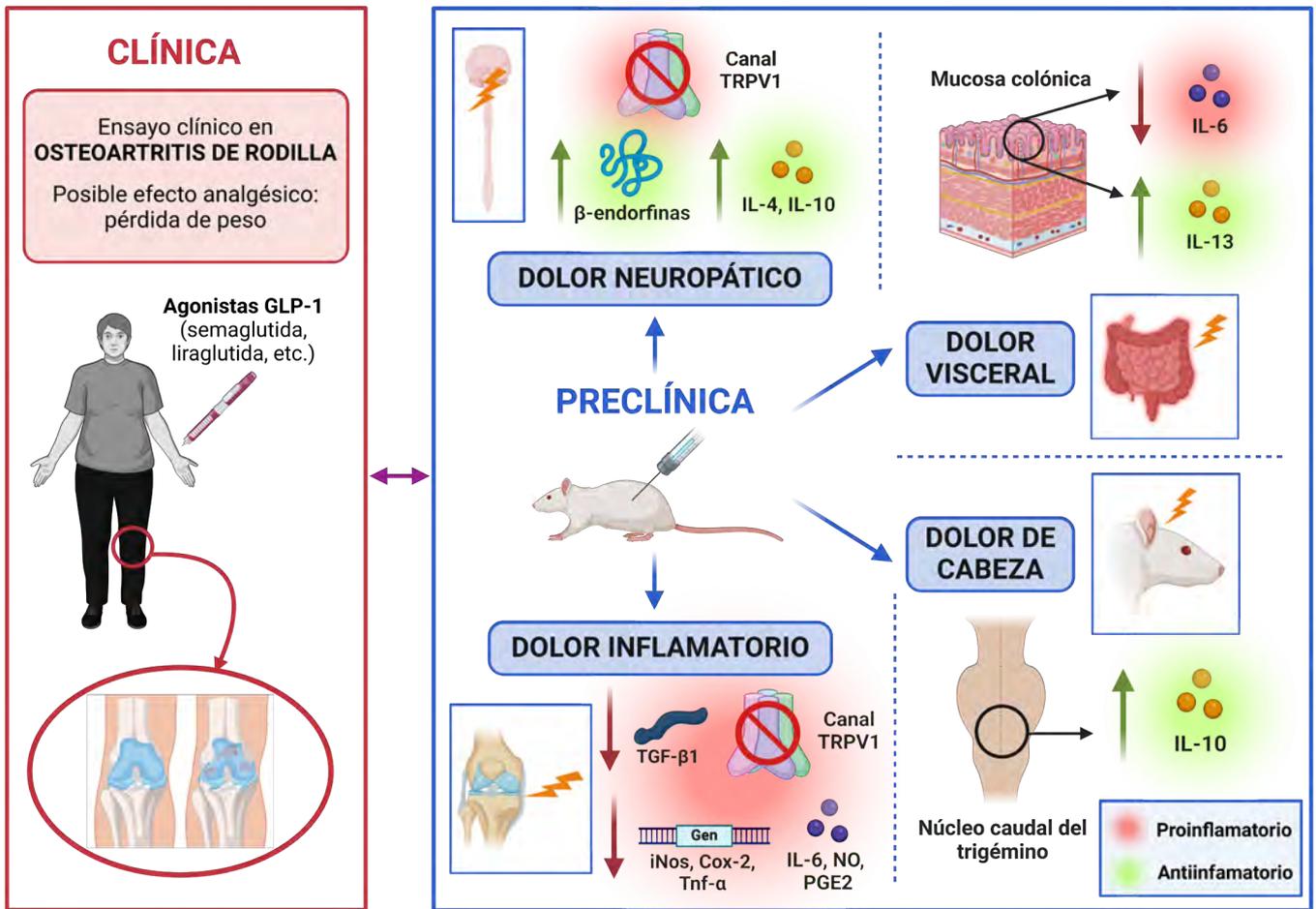
The discovery of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the development of its receptor agonists represent a major milestone in diabetes treatment. Soon after, clinical trials revealed their substantial weight-reducing effects, leading to approval for obesity management. More recently, novel therapeutic applications have emerged that extend beyond glycemic control, including potential roles in neurodegenerative diseases, addiction, and pain management. In the context of pain, numerous preclinical studies have demonstrated that GLP-1 receptor agonists exert analgesic effects across various animal models, including those for inflammatory, neuropathic, and migraine pain. These effects are thought to stem from the compounds' anti-inflammatory properties—such as the reduction of pro-inflammatory cytokines and upregulation of anti-inflammatory mediators like IL-10—as well as modulation of endogenous opioid pathways and inhibition of the TRPV1 receptor. Clinically, recent evidence from a randomized controlled trial showed that treatment with semaglutide, a GLP-1 receptor agonist, not only resulted in significant weight loss but also produced meaningful reductions in pain among patients with obesity and osteoarthritis. While weight loss appears to be a key contributor to the analgesic effect, direct modulation of pain pathways likely plays an additional role. These findings carry considerable clinical significance, as they address two highly prevalent and frequently co-occurring conditions. This emerging indication further broadens the promising therapeutic potential of GLP-1 receptor agonists.

Key words

GLP-1 receptor, diabetes, obesity, pain.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.



La revolución de los agonistas del receptor GLP-1

En la actualidad, 1 de cada 10 adultos conviven con diabetes, de los cuales el 90% padecen diabetes tipo 2, una patología que a menudo coexiste con el sobrepeso/obesidad, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial y descenso del colesterol HDL, en lo que se conoce como síndrome metabólico (1). Se trata de una condición en auge que se asocia en parte a los cambios en el estilo de vida durante las últimas décadas (2). La farmacología de la diabetes ha dado un giro radical en los últimos años con la llegada de numerosos fármacos nuevos (1). Esto ha supuesto que el tratamiento de la diabetes haya mejorado significativamente. Por otro lado, esto ha conllevado un aumento en el gasto farmacéutico en España de hasta 41 millones de euros (solo en 2024). Sin duda,

el principal protagonista de esta revolución es una hormona intestinal, el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1, de sus siglas en inglés). De hecho, 18.8 millones de los 41 previamente comentados se atribuyen a los fármacos agonistas de GLP-1 (3). A nivel mundial, solo en la primera mitad de 2024, se ingresaron 8.3 billones de dólares gracias al popularmente conocido Ozempic® (semaglutida) (4).

Sin embargo, la revolución de los agonistas GLP-1 no se reduce a la diabetes. Y es que, poco tiempo después, en los multitudinarios ensayos clínicos realizados, se observó una impresionante reducción del peso corporal en los pacientes tratados (5). Esto dio pie, en un primer momento, al uso “off label” de estos fármacos para la pérdida de peso, generando incluso problemas de desabastecimiento. No mucho tiempo después, la indicación terapéutica para obesidad

e incluso sobrepeso fue una realidad abriendo un mercado inmenso y una opción terapéutica para muchos pacientes que necesitan reducir su peso (5). Pero aún hay más, y es que son numerosas las nuevas indicaciones propuestas para este grupo de fármacos: desde enfermedades neurodegenerativas al tratamiento de adicciones (5,6). En este trabajo, nos vamos a centrar en una indicación recientemente propuesta: el tratamiento del dolor, principalmente asociado a artrosis.

Historia de las incretinas y soluciones en la saliva de un lagarto

Antes de adentrarnos en el papel del GLP-1 en el dolor, hagamos una breve introducción histórica sobre el origen de esta diana farmacológica. En 1971, John Brown (Universidad de British Columbia) descubrió la primera incretina (hormonas liberadas en el intestino en respuesta a la presencia de nutrientes), el péptido gástrico inhibidor (GIP, de sus siglas en inglés). El GIP actúa como insulínotropo dependiente de glucosa, por lo que se propuso como una nueva diana terapéutica para pacientes con diabetes (7). Sin embargo, al no mostrar ningún efecto terapéutico en los primeros estudios para diabetes, el interés en el mismo desapareció.

No obstante, se sospechaba que podrían existir otras incretinas. Estas sospechas derivaron en el descubrimiento del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1, de sus siglas en inglés). Tras varias investigaciones, Jens Holst (Universidad de Copenhage), Daniel Drucker, Svetlana Mostov y Joel Habener (Universidad de Boston), en la década de los 80, demostraron que este GLP-1 promovía la liberación de insulina desde las células beta-pancreáticas (8,9). Además, este péptido sí era capaz de actuar sobre individuos con diabetes tipo 2, estimulando la secreción de insulina a niveles casi normalizados e inhibiendo la secreción de glucagón. Por desgracia, no todo era tan bonito, ya que el GLP-1 presenta una

vida media de 2 minutos en el torrente sanguíneo, lo que limita su utilidad clínica.

En 1995, el grupo de investigación liderado por Holst descubrió la enzima encargada de degradar el GLP-1, la Dipeptidil Peptidasa IV (DPP-IV, de sus siglas en inglés), poniendo así sobre la mesa otra nueva diana terapéutica, los inhibidores de dicha enzima. Este planteamiento permitiría que en 2006, medicamentos como la vildagliptina y la sitagliptina llegasen al mercado (10). Paralelamente al descubrimiento de la DPP-IV, se llevó a cabo la síntesis de análogos de GLP-1 que fueran clínicamente efectivos. Así, en 1992, se aisló de la saliva del lagarto conocido como monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*, la exendina-4, un péptido que posee un efecto similar al GLP-1 pero sin ser degradado por la DPP-IV. Posteriormente, se desarrollaron versiones sintéticas de este péptido, sacando al mercado en 2005 la exenatida, el primer análogo de GLP-1 comercializado para la diabetes (11).

En la actualidad, en España se comercializan diferentes agonistas GLP-1: dulaglutida (Trulicity®), liraglutida (Saxenda® y Victoza®), tirzepatida (Mounjaro®) y semaglutida (Ozempic®, Wegovy® y Rybelsus®, este último por vía oral). Específicamente para la pérdida de peso tenemos varios principios activos aprobados en España como son la semaglutida o la liraglutida, entre otros. Los estudios realizados con esta clase de fármacos han puesto de manifiesto que su efecto sobre la pérdida de peso se debe no solo a sus acciones a nivel del páncreas, sino también a nivel de otros órganos como el cerebro (donde regularía saciedad), el corazón o los vasos sanguíneos (12). Considerando estos efectos multiorgánicos, en los últimos años la investigación relacionada con los agonistas del GLP-1 se ha focalizado en la búsqueda y evaluación de nuevas indicaciones. En este caso, como ya mencionamos anteriormente, nos centraremos en los posibles efectos analgésicos, basándonos en diversos estudios preclínicos y clínicos.

Estudios en animales sugieren un efecto analgésico del agonismo GLP-1

En el ámbito preclínico, son numerosos los ensayos en roedores que han mostrado el efecto analgésico de los agonistas del GLP-1 en modelos de dolor de diferente etiología (6).

Por un lado, el agonismo GLP-1, mediante el propio GLP-1 o análogos como exenatida o liraglutida, ha mostrado eficacia analgésica en modelos clásicos de dolor inflamatorio como el de formalina (13,14) o modelos inflamatorios más complejos como el de inyección de carragenina (15). Estos efectos analgésicos se han confirmado en modelos de dolor neuropático de gran relevancia clínica como la neuropatía diabética (16), el dolor de cáncer óseo (13) o el dolor neuropático por daño traumático de nervio (sección parcial de nervio ciático y ligaduras de nervios espinales) (17–20). Los mecanismos propuestos para explicar el efecto analgésico del agonismo GLP-1 en modelos de dolor inflamatorio y neuropático se relacionan con el aumento de mediadores antinociceptivos como las β -endorfinas o citoquinas antiinflamatorias como IL-10 o IL-4 y la reducción de mediadores proinflamatorios como TGF- β 1 (15,17,18). Otro mecanismo propuesto es el bloqueo del receptor TRPV-1, ya que se demostró que exenatida actúa como antagonista de este canal para reducir el dolor en varios modelos animales (21). De forma similar a lo previamente comentado, el efecto analgésico observado en modelos de dolor visceral (inducido por ácido acético o por lipopolisacáridos y de síndrome del intestino irritable) del agonismo GLP-1 (liraglutida y exendina-4) se relaciona con el aumento de citoquinas antiinflamatorias (IL-13) y disminución de citoquinas proinflamatorias (IL-6) en la mucosa colónica (22–24).

Por otro lado, se ha propuesto que los receptores GLP-1, localizados en el núcleo caudal del trigémino podrían tener un papel importante en la migraña. De hecho, el tratamiento con liraglutida produce una reducción robusta de dolor asocia-

do a la migraña, que podría estar mediado por un aumento de la citoquina antiinflamatoria IL-10 en esta región del trigémino (25). En consonancia, otro estudio, esta vez en un modelo de dolor asociado a hidrocefalia (aumento de presión intracraneal), también observa un aumento de IL-10 que podría explicar el efecto analgésico de la liraglutida (26).

Por último, en línea con los prometedores resultados obtenidos en el ensayo clínico con pacientes de artrosis, el tratamiento con liraglutida redujo el dolor en un modelo de artrosis inducida por monoiodoacetato de sodio. De forma similar a los mecanismos previamente mencionados para los otros modelos, el tratamiento redujo la expresión génica de factores proinflamatorios (p. ej., iNos, Cox-2 y Tnf- α), junto con la producción de IL-6, prostaglandina E2 y óxido nítrico en condrocitos y macrófagos asociados a la patología articular (27).

En resumen, numerosos estudios preclínicos sugieren un efecto analgésico de los agonistas GLP-1 mediado por la inducción de citoquinas antiinflamatorias y la disminución de citoquinas proinflamatorias, así como, la modulación de vías opioides endógenas y el bloqueo del receptor TRPV1. Estos resultados preclínicos tan prometedores han dado pie a la realización de ensayos clínicos, especialmente estos últimos años con el “boom” de los agonistas del GLP-1.

Eficacia analgésica robusta en pacientes de artrosis

Aunque hay experiencias clínicas previas (ensayos clínicos pequeños o experiencias clínicas) que sugirieron que el tratamiento con agonistas GLP-1 reducía el dolor en pacientes con diferentes patologías (28–31), no fue hasta finales de 2024 cuando se realizó un estudio bien diseñado y de gran envergadura. Concretamente, se trata de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico,

doble ciego y controlado con placebo que evaluó el efecto del tratamiento con semaglutida en la disminución del peso y del dolor en pacientes con obesidad y artrosis de rodilla (32). Dicha patología representa la forma más prevalente de dolor articular, provocando dolor crónico, movilidad reducida y deterioro de la calidad de vida de los afectados (33). Este ensayo, denominado STEP 9, incluyó un total de 407 adultos diagnosticados con obesidad ($\text{IMC} \geq 30$) y artrosis de rodilla severa a moderada (puntuación de dolor según índice de osteoartritis de las universidades Western Ontario y McMaster (WOMAC) ≥ 40). Los participantes fueron divididos en dos grupos: el grupo de tratamiento ($N = 271$), que recibió una inyección subcutánea semanal de semaglutida (dosis progresiva desde 0.24 mg hasta 2.4 mg) y el grupo control ($N = 136$) una inyección semanal de un placebo visualmente idéntico, durante 68 semanas seguidas de un período de seguimiento de 7 semanas sin inyecciones. Además, a lo largo del ensayo, se asesoró a todos los participantes sobre una dieta baja en calorías y actividad física. La semaglutida logró reducir significativamente tanto el peso corporal (-13.7 % frente a -3.2%) como el índice de dolor WOMAC (-41.7 puntos frente a 27.5 puntos) de los participantes en comparación con el placebo, tomando como puntos temporales de referencia el inicio del ensayo y la semana 68. Asimismo, los pacientes tratados con semaglutida mostraron un aumento estadísticamente significativo en la puntuación de funcionalidad física según el cuestionario de salud SF-36. El tratamiento fue bien tolerado y la incidencia de eventos adversos graves fue similar en ambos grupos (10.0 % en el grupo de semaglutida y 8.1 % en el grupo de placebo).

Disminución del dolor asociado a la pérdida de peso, ¿o hay algo más?

Si bien el objetivo del ensayo clínico previamente detallado no incluía el estudio del mecanismo de acción de la semaglutida en la osteoartritis de rodilla, es probable que la pérdida de peso sea un contribuyente principal, ya que disminuye el estrés mecánico soportado por la articulación de la rodilla y además reduce la situación de inflamación del organismo, los cuales son factores que combinados favorecen la aparición de la patología. Además, numerosos estudios, entre ellos varios meta-análisis, proponen que la obesidad y el sobrepeso se relacionan con mayor intensidad y prevalencia de dolor (34–36). Aunque en este contexto (artritis de rodilla en pacientes con obesidad) la pérdida de peso sea probablemente el mecanismo principal de analgesia por semaglutida, no podemos descartar que alguno de los mecanismos anagésicos directos descritos para el agonismo GLP-1 en los estudios preclínicos (e.g., disminución de mediadores proinflamatorios) esté contribuyendo a los efectos analgésicos observados.

En conclusión, los agonistas del GLP-1 han demostrado eficacia analgésica en modelos preclínicos y en pacientes con obesidad y artrosis. Si bien la reducción del peso, al disminuir el estrés mecánico sobre la articulación de la rodilla, parece ser el principal mecanismo detrás de la disminución del dolor, es muy probable que otros mecanismos directos o indirectos sobre las vías del dolor también contribuyan. Estos hallazgos tienen una gran relevancia clínica, ya que abordan simultáneamente dos patologías altamente prevalentes que coexisten a menudo. Esta nueva indicación podría sumarse a la creciente y prometedora lista de aplicaciones terapéuticas de los agonistas del GLP-1.

Referencias

- Lorenzo Fernández P, Moreno González A, Leza Cerro JC, Lizasoain Hernández I, Moro Sánchez MÁ, Portolés Pérez A, Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. 19 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018.
- Malagón-Londoño G, Reynales Londoño J. Salud Pública. Conceptos, aplicaciones y desafíos. 3 ed. Editorial Médica Panamericana; 2020.
- Federación Empresarial de Farmacéuticos Españoles. Observatorio del Medicamento [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 18]. Available from: https://fefe.com/wp-content/uploads/2024/11/Obs_septiembre24.pdf
- Gibney M. Market share shakeup: Big Pharma's bestselling drugs drive industry shifts in 2024's first half [Internet]. 2024 [cited 2025 Mar 10]. Available from: <https://www.pharmavoicce.com/news/market-share-shakeup-big-pharmas-best-selling-drugs-drive-industry-shifts/723640/>
- Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2025 [cited 2025 Feb 18]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Halloum W, Dughem Y Al, Beier D, Pellesi L. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for headache and pain disorders: a systematic review. *J Headache Pain*. 2024 Dec 1;25(1).
- Brown JC, Dryburgh JR. A gastric inhibitory polypeptide. II. The complete amino acid sequence. *Can J Biochem*. 1971;49(8):867-72.
- Holst JJ, Ørskov C, Vagn Nielsen O, Schwartz TW. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett*. 1987 Jan 26;211(2):169-74.
- Mojsov S, Weir GC, Habener JF. Insulinotropin: glucagon-like peptide I (7-37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas. *J Clin Invest*. 1987;79(2):616-9.
- Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Mar;80(3):952-7.
- Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *Journal of Biological Chemistry*. 1992 Apr 15;267(11):7402-5.
- Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. 2019 Dec 1;30:72-130.
- Gong N, Xiao Q, Zhu B, Zhang CY, Wang YC, Fan H, et al. Activation of spinal glucagon-like peptide-1 receptors specifically suppresses pain hypersensitivity. *J Neurosci*. 2014;34(15):5322-34.
- Gong N, Fan H, Ma AN, Xiao Q, Wang YX. Geniposide and its iridoid analogs exhibit antinociception by acting at the spinal GLP-1 receptors. *Neuropharmacology*. 2014;84:31-45.
- Mert I, Cetinkaya A, Gurler M, Turel CA, Celik H, Torun IE, et al. Anti-inflammatory potential of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, in rats with peripheral acute inflammation. *Inflammopharmacology*. 2022 Jun 1;30(3):1093-105.
- Zhang Q, Li Q, Liu S, Zheng H, Ji L, Yi N, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist attenuates diabetic neuropathic pain via inhibition of NOD-like receptor protein 3 inflammasome in brain microglia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Apr 1;186.
- Ma L, Peng S, Wei J, Zhao M, Ahmad KA, Chen J, et al. Spinal microglial β -endorphin signaling mediates IL-10 and exenatide-induced inhibition of synaptic plasticity in neuropathic pain. *CNS Neurosci Ther*. 2021 Oct 1;27(10):1157-72.
- Wu HY, Tang XQ, Mao XF, Wang YX. Autocrine Interleukin-10 Mediates Glucagon-Like Peptide-1 Receptor-Induced Spinal Microglial β -Endorphin Expression. *J Neurosci*. 2017 Nov 29;37(48):11701-14.
- Kuthati Y, Rao VN, Busa P, Wong CS. Teneligliptin Exerts Antinociceptive Effects in Rat Model of Partial Sciatic Nerve Transection Induced Neuropathic Pain. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Sep 1;10(9).
- Tang X, Wu H, Mao X, Li X, Wang Y. The GLP-1 receptor herbal agonist morroniside attenuates neuropathic pain via spinal microglial expression of IL-10 and β -endorphin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Sep 24;530(3):494-9.
- Go EJ, Hwang SM, Jo H, Rahman MM, Park J, Lee JY, et al. GLP-1 and its derived peptides mediate pain relief through direct TRPV1 inhibition without affecting thermoregulation. *Experimental & Molecular Medicine* 2024 56:11. 2024 Nov 1;56(11):2449-64.
- Yang Y, Cui X, Chen Y, Wang Y, Li X, Lin L, et al. Exendin-4, an analogue of glucagon-like peptide-1, attenuates hyperalgesia through serotonergic pathways in rats with neonatal colonic sensitivity. *J Physiol Pharmacol*. 2014;65(3):349-57.
- Nozu T, Miyagishi S, Kumei S, Nozu R, Takakusaki K, Okumura T. Glucagon-like peptide-1 analog, liraglutide, improves visceral sensation and gut permeability in rats. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan 1;33(1):232-9.
- O'Brien R, O'Malley D. The Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4, ameliorated gastrointestinal dysfunction in the Wistar Kyoto rat model of Irritable Bowel Syndrome. *Neurogastroenterology and motility*. 2020 Feb 1;32(2).
- Jing F, Zou Q, Wang Y, Cai Z, Tang Y. Activation of microglial GLP-1R in the trigeminal nucleus caudalis suppresses central sensitization of chronic migraine after recurrent nitroglycerin stimulation. *J Headache Pain*. 2021 Dec 1;22(1).
- Jing F, Zou Q, Pu Y. GLP-1R agonist liraglutide attenuates pain hypersensitivity by stimulating IL-10 release in a nitroglycerin-induced chronic migraine mouse model. *Neurosci Lett*. 2023 Aug 24;812.
- Meurot C, Martin C, Sudre L, Breton J, Bougault C, Rattenbach R, et al. Liraglutide, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, exerts analgesic, anti-inflammatory and anti-degradative actions in osteoarthritis. *Scientific Reports* 2022 12:1. 2022 Jan 28;12(1):1-15.
- Zhu H, Zhou L, Wang Q, Cai Q, Yang F, Jin H, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as a disease-modifying therapy for knee osteoarthritis mediated by weight loss: findings from the Shanghai Osteoarthritis Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2023 Sep 1;82(9):1218-26.
- Krajnc N, Itariu B, Macher S, Marik W, Harreiter J, Michl M, et al. Treatment with GLP-1 receptor agonists is associated with significant weight loss and favorable headache outcomes in idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain*. 2023 Dec 1;24(1).
- Mitchell JL, Lyons HS, Walker JK, Yianguo A, Grech O, Alimajstorovic Z, et al. The effect of GLP-1RA exenatide on idiopathic intracranial hypertension: a randomized clinical trial. *Brain*. 2023 May 1;146(5):1821-30.
- Hellström PM, Hein J, Bytzer P, Björnsson E, Kristensen J, Schambye H. Clinical trial: the glucagon-like peptide-1 analogue ROSE-010 for management of acute pain in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Jan;29(2):198-206.
- Bliddal H, Bays H, Czernichow S, Uddén Hemmingsson J, Hjeltnesæth J, Hoffmann Morville T, et al. Once-Weekly Semaglutide in Persons with Obesity and Knee Osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2024 Oct 31;391(17):1573-83.
- Cordero-Ampuero J, Darder A, Santillana J, Caloto MT, Nocea G. Vinculación de la afectación artrósica, la discapacidad funcional y la calidad de vida mediante un modelo de ecuación estructural. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2012 May 1;56(3):197-204.
- García MM, Corrales P, Huerta M, Czachorowski MJ, López-Miranda V, Medina-Gómez G, et al. Adults with excess weight or obesity, but not with overweight, report greater pain intensities than individuals with normal weight: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Mar 6;15:1340465.
- Narouze S, Souzdalnitski D. Obesity and chronic pain: systematic review of prevalence and implications for pain practice. *Reg Anesth Pain Med*. 2015 Mar 5;40(2):91-111.
- Qian M, Shi Y, Yu M. The association between obesity and chronic pain among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *Geriatr Nurs*. 2021 Jan 1;42(1):8-15.

Lenacapavir, a long-acting capsid inhibitor for HIV-1 infection with potential as HIV preexposure prophylaxis (PrEP) medication

Wilson C. Santos^{1,2}.

1 Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Brasil.

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

Resumen

El lenacapavir, desarrollado por Gilead Sciences, es el primer inhibidor de la cápside de acción prolongada de su clase diseñado para el tratamiento de la infección por VIH-1. Se dirige a la proteína de la cápside del VIH-1, un componente crítico de la estructura vírica. Se dirige a la proteína de la cápside del VIH-1, un componente crítico de la estructura vírica, interrumpiendo múltiples etapas del ciclo vital vírico, como el ensamblaje de la cápside, la importación nuclear y la replicación vírica. Este mecanismo de acción único hace que el lenacapavir sea eficaz tanto contra las cepas de VIH-1 de tipo salvaje como contra las multirresistentes.

El lenacapavir está disponible en formulaciones subcutánea y oral, con un esquema de dosificación cada seis meses para la forma inyectable. Este régimen de acción prolongada aborda los retos de adherencia a los que se enfrentan los pacientes que siguen una terapia antirretrovírica diaria (TAR), en particular aquellos con VIH-1 multirresistente que tienen opciones de tratamiento limitadas. Los ensayos clínicos, como el estudio CAPELLA, han demostrado su potente eficacia antivírica, con reducciones significativas de la carga vírica observadas en pacientes muy experimentados en el tratamiento.

Aprobado por organismos reguladores como la FDA y la EMA estadounidenses, el lenacapavir está indicado para su uso en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 multirresistente. Su perfil de seguridad es generalmente favorable, con efectos secundarios frecuentes como reacciones en el lugar de inyección y síntomas gastrointestinales.

En resumen, el lenacapavir representa un avance revolucionario en el tratamiento del VIH, ya que ofrece una opción terapéutica potente y de acción prolongada que mejora la adherencia y los resultados en pacientes con necesidades terapéuticas complejas. Su mecanismo innovador y su pauta de dosificación poco frecuente lo posicionan como una herramienta transformadora en la lucha contra el VIH-1.

Palabras clave

Lenacapavir; VIH; SIDA.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Lenacapavir, developed by Gilead Sciences, is a first-in-class, long-acting capsid inhibitor designed for the treatment of HIV-1 infection. It targets the HIV-1 capsid protein, a critical component of the viral structure, disrupting multiple stages of the viral life cycle, including capsid assembly, nuclear import, and viral replication. This unique mechanism of action makes lenacapavir effective against both wild-type and multidrug-resistant HIV-1 strains. Lenacapavir is available in both subcutaneous and oral formulations, with a dosing schedule of every six months for the injectable form. This long-acting regimen addresses adherence challenges faced by patients on daily antiretroviral therapy (ART), particularly those with multidrug-resistant HIV-1 who have limited treatment options. Clinical trials, such as the CAPELLA study, have demonstrated its potent antiviral efficacy, with significant reductions in viral load observed in heavily treatment-experienced patients.

Approved by regulatory agencies like the U.S. FDA and EMA, lenacapavir is indicated for use in combination with other antiretroviral agents for the treatment of multidrug-resistant HIV-1 infection. Its safety profile is generally favorable, with common side effects including injection site reactions and gastrointestinal symptoms.

In summary, lenacapavir represents a groundbreaking advancement in HIV therapy, offering a potent, long-acting treatment option that improves adherence and outcomes for patients with complex treatment needs. Its innovative mechanism and infrequent dosing schedule position it as a transformative tool in the fight against HIV-1.

Key words

Lenacapavir; HIV; AIDS.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

INTRODUCTION

Lenacapavir, developed by Gilead Sciences (brand name Sunlenca®), has been recognized as a significant breakthrough in the treatment of HIV. It is a long-acting capsid inhibitor that offers a novel mechanism of action, targeting the HIV capsid protein, which is essential for viral replication (Link et al, 2020). This innovative approach provides a new option for individuals with multi-drug resistant HIV, addressing a critical need in the management of the virus (Segal-Maurer et al., 2022).

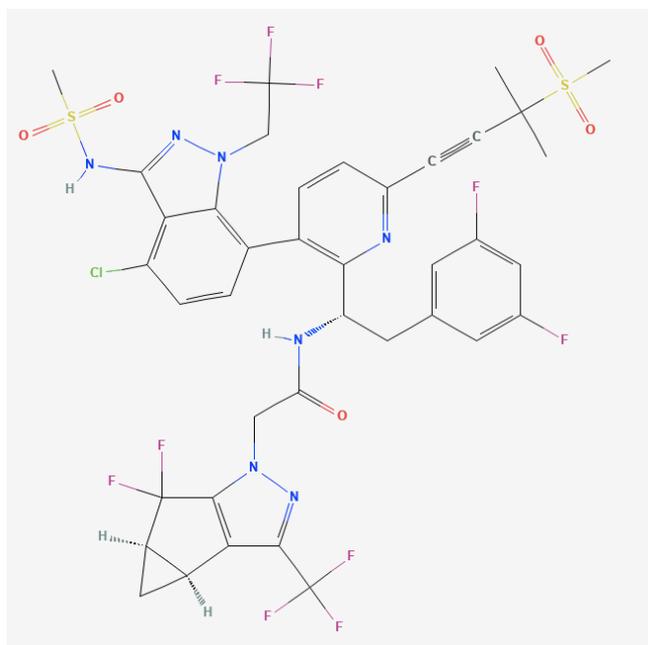


Figure 1. Lenacapavir structural formula (source: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). IUPAC nomenclature: N-[(1S)-1-(3-{4-Chloro-3-[(methylsulfonyl)amino]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-indazol-7-yl]-6-[3-methyl-3-(methylsulfonyl)-1-butyn-1-yl]-2-pyridinyl)-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl]-2-[(3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluoromethyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-cyclopropa[3,4]cyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl]acetamide.

In 2022, Lenacapavir received approval from the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of HIV in heavily treatment-expe-

rienced adults with multi-drug resistant HIV. Its long-acting formulation allows for dosing every six months, which is a substantial improvement over daily oral medications, potentially improving adherence and quality of life for patients.

PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS

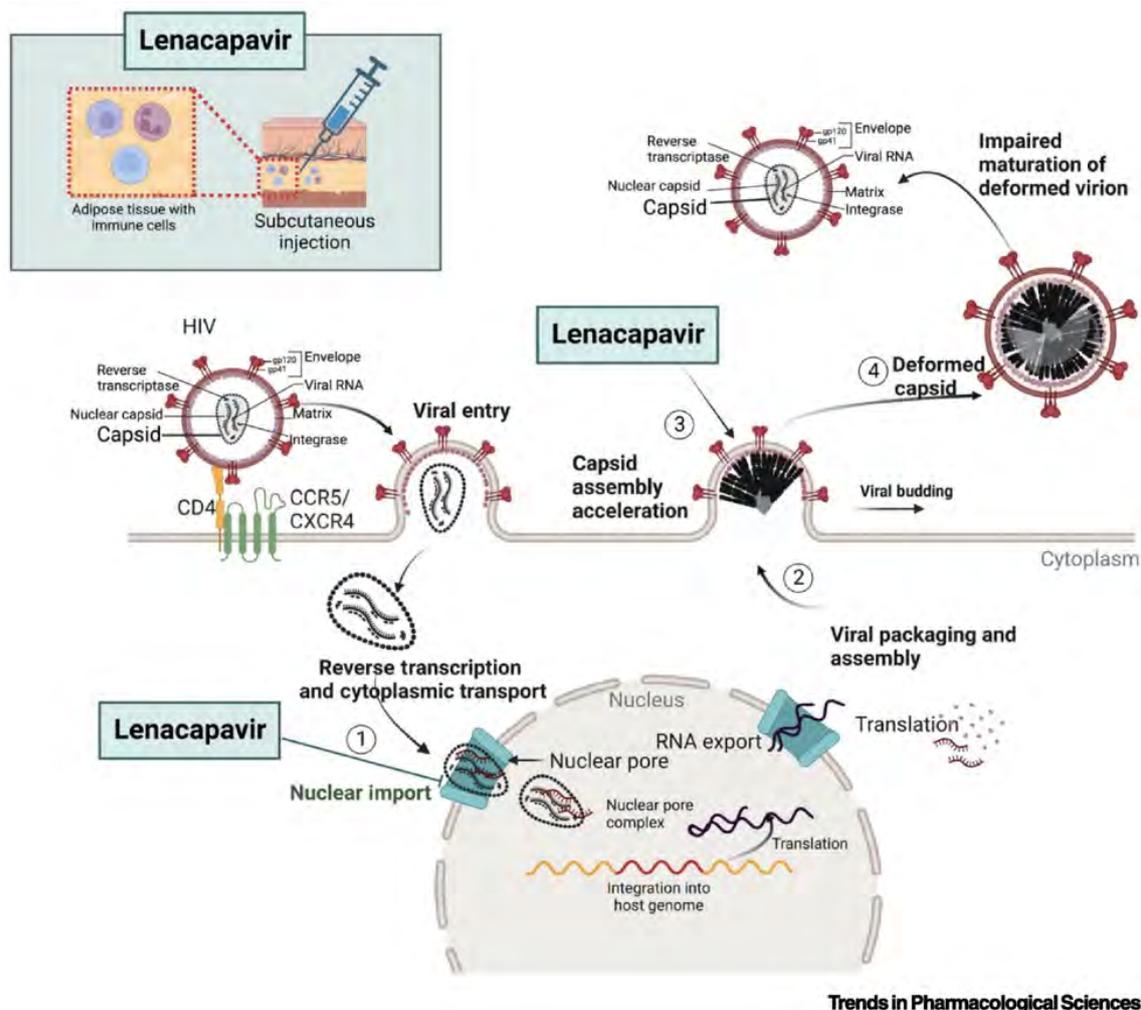
The recognition of Lenacapavir as a breakthrough highlights its potential to transform HIV treatment paradigms, particularly for those who have limited therapeutic options. Its development underscores the ongoing advancements in antiretroviral therapy and the commitment to addressing the challenges faced by individuals living with HIV. Lenacapavir is considered a scientific breakthrough of the 2024 year (Cohen, 2024) due to its innovative mechanism of action, long-acting formulation, and potential to address unmet needs in HIV treatment. Here are some key reasons why it stands out:

Mechanism of Action

Lenacapavir targets the HIV capsid protein, a critical component of the virus's structure and replication process. The proposed mechanism includes capsid-mediated nuclear uptake of preintegration complexes, virion production and proper capsid core formation.. By disrupting the capsid, Lenacapavir interferes with multiple stages of the HIV life cycle, including viral replication and assembly, offering a new way to combat the virus.

Long-Acting Formulation

One of the most groundbreaking aspects of Lenacapavir is its long-acting dosing regimen. It can be administered subcutaneously every six months, significantly reducing the burden of daily oral medications. This innovation is particularly beneficial for individuals who struggle with adherence to daily regimens, improving treatment outcomes and quality of life.



Trends in Pharmacological Sciences

Figure 2. Lenacapavir mechanism of action. Extracted from Patel et, 2023, DOI: 10.1016/j.tips.2023.05.002

Addressing Multi-Drug Resistant HIV

Lenacapavir has shown efficacy in treating heavily treatment-experienced patients with multi-drug resistant HIV, a population with limited therapeutic options. Its approval by the FDA in 2022 for this specific group marked a critical advancement in managing complex HIV cases.

Potential to Transform HIV Treatment

The long-acting nature of Lenacapavir could revolutionize HIV care by shifting from daily pills to bi-annual injections, making treatment more convenient and accessible. It also opens the door for its use in HIV prevention (PrEP), potentially offering a long-acting alternative to daily oral PrEP medications.

Clinical Trials Success

Clinical trials demonstrated Lenacapavir’s ability to significantly reduce viral load in patients with multi-drug resistant HIV, even when used in combination with other antiretrovirals. Its safety and efficacy profile has been robust, further solidifying its role as a transformative therapy. For instance, the PURPOSE 1 study in the use of preexposure prophylaxis for human immunodeficiency virus prevention (Funded by Gilead Sciences; ClinicalTrials.gov number NCT04994509) has highlighted a large efficacy trial in African adolescent girls and young women that reduced HIV infections to zero—an astonishing 100% efficacy. It was a blinded study in more than 5000 cisgender women and adolescent girls in South

Africa and Uganda, and not a single person who received the injections became infected. The clinical trial has assigned the participants in a 2:2:1 ratio to receive subcutaneous Lenacapavir every 26 weeks, daily oral Emtricitabine–Tenofovir alafenamide (F/TAF), or daily oral Emtricitabine–Tenofovir disoproxil fumarate (F/TDF; active control); all participants also received the alternate subcutaneous or oral placebo. The efficacy of Lenacapavir and F/TAF was assessed by comparing the incidence of HIV infection with the estimated background incidence in the screened population and evaluated relative efficacy as compared with F/TDF. The results of the study were published in “The New England Journal of Medicine” (L.-G. Bekker et al, 2024), and Authors have pointed out that:

“Among 5338 participants who were initially HIV-negative, 55 incident HIV infections were observed: 0 infections among 2134 participants in the lenacapavir group (0 per 100 person-years; 95% confidence interval [CI], 0.00 to 0.19), 39 infections among 2136 participants in the F/TAF group (2.02 per 100 person-years; 95% CI, 1.44 to 2.76), and 16 infections among 1068 participants in the F/TDF group (1.69 per 100 person-years; 95% CI, 0.96 to 2.74). Background HIV incidence in the screened population (8094 participants) was 2.41 per 100 person-years (95% CI, 1.82 to 3.19). HIV incidence with lenacapavir was significantly lower than background HIV incidence (incidence rate ratio, 0.00; 95% CI, 0.00 to 0.04; $P < 0.001$) and than HIV incidence with F/TDF (incidence rate ratio, 0.00; 95% CI, 0.00 to 0.10; $P < 0.001$). HIV incidence with F/TAF did not differ significantly from background HIV incidence (incidence rate ratio, 0.84; 95% CI, 0.55 to 1.28; $P = 0.21$), and no evidence of a meaningful difference in HIV incidence was observed between F/TAF and F/TDF (incidence rate ratio, 1.20; 95% CI, 0.67 to 2.14). Adherence to F/TAF

and F/TDF was low. No safety concerns were found. Injection-site reactions were more common in the lenacapavir group (68.8%) than in the placebo injection group (F/TAF and F/TDF combined) (34.9%); 4 participants in the lenacapavir group (0.2%) discontinued the trial regimen owing to injection-site reactions.”

Considering the results above, hopeful the drug Lenacapavir will powerfully drive down global infection rates when used as pre-exposure prophylaxis (PrEP).

Adverse effects

Lenacapavir’s adverse effect profile is generally manageable, and its benefits in treating multidrug-resistant HIV-1 often outweigh the risks. Lenacapavir, like all medications, may cause adverse effects. While it is generally well-tolerated, some patients may experience side effects during treatment, as for instance: Injection site reactions, gastrointestinal disturbs, fatigue, headache (Hitchcock et al., 2024).

CONCLUSION

HIV infection remains a global health challenge, with millions of people living with the virus. Lenacapavir’s introduction provides hope for better management of the epidemic, particularly in resource-limited settings where adherence to daily regimens can be challenging. Lenacapavir may represent a paradigm shift in HIV treatment, combining scientific innovation with practical benefits for patients. Its recognition as a breakthrough underscores its potential to improve outcomes for individuals with HIV, particularly those with limited treatment options, and highlights the ongoing progress in the fight against the virus. Nevertheless some caution may be needed in the interpretation of the results in the real world, especially concerned to pharmacological resistance, since the clinical trials on it are still ongoing.

Referencias

1. Link JO, Rhee MS, Tse WC, et al. Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule. *Nature* 2020;584:614-8. DOI: 10.1038/s41586-020-2443-1
2. Segal-Maurer S, De Jesus E, Stellbrink H-J, et al. Capsid inhibition with lenacapavir in multidrug-resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2022;386:1793-803. DOI: 10.1056/NEJMoa2115542.
3. Patel, Pratish C. et al. Lenacapavir (Sunlenca®) for the treatment of HIV-1 *Trends in Pharmacological Sciences* 2023 Volume 44, Issue 8, 553 – 554. DOI: 10.1016/j.tips.2023.05.002
4. Cohen, 2024. 2024 BREAKTHROUGH OF THE YEAR. https://www.science.org/content/article/breakthrough-2024#section_breakthrough. Accessed in March 6th, 2025.
5. L.-G. Bekker et al. Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women. *N Engl J Med* 2024; 391:1179-92. DOI: 10.1056/NEJMoa2407001
6. Hitchcock A. M., et al. Lenacapavir: A novel injectable HIV-1 capsid inhibitor. *Int J Antimicrob Agents* 2024; 63 (1):107009. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107009.

¿Sabías que?

Las proteínas GPCR (acrónimo del inglés, “G-protein Coupled Receptor”) acoplan la activación de un receptor por su agonista a una vía de señalización implicada en la actividad celular. Las GPCR de la subclase A son receptores del tipo rodopsina; poseen un sitio ortostérico incluido en un segmento intramembrana, un sitio alostérico para el sodio y los dominios terminales N y C.

Los Comités de ética de investigación en España

Rita Nogueiras-Álvarez¹, Miriam Vieitez-Santiago².

1Facultativa Especialista Médica de Farmacología Clínica. Osakidetza Servicio Vasco de Salud, Hospital Universitario Galdakao-Usansolo, Bizkaia/Vizcaya, España.

2 Facultativa Especialista de Área en Medicina Interna. SERGAS Servicio Gallego de Salud, área sanitaria de Vigo, Pontevedra, España..

Presentación

Es labor de los Comités de Ética evaluar y supervisar los proyectos de investigación biomédica para garantizar el cumplimiento de los principios éticos.

A continuación, se revisan las principales características de los Comités de Ética en España encargados de la evaluación de proyectos de investigación biomédica en los que participan seres humanos.

Resumen

La investigación biomédica engloba el estudio de los procesos biológicos y las causas de las enfermedades. Constituye por ello una herramienta muy valiosa para descubrir nuevas formas de prevenir enfermedades y desarrollar nuevos tratamientos.

La participación de seres humanos en investigación biomédica requiere del cumplimiento de los principios éticos internacionales y de una evaluación pormenorizada de todos los aspectos relacionados con dicha investigación. En este sentido, en España, los Comités de Ética (Comités de Ética de Investigación y Comités de Ética de la Investigación con medicamentos) tienen la labor de evaluar los proyectos de investigación biomédica de manera previa a su inicio y también son los encargados de supervisar el proceso de investigación.

Palabras clave

Comité de ética, CEI, CEIm, investigación biomédica, investigación clínica.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Biomedical research includes the study of biological processes and the causes of the diseases. Therefore, it is a valuable tool for discovering novel ways for preventing diseases and for developing new treatments.

The participation of human beings in biomedical research requires the compliance with international ethical principles and a detailed evaluation of all the research-related issues. In Spain, the Ethics Committees (the Research Ethics Committees and the Drug Research Ethics Committees) undertake the mission of evaluating biomedical research projects before they begin, and they are also entrusted to follow up the research process.

Key words

XXXX.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

INTRODUCCIÓN

La investigación biomédica se define como un subtipo de investigación que abarca múltiples disciplinas de la Biología y la Medicina [Flier y Loscalzo, 2017].

La investigación biomédica constituye una herramienta fundamental para buscar formas de prevenir y tratar enfermedades, así como para mejorar la calidad de vida de las personas.

En la actualidad, toda investigación biomédica se rige por un conjunto de normas éticas que han ido evolucionando a lo largo de los años, como consecuencia de diferentes acontecimientos históricos, sociales y políticos.

Referencias éticas para la realización de investigación biomédica

El referente a nivel internacional lo constituye la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, que fue el primer documento internacional que proporcionó una guía ética para la realización de investigación en seres humanos. Fue aprobada en junio de 1964 en la 18ª Asamblea Médica Mundial, celebrada en Helsinki y su contenido ha ido evolucionando a lo largo del tiempo, habiendo sido revisada en diferentes ocasiones.

Dentro de los principios generales incluidos en la Declaración de Helsinki, se incluye a los Comités de Ética de la Investigación, señalando que todo protocolo de un proyecto de investigación debe ser enviado para valoración por parte de dichos Comités antes de iniciarse el proyecto. La Declaración de Helsinki señala que estos Comités deben garantizar su independencia respecto a los investigadores y promotores de los proyectos de investigación. Además, deben disponer de los recursos suficientes para cumplir con sus funciones y sus miembros deben contar con la formación y capacitación adecuada para realizar sus funciones de evaluación.

La última revisión de la Declaración de Helsinki tuvo lugar en octubre de 2024 en la 75ª Asamblea Médica Mundial [Declaración de Helsinki, 2024].

Otro documento importante es el conocido como informe Belmont, elaborado por el Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos.

En el año 1974, se creó en Estados Unidos la denominada Comisión Nacional para la Protección de Investigación Biomédica y de Comportamiento. Dicha comisión tenía entre sus objetivos determinar qué principios éticos básicos debían regir la investigación biomédica y desarrollar las directrices a seguir para garantizar que la investigación se desarrollase de acuerdo con dichos principios.

En este documento se establecieron los siguientes principios éticos básicos: respeto a las personas, beneficencia y justicia [Informe Belmont, 1979].

Posteriormente a la publicación del informe Belmont, Beauchamp y Childress realizaron la publicación del libro *Principles of Biomedical Ethics* que tomaba como referencia el informe Belmont y cuyos autores añadieron un cuarto principio ético: el de no maleficencia. [Principles of Biomedical Ethics, 1979]. Es importante destacar que la publicación realizada por Beauchamp y Childress supuso además una extensión del ámbito de las recomendaciones planteadas en el informe Belmont ya que, además de incluir el ámbito de la investigación clínica, también abordaban problemas éticos de la práctica médica. Este libro, a su vez, ha ido experimentando sucesivas revisiones a lo largo de los años para actualizarse y adaptarse, pero constituye una referencia en cuanto a aspectos éticos dentro del ámbito de la biomedicina.

A nivel internacional también cabe señalar la

labor que lleva a cabo el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), que iniciaron su labor en materia ética en el ámbito de la investigación biomédica a finales de los años setenta del siglo veinte. Desde el inicio de su colaboración, uno de sus objetivos fue plantear unas pautas que proporcionasen una serie de principios éticos que fuesen aceptados de manera internacional. Como resultado, surgió en el año 1982 la denominada Propuesta de Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Sujetos Humanos. Estas directrices también se han ido actualizando a lo largo de los años y, además, se han ido modificando para poder ajustarse a las normas éticas locales [Pautas Éticas Internacionales, CIOMS].

INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN ESPAÑA: EL PAPEL DE LOS COMITÉS DE ÉTICA

En España, la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica establece que es labor de los Comités de Ética supervisar el proceso de investigación y que la autorización y desarrollo de cualquier proyecto de investigación sobre seres humanos o su material biológico requerirá el previo y preceptivo informe favorable de un Comité de Ética de la Investigación (CEI) [Ley 14/2007].

Cuando esta investigación clínica implique un estudio con medicamentos o con productos sanitarios, la legislación española exige que este tipo de estudios sea evaluado por un comité que haya recibido una habilitación específica como Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm), según queda regulado por el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos (RD 1090/2015) [RD 1090/2015].

En el RD 1090/2015, se incluyen las definiciones de ambos tipos de Comités:

- «Comité de Ética de la Investigación (CEI)»: órgano independiente y de composición multidisciplinar cuya finalidad principal es la de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica y ofrecer garantía pública al respecto mediante un dictamen sobre la documentación correspondiente del proyecto de investigación, teniendo en cuenta los puntos de vista de las personas legas, en particular, los pacientes, o las organizaciones de pacientes.
- «Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm)»: CEI que además está acreditado de acuerdo con los términos del RD 1090/2015 para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica con productos sanitarios.

2.1. Comités de Ética de la Investigación (CEI)

La Ley de Investigación biomédica recoge en su artículo 12 diferentes aspectos en relación a los CEI [Ley 14/2007]. A continuación, se exponen algunos de estos aspectos.

2.1.a. Acreditación de un CEI

En la Ley de Investigación biomédica se establece que los CEI correspondientes a los centros que realicen investigación biomédica deberán ser debidamente acreditados por el órgano competente de su comunidad autónoma o, en el caso de centros dependientes de la Administración General del Estado, por el órgano competente de la misma, para asegurar su independencia e imparcialidad [Ley 14/2007].

2.1.b. Composición de los CEI

Para conseguir la acreditación como CEI, la legislación señala que se valorarán unos criterios mínimos, entre los que se incluyen la multidisciplinariedad de sus miembros, así como la independencia e imparcialidad de los mismos respecto de los investigadores y promotores de los proyectos de investigación.

2.1.c. Funciones de los CEI

Corresponde a los CEI realizar las siguientes funciones:

- Evaluar la factibilidad de los proyectos.
- Valorar la idoneidad de los investigadores. Es labor de los CEI evaluar tanto la cualificación del investigador principal (IP) (*curriculum vitae* que detalle su formación, experiencia investigadora y acredite su cualificación para ejercer como IP del proyecto) como la del equipo investigador en general.
- Ponderar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los proyectos de investigación.
- Valorar el balance beneficio-riesgo de llevar a cabo el estudio. La investigación no debe implicar riesgos y molestias desproporcionados en relación con los potenciales beneficios que se puedan obtener. En la Ley de Investigación biomédica se establece, no obstante, que en aquellos casos en los cuales la investigación no tenga la posibilidad de producir un beneficio directo para la salud de las personas participantes, ésta sólo podrá ser iniciada cuando, a juicio del CEI evaluador, esta investigación suponga un riesgo y una carga mínimos para las personas que participan en la misma.
- Asegurar una adecuada gestión de las muestras biológicas. La Ley de Investigación biomédica establece que los CEI

deberán garantizar el cumplimiento de procedimientos que permitan asegurar la trazabilidad de las muestras de origen humano. En base a ello, es necesario disponer de un dictamen favorable por parte del CEI correspondiente antes de poder llevar a cabo un proyecto de investigación.

- Desarrollar códigos de buenas prácticas, siguiendo los principios establecidos por el Comité de Bioética de España.
- Coordinar su actividad con la de comités similares de otras instituciones.
- Salvaguardar la confidencialidad.

Además, también es responsabilidad de los CEI realizar un seguimiento de los proyectos de investigación para garantizar que se mantiene un balance beneficio-riesgo positivo en todo momento y comprobar que la continuidad del proyecto está justificada en base a las últimas evidencias disponibles a lo largo de su desarrollo. Esta comprobación permite realizar modificaciones en el proyecto, o considerar la necesidad de su interrupción, en el supuesto de que el balance beneficio-riesgo se invierta a lo largo de la ejecución del proyecto.

Todas aquellas incidencias de las que tenga conocimiento el CEI serán trasladadas a aquella autoridad competente que otorgó la autorización para realizar la investigación y será esta autoridad la que adoptará las medidas que correspondan, de acuerdo con el artículo 17 de la Ley de Investigación biomédica.

También es importante señalar una serie de responsabilidades que recaen en la figura del IP y que implican su comunicación con el CEI:

Por un lado, el IP debe comunicar al CEI cualquier información relevante para la seguridad de las personas participantes, a la mayor brevedad posible.

Por otro lado, en aquellos casos en los que la

persona que actúa como IP decida poner fin de manera prematura a un proyecto de investigación, deberá informar al CEI y a la autoridad competente que dio su conformidad a la investigación, indicando las razones para terminar prematuramente el estudio.

2.2. Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm)

Los CEIm, al igual que los CEI, serán supervisados según se indica en la normativa reguladora de estos últimos.

En relación a la actividad desarrollada por los CEIm, en el RD 1090/2015 se establece que estos deberán trabajar de manera coordinada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y es responsabilidad de esta última facilitar el intercambio de información, coordinarse con las diferentes comunidades autónomas, los órganos supervisores de los CEI y los propios CEIm, proporcionar asesoramiento a los CEIm y gestionar la base de datos de ensayos clínicos con medicamentos de la red nacional de CEIm.

2.2.a. Acreditación de un CEIm

Para su acreditación, además de cumplir los requisitos ya comentados para la acreditación de los CEI, de manera específica los CEIm deberán ser acreditados por la autoridad sanitaria competente en cada comunidad autónoma. En el caso de centros dependientes de la Administración General del Estado, se deberá encargar de la acreditación el órgano competente de la misma.

Es responsabilidad de la AEMPS, actuando de manera coordinada con las comunidades autónomas a través del Comité Técnico de Inspección, definir los criterios específicos comunes para la acreditación, inspección y renovación de la acreditación de los CEIm. Dicha acreditación, tal y como se establece en el artículo 13 del RD 1090/2015, deberá ser renovada periódicamente

por la autoridad sanitaria competente y tanto la acreditación inicial como sus renovaciones deberán ser notificadas a la AEMPS, que las hará públicas en su página web, así como a quien determine la normativa vigente reguladora para los CEI.

2.2.b. Estructura y composición de los CEIm

En el RD 1090/2015 se detalla, en su artículo 15, que la estructura de los CEIm se compondrá de:

- una presidencia, figura que deberá ser elegida por los vocales del CEIm de forma que se garantice la independencia y cuyo titular ostentará la representación del comité.
- una vicepresidencia elegida de forma similar a la presidencia y que asumirá las funciones de la presidencia en los supuestos de vacante, ausencia o enfermedad de su titular
- una secretaria técnica, figura que deberá corresponder a una persona titulada superior con conocimientos de medicina, metodología de la investigación, bioética, farmacología y regulación de medicamentos y de la investigación biomédica en general.

Todos los miembros del comité (entre los que se incluye a las figuras de presidencia y vicepresidencia) tendrán un voto de igual valor, excepto la persona titular de la secretaria técnica que tendrá voz, pero no voto.

Los CEIm deben garantizar un sistema de renovación de sus miembros, permitiendo incorporaciones de forma regular, a la vez que se mantiene la experiencia del comité.

La ley también establece que un CEIm deberá estar compuesto por un mínimo de diez miembros. Entre ellos, existen una serie exigencias que se deben cumplir:

- Al menos un miembro lego, ajeno a la

asistencia clínica o a la investigación biomédica. Esta persona representará los intereses de los participantes/pacientes.

- Entre los miembros del CEIm se deberá contar con personal médico, incluyendo a una persona especialista en Farmacología Clínica.
- Deberá incluirse a una persona diploma o graduada en Enfermería
- Contar con un farmacéutico (de hospital o de atención primaria).
- En aquellos centros en los cuales exista una Comisión de Investigación o un Comité de Ética Asistencia, un miembro de cada uno de ellos deberá formar parte a su vez del CEIm.
- Al menos dos miembros ajenos a las profesiones sanitarias y, uno de ellos, licenciado o graduado en derecho.
- Al menos uno de los miembros debe disponer de formación acreditada en Bioética.

En aquellas situaciones en las que para realizar la evaluación de un estudio clínico el CEIm no disponga de los conocimientos y experiencia necesarios, se contempla la posibilidad de solicitar el asesoramiento por parte de alguna persona experta no perteneciente al CEIm, que respetará el principio de confidencialidad. Algunas situaciones en las cuales este asesoramiento puede ser considerado incluyen: evaluación de estudios clínicos con procedimientos quirúrgicos, técnicas diagnósticas, productos sanitarios o terapias avanzadas o evaluación de ensayos clínicos que se refieran a sujetos con especial vulnerabilidad.

2.2.c. Funciones de los CEIm

Además de aquellas funciones que corresponden a los CEI, los CEIm desempeñarán también una serie de funciones en relación con la evaluación de estudios clínicos con medicamentos o productos sanitarios. Entre estas funciones se encuentran: evaluar los aspectos metodológicos,

éticos y legales de los estudios, así como aquellas modificaciones sustanciales que se presentan de estudios clínicos ya autorizados y emitir el correspondiente dictamen y los CEIm también deben encargarse de realizar un seguimiento de los estudios.

LOS COMITÉS DE ÉTICA EN ESPAÑA

Desde la entrada en vigor del RD 1090/2015 es la AEMPS la responsable del mantenimiento de los contenidos en relación con los Comités de Ética de la Investigación dentro de su página web (web de la AEMPS).

En la web de la AEMPS se puede consultar qué comités en España se encuentran acreditados como CEIm y pueden, por tanto, encargarse de evaluar estudios clínicos con medicamentos e investigaciones clínicas con productos sanitarios. Además, también se ofrece información sobre qué comités pueden evaluar proyectos de investigación biomédica que no sean estudios clínicos con medicamentos o investigaciones clínicas con productos sanitarios (ver Tabla 1).

Esta información es de acceso público y se actualiza cada vez que se producen bajas o incorporaciones. Además, a través de la web de la AEMPS también se permite obtener información acerca de los datos de contacto de cada uno de los comités para facilitar la comunicación con los mismos.

Comunidad Autónoma	Nombre del CEI
Andalucía	CEI Área Costa del Sol
	CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío de Sevilla
	CEI Huelva
	CEI Sevilla Sur
Castilla La Mancha	CEI Hospital General Virgen de la Luz de Cuenca
Cataluña	CEI Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona
	CEI Clínica Tres Torres - Centre Cardiovascular Sant Jordi
	CEI Col·legi Oficial de Metges de Barcelona
	CEI Fundació d'Osona per la Recerca i l'Educació Sanitàries
	CEI Germanes Hospitalaries del Sagrat Cor de Jesus
Comunidad Valenciana	CEI CAEC Comunitat Valenciana
	CEI Corporativo de Atención Primaria
	CEI Corporativo de Salud Pública
	CEI Fundación Oftalmológica del Mediterráneo
	CEI Hospital de la Plana de Vila-real
	CEI Hospital de Sagunto i C.E.
	CEI Hospital General Universitario San Juan de Alicante
	CEI Hospital La Ribera de Alzira
	CEI Instituto Valenciano de Infertilidad
Extremadura	CEI Badajoz
Galicia	CEI de Santiago-Lugo
	CEI de Coruña-Ferrol
	CEI Pontevedra-Vigo-Ourense
Madrid	CEI Hospital de Móstoles
Murcia	CEI del Hospital General Universitario Reina Sofía
	CEI del Hospital Universitario Santa Maria del Rosell
Navarra	CEI de la Universidad de Navarra
País Vasco	CEI del Área Sanitaria de Guipúzcoa
	CEI del Hospital de Basurto
	CEI del Hospital de Cruces
	CEI del Hospital de Galdakao-Usansolo
	CEI del Hospital Universitario Araba

Tabla 1. Listado de CEI existentes en España, clasificado por comunidades autónomas (tabla creada a partir de la información disponible en la web de la AEMPS).

NOTA: Dentro del Listado de Comités de Ética de la Investigación que pueden evaluar proyectos de investigación biomédica que no sean estudios clínicos con medicamentos o investigaciones clínicas con productos sanitarios disponible en la web de la AEMPS, hay una serie de comunidades autónomas en las que únicamente disponen de CEIm, como son: Aragón, Asturias, Cantabria, Castilla y León, Baleares, Canarias, La Rioja

CONCLUSIONES

Toda investigación que implique la participación de seres humanos debe garantizar que cumple con los principios de bioética publicados por Beauchamp y Childress: el principio de autonomía, el de beneficencia, el de no maleficencia y el de justicia.

Tal y como se establece en la Declaración de Helsinki, el propósito principal de toda investigación biomédica con participantes humanos es generar conocimiento para comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades, mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas y, en última instancia, promover la

salud individual y pública, pero siempre anteponiendo los derechos e intereses de las persona participantes.

En este contexto, el papel de los Comités de Ética de la Investigación cobra una especial relevancia, al ser estos los órganos encargados de velar por la protección de estos derechos, así como por la seguridad y el bienestar de las personas participantes en proyectos de investigación biomédica.

En España se distinguen las figuras de los CEI y CEIm como órganos competentes en materia de protección de los derechos y seguridad de las personas participantes en investigación clínica. En ambos casos se trata de órganos independientes compuestos por perfiles multidisciplinares, siendo la principal diferencia entre ambos tipos de Comité el tipo de estudios que cada uno se encuentra acreditado para evaluar. Así, los CEIm se encuentran acreditados de manera específica para poder emitir dictámenes acerca de estudios clínicos que impliquen medicamentos y emitir dictámenes en investigaciones clínicas con productos sanitarios.

De esta forma, toda investigación biomédica que implique algún procedimiento invasivo en seres humanos deberá ser evaluada de manera previa a plantear su inicio por un Comité de Ética de la Investigación y deberá contar con un dictamen favorable emitido por dicho Comité, así como con una aprobación por parte de la autoridad competente, para poder comenzar.

Cabe señalar que, además de encargarse de la labor de revisión y evaluación comentada, los CEI y CEIm desempeñan una tarea fundamental en el seguimiento de los estudios de investigación biomédica, verificando que la continuidad de los estudios se encuentra justificada a lo largo de todo el desarrollo de la investigación.

Referencias

- Flier JS, Loscalzo J. Categorizing biomedical research: the basics of translation. *FASEB J.* 2017;31(8):3210-3215. doi:10.1096/fj.201700303R
- Declaración de Helsinki. Investigación médica en seres humanos. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/> Última actualización (octubre de 2024), disponible en: <https://pdf-it.dev.acw.website/please-and-thank-you?url=https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/&pdfName=wma-declaration-of-helsinki>
- Informe Belmont. Principios éticos y directrices para la protección de sujetos humanos de investigación. Reporte de la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Comportamiento (1979). Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2023-10/belmont-informe.pdf>
- Beauchamp TL y James FC. *Principles of Biomedical Ethics.* Oxford University Press, New York. Última edición: 7ª edición (2013).
- Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016. Disponible en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2007-12945>
- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2015-14082>
- Información relativa a los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm). Página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Acceso: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacion_medicamentos/investigacionclinica_ceim/
- Listado de Comités de Ética de la Investigación que pueden evaluar proyectos de investigación biomédica que no sean estudios clínicos con medicamentos o investigaciones clínicas con productos sanitarios. Versión 13 del 19 de julio del 2024 (Fecha de publicación: 19 de julio del 2024). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/CEIm/doc/Listado_Comites_Etica_de_la_Investigacion.pdf

Ensayos clínicos que merecen atención en 2025

Rita Nogueiras-Álvarez.

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

Presentación

Tal y como es habitual al finalizar un año, la revista *Nature Medicine* publicó a finales de 2024, un artículo en el que diferentes expertos comentan qué ensayos clínicos consideran que deben tenerse en cuenta en el próximo año. En el artículo original se describen estudios llevados a cabo en distintas áreas cuya premisa común es la mejora de los resultados en salud.

La referencia bibliográfica del artículo mencionado es: Webster, P., Healey, N. Eleven clinical trials that will shape medicine in 2025. *Nat Med* 30, 3384–3388 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03383-y>.

Resumen

La revista *Nature Medicine* publicó a finales de 2024 un artículo que recoge los ensayos clínicos que, según la opinión de expertos de diferentes áreas, deben tenerse en cuenta durante el año 2025 por sus características innovadoras y la repercusión que se espera que tengan sus resultados.

En los ensayos clínicos incluidos en dicha publicación se puede observar la importancia de incorporar el empleo de la Medicina Personalizada de Precisión en la investigación clínica, independientemente del área. De manera específica, dentro de los ensayos seleccionados por el grupo de expertos consultado, destacan aquellos relacionados con el empleo de terapia génica e inteligencia artificial, pero también ensayos clínicos con intervenciones de tipo nutricional y ambiental.

Palabras clave

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

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

The *Nature Medicine* journal published an article at the end of 2024 that compiles clinical trials that, based on different experts' opinions, should be taken into account during the year 2025 because of their innovative characteristics and their expected outcomes.

Among the clinical trials included in this publication, it can be noted the relevance of incorporating Personalised Precision Medicine in clinical research, regardless of the area. More specifically, among the trials that were selected by this group of experts, those related with the use of gene therapy and artificial intelligence were particularly emphasised, as well as those involving nutritional and environmental interventions.

Key words

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

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

TERAPIA GÉNICA PARA ENFERMEDADES PRIÓNICAS

Cuando las proteínas de nuestro organismo se pliegan mal, se producen las denominadas enfermedades priónicas. Este mal plegamiento puede provocar alteraciones y daños a nivel del cerebro, así como otro tipo de síntomas, que pueden tardar años en manifestarse pero que, una vez aparecen, pueden progresar rápidamente y tener consecuencias fatales [1].

Las enfermedades priónicas se consideran enfermedades raras, al afectar a un número pequeño de personas en comparación con la población general. Una enfermedad puede ser rara en una región, pero habitual en otra. En Europa, se considera que una enfermedad es rara cuando afecta a 1 de cada 2.000 personas [2-3].

ION-717 es un oligonucleótido antisentido que se encuentra en fase de investigación y que ha sido diseñado para inhibir la producción de proteínas priónicas.

El ensayo clínico fase 1/2a PrProfile tiene como objetivo evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de la molécula ION-717 de administración intratecal [4]. Actualmente se está llevando a cabo en un total de 16 centros diferentes a nivel mundial. Sonia Vallabh, experta a la que se consultó en el artículo original de *Nature Medicine* para comentar este ensayo clínico, prevé que los primeros resultados puedan conocerse a finales del año 2025.

NUTRICIÓN DE PRECISIÓN

El programa de investigación *All of Us* ha impulsado el proyecto *Nutrition for Precision Health*, financiado por los Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU. (US *National Institutes of Health*, US NIH) [5-6].

La revista *Nature Medicine* destaca este estudio debido a su planteamiento novedoso en comparación con los enfoques tradicionales que presentan habitualmente en EE.UU. los ensayos clínicos en los cuales la intervención es de tipo dietético. En los diseños tradicionales se suele comparar una dieta A con una dieta B o C y, tras ello, se establecen unas directrices dietéticas; esto se realiza de este modo, aun cuando estos diseños tradicionales presentan como limitación el hecho de evaluar los efectos en grupos de personas muy reducidos que no representan a toda la población adulta, ni a todos los grupos poblacionales ni clases socioeconómicas.

El ensayo *Nutrition for Precision Health* pretende estudiar a más de 8.000 personas adultas con unos criterios de selección muy amplios. Basándose en diferentes tipos de avances biomédicos, que incluyen la inteligencia artificial y la investigación del microbioma, este ensayo pretende generar nuevos datos que permitan comprender mejor la denominada “nutrición personalizada” o “nutrición de precisión”.

Entre los objetivos del estudio *Nutrition for Precision Health* se encuentran examinar las diferencias individuales observadas en la respuesta a diferentes dietas mediante el estudio de las interacciones entre dieta, genes, proteínas, microbioma, metabolismo y otros factores individuales. De esta forma, se pretende evaluar por qué las personas responden de manera diferente a los mismos alimentos. Además, también se plantea utilizar la inteligencia artificial para desarrollar algoritmos que permitan predecir las respuestas individuales a los alimentos y los patrones dietéticos.

Aunque está previsto que la recogida de datos finalice en el verano del año 2026, se espera que en 2025 se difundan los primeros resultados.

CANNABIDIOL Y PSICOSIS

El programa STEP (*Stratification and Treatment in Early Psychosis*) utilizará un producto de cannabidiol (CBD) para investigar sus efectos en combinación con los antipsicóticos prescritos en distintos subgrupos de pacientes con psicosis en Reino Unido y otros centros internacionales.

STEP consta de tres ensayos clínicos independientes de fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, titulados STEP-ENHANCE, STEP-PROMOTE y STEP-ASSIST [7].

Aunque todos los ensayos investigarán a participantes con psicosis temprana, presentan criterios de estudio específicos: en el STEP-ENHANCE se incluirá a pacientes que acaban de sufrir su primer episodio de psicosis, en el STEP-PROMOTE se incluirá a pacientes con alto riesgo de desarrollar psicosis y en el STEP-ASSIST, a pacientes con psicosis resistente al tratamiento.

Los objetivos comunes de los tres ensayos son comprobar si el CBD puede potenciar la respuesta al tratamiento antipsicótico y mejorar la función diaria y calidad de vida; comprender cómo actúa el CBD (mediante la realización de análisis de sangre y resonancia magnética) y predecir los

resultados a largo plazo utilizando la información de distintos cuestionarios y biomarcadores identificados en análisis de sangre e imágenes de resonancia magnética.

EDICIÓN DE BASES PARA LA ANEMIA FALCIFORME GRAVE

Todas las células sanguíneas derivan de las denominadas células madre hematopoyéticas (CMH). Debido a ello, las CMH resultan fundamentales para tratar enfermedades de la sangre.

La edición de bases es una técnica que ha mostrado utilidad tanto en ensayos clínicos *ex vivo* como *in vivo* y por ello se ha planteado valorar sus resultados al aplicarla en CMH.

El BEACON es el primer ensayo clínico que plantea utilizar la edición de bases en este tipo de células. Se trata de un ensayo de fase 1/2 que evalúa la seguridad y eficacia de una dosis única de CMH autólogas CD34(+) editadas para aumentar la producción de hemoglobina fetal (HbF) en pacientes con anemia falciforme grave [8].

En este ensayo, siguiendo el mismo planteamiento que en los trasplantes de células madre y progenitores hematopoyéticos, se reemplaza la médula ósea del paciente por CMH. La diferencia es que estas CMH serán editadas *ex vivo* para codificar globinas no-drepanocíticas. Así, el BEAM-101 (producto en investigación de este ensayo) introduce mutaciones puntuales en los promotores *HBG1* y *HBG2*, que imitan las mutaciones naturales que interrumpen la unión del gen 11A del linfoma/leucemia de células B (*BCL11A*), un represor transcripcional de la HbF. Los individuos con estas mutaciones padecen la enfermedad conocida como persistencia hereditaria de la HbF y siguen teniendo una expresión de HbF no espiculante durante toda su vida [9-10].

El objetivo principal de este ensayo clínico es doble: por un lado, comprobar si una dosis única de BEAM-101 permite al organismo aumentar la cantidad de HbF y, por otro lado, valorar si permite mejorar los síntomas asociados a la anemia falciforme.

La ventaja potencial que plantea también el BEAM-101 es eliminar la morbilidad y mortalidad de la enfermedad injerto contra huésped y ampliar el acceso al tratamiento para aquellos pacientes que no disponen de un hermano compatible para ser donante.

TECHOS FRESCOS PARA PREVENIR LAS ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL CALOR

Aditi Bunker es un epidemiólogo que coordina el *Climate Change and Health Intervention Working Group* en la universidad alemana de Heidelberg.

Su grupo lleva a cabo ensayos pragmáticos de aplicación en la vida diaria en todo el mundo para probar diversas intervenciones de adaptación al cambio climático, centrándose en mejorar la salud de la población, así como los resultados a nivel medioambiental y económico [11-13].

En la actualidad están realizando una intervención usando lo que denominan «tejados fríos», que son revestimientos altamente reflectantes que ayudan a reducir las temperaturas interiores al reflejar la radiación solar e impedir la transferencia de calor al interior de los edificios.

Debido a su facilidad de instalación y asequibilidad, presentan beneficios inmediatos, por lo que resultan ideales para su empleo en regiones de calor extremo, como África Occidental, donde la exposición al calor es causa de enfermedades y fallecimientos.

Aditi Bunker explica que el objetivo principal de este ensayo es evaluar si existe una relación causal entre la intervención (la aplicación de este tipo de tejados) y la mejora de la salud humana.

En el estudio realizado en Burkina Faso se incluyeron 1.200 participantes de 600 hogares de 25 aldeas. Se aleatorizó a dichos hogares a recibir o no «tejados fríos» y se realizó un seguimiento durante 2 años, recogiendo información acerca de diferentes variables entre las que se incluía la frecuencia cardíaca (biomarcador muy sensible a la exposición al calor), tensión arterial, temperatura corporal, glucemia, nivel de deshidratación y estrés. Además, también se estudiaron variables relacionadas con la salud mental, calidad de sueño e incluso violencia de género. Los investigadores han informado de que se encuentran analizando todos los resultados obtenidos para evaluar cómo afecta el calor a la salud humana.

RADIOFÁRMACOS PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA

El 23 de marzo de 2022 la FDA aprobaba la terapia con lutecio-177-PSMA-617 para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración [14]. En concreto, tratamiento de adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con positividad en el antígeno prostático específico de membrana (PSMA, por sus siglas en inglés

prostate-specific membrane antigen), que ya hubiesen sido tratados con inhibidores de la vía del receptor androgénico y quimioterapia basada en taxanos.

Hay varios ensayos clínicos que han evaluado el empleo de esta terapia, como el PSMAfore que es un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico en el que se consideró apropiado retrasar la quimioterapia basada en taxanos [15]. El PSMAfore alcanzó su objetivo primario, mostrando una prolongación significativa del tiempo hasta la progresión radiográfica o la muerte en el grupo de pacientes con lutecio-177-PSMA-617 en comparación con el grupo de pacientes con cambio de inhibidor de la vía de los receptores androgénicos y sin taxano.

Los resultados del PSMAfore fueron presentados en el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica en 2023 y la FDA está revisando toda la información para valorar la posible utilidad de adelantar el empleo de esta terapia con lutecio-177 en el esquema actual de tratamiento del cáncer de próstata.

El PSMAddition, por su parte, es un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico para comparar el tratamiento con lutecio-177-PSMA-617 más tratamiento estándar frente al empleo de únicamente tratamiento estándar en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible PSMA positivo no tratado o mínimamente tratado [16]. Dado que la terapia hormonal puede alterar la expresión y la radiosensibilidad de PSMA, cabe la posibilidad que la eficacia del radiofármaco se vea afectada. El criterio de valoración primario de este ensayo clínico es la supervivencia libre de progresión radiográfica.

EMPLEO DE UN CHATBOT PARA AYUDAR AL CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO

Farida Selmouni, científica del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, ubicado en Lyon (Francia) presenta en la publicación mencionada de *Nature Medicine* una propuesta que se está llevando a cabo en Francia relacionada con el programa nacional de cribado de cáncer de cuello uterino.

En Francia este programa de cribado se basa en la realización de la prueba del VPH en población femenina de entre 30 y 65 años. Las mujeres no participantes pueden realizar el test del VPH en su domicilio. Sin embargo, se ha comprobado que menos del 20% de las mujeres francesas realizaron esta automuestra vaginal cuando se

les envió un kit a su domicilio. Entre el grupo que no realizó el test, se identificaron como factores comunes el disponer de menores ingresos económicos y un menor nivel educativo.

Con el objetivo de intentar salvar las principales barreras identificadas para la participación, se ha planteado abordar las disparidades en cuanto a conocimientos relacionados con el VPH y las percepciones sobre el cribado del cáncer de cuello de útero mediante el empleo de un ChatBot de inteligencia artificial.

Al tratarse de un programa de cribado, un aspecto importante en el diseño de este proyecto era intentar conseguir un alto índice de participación. Por ello este proyecto ha sido diseñado tras la realización de estudios cualitativos con participación tanto de mujeres, que evaluaron su grado de conocimientos y trasladaron sus necesidades (en relación con la condición a estudio_ cáncer de cuello de útero_ y con su grado de familiaridad con el uso de *smartphones*), como con profesionales sanitarios. Todas estas opiniones se tuvieron en cuenta para el desarrollo de una herramienta educativa.

Este ensayo clínico pretende evaluar el impacto del envío de un kit de automuestreo de VPH al domicilio de las mujeres, asociado a la provisión, a través de múltiples canales móviles, de una ayuda a la decisión multilingüe que ha sido diseñada para mujeres con bajo nivel educativo y accesible a través de un ChatBot basado en inteligencia artificial [17]. La científica Farida Selmouni señala que se espera que esta herramienta mejore el porcentaje de participación de las mujeres en general, y de las de menor nivel educativo y que viven en zonas desfavorecidas, en particular. Se prevé que el ensayo clínico finalice en 2025.

HERRAMIENTAS MÓVILES COMO AYUDA EN EL ÁMBITO DE LA SALUD MENTAL

La carga que suponen los trastornos mentales, neurológicos y relacionados con sustancias en los países de ingresos bajos y medios es importante, pero los medios disponibles para abordar estas condiciones en adolescentes son limitadas.

La rápida evolución de la tecnología se ha planteado como una herramienta que puede resultar de utilidad para abordar estas condiciones. Sin embargo, por el momento, su empleo no ha sido valorado de manera sistemática con una intención preventiva en el ámbito de la Salud Mental.

Partiendo de esta premisa, el estudio mSELY (*Mobile health toolkit for screening and empowe-*

ring the lives of youth) [18], pretende abordar la carga que suponen los trastornos mentales en adolescentes en Kenia y, para ello, se estudiará la eficacia de emplear herramientas digitales tanto por adolescentes como por sus padres/cuidadores.

El mSELY está compuesto por dos fases (R21 y R33) y pretende servir para dar respuestas a la creciente carga de condiciones relacionadas con la Salud Mental de adolescentes y a las necesidades urgentes de implementar servicios preventivos, probando la usabilidad, viabilidad (fase R21) y efectividad (fase R33) de una intervención para promover la salud mental de los adolescentes en Kenia.

Para ello, se ha diseñado una herramienta de intervención preventiva para su uso por adolescentes (mSELY-A) y/o sus padres/cuidadores (mSELY-P) como modalidad de apoyo a la autoayuda.

Para ayudar a los participantes de una manera personalizada, se les devolverán los datos para que sean más conscientes de las distintas áreas a las que deben prestar especial atención.

El estudio ayudará a dilucidar la eficacia de estas intervenciones digitales en un ensayo clínico controlado y aleatorizado que engloba numerosas organizaciones comunitarias de Kenia.

BÚSQUEDA DE UN ENFOQUE MÁS PERSONALIZADO EN EL CRIBADO DEL CÁNCER DE MAMA

El cribado del cáncer de mama (CM) en mujeres se basa principalmente en la edad, siendo habitual que se plantee su realización a partir de los 50 años de edad en la mayoría de los países.

Sin embargo, este enfoque tiene limitaciones ya que cada mujer tiene su propio riesgo individual que depende de múltiples factores (genética, estilo de vida o exposición hormonal, entre otros). Es por ello que el planteamiento de realizar un cribado que se base en un enfoque personalizado permitiría ajustar la edad de entrada en el programa de cribado y determinar el grado de frecuencia con el que cada mujer necesitaría realizar revisiones.

De esta forma, en mujeres de alto riesgo, se podrían iniciar las medidas de reducción del riesgo de manera más precoz y hacer un seguimiento más estrecho; mientras que, en mujeres de bajo riesgo, se podrían plantear menos mamografías, disminuyendo su grado de exposición a pruebas innecesarias.

El objetivo del estudio *My Personal Breast Cancer Screening* (MyPeBS) [19-20] tiene en cuenta todo ello al abordar el cribado del CM mediante el empleo de una estrategia de medicina personalizada basada en el riesgo.

El MyPeBS es un ensayo clínico internacional, aleatorizado, abierto y multicéntrico en el que participan 6 países, hecho que lo convierte en el mayor estudio mundial de este tipo hasta la fecha.

En este ensayo clínico las mujeres se someten a una estrategia de cribado diferencial durante un periodo de 4 años y a la realización de una mamografía al finalizar el estudio, tras lo cual se reincorporan a los programas de cribado rutinarios de su país.

Al inicio del estudio las participantes cumplimentan un cuestionario y, a continuación, son asignadas aleatoriamente a uno de estos dos grupos:

- Grupo estándar, en el cual las participantes siguen la estrategia de cribado del CM de acuerdo con las directrices nacionales.
- Grupo basado en el riesgo, en el que las participantes se someten a una estrategia de detección precoz según un calendario personalizado basado en su riesgo estimado a 5 años de desarrollar CM: una mamografía cada 1-4 años según el riesgo, con o sin ecografía en función de la densidad mamaria. Este riesgo se calcula recogiendo datos personales de la mujer y tomando una muestra de saliva para obtener información genética.

El criterio de valoración principal de este ensayo clínico es la incidencia de CM en estadio 2 o superior y se medirá al final de la intervención de 4 años. Además, se plantea recopilar información durante un total de 15 años desde el inicio del estudio para evaluar la incidencia acumulada a largo plazo de CM y la supervivencia específica de este tipo de cáncer.

Con este enfoque se espera que se ayude a mejorar los resultados para aquellas mujeres de alto riesgo y, a su vez, se minimicen las exposiciones innecesarias a pruebas en las mujeres de menor riesgo.

HUERTOS DOMÉSTICOS FRENTE A LA MALNUTRICIÓN RELACIONADA CON EL CAMBIO CLIMÁTICO

Ina Danquah es una nutricionista que comenta en *Nature Medicine* una propuesta relacionada con el ámbito de la investigación en Nutrición: un

ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado llevado a cabo en el sureste de Kenia y en zonas rurales de Burkina Faso para abordar el impacto del cambio climático en la nutrición.

Este ensayo, denominado ALIMUS, tiene como objetivo evaluar el potencial de un programa de horticultura doméstica y del asesoramiento nutricional para contrarrestar las pérdidas agrícolas (cuantitativas y cualitativas) relacionadas con el cambio climático para mejorar el estado nutricional de los niños pequeños del África subsahariana rural [21].

El resultado principal que se evalúa es la estatura según la edad de los niños, ya que esta variable actúa como un indicador a largo plazo del estado nutricional.

Los resultados finales están previstos para mediados de 2025 y, si el modelo tiene éxito, se espera que pueda ser aplicado de manera más amplia en otras regiones que se enfrenten a retos similares relacionados con el cambio climático.

JUEGOS DE APRENDIZAJE PARA NIÑOS CON TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

Los niños con trastornos del espectro autista (TEA) tienen problemas de comunicación social e intereses restringidos.

Con el objetivo de evaluar si una intervención temprana puede ayudar a mejorar esta situación, se ha diseñado una aplicación para móviles con el formato de un juego llamada *GuessWhat*.

Según explica Dennis P. Wall, profesor de Pediatría y Ciencia de Datos Biomédicos en la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford, este juego facilita la creación de una sincronía social entre el cuidador y el niño. Con ello se pretende reducir el estrés de los padres y, al mismo tiempo, atenuar los síntomas que repercuten negativamente en la integración social del niño.

Durante el juego, se recopilarán datos que permitan seguir los progresos, entrenar herramientas de inteligencia artificial diseñadas para comprender las señales de autismo y personalizar la experiencia. Para probar el juego, se llevará a cabo un ensayo clínico en niños con diagnóstico de TEA y se espera que este estudio ayude a proporcionar nuevas herramientas que puedan ser de utilidad en la atención a estos niños [22].

Referencias

- About Prion Diseases. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Disponible en: <https://www.cdc.gov/prions/about/index.html>
- Definición de enfermedad rara en Europa. Disponible en: https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/rare-diseases_en
- What is a rare disease? EURODIS website. Disponible en: <https://www.eurordis.org/information-support/what-is-a-rare-disease/>
- PrProfile: A Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ION717. ClinicalTrials.gov ID: NCT06153966. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06153966>
- Nutrition for Precision Health, powered by the All of Us Research Program. Program Snapshot. Disponible en: <https://commonfund.nih.gov/nutritionforprecisionhealth>
- Web del proyecto Nutrition for Precision Health. Acceso: <https://nutritionforprecisionhealth.org/es>
- Stratification and Treatment in Early Psychosis (STEP). Web con información del ensayo clínico. Acceso: <https://www.phctrials.ox.ac.uk/recruiting-trials/step-programme>
- BEACON: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of BEAM-101 in Patients With Severe Sickle Cell Disease (BEACON). ClinicalTrials.gov ID: NCT05456880. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05456880>
- Base editing boosts hemoglobin in sickle cell disease. Nat Biotechnol 42, 1759 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41587-024-02517-4>
- BEACON: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of BEAM-101 in Patients With Severe Sickle Cell Disease (BEACON). Web de la Mayo Clinic. Disponible en: <https://www.mayo.edu/research/clinical-trials/cls-20552763>
- Assessing the Effects of Cool Roofs on Indoor Environments and Health (REFLECT). ClinicalTrials.gov ID: NCT06579950. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06579950>
- Assessing the Effect of Cool Roofs on Health Using Smartwatches (REFLECT). ClinicalTrials.gov ID: NCT06579963. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06579963>
- Assessing the Effect of Cool Roofs on Health Using Smartwatches in Ouagadougou, Burkina Faso (REFLECT). ClinicalTrials.gov ID: NCT06842641. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06842641>
- FDA approves Pluvicto for metastatic castration-resistant prostate cancer. Acceso: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pluvicto-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer>
- 177Lu-PSMA-617 vs. Androgen Receptor-directed Therapy in the Treatment of Progressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (PSMAfore). ClinicalTrials.gov ID: NCT04689828. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04689828>
- An International Prospective Open-label, Randomized, Phase III Study Comparing 177Lu-PSMA-617 in Combination With SoC, Versus SoC Alone, in Adult Male Patients With mHSPC (PSMAAddition). ClinicalTrials.gov ID: NCT04720157. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04720157?cond=nct04720157&rank=1>
- Using Artificial Intelligence-based ChatBot to Improve Women's Participation to Cervical Cancer Screening Programme (AppDate-You). ClinicalTrials.gov ID: NCT05286034. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05286034?term=Farida%20Selmouni&rank=2>
- Adolescent Digital Mental Health-Kenya Effectiveness. ClinicalTrials.gov ID: NCT06403813. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06403813>
- My Personalized Breast Screening (MyPeBS). ClinicalTrials.gov ID: NCT03672331. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03672331>
- Página web del Proyecto MyPeBS. Acceso: <https://www.mypebs.eu/>
- Mank I, Sorgho R, Zerbo F, et al. ALIMUS-We are feeding! Study protocol of a multi-center, cluster-randomized controlled trial on the effects of a home garden and nutrition counseling intervention to reduce child undernutrition in rural Burkina Faso and Kenya [published correction appears in Trials. 2022 Jun 13;23(1):489. doi: 10.1186/s13063-022-06450-2.]. Trials. 2022;23(1):449. Published 2022 Jun 1. doi:10.1186/s13063-022-06423-5
- Evaluating Efficacy of a Digital Game Therapeutic for Children With Autism. ClinicalTrials.gov ID: NCT06058104. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06058104>

¿Sabías que?

El sitio para el sodio en los GPCR de clase A, es un lugar conservado al que se une el catión sodio para colaborar en la estabilización del estado inactivo.

Comparaciones múltiples y riesgo de falsos positivos

Diana María Mérida.

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

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

Introducción

Cuando realizamos múltiples comparaciones en un mismo conjunto de datos, aumenta la probabilidad de obtener un resultado estadísticamente significativo por azar, es decir, de cometer un error tipo I (obtener falsos positivos). El error tipo I representa el riesgo de detectar una diferencia significativa cuando en realidad no la hay^{1,2}.

En estadística, una comparación múltiple se refiere a la realización de varias pruebas de hipótesis dentro de un mismo análisis, como la comparación de más de dos grupos, la evaluación de diferentes momentos dentro del mismo estudio, o el análisis de múltiples variables al mismo tiempo. Cada comparación adicional aumenta la probabilidad de obtener al menos un resultado significativo por “pura casualidad”³.

Para reducir este riesgo en comparaciones múltiples, se utilizan métodos de ajuste estadístico, como la corrección de Bonferroni. La corrección de Bonferroni ajusta el nivel de significación dividiendo α (comúnmente establecido en 0,05) por el número de comparaciones realizadas. Esto se hace con el objetivo de limitar la probabilidad de obtener falsos positivos. Sin embargo, este ajuste puede ser demasiado estricto, lo que aumenta el riesgo de error tipo II (falsos negativos), ya que dificulta la detección de diferencias o efectos. Además, su aplicación es más adecuada cuando las pruebas son independientes, ya que, en presencia de correlaciones entre comparaciones, puede resultar en un ajuste excesivo⁴.

El uso de la corrección de Bonferroni sigue siendo objeto de debate. Generalmente, se prefiere en estudios confirmatorios, donde es crucial minimizar los falsos positivos. Sin embargo, en estudios exploratorios, donde el objetivo es identificar posibles tendencias sin descartar efectos reales, muchos investigadores optan por métodos más flexibles, como el método Holm-Bonferroni, Benjamini-Hochberg y el control de la tasa de descubrimiento falso (FDR), que permiten reducir la probabilidad de error tipo 1 sin perder poder estadístico⁵.

En definitiva, la elección del método de corrección depende del contexto del estudio y del número de comparaciones. La corrección de Bonferroni puede ser útil cuando se realizan pocas comparaciones y un falso positivo supone un error grave, pero en otros escenarios, métodos menos conservadores pueden ser más apropiados.

Bibliografía

1. Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: Type I and type II errors in statistical decision. *Restor Dent Endod.* 2015;40(3):249. doi:10.5395/RDE.2015.40.3.249
2. Revista de Pediatría de Atención Primaria - El problema de las comparaciones múltiples. Accessed February 10, 2025. <https://pap.es/articulo/12072/el-problema-de-las-comparaciones-multiples>
3. Lee S, Lee DK. What is the proper way to apply the multiple comparison test? *Korean J Anesthesiol.* 2018;71(5):353. doi:10.4097/KJA.D.18.00242
4. Armstrong RA. When to use the Bonferroni correction. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2014;34(5):502-508. doi:10.1111/OPO.12131
5. 6.1: Multiple Comparisons - Statistics LibreTexts. Accessed February 10, 2025. [https://stats.libretexts.org/Bookshelves/Applied_Statistics/Biological_Statistics_\(McDonald\)/06%3A_Multiple_Tests/6.01%3A_Multiple_Comparisons](https://stats.libretexts.org/Bookshelves/Applied_Statistics/Biological_Statistics_(McDonald)/06%3A_Multiple_Tests/6.01%3A_Multiple_Comparisons)

ALYFTREK®, nueva triple terapia de toma diaria para el tratamiento de la fibrosis quística, aprobada por la FDA.

Mateo Ruiz-Conca.

Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Europea de Valencia.

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

El medicamento fue aprobado para pacientes mayores de 6 años con al menos una mutación susceptible, incluyendo 31 mutaciones que hasta ahora no habían respondido a ningún otro modulador CFTR.

La fibrosis quística es una enfermedad genética crónica, de herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen CFTR (del inglés, Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), que regula el transporte iónico de cloro y bicarbonato, y agua a través de las membranas celulares. Esta enfermedad se caracteriza por la producción de moco que dificulta la respiración y favorece la aparición de infecciones respiratorias recurrentes. Además, también bloquea los conductos del páncreas, impidiendo la correcta absorción de nutrientes y provocando problemas digestivos. Actualmente, los tratamientos incluyen terapia de reemplazo enzimático, moduladores de CFTR, fisioterapia respiratoria y antibióticos para el control de infecciones pulmonares, mejorando la calidad y esperanza de vida de los pacientes (1).

El pasado diciembre de 2024, la FDA dio el visto bueno a la aprobación en los EE. UU. de ALYFTREK® (vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor), como modulador de CFTR. El medicamento consiste en una combinación triple de una única toma diaria, para el tratamiento de la fibrosis quística en personas mayores de 6 años que posean la mutación *F508del*, u otra de las mutaciones susceptibles (2,3). Mientras vanzacaftor

y tezacaftor son correctores diseñados para aumentar la cantidad de proteína CFTR en la superficie celular para facilitar el procesamiento y movimiento de la proteína CFTR, deutivacaftor es un potenciador. Su efecto es aumentar la probabilidad de apertura de canal de la proteína CFTR que llega a la superficie celular, con el objetivo de mejorar el flujo de sal y agua a través de la membrana (4).

La aprobación de la Agencia Americana se sustenta en ensayos clínicos Fase III que incluyeron más de 1000 pacientes, reclutados en más de 20 países. Los ensayos incluyeron dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con tratamiento activo, de 52 semanas de duración, denominados SKYLINE 102 y SKYLINE 103. En ellos se evaluaba la eficacia de vanzacaftor (20 mg) / tezacaftor (100 mg) / deutivacaftor (250 mg) una vez al día en pacientes mayores de 12 años, comparada con otro fármaco también de la compañía Vertex, con sede en Boston, TRIKAFTA® (elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor) (5). Posteriormente, en un tercer estudio Fase III de 24 semanas, RIDGELINE 105, se evaluó la seguridad y eficacia de ALYFTREK en niños entre 6 y 11 años (6). En todos los estudios realizados se alcanzaron iguales o mejores resultados de porcentaje previsto del vo-

lumen espiratorio forzado en el primer segundo (ppFEV1), así como cloruro en el sudor (SwCl), parámetros utilizados comúnmente en esta enfermedad. El 86 % de las personas con fibrosis quística en ambos ensayos tuvieron un nivel SwCl por debajo del umbral diagnóstico de 60 mmol/L durante 24 semanas, en comparación con el 77 % de las personas tratadas con TRIKAFTA® (Odds ratio: 2.21; IC del 95 %: 1.55-3.15; P<0.0001). Además, el 31 % de las personas en ambos ensayos tuvieron un SwCl por debajo del umbral marcado para personas portadoras (30 mmol/L) durante 24 semanas, en comparación con el 23 % de las personas tratadas con TRIKAFTA® (Odds ratio: 2.87; IC del 95 %: 2.00-4.12; P<0.0001). La mayoría de los efectos adversos registrados durante los estudios fueron leves o moderados, y relacionados con las manifestaciones de la fibrosis quística, incluyendo exacerbación pulmonar infecciosa de la fibrosis quística (27.7%), tos (22.5%), COVID-19 (22.3%), nasofaringitis (21.3%), o dolor de cabeza (15.8%), entre otros (5,6).

Después de obtener la luz verde en EE. UU., el medicamento se encuentra actualmente siendo revisado por las correspondientes agencias reguladoras de la Unión Europea, y de otros países como en Reino Unido, Canadá, Suiza, Australia y Nueva Zelanda.

Bibliografía

- Mall MA, Mayer-Hamblett N, Rowe SM. Cystic Fibrosis: Emergence of Highly Effective Targeted Therapeutics and Potential Clinical Implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 15;201(10):1193-1208. doi: 10.1164/rccm.201910-1943SO. PMID: 31860331; PMCID: PMC7233349.
- Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). ALYFTREK. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218730s000lbl.pdf. Diciembre 2024.
- VERTEX. Press Release Details. Vertex Announces US FDA Approval of ALYFTREK™, a Once-Daily Next-in-Class CFTR Modulator for the Treatment of Cystic Fibrosis. <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-announces-us-fda-approval-alyftrek-m-once-daily-next>. Diciembre 2024.
- VERTEX. Press Release Details. Vertex Announces Positive Results From Pivotal Trials of Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor, Next-In-Class Triple Combination Treatment for Cystic Fibrosis <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-announces-positive-results-pivotal-trials>. Febrero 2024.
- Keating C, Yonker LM, Vermeulen F, Prais D, Linnemann RW, Trimble A, Kotsimbos T, Mermis J, Braun AT, O'Carroll M, Sutharsan S, Ramsey B, Mall MA, Taylor-Cousar JL, McKone EF, Tullis E, Floreth T, Michelson P, Sosnay PR, Nair N, Zahigian R, Martin H, Ahluwalia N, Lam A, Horsley A; VX20-121-102 Study Group; VX20-121-103 Study Group. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2025 Mar;13(3):256-271. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00411-9. Epub 2025 Jan 2. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2025 Mar;13(3):e19. doi: 10.1016/S2213-2600(25)00011-6. PMID: 39756424.
- Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE, Jensen R, Thia LP, Robinson P, Tirakitsoontorn P, Ramsey B, Mall MA, Taylor-Cousar JL, McKone EF, Tullis E, Salinas DB, Zhu J, Chen YC, Rodriguez-Romero V, Sosnay PR, Davies G; VX21-121-105 Study Group. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for children aged 6-11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2025 Mar;13(3):244-255. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00407-7. Epub 2025 Jan 2. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2025 Mar;13(3):e19. doi: 10.1016/S2213-2600(25)00010-4. PMID: 39756425.

GIVINOSTAT, un nuevo tratamiento para la distrofia muscular de Duchenne.

Adrián Gironda-Martínez.

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

El pasado 21 de marzo de 2024 la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) concedió la aprobación de givinostat (Duvyzat®), un inhibidor de la histona deacetilasa con actividad antiinflamatoria y antiangiogénica, para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD). Por lo que respecta a Europa, la MHRA (agencia estatal británica) concedió una autorización de comercialización condicional el pasado diciembre, y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) lo tiene en proceso de revisión.

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una patología muscular grave, ligada al cromosoma X, por lo que el desarrollo de síntomas solo se produce en varones, aunque en muy raros casos puede afectar a mujeres portadoras con una sintomatología leve. Esta enfermedad afecta a aproximadamente 1 de cada 3.500 recién nacidos varones. Clínicamente se caracteriza por retraso en la marcha, caídas frecuentes o marcha de puntillas, observable en los 3 primeros años de vida, que progresa hacia la pérdida completa de la marcha y complicaciones a nivel respiratorio, cardíaco y ortopédico, ligadas a la postración a la que se ven condenados estos pacientes. La muerte de los pacientes se producía, históricamente, en la segunda década de vida debido a complicaciones respiratorias o cardíacas, aunque en los últimos años el tratamiento multidisciplinar de la enfermedad ha conseguido alargar la vida de los pacientes incluso hasta la cuarta década de vida¹.

A nivel fisiopatológico, las bases moleculares de la enfermedad se basan en mutaciones específicas en el gen *DMD* (locus Xp21.2) para la distrofina. Un 65% de los pacientes sufren una delección de uno o más exones, otro 10%

de ellos sufren una duplicación, mientras que el 25% restante sufre mutaciones puntuales. Estas mutaciones hacen que la distrofina, una proteína fundamental en el mantenimiento de la fibra muscular, que une el citoesqueleto con la matriz extracelular a través del complejo distrofina-glicoproteína, vea interrumpida su síntesis. Esta pérdida de distrofina produce daños en el sarcolema y la pérdida de la homeostasia del calcio intracelular, lo que conlleva una degeneración de la fibra muscular, sustituyéndose por tejido fibroadiposo^{1,2}.

El tratamiento de la enfermedad requiere de una aproximación harto multidisciplinar, en la que se incluye el tratamiento farmacológico, además de aproximaciones intervencionistas como fisioterapia, cirugía para ayudar a tratar la escoliosis, y ejercicio. El tratamiento farmacológico de estos pacientes incluye corticoides para disminuir el ritmo de deterioro muscular, mejorar la función respiratoria y retrasar la aparición de escoliosis, así como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) para tratar las cardiomiopatías (principalmente arritmias)^{1,2}.

El pasado 24 de diciembre la FDA concedió a

Italfarmaco la aprobación de un nuevo tratamiento para la DMD, givinostat³. El givinostat (Duvyzat®) es un inhibidor de la histona deacetilasa, un grupo de enzimas cuya actividad se encuentra incrementada en estos pacientes debido a la deficiencia de distrofina, produciendo una serie de cambios epigenéticos que mantienen activo el sistema inmune en el músculo de manera permanente y alteran las células progenitoras fibroadipogénicas⁴. La aprobación de givinostat se sustenta en los resultados del ensayo clínico de Fase III EPIDYS, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, y controlado con placebo, de 18 meses de duración, que incluyó 179 niños mayores de 6 años. Los pacientes tenían un diagnóstico confirmado genéticamente, completaron dos evaluaciones de la prueba de subida de cuatro escalones, con una media de 8 segundos o menos (varianza ≤ 1 segundo), y habían recibido terapia sistémica con corticosteroides durante al menos 6 meses. Fueron divididos en dos grupos en base a la fracción de grasa del vasto lateral (VLFF, por sus siglas en inglés) medida por resonancia magnética nuclear, y aleatorizados en una ratio 2:1 para recibir el tratamiento o placebo, junto con el tratamiento estándar con corticoides⁵. Para estudiar la eficacia del givinostat se compararon los resultados de la prueba de subida de cuatro escalones obtenidos tras 72 semanas de tratamiento con los resultados antes de comenzar el estudio, solo en el grupo con un valor de VLFF mayor a 5% y menor a 30% (grupo de intención de tratamiento). La razón geométrica de las medias de mínimos cuadrados fue de 1,27 (IC del 95%: 1,17–1,37) para los niños que recibieron givinostat por vía oral y de 1,48 (1,32–1,66) para aquellos que recibieron placebo (ratio 0,86; IC del 95%: 0,745–0,989; $p=0,035$). Los resultados del estudio mostraron un empeoramiento en la prueba de subida de cuatro escalones durante todo el desarrollo del ensayo, pero este fue significativamente menor en el grupo tratado con givinostat comparado con el grupo placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea y vómitos.

Por otro lado, el pasado diciembre la agencia británica MHRA otorgó una autorización de comercialización condicional, que será reevaluada tras conocer los resultados de nuevos estudios

que están determinando la seguridad y eficacia de givinostat a largo plazo⁶. Por su parte, en la EMA se encuentra en proceso de evaluación de los resultados y aún habrá que esperar para conocer si el givinostat estará disponible en Europa en un futuro inmediato.

Bibliografía

1. Salas, A. C. Distrofia muscular de Duchenne. *An Pediatr Contin* 12, 47–54 (2014).
2. Duan, D., Goemans, N., Takeda, S., Mercuri, E. & Aartsma-Rus, A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers* 7, 1–19 (2021).
3. Commissioner, O. of the. FDA Approves Nonsteroidal Treatment for Duchenne Muscular Dystrophy. FDA <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-nonsteroidal-treatment-duchenne-muscular-dystrophy> (2024).
4. Aartsma-Rus, A. Histone deacetylase inhibition with givinostat: a multi-targeted mode of action with the potential to halt the pathological cascade of Duchenne muscular dystrophy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 12, (2025).
5. Mercuri, E. et al. Safety and efficacy of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy (EPIDYS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 23, 393–403 (2024).
6. Givinostat conditionally approved to treat patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD). GOV.UK <https://www.gov.uk/government/news/givinostat-conditionally-approved-to-treat-patients-with-duchenne-muscular-dystrophy-dmd>.

LAZERTINIB para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Lorena Vidal Gil.

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

Lazertinib, comercializado bajo el nombre de Lazclude®, recibió en agosto de 2024 la aprobación por parte de la FDA para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en combinación con el anticuerpo monoclonal amivantamab (1).

El cáncer de pulmón de células no pequeñas con variante de receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR, por sus siglas en inglés) se asocia con una alta tasa de metástasis en el sistema nervioso central (SNC) (2). El tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR es considerado el tratamiento farmacológico de primera línea frente este tipo de cáncer (3). Sin embargo, la mayoría de los pacientes acaban desarrollando resistencia al fármaco, lo que hace esencial la búsqueda de nuevos tratamientos.

El lazertinib, un fármaco de tercera generación de inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del EGFR posee una mayor capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica que los tratamientos de primera generación, mejorando así la eficacia clínica en aquellos pacientes con metástasis cerebral (3). Esta molécula se dirige a la variante T790 positiva con deleciones en el exón 19 de EGFR o mutaciones de sustitución en el exón 21 L858R (1,2,4).

Experimentos *in vitro*, en líneas celulares de cáncer de pulmón, muestran que el lazertinib actúa sobre la fosforilación de EGFR, AKT y ERK siendo capaz de inducir apoptosis en las líneas celulares mutantes de EGFR. Estos estudios revelaron que la principal vía metabólica

de esta molécula es la conjugación de glutatión por glutatión S-transferasa M1, mientras que la metabolización mediante CYP3A4 presenta un papel secundario. Además, las principales vías de excreción del fármaco son por bilis y heces según han revelado estudios en ratones (4).

En el estudio de fase I/II LASER201, el lazertinib se relacionó con una tasa media de supervivencia de 38,9 meses en pacientes previamente tratados con fármacos de primera generación y de 26 meses en pacientes con metástasis asintomática en el SNC (2). El estudio clínico en fase III, internacional, aleatorizado y doble ciego evaluó el tratamiento conjunto de lazertinib y amivantamab, monoterapia con amivantamab y monoterapia con lazertinib con una ratio 2:1:1. Los datos demostraron gran actividad antitumoral en pacientes *naïve* o que habían sido tratados previamente con el fármaco osimertinib. La media de supervivencia en la combinación farmacológica fue de 27.3 meses frente a 16.6 meses en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con monoterapia (2).

Los ensayos realizados en pacientes muestran que la concentración plasmática máxima se alcanza a las 2-4 horas tras el tratamiento y que la vida media de esta molécula es 64,7 horas (3). Los efectos secundarios más comunes reportados fueron eventos tromboembólicos venosos, enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis,

erupción cutánea grave que incluye dermatitis acneiforme, reacciones adversas oculares y daño fetal (1). Los comprimidos de Lazcluze® se administran por vía oral una vez al día, con o sin alimentos y se recomienda la anticoagulación profiláctica durante los primeros cuatro meses de tratamiento (1).

Bibliografía

1. <https://www.drugs.com/history/lazcluze.html>
2. Hong, M. H., Choi, Y. J., Ahn, H. K., Lim, S. M., Keam, B., Kim, D. W., Kim, T. M., Youk, J., Kim, Y. J., Hwang, S., Kim, S., Kim, J. W., Kim, H. R., & Kang, J. H. (2024). Lazertinib in EGFR-Variant Non-Small Cell Lung Cancer With CNS Failure to Prior EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA oncology*, 10(10), 1342–1351. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.2640>
3. Chul Cho, B., Han, J. Y., Hyeong Lee, K., Lee, Y. G., Kim, D. W., Joo Min, Y., Kim, S. W., Kyung Cho, E., Kim, J. H., Lee, G. W., Sook Lee, S., Lee, N., Young Wang, J., Park, H., & Ahn, M. J. (2024). Lazertinib as a frontline treatment in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: Long-term follow-up results from LASER201. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 190, 107509. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.107509>
4. Dhillon S. (2021). Lazertinib: First Approval. *Drugs*, 81(9), 1107–1113. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01533-x>.
5. Cho, B. C., Lu, S., Felip, E., Spira, A. I., Girard, N., Lee, J. S., Lee, S. H., Ostapenko, Y., Danchaivijitr, P., Liu, B., Alip, A., Korbenfeld, E., Mourão Dias, J., Besse, B., Lee, K. H., Xiong, H., How, S. H., Cheng, Y., Chang, G. C., Yoshioka, H., ... MARIPOSA Investigators (2024). Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *The New England journal of medicine*, 391(16), 1486–1498. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403614>

Las perspectivas de NIPOCALIMAB en la miastenia gravis generalizada y el Síndrome de Sjögren.

Marta Estalrich Soliveres.

Colaboradora del grupo de Farmacología y Fisiología de las Enfermedades Neurodegenerativas (FARMAFISEN).

La FDA ha concedido la revisión prioritaria para la Miastenia Gravis (MG) generalizada en enero de 2025¹ y la designación de terapia innovadora para el Síndrome de Sjögren en adultos (SjD) en noviembre de 2024². Estas decisiones buscan agilizar el desarrollo clínico y la evaluación regulatoria de nipocalimab, un fármaco en investigación para tratar estas enfermedades graves o potencialmente mortales. La designación se basa en pruebas clínicas preliminares que sugieren que nipocalimab podría representar una mejora sustancial en al menos un criterio de valoración clínicamente significativo en comparación con los tratamientos disponibles.^{2,3}

El Síndrome de Sjögren (SjD) es una de las enfermedades autoinmunes mediadas por autoanticuerpos más prevalentes, con una incidencia estimada en aproximadamente cuatro millones de personas en todo el mundo, afectando a las mujeres hasta nueve veces más que a los hombres.⁴ Se caracteriza por la producción de autoanticuerpos, inflamación crónica e infiltración linfocítica en las glándulas exocrinas, lo que provoca sequedad en las mucosas, dolor articular y fatiga.⁵ Más del 50% de los pacientes presentan una forma moderada a grave de la enfermedad, cuya carga de morbilidad es comparable a la de la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico, lo que conlleva un deterioro significativo de la calidad de vida y un aumento del riesgo de mortalidad.^{4,6,7}

Se considera que la etiología del SjD involucra una predisposición genética relacionada con el complejo principal de histocompatibilidad, junto con factores desencadenantes ambientales que favorecen una respuesta inmunitaria aberrante.⁷ Actualmente, no existen tratamientos aprobados que aborden la causa subyacente y sistémica de la enfermedad. Su manejo requiere un enfoque multidisciplinar orientado a aliviar los síntomas de la exocrinopatía y controlar las manifestaciones extraglandulares. En 2019, el grupo EULAR recomendó tratar la sequedad con terapia tópica como primera línea, reservando los tratamientos

sistémicos para la enfermedad activa. Las manifestaciones sistémicas deben abordarse según el órgano afectado con pasos terapéuticos posteriores. Los corticoides deben emplearse en la dosis y duración mínimas necesarias, mientras que los inmunosupresores pueden utilizarse como ahorradores de esteroides. Por último, las terapias dirigidas a los linfocitos B se reservan para casos graves y refractarios.^{8,9}

Por otro lado, la Miastenia Gravis (MG) es una enfermedad neuromuscular autoinmune caracterizada por debilidad en los músculos voluntarios.^{10,11} Sus manifestaciones clínicas varían entre los pacientes, siendo los síntomas más frecuentes la ptosis, la diplopía y la fatiga excesiva. Aproximadamente el 75% de los pacientes con MG ocular evolucionan a MG generalizada en los primeros 2-3 años tras el diagnóstico, y entre el 15% y el 20% experimentarán al menos una crisis miasténica. Esta crisis se caracteriza por insuficiencia respiratoria y dificultad para la deglución, lo que supone un riesgo vital y una importante discapacidad para las actividades diarias.^{12,13}

Según un estudio sistemático basado en la población, CAR et al. estimaron una incidencia de 54 casos por millón de habitantes y una prevalencia de 77,7 por millón; sin embargo, diversos estudios han reportado variaciones significativas, con incidencias que oscilan entre 1,77 y

21,3 por millón y prevalencias entre 15 y 179 por millón de habitantes.¹⁴ La enfermedad es causada por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas de la membrana sináptica, interfiriendo en la transmisión neuromuscular.^{15,16} En más del 85% de los casos, está asociada con autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina del músculo esquelético, aunque también pueden verse afectados otros componentes como el receptor de tirosina quinasa específico del músculo y la proteína 4 asociada a lipoproteínas.^{17,18,19}

Los tratamientos recomendados incluyen timectomía, rituximab para MG con anticuerpos contra el receptor de acetilcolina, eculizumab y metotrexato para la quinasa específica del músculo. También se recomienda inmunosupresión precoz en la MG ocular.²⁰

El nipocalimab es un anticuerpo monoclonal en fase de investigación con potencial terapéutico para el SjD y la MG generalizada. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición selectiva del receptor Fc neonatal (FcRn), al que se une con alta afinidad para bloquear su función. El FcRn prolonga la vida media de la inmunoglobulina G (IgG) al unirse a esta y a la albúmina, reciclandolas y evitando su degradación lisosomal intracelular.²¹ La inhibición de la interacción FcRn-IgG acelera el catabolismo de la IgG, reduciendo sus concentraciones circulantes, incluidos los autoanticuerpos patogénicos, y atenuando las respuestas celulares inflamatorias mediadas por estos. Se ha postulado, además, que el bloqueo de FcRn en la placenta podría impedir la transferencia transplacentaria de aloanticuerpos maternos al feto.^{22,23}

La reducción de los niveles de IgG mediada por nipocalimab podría representar un avance terapéutico significativo en enfermedades impulsadas por autoanticuerpos o aloanticuerpos.²⁴ En concordancia con este mecanismo de acción, los datos de ensayos clínicos en fase 2 respaldan su eficacia y seguridad en pacientes adultos con SjD de moderado a grave (DAHLIAS, NCT04969812) y con MG generalizada (VIVACITY, NCT03772587). En este último estudio, se observó una reducción dependiente de la dosis en la IgG sérica total en todos los grupos tratados con nipocalimab, alcanzando una disminución máxima del 83%. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que la reducción de la IgG es el principal mediador de la eficacia de nipocalimab y subrayan el papel causal de los autoanticuerpos en la fisiopatología de la MG generalizada. Además, sugieren que la disminución de la IgG podría constituir un biomarcador potencial de respuesta terapéutica en esta enfermedad.²⁵

La incidencia de acontecimientos adversos fue similar entre los grupos de nipocalimab y placebo, siendo los efectos adversos más comunes las infecciones y cefaleas. Se notificaron eventos adversos graves en el 9% de los pacientes tratados con nipocalimab y en el 14% de los tratados con placebo (Vivacity-MG3, NCT04951622). La optimización del régimen de administración y uso de los inhibidores de FcRn será crucial para abordar la fisiopatología subyacente de las enfermedades mediadas por autoanticuerpos y aloanticuerpos, con el objetivo de reducir la carga de morbilidad tanto en los pacientes como en los sistemas de salud.²⁶

En conclusión, Nipocalimab representa una prometedora alternativa terapéutica para la MG generalizada y el SjD, al actuar sobre el FcRn para reducir los niveles de autoanticuerpos patogénicos. Los datos clínicos preliminares respaldan su eficacia y seguridad, sugiriendo un potencial cambio en el abordaje de estas enfermedades autoinmunes. La aprobación regulatoria y la optimización de su administración serán clave para consolidar su impacto en la práctica clínica y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

1. Jaymin Kang, P. (2025, January 9). Nipocalimab Gets Priority Review for Generalized Myasthenia Gravis. Medical Professionals Reference. https://www.empr.com/news/nipocalimab-gets-priority-review-for-generalized-myasthenia-gravis/#xd_co_f=OTgyZGU1ZTktY2NhMy00OWFILWFjZTItNjYyZzE3Yjk4MDA0~
2. Janssen Research & Development, L. and J. B. Inc. are J. & J. companies. (2024, November 11). Nipocalimab is the first and only investigational therapy granted U.S. FDA Breakthrough Therapy Designation for the treatment of adults living with moderate-to-severe Sjögren's disease. <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/nipocalimab-is-the-first-and-only-investigational-therapy-granted-u-s-fda-breakthrough-therapy-designation-for-the-treatment-of-adults-living-with-moderate-to-severe-sjogrens-disease>
3. U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (2024, May). Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics. <https://www.fda.gov/media/86377/download>
4. Beydon, M., McCoy, S., Nguyen, Y., Sumida, T., Mariette, X., & Seror, R. (2023). Epidemiology of Sjögren syndrome. *Rheumatology*, 20, 158–169.
5. Huang, H., Xie, W., Geng, Y., Fan, Y., & Zhang, Z. (2021). Mortality in patients with primary Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. In *Rheumatology*

- (United Kingdom) (Vol. 60, Issue 9, pp. 4029–4038). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab364>
6. Hackett, K. L., Newton, J. L., Frith, J., Elliott, C., Lendrem, D., Foggo, H., Edgar, S., Mitchell, S., & Ng, W. F. (2012). Impaired functional status in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care and Research*, 64(11), 1760–1764. <https://doi.org/10.1002/acr.21738>
 7. Carsons SE, Patel BC. (Updated 2023 Jul 31). Sjogren Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls (2025, Jan). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431049/>
 8. Negrini, S., Emmi, G., Greco, M., Borro, M., Sardanelli, F., Murdaca, G., Indiveri, F., & Puppo, F. (2022). Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. In *Clinical and Experimental Medicine* (Vol. 22, Issue 1, pp. 9–25). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00728-6>
 9. Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Bombardieri, S., Bootsma, H., de Vita, S., Dörner, T., Fisher, B. A., Gottenberg, J. E., Hernandez-Molina, G., Kocher, A., Kostov, B., Kruize, A. A., Mandl, T., Ng, W. F., Retamozo, S., Seror, R., Shoenfeld, Y., Sisó-Almirall, A., Tzioufas, A. G., ... Mariette, X. (2020). EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(1), 3–18. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216114>
 10. Sanders, D. B., Wolfe, G. I., Benatar, M., Evoli, A., Gilhus, N. E., Illa, I., Kuntz, N., Massey, J. M., Melms, A., Murai, H., Nicolle, M., Palace, J., Richman, D. P., Verschuuren, J., & Narayanaswami, P. (2016). VIEWS & REVIEWS International consensus guidance for management of myasthenia gravis Executive summary. <https://www.neurology.org>
 11. Salari, N., Fatahi, B., Bartina, Y., Kazeminia, M., Fatahian, R., Mohammadi, P., Shohaimi, S., & Mohammadi, M. (2021). Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Translational Medicine*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03185-7>
 12. Hehir, M. K., & Silvestri, N. J. (2018). Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. In *Neurologic Clinics* (Vol. 36, Issue 2, pp. 253–260). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.002>
 13. Gajdos, P., Tranchant, C., Clair, B., Bolgert, F., Eymard, B., Stojkovic, T., Attarian, S., & Chevret, S. (n.d.). Treatment of Myasthenia Gravis Exacerbation With Intravenous Immunoglobulin A Randomized Double-blind Clinical Trial. <http://archneur.jamanetwork.com/>
 14. Carr, A. S., Cardwell, C. R., Mccarron, P. O., & Mcconville, J. (2010). A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. In *BMC Neurology* (Vol. 10). <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/10/46>
 15. Conti-Fine, B. M., Milani, M., & Kaminski, H. J. (2006). Myasthenia gravis: Past, present, and future. In *Journal of Clinical Investigation* (Vol. 116, Issue 11, pp. 2843–2854). <https://doi.org/10.1172/JCI29894>
 16. Benatar, M. (2006). A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders*, 16(7), 459–467. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2006.05.006>
 17. Berrih-Aknin, S., Frenkian-Cuvelier, M., & Eymard, B. (2014). Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *Journal of Autoimmunity*, 48–49, 143–148. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.003>
 18. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. (2001 Mar 7). Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*. (3):365-8. doi: 10.1038/85520. PMID: 11231638.
 19. Mehling, M., Hilbert, P., Fritz, S., Durovic, B., Eichin, D., Gasser, O., Kuhle, J., Klimkait, T., Lindberg, R. L. P., Kappos, L., & Hess, C. (2011). Antigen-specific adaptive immune responses in fingolimod-treated multiple sclerosis patients. *Annals of Neurology*, 69(2), 408–413. <https://doi.org/10.1002/ana.22352>
 20. Narayanaswami, P., Sanders, D. B., Wolfe, G., Benatar, M., Cea, G., Evoli, A., Gilhus, N. E., Illa, I., Kuntz, N. L., Massey, J., Melms, A., Murai, H., Nicolle, M., Palace, J., Richman, D., & Verschuuren, J. (2021). International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. In *Neurology* (Vol. 96, Issue 3, pp. 114–122). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001124>
 21. Roopenian, D. C., & Akilesh, S. (2007). FcRn: The neonatal Fc receptor comes of age. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 7, Issue 9, pp. 715–725). <https://doi.org/10.1038/nri2155>
 22. Lobato, G., & Soncini, C. S. (2008). Relationship between obstetric history and Rh(D) alloimmunization severity. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 277(3), 245–248. <https://doi.org/10.1007/s00404-007-0446-x>
 23. Roy, S., Nanovskaya, T., Patrikeeva, S., Cochran, E., Parge, V., Guess, J., Schaeck, J., Choudhury, A., Ahmed, M., & Ling, L. E. (2019). M281, an anti-FcRn antibody, inhibits IgG transfer in a human ex vivo placental perfusion model. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 220(5), 498.e1-498.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.058>
 24. Pyzik, M., Kozicky, L. K., Gandhi, A. K., and Blumberg, R. S. (2023). The therapeutic age of the neonatal fc receptor. *Nat. Rev. Immunol.* 23, 415–432. doi: 10.1038/s41577-022-00821-1
 25. Antozzi, C., Guptill, J., Bril, V., Gamez, J., Meuth, S. G., Nowak, R. J., Quan, D., Sevilla, T., Jouvin, M. H., Jin, J., Karcher, K., Ramchandren, S., Sun, H., Ling, L., Zhu, Y., & Arroyo, S. (2024). Safety and Efficacy of Nipocalimab in Patients with Generalized Myasthenia Gravis: Results from the Randomized Phase 2 Vivacity-MG Study. *Neurology*, 102(2). <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000207937>
 26. Leu, J. H., Vermeulen, A., Abbes, C., Arroyo, S., Denney, W. S., & Ling, L. E. (2024). Pharmacokinetics and pharmacodynamics across infusion rates of intravenously administered nipocalimab: results of a phase 1, placebo-controlled study. *Frontiers in Neuroscience*, 18. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1302714>

VIMSELTINIB: nuevo fármaco aprobado por la FDA para tratar el tumor de células gigantes tenosinovial.

Miguel Valverde Urrea.

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

En febrero de 2025, la FDA aprobó vimseltinib como tratamiento para el tumor de células gigantes tenosinovial (TGCT) en pacientes adultos, ofreciendo una nueva opción terapéutica para esta rara enfermedad.

El TGCT es una neoplasia rara y localmente agresiva que afecta la membrana sinovial de las articulaciones, las vainas tendinosas o las bolsas sinoviales, causando engrosamiento y crecimiento anormal de estas estructuras [1]. Aunque estos tumores no son cancerosos, pueden llegar a afectar y dañar las estructuras o tejidos cercanos. Como resultado, los pacientes presentan dolor en las articulaciones afectadas, sensación de bloqueo al mover la articulación y disminución del movimiento, pudiendo causar discapacidad severa llegando a casos de amputación [1,2].

En 2019, se aprobó pexidartinib, el primer fármaco específico para tratar esta enfermedad. Pexidartinib es un inhibidor de tirosina quinasas que actúa sobre varias enzimas, incluida el receptor CSF1R, involucrado en la sobreexpresión de la proteína CSF1, un evento clave en la progresión del TGCT. La sobreexpresión de CSF1 promueve el crecimiento y expansión tumoral al inducir la proliferación local de macrófagos inflamatorios dependientes del CSF1R [4]. A pesar de su eficacia, pexidartinib puede causar efectos secundarios graves, como hepatotoxicidad, lo que ha limitado su uso en algunos pacientes [5].

En contraste, vimseltinib, un inhibidor específico del CSF1R, ha mostrado tener un perfil de seguridad superior. Su eficacia ha sido demostrada en el ensayo clínico MOTION (NCT05059262) [6], un estudio doble ciego, multicéntrico y aleatorizado realizado en pacientes con TGCT que no podían ser sometidos a intervención quirúrgica. Un total de 123 pacientes fueron divididos en dos grupos, uno de ellos fue tratado con vimseltinib y el otro con placebo, durante 24 semanas.

Los resultados a la semana 25 mostraron que el 40% de los pacientes tratados con el fármaco presentaron una disminución significativa del tamaño del tumor, de los cuales el 5 % mostró una respuesta completa. Además, también mejoró el rango de movimiento, la función física y el estado de salud general. En cuanto al dolor, el 48 % de los pacientes tratados con el fármaco presentó una mejoría significativa en comparación al 23 % de los pacientes tratados con el placebo.

La mayoría de los efectos secundarios fueron de grado 1 o 2 (náuseas, fatiga), y tan sólo el 5 % de los pacientes tratados con el fármaco mostró efectos secundarios de grado 3 o 4, como aumento de la creatina fosfoquinasa, sin daño asociado al músculo esquelético y otro órgano. Ningún paciente mostró ningún tipo de daño hepático. No obstante, el 42 % de los pacientes tuvieron que reducir la dosis inicial, aunque la gran mayoría volvió a tomar la dosis inicial establecida, en la etapa final del estudio, con una buena tolerancia.

Aunque los resultados son prometedores, todavía se ha de determinar la duración del tratamiento, así como su efectividad a largo plazo.

Este nuevo fármaco abre la vía al tratamiento sistémico eficaz de pacientes que no pueden ser sometidos a cirugía, mejorando de forma significativa la rigidez, capacidad de movimiento y dolor; mejorando el pronóstico de la patología en este reducido grupo de pacientes con una considerable morbilidad y escasas opciones de tratamiento.

Bibliografía

1. Stacchiotti, S., Dürr, H. R., Schaefer, I. M., Woertler, K., Haas, R., Trama, A., Caraceni, A., Bajpai, J., Giulio-Baldi, G., Bernthal, N., Blay, J., Boye, K., Broto, J., Tom-Chen, W., Angelo Dei Tos, P., Desai, J., Emhofer, S., Eriksson, M., Gronchi, A., Gelderblom, H. y Bauer, S. (2023). Best clinical management of tenosynovial giant cell tumour (TGCT): a consensus paper from the community of experts. *Cancer treatment reviews*, 112, 102491.
2. Mastboom, M. J., Verspoor, F. G., Gelderblom, H., & Sande, M. A. V. D. (2017). Limb amputation after multiple treatments of tenosynovial giant cell tumour: series of 4 Dutch cases. *Case reports in orthopedics*, 2017(1), 7402570.
3. Bernthal, N. M., Ishmael, C. R. y Burke, Z. D. (2020). Management of pigmented villonodular synovitis (PVNS): an orthopedic surgeon's perspective. *Current oncology reports*, 22, 1-6.
4. Cannarile, M. A., Weisser, M., Jacob, W., Jegg, A. M., Ries, C. H., & Rüttinger, D. (2017). Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) inhibitors in cancer therapy. *Journal for immunotherapy of cancer*, 5(1), 53.
5. Lewis, J. H., Gelderblom, H., Sande, M., Stacchiotti, S., Healey, J. H., Tap, W. D., Wagner, A., Lopez-Poussa, A., Druta, M., Lin, C., Baba, H., Chou, Y., Wang, Q., Shuster, E. y Bauer, S. (2021). Pexidartinib long-term hepatic safety profile in patients with tenosynovial giant cell tumors. *The oncologist*, 26(5), e863-e873.
6. Gelderblom, H., Bhadri, V., Stacchiotti, S., Bauer, S., Wagner, A. J., van de Sande, M., et al. y Ravi, V. (2024). Vimseltinib versus placebo for tenosynovial giant cell tumour (MOTION): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 403(10445), 2709-2719.

En esta sección, y en los sucesivos números de AFT, incluiremos cinco casos clínicos con énfasis en los fármacos y sus pautas terapéuticas. Cada caso se seguirá de algunas preguntas con sus correspondientes respuestas razonadas. Pueden utilizarse libremente con fines docentes, mencionando la fuente. Estos casos se han tomado de la sección "Problemas de Farmacoterapia" de la web de la Fundación Teófilo Hernando y han sido redactados por Antonio G. García, de la Fundación Teófilo Hernando y la Universidad Autónoma de Madrid. En las respuestas, V es verdadera y F falsa.

26-Flutter auricular y calcio-antagonistas

En 1991 comenté el siguiente caso clínico en la revista "Noticias Médicas". Se trata de una mujer de 24 años que acude a urgencias por fatiga, dificultad respiratoria y sensación de que su corazón late muy deprisa. Su presión arterial es de 110/70 mmHg, con una frecuencia cardiaca regular de 170 lpm. El ECG revela un flutter auricular, con frecuencia auricular de 300 lpm.

El médico le administra iv 0,4 g de sulfato de quinidina y una segunda dosis a las 2 horas, que produce un cuadro de taquicardia paradójica (la frecuencia cardiaca se eleva, aún más, a 240 lpm), la presión arterial desciende y la enferma cae en un cuadro de shock.

Preguntas de estudio

26.1. La taquicardia paradójica se debe al efecto simpaticomimético de la quinidina. (F)

Es falsa porque, en realidad, la quinidina posee un efecto vagolítico; al frenar el parasimpático (efecto atropínico) domina el simpático, que aumenta aún más la frecuencia cardiaca de la paciente.

26.2. La quinidina bloquea los receptores adrenérgicos alfa y puede provocar hipotensión. (V)

Al bloquear los receptores α vasculares se produce vasodilatación y caída de la presión arterial, que explica el cuadro de shock.

Los calcio-antagonistas tipo verapamilo y diltiazem son eficaces en el tratamiento de arritmias supraventriculares, tipo fibrilación auricular o flutter auricular. La frecuencia cardiaca a nivel de los nodos sinusal y aurículo-ventricular se controla por potenciales de acción calcio-dependientes; es el calcio que penetra por los canales de calcio del tipo L (y no el sodio, como ocurre en el resto los tejidos excitables del corazón) el que genera la despolarización de las células nodales.

26.3. El verapamilo es un bloqueante de los canales de calcio activados por voltaje, del subtipo L.(V)

Es así; posee efectos "depresores" cardiacos mayores que los calcio-antagonistas tipo nifedipino, y menores efectos vasodilatadores periféricos que este.

26.4. A la enferma se le administró verapamilo por vía oral. (F)

Aunque se absorbe por vía oral, la urgencia del cuadro arritmico requiere la infusión lenta iv del fármaco.

26.5. El verapamilo revirtió el cuadro de flutter auricular por incrementar la duración del segmento PR del ECG. (V)

En efecto, al deprimir la excitabilidad de los nodos auriculares y auriculo-ventricular, por bloquear los canales de calcio L, se frena el paso de potenciales de acción de aurícula a ventrículo, disminuyendo así la frecuencia cardiaca. Cabe reseñar que, actualmente, los calcio-antagonistas se utilizan poco como antiarrítmicos, aunque continúan estando indicados en arritmias supraventriculares.

27-Placenta y fármacos

Hay un curioso experimento que incluimos en los seminarios de problemas, para los estudiantes de medicina de la UAM. Ilustra el paso de fármacos a través de la barrera placentaria.

El experimento se realizó en una mujer cuando se encontraba embarazada de 8 meses (C.B. de Padua y J.S. Graevenstein, JAMA. 1969; 208:1022). Se le administraron iv, en días separados, dos fármacos bloqueantes de los receptores colinérgicos muscarínicos a saber, sulfato de atropina y metilbromuro de atropina. Para explorar sus efectos se monitorizó la frecuencia cardíaca del feto y de la madre. Ambos fármacos aumentaron la frecuencia cardíaca en la madre, pero solo el sulfato de atropina incrementó la frecuencia cardíaca en el feto. El experimento es relevante en el contexto del uso de fármacos en la mujer embarazada, que pueden causar efectos tóxicos en el feto si cruzan la barrera placentaria.

Preguntas de estudio

27.1. Las dos sales de atropina, sulfato y metilbromuro, aumentaron la frecuencia cardíaca de la madre porque la atropina bloquea los receptores nicotínicos del nodo sinusal. (F)

Es harto falsa porque la acetilcolina liberada de las terminaciones nerviosas parasimpáticas que inervan el nodo sinusal, ejerce sus efectos bradicardizantes por activar los receptores muscarínicos, no los nicotínicos.

27.2. Las sales de la atropina condicionan sus efectos cardíacos. (F)

Es falsa porque las sales de los fármacos en general se preparan para mejorar su solubilidad y farmacocinética. La atropina se libera en su forma de base y es ella, y no sus sales, la que ejerce sus efectos taquicardizantes sobre el corazón.

27.3. En el feto solo la sal sulfato de atropina aceleró el corazón porque cruzó la barrera placentaria. (V)

Es más que verdad; esta sal de atropina es lipofílica, no se encuentra ionizada y por tanto puede atravesar las barreras lipídicas placentarias sin dificultad.

27.4. El metilbromuro de atropina no aceleró el corazón del feto porque no pudo cruzar la barrera placentaria. (V)

Es verdadera porque esta sal de atropina está cargada y las moléculas cargadas, positiva o negativamente, no pueden cruzar las membranas lipoideas del organismo y por ende, la barrera placentaria.

27.5. La atropina acelera el corazón porque bloquea los receptores muscarínicos y por tanto, la acción bradicardizante de la estimulación parasimpática. (V)

Así es; al bloquear la atropina el parasimpático queda libre el simpático para trabajar a sus anchas, liberando norepinefrina, estimulando los receptores beta-1 adrenérgicos del nodo sinusal haciendo que el corazón lata más deprisa, como en la incertidumbre de una declaración de amor (que no tiene nada que ver con la atropina, por cierto).

28-Hipertensión y asma

Por su riqueza en receptores adrenérgicos y colinérgicos, la contracción del músculo liso bronquial responde con presteza a los fármacos adrenérgicos y colinérgicos. De hecho los broncodilatadores agonistas adrenérgicos beta-2 (salbutamol, terbutalina, orciprenalina) son importantes para el tratamiento del asma, a fin de dejar expedita la vía aérea. También está recomendada la medicación anticolinérgica muscarínica (ipratropio, tiotropio) en pacientes asmáticos en los que está contraindicada la medicación agonista beta-2 o en el caso de hipertensos tratados con antagonistas adrenérgicos beta-1 (atenolol, metoprolol, bisoprolol, carvedilol) que podrían precipitar un ataque agudo de asma. En un debate reciente (N Engl J Med 2019; 381: 2278-2279) se escudriñan los pros y contras del uso de una y otra medicación en pacientes que tienen el doble problema de ser hipertensos y asmáticos.

Preguntas de estudio

28.1. *Los receptores que median la broncodilatación producida por ipratropio son de tipo colinérgico nicotínico y muscarínico. (F)*

Es falsa porque los receptores nicotínicos no tienen vela en este entierro; son solo los muscarínicos los que están implicados en la broncoconstricción producida por la acetilcolina liberada de los nervios parasimpáticos que inervan el músculo liso bronquial.

28.2. *Cuando se administra tópicamente en inhalación, el tiotropio difunde sistémicamente, causando molestos efectos anticolinérgicos. (F)*

No es cierto; aunque podría serlo pero con rareza. Las verdades farmacocinéticas absolutas no existen. El tiotropio, como su pariente ipratropio, posee en su molécula un nitrógeno cuaternario, una carga positiva que impide (o más bien limita) su paso a sangre y su difusión sistémica.

28.3. *Administrada en inhalación, la medicación agonista beta-2 adrenérgica produce broncodilatación más rápidamente que la anticolinérgica. (V)*

Es verdadera pues en una crisis asmática se prefieren, por su rapidez, los agonistas beta-2 adrenérgicos tipo terbutalina.

28.4. *Aún siendo el atenolol un antagonista beta-1 selectivo cardíaco, puede sin embargo utilizarse sin riesgo en el paciente hipertenso asmático. (F)*

Es más que falsa. El concepto de selectividad absoluta de los medicamentos no existe en farmacología. En consecuencia, el atenolol sí podría bloquear, eventualmente y a dosis altas, los receptores beta-2 adrenérgicos bronquiales, y precipitar una crisis asmática.

28.5. *Más seguro que el atenolol sería el carvedilol. (F)*

También es falsa pues es al revés; el carvedilol no es selectivo beta-1 pues también bloquea los receptores adrenérgicos beta-2 bronquiales lo que podría precipitar, con más probabilidad que el atenolol, una crisis asmática.

29-Asesinar con curarina en el café

Cuando el inspector Salvo Montalbano vio el cadáver de un hombre mayor con un tiro en la cabeza, no dudó en diagnosticar el caso. Pero al forense gordinflón y glotón, que siempre aparece comiendo pasteles en la serie que TVE2 repite cuando en verano no tiene otra cosa, dice a Montalbano que el tiro se le propició cuando la víctima ya estaba muerta. Previamente, se le había administrado curarina en el café.

Hace 1000 años, los amerindios de la Amazonía sabían más farmacocinética que el novelista Camilleri, creador del personaje Montalbano. Los indios untaban los dardos de sus cerbatanas con el extracto de una planta que hoy sabemos contenía d-tubocurarina; disparaban sus cerbatanas contra los animales que querían cazar, que enseguida quedaban paralizados. Luego los comían sin miedo a envenenarse porque sabían que el tal veneno no se absorbía por vía oral. Montalbano resolvió el caso sin saber que la curarina no pudo matar a la víctima. ¿Por qué?

Preguntas de estudio

29.1. *¿Qué es la curarina o curare?*

Es un bloqueante neuromuscular de origen natural.

29.2 *¿Por qué los amerindios no se intoxicaban cuando comían la carne de los animales que mataban con sus dardos impregnados de curare?*

Porque la d-tubocurarina de sus dardos posee un nitrógeno cuaternario en su molécula; en consecuencia, no puede atravesar las membranas celulares de la pared intestinal.

29.3. *¿Por qué la víctima del episodio de la serie "Montalbano" no pudo morir con la curarina vertida en el café?*

Por la misma razón de la pregunta anterior. El nitrógeno cuaternario del curare impide su absorción gastrointestinal.

29.4. *¿Cuál es el mecanismo implicado en la parálisis inducida por d-tubocurarina?*

El bloqueo por el curare de los receptores nicotínicos de la placa motora.

29.5. *¿Qué indicaciones clínicas tiene?*

Relajación muscular en la anestesia general.

30-Distonia asociada a cleboprida

La revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT; vol. 17-Nº2, junio 2019, pp.75-77) recoge un curioso caso clínico de distonia iatrogénica, que comentan las doctoras Marina Moga Lozano (Departamento de Farmacología y Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga) y Silvia Moga Lozano (Centro de Salud Torre del Mar, Distrito Sanitario Axarquía, Málaga). Se trata de una mujer que acude a consulta por su incapacidad para controlar los movimientos de la lengua y tener que apretar las mandíbulas. No muestra otra sintomatología asociada. Tras una intervención de histerectomía total por un adenocarcinoma de útero de alto grado de malignidad, se prescribe Flatoril a demanda. El cuadro distónico antes mencionado apareció tras 8 días de tomar esta medicación, un comprimido cada 8 horas. Tras la exploración física y las pruebas complementarias se suspende el Flatoril y se prescribe Akineton 2mg/8h vía oral, con rápida mejoría, quedando la paciente asintomática a los 3-4 días de tratamiento. En lo sucesivo, se proscriben el Flatoril y otras medicaciones cuyo mecanismo de acción esté relacionado con el bloqueo de los receptores dopaminérgicos.

El Flatoril contiene dos principios activos, a saber, el antiflatulento simeticona y el antiemético y procinético cleboprida. Esta combinación de fármacos se utiliza como tratamiento preventivo del meteorismo en las exploraciones radiológicas del tubo digestivo así como en los trastornos funcionales de la motilidad gastrointestinal, náuseas y vómitos postoperatorios que cursen con flatulencia.

El cuadro distónico de la paciente se debió seguramente al hecho de que la cleboprida bloquea los receptores D2 de la vía nigroestriada; es este bloqueo el que ocasiona un síndrome de parkinsonismo asociado a los neurolépticos-antipsicóticos clásicos y, en el caso de la paciente, asociado a la cleboprida. Que ello es así lo demuestra el hecho de que la paciente mejorara rápidamente con el Akineton, que contiene el fármaco anticolinérgico muscarínico biperideno, que se utiliza en la enfermedad de Parkinson para mitigar el temblor, y en casos de parkinsonismo medicamentoso.

Preguntas de estudio

30.1. *La cleboprida es un fármaco con efectos antieméticos. (V)*

En efecto; por bloquear los receptores para dopamina del subtipo D2 en el área gatillo quimiorreceptora del tronco del encéfalo, interfiere con la integración de los impulsos emetógenos aferentes, inhibiendo así las náuseas y vómitos.

30.2 *La cleboprida posee también efectos procinéticos, aumentando el peristaltismo intestinal por bloquear los receptores de serotonina. (F)*

Es falsa porque esos efectos periféricos de la cleboprida se deben precisamente al bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2, y no a los serotoninérgicos.

30.3. *El cuadro distónico de la paciente de esta historia se debe al bloqueo de los receptores D2 en la vía nigroestriada. (V)*

Es verdadera porque, en efecto, el bloqueo de esos receptores D2, que es beneficioso en el tratamiento de la esquizofrenia con antipsicóticos, da lugar a cuadros secundarios de parkinsonismo y distonias iatrogénicas. La cleboprida, que también bloquea los receptores D2 en el sistema extrapiramidal, fue la causante del cuadro distónico de la paciente.

30.4. *El Akineton (biperideno) a pesar de que cruza mal la barrera hematoencefálica, posee efectos antiparkinsonianos. (F)*

Es falsa porque el biperideno es una molécula lipofílica que cruza bien la barrera hematoencefálica.

30.5. *Una vez resuelto el caso distónico de la paciente, estaría indicada la prescripción de cleboprida y simeticona, pues su cuadro de meteorismo no está resuelto. (F)*

Es falsa porque la paciente volvería a padecer un desagradable cuadro distónico. Podría tomar simeticona solo, aunque su eficacia para combatir el meteorismo es limitada.

Esta poesía se publicó en el volumen 1, pp 167, del “Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM”, en abril del 2015. La edición de este libro se apoyó y gestionó por la Fundación Teófilo Hernando y forma parte del objetivo de la Fundación para estimular la recuperación del humanismo en la educación médica. La poesía se titula “Era un niño que soñaba”; la escribió Antonio Machado y la comentó Teresa Reinoso, alumna de 3º Curso de Medicina.

ERA UN NIÑO QUE SOÑABA

(Antonio Machado)

Era un niño que soñaba
un caballo de cartón.
Abrió los ojos el niño
y el caballito no vio.

Con un caballito blanco
el niño volvió a soñar;
y por la crin lo cogía...
¡Ahora no te escaparás!

Apenas lo hubo cogido,
el niño se despertó.
Tenía el puño cerrado.
¡El caballito voló!

Quedóse el niño muy serio
pensando que no es verdad
un caballito soñado.

Y ya no volvió a soñar.

Pero el niño se hizo mozo
y el mozo tuvo un amor,
y a su amada le decía:
¿Tú eres de verdad o no?

Cuando el mozo se hizo viejo
pensaba: Todo es soñar,
el caballito soñado
y el caballo de verdad.

Y cuando le vino la muerte, el viejo a su
corazón
preguntaba: ¿Tú eres sueño?
¡Quién sabe si despertó!

Comentario:

Este poema de Machado puede parecer una simple canción infantil, por su lenguaje sencillo y los campos semánticos que emplea. Sin embargo, al leerlo con detenimiento, encontramos el mensaje profundo que subyace y quiere transmitir. La vida puede presentarse como un continuo desengaño, una farsa, en la que las cosas que anhelamos se nos escapan de las manos. Y estos sueños rotos pueden inducir en nosotros una actitud tal, que no volvamos a desear cosas grandes, temiendo volver a fracasar: “Y ya no volvió a soñar”. ¿Cuál es la consecuencia de esta actitud? Que cuando la vida nos obsequia con alegrías, éxitos, no nos atrevemos a disfrutarlos, temerosos de que desaparezcan como desaparecieron los anteriores. Y así, pasamos por la vida sin vivirla en realidad, y en el momento de despedirnos, nos surge de nuevo la duda... y tal vez sea tan solo entonces cuando despertemos.

Ante esto, la reflexión de la película “Tierras de penumbra”: “el dolor de ahora es la felicidad de entonces”. Una de las moralejas de la película, en la que se reflexiona sobre el sufrimiento, es, que si dejamos de hacer cosas por temor al dolor o al fracaso que puede llevar después, nuestra vida nunca será una vida plena. Porque cierto es que evitaremos en cierta medida el desengaño, pero también nos estaremos perdiendo la alegría, el amor... la felicidad. Porque nadie ha dicho que una vida sin dolor sea una vida feliz. ¿Y quién quiere una vida sin felicidad?

Teresa Reinoso
(3º Curso)

Hazte Socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

DATOS PERSONALES

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

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

BANCO O CAJA DE AHORROS

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

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

NOMBRE	FIRMADO
FECHA	

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

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

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

Remitir a: socesfar@socesfar.es

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

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

Perfil y objetivos

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

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

Tipos de colaboraciones

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

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

mente comercializado o con el tratamiento de una determinada enfermedad.

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

Redacción de las colaboraciones

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

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

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

Los artículos monográficos sobre un fármaco tratarán todos los aspectos relacionados con el mismo: grupo farmacológico, estructura química, mecanismo de acción, farmacocinética, eficacia (sustentada en ensayos clínicos irrefutables), 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 de la FTH, doña María Fagoaga, acusará recibo de la colaboración y el Redactor Jefe prof. Luis Gandía, gestionará la evaluación del manuscrito y su eventual aceptación.

28 años formando profesionales en I+D del medicamento

PROGRAMAS MÁSTER

mycec Madrid
MÁSTER EN INVESTIGACIÓN
Y COMERCIALIZACIÓN
DEL MEDICAMENTO
27 EDICIONES

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO UAM



micom Madrid
MÁSTER EN INVESTIGACIÓN
Y COMERCIALIZACIÓN
DEL MEDICAMENTO
15 EDICIONES

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO UAM



mifar Madrid
MÁSTER EN
INDUSTRIA FARMACÉUTICA
2 EDICIONES

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO CEU



micom Barcelona
MÁSTER EN INVESTIGACIÓN
Y COMERCIALIZACIÓN
DEL MEDICAMENTO
15 EDICIONES

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO UNIVERSITAT DE BILBAO



CURSOS DE ESPECIALIZACIÓN

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

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO



fv
CURSO DE ESPECIALISTA
EN FARMACOVIGILANCIA
4 EDICIONES

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO



CURSOS ONLINE

bpc online
CURSO DE BUENAS
PRÁCTICAS CLÍNICAS
(ONLINE)

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO



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

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO



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

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO



gmp online
CURSO DE GOOD
MANUFACTURING
PRACTICES
(ONLINE)

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO



docencia@ifth.es

¡Abierto el plazo de matrícula!

www.fth.es

2nd Meeting on Translational Pharmacology

XLII Annual Spanish Society of Pharmacology Meeting



ESPACIO ADEIT |  FUNDACIÓ DE L'UNIVERSITAT EMPRESA
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Plaza Virgen de la Paz, 3, Ciutat Vella 46001 Valencia

SEPTEMBER
10-12 | 2025

Invited societies:



Sociedade Portuguesa de Farmacologia



Asociación Colombiana de Farmacología

 **Sociedad Española de Farmacología**

Fundación
España de Farmacología



SEPTEMBER
10-12 | 2025



XLII Annual SEF Meeting