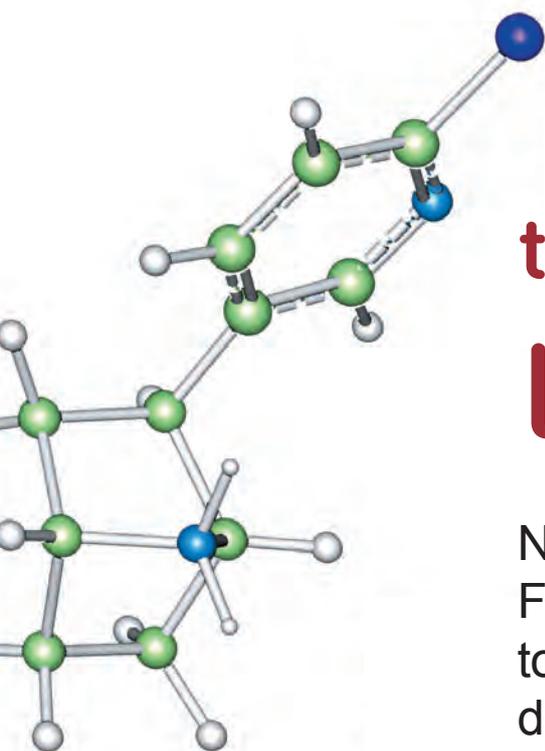


Integramos la investigación básica y aplicada al servicio de nuevas ideas farmacoterápicas



+25 años trabajando para mejorar la calidad de vida

Nuestras Unidades de Ensayos Clínicos Fases I a IV han realizado más de doscientos cincuenta estudios de bioequivalencia y de nuevos medicamentos

www.ifth.es

Instituto Fundación Teófilo Hernando

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

Avda. Arzobispo Morcillo, 4

28029 Madrid

Tel./fax: +34 911 923 700

info@ifth.es

FTH

25



TEÓFILO HERNANDO



actualidad en farmacología y terapéutica

CONSEJO DE REDACCIÓN

DIRECTOR

Antonio García García
Universidad Autónoma de Madrid
c.e. agg@uam.es

REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan
Universidad Autónoma de Madrid
c.e. luis.gandia@uam.es

VOCALES

Valentín Ceña Callejo
Universidad Castilla La Mancha
c.e. valentin.cena@gmail.com

José Brea
Universidad de Santiago de Compostela
c.e. pepo.brea@usc.es

Julio Cortijo Gimeno
Universidad de Valencia
c.e. julio.cortijo@uv.es

Rosario Jiménez Monleón
Universidad de Granada
c.e. rjmonleon@ugr.es

Francisco Sala Merchán
Universidad Miguel Hernández
c.e. fsala@umh.es

Jorge Fuentealba Arcos
Universidad de Concepción, Chile
c.e. jorgefuentealba@udec.cl

DISEÑO Y PUBLICIDAD

Arturo García de Diego
c.e. arturo.garcia@ifth.es

SECRETARÍA

María Fagoaga Torija
c.e. maria.fagoaga@ifth.es

DIFUSIÓN

Estrella García de Diego
c.e. estrella.garcia@ifth.es



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

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



FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

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

Junta Directiva de la SEF

Presidente:
Valentín Ceña Callejo
Vicepresidente:
Julio Cortijo Gimeno
Secretaria:
Mercè Pallàs Lliberia
Vocales:
José Manuel Brea Floriani
Andrés Fernández García
Rosario Jiménez Moleón
Antonio Rodríguez Artalejo

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:
Valentín Ceña Callejo
Vicepresidente:
Julio Cortijo Gimeno
Secretaria:
Mercè Pallàs Lliberia
Tesorero:
Juan Manuel Duarte Pérez
Vocales:
Catalina Alarcón de la Lastra
Jorge Beleta Supervia
Eva Delpón Mosquera
Joaquín Mateos Chacón
Teresa Millán Rusillo

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:
Francisco Abad Santos
José María Arnaiz Poza
Jesús Frías Iniesta
Luis Gandía Juan
Paloma Hernando Helguero
Joan Soriano
Juan Luis Steegmann
Josep Vergés Milano

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 del Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento www.ifth.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, el IFTH gestiona altruistamente la petición y evaluación de las contribuciones así como las labores de secretaría. También los miembros del Consejo Editorial desempeñan su actividad de forma desinteresada.

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

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

actualidad en farmacología y terapéutica

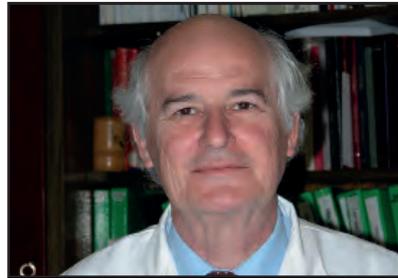
aft

VOL.20 Nº3/4
REVISTA
TRIMESTRAL

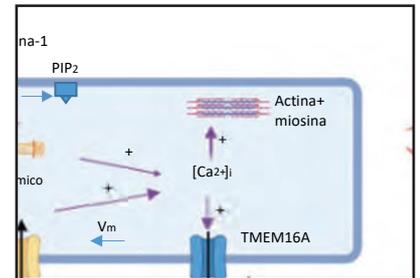
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA



153



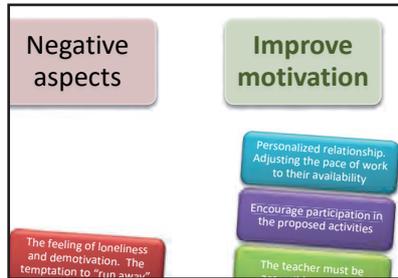
155



203



214



221

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

DATOS PERSONALES

NOMBRE: _____

DOMICILIO: _____

LICENCIATURA/GRADO: _____ AÑO _____

POBLACIÓN: _____ CÓDIGO POSTAL: _____

TELÉFONO: _____ CORREO-E: _____

FIRMA: _____ FECHA NACIMIENTO: _____

239

181. 20 años de la revista AFT.





Vol 20 N°3/4

Índice

Septiembre-Diciembre 2022

153. EDITORIAL DEL PRESIDENTE

La SEF y la revista AFT: veinte años de viaje conjunto

155. EDITORIAL DEL DIRECTOR

Farmacología lagunera

158. EDITORIAL INVITADO

158. Innovations for remdesivir to remain in the game against COVID-19

162. Siguiendo la huella espacio temporal del ion Calcio

167. Innovación abierta e incremental de medicamentos

169. A discussion on Statins use at the light of new 2022 recommendations

174. A propósito de una enfermedad "sin glamur" llamada artrosis

178. Veinte Años después

181. ESPECIAL 20 AÑOS DE AFT

181. Prof. Antonio G. García

184. Prof. Jesús Flórez Beledo

186. Prof. Juan Tamargo Menéndez

190. Prof. Esteban Morcillo Sánchez

192. Prof. Pedro Sánchez García

195. Prof. Francisco Zaragoza García

197. Profa. Teresa Tejerina

201. Profa. María Jesús Sanz

203. INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

El canal TMEM 16A: perspectivas terapéuticas

214. DOCENCIA EN FARMACOLOGÍA

214. Red de innovación docente interuniversitaria en farmacología

221. An e-learning authoring tool for Pharmacology teaching

225. NOVEDADES TERAPÉUTICAS

239. HAZTE SOCIO DE LA SEF

240. NORMAS PARA LOS AUTORES

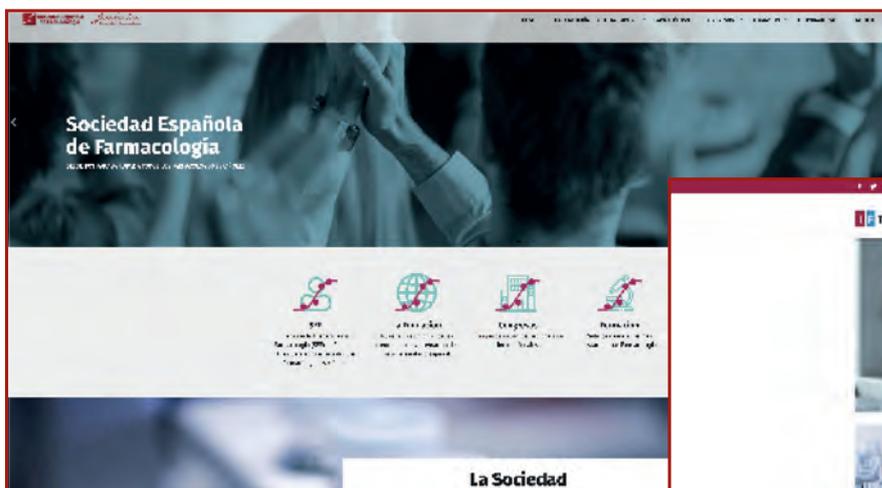
243. PORTADAS DE LA REVISTA AFT

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





Valentín Ceña Callejo

Catedrático del
Departamento de
Farmacología. Unid. Asoc.
Neurodeath-Farmacología,
Facultad de Medicina.
Univ. de Castilla-La
Mancha.

La SEF y la revista AFT: veinte años de viaje conjunto

Han transcurrido 20 años desde que la revista *Actualidad en Farmacología y Terapéutica* comenzó su andadura y se incorporó como compañera de viaje a la *Sociedad Española de Farmacología (SEF)*. “Veinte años después” es el título de una gran novela de Alejandro Dumas, que nos presenta una descripción de como el paso del tiempo afecta a las ilusiones de los jóvenes y no tan jóvenes mostrándonos como la realidad y las circunstancias transforman, con el paso del tiempo, algunos de nuestros ideales juveniles. Dumas lo representa en su novela basándose en la evolución de unos personajes que han sido héroes juveniles para un buen número de generaciones: los legendarios D’Artagnan y los 3 mosqueteros.

Veinte años es también un buen momento para examinar, con perspectiva, la evolución de muchos proyectos y, también, de las instituciones entre las que podemos incluir las sociedades científicas. Tomando este plazo de tiempo como referente, la *Sociedad Española de Farmacología* ha seguido trabajado para convertir la SEF en un referente nacional en el mundo del medicamento, poniendo en valor sus opiniones sobre todos los aspectos relacionados con dicho mundo desde los avances en la investigación básica sobre los mecanismos de acción de los fármacos, pasando por los ensayos clínicos, hasta aquellos aspectos relacionados con la comercialización de medicamentos como su disponibilidad o precios. Todo este trabajo, ha sido realizado durante estos últimos 20 años por una serie de Juntas Directivas de las cuales fueron presidentes Juan Tamargo, Pedro Sánchez García, Felipe Sánchez de la Cuesta, Francisco Zaragoza, Teresa

Tejerina y María Jesús Sanz hasta llegar a la actual Junta Directiva de la SEF. Todos estos esfuerzos han dado lugar a una sociedad pujante con más de 500 socios y con muy buenas perspectivas de futuro. El camino no ha sido fácil, especialmente en los últimos 3 años debido a la pandemia por SARS-COV2 que paralizó gran parte de las actividades previstas, no solo por nuestra sociedad, sino también por otras sociedades científicas, incluyendo, en nuestro caso, la celebración de nuestros congresos anuales que, aparte de mostrar la producción científica de los miembros de la SEF, servían como punto de encuentro anual entre todos los farmacólogos españoles. Afortunadamente, parece que cada vez vemos más luz al final del túnel que ha supuesto la pandemia SARS-COV2 y, como muestra, el año 2023 está prevista en Toledo, la celebración del XL Congreso de la SEF al que, aprovechando esta ocasión, os animo a todos a asistir.

La SEF con la participación activa de sus socios es y debe seguir siendo un referente en el mundo del medicamento

Nada más lejos de mi intención que ser triunfalista. Aunque la SEF está establecida como un referente nacional en el mundo del medicamento, hay aspectos que debemos mejorar como sociedad científica para incrementar el peso de nuestra sociedad y sus opiniones tanto a nivel nacional como internacional. Algunos de estos aspectos son la escasa implicación de los socios en las actividades de la SEF, especialmente de los jóvenes miembros de la sociedad, y la visibilidad a nivel nacional e internacional de la sociedad. En este último aspecto es en el que quiero centrarme.

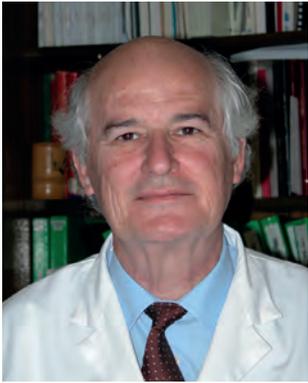
Vivimos en una sociedad en la que la inmediatez, especialmente entre los jóvenes, juega un papel importante en nuestras vidas y en la que una noticia o una actividad solamente tiene relevancia en función de la difusión que alcanza por todos los medios de comunicación, incluyendo las redes sociales. En este escenario, la SEF se ha adaptado a estos requerimientos creando perfiles tanto en Twitter como en LinkedIn en los que se hace difusión de las noticias que se van generando tanto por la SEF como organización como por los diversos socios de la misma que nos comunican las actividades relevantes que realizan. Por ello, os animo a que enviéis a la SEF aquellas actividades relevantes (artículos científicos publicados en revistas de alto impacto, conferencias invitadas, premios y distinciones recibidas, etc.) para que la SEF haga difusión de las mismas, ya que los éxitos profesionales de los socios de la SEF contribuyen al desarrollo y visibilidad de nuestra sociedad.

En este proceso de aumentar la visibilidad de la SEF y de sus socios, juega un papel muy importante la revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT) que en 2022 cumple 20 años de andadura. La revista es el órgano de comunicación de la SEF. No es una revista que pretenda publicar artículos de investigación puntera ni, por tanto, alcanzar un factor de impacto importante. Su objetivo e impacto tienen que ver con la educación continuada en el campo de la Farmacología presentando tanto artículos de opinión (los editoriales invitados) que reflejan la opinión de expertos sobre diversos temas relacionados,

en su mayor parte, con el mundo del medicamento como revisiones actualizadas sobre diversos aspectos relacionados con la farmacología. La revista se ha convertido en una excelente herramienta para vehicular la visibilidad de la SEF y está previsto que se incremente la difusión de la revista a toda Latinoamérica para que se convierta en una herramienta de formación continuada en farmacología en castellano con un amplio impacto internacional.

Quiero retomar aquí, aplicado a la función que juega la revista en la difusión de la marca SEF tanto a nivel nacional como internacional, un problema al que me refería anteriormente en este editorial como es la escasa contribución de los socios a las tareas editoriales relacionadas con la revista. La SEF está compuesta por un buen número de socios con gran experiencia y prestigio profesional en sus respectivos campos de actuación. Como sociedad sería deseable que todos los socios de la SEF contribuyeran a difundir la imagen de marca SEF a través de los diversos mecanismos de los que ahora dispone nuestra Sociedad. Uno de ellos, de gran relevancia como he comentado anteriormente, es la revista AFT que puede y debe jugar un gran papel en la formación continuada en farmacología no solo en España sino también en otros países. Para alcanzar este objetivo es necesaria la aportación y experiencia de los socios de la SEF a la hora de contribuir con artículos a la labor editorial de la revista con lo que incrementaríamos las áreas en las cuales la SEF puede contribuir a la difusión y formación en el mundo del medicamento.

La perspectiva de 20 años, especialmente si son los primeros en la andadura de una revista, permite valorar bastante bien lo que se ha hecho correctamente y aquellos aspectos que deben mejorarse en un proyecto, como es la AFT, que tiene vocación de permanencia. Yo, sinceramente, espero que al cabo de otros 20 años o mucho antes, cuando se realice otra mirada retrospectiva y se valore la contribución de la revista a la formación en farmacología, se pueda decir que la revista AFT ha cumplido sus funciones de ser una vía para vehicular la formación continuada en Farmacología que es uno de los objetivos de la SEF.



Antonio García García

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

Describo aquí un breve texto a vuela pluma, sobre el origen y evolución de la farmacología en la Universidad de La Laguna.

Farmacología lagunera

Cuando visito el departamento de farmacología, en la Facultad de Medicina de la Universidad de la Laguna, me siento como en casa. Y es que percibo que soy recibido por todos sus miembros con cordialidad y afecto. Si además algunos de sus miembros me cuentan su trabajo de investigación con el entusiasmo de la juventud, noto que aprendo: afecto y buena ciencia, “miel sobre hojuelas”.

Aquel grupo isleño de aficionados al medicamento, nació cuando el excelente farmacólogo profesor Jesús Flórez aterrizara en Tenerife en la recién creada Facultad de Medicina, a principios de la década de 1970. Antes de trasladarse a la Universidad de Cantabria, Jesús dejó su impronta farmacológica formando algunos jóvenes uno de ellos, el profesor Manuel Feria. Jesús cultivaba la farmacología de la respiración y utilizaba los opioides como fármacos reguladores de la misma, De los opioides, Manolo prefirió más tarde derivar su línea de investigación hacia la farmacología del dolor, campo en el que hizo muy destacadas aportaciones básicas y clínicas, de indiscutible relevancia internacional. Ya en edad jubilar, como un servidor, Manolo y yo acostumbramos a echar grandes parrafadas sobre nuestras experiencias, dentro y allende la farmacología. No faltaron estas ricas conversaciones en mi última visita al departamento lagunero, que incluyeron una dosis de farmacología, otra de los ingeniosos aforismos que escribe Manolo (va a editar su tercer volumen) y cómo no, del anecdotario del departamento.

El profesor José Boada, que acudió a la llamada del doctor Flórez para que le acompañara en la aventura farmacológica lagunera, tomó las riendas del departamento cuando Jesús se marchó a Cantabria. También tuve la oportunidad de charlar extensamente con Pepe Boada, en un curioso ambiente festivo sobre la rica gama de vinos canarios, particularmente los blancos y la uva malvasía. El festival se celebraba en Güímar. Gran aficionado a los vinos y a la música, Pepe llegó a ser presidente de las cofradías del vino canario y escribió un libro sobre el tema acompañado de un disco con fragmentos musicales que hacían alusión a las esencias de Baco. Pero también recordamos la evolución del departamento en las décadas que lo dirigió, incluyendo el desarrollo de la farmacología clínica de la mano y la cabeza bien organizada del profesor Emilio Sanz, que cuenta con una decena de colaboradores en el Hospital Universitario de la Candelaria, anexo a la Facultad de Medicina.

El discurrir de la vida de cada cual está salpicado de casualidades mil. Una, hartamente interesante, aconteció entre una

Destaco también la figura de Ricardo Borges, que ha sido artífice de la creación de un avanzado grupo de investigadores farmacológicos.

institución militar, el Centro de Reclutas de Rabasa y otra académica, la entonces naciente Universidad de Alicante, a principios de la década de 1980, ubicada en el antiguo aeródromo militar de San Vicente del Raspeig. Un recién licenciado en medicina por la Universidad de La Laguna, el hoy catedrático de farmacología y director del departamento de farmacología lagunero, hacía su servicio militar en Rabasa, separada unos kilómetros del Campus de la universidad lucentina. Vestido de recluta, una tarde recibí a Ricardo Borges Jurado que, en sus horas libres deseaba venir al laboratorio en el incipiente departamento de farmacología que yo estaba montando en el entonces precario Campus de San Vicente del Raspeig. Traía una efusiva carta de recomendación de Pepe Boada y, tras una larga conversación no dudé en aceptar a Ricardo quien, tras finalizar sus obligaciones militares, tampoco dudó en aceptar mi oferta para hacer su tesis doctoral.

Enseguida sorprendió a todos pues Ricardo conocía un gran número de las técnicas farmacológicas clásicas, desde el órgano aislado hasta la monitorización de parámetros cardiovasculares. Tenía además una extraordinaria habilidad para construir electrodos de estimulación o pequeñas camaritas para la perfusión de células o pequeños fragmentos de tejido. A estos conocimientos, que había adquirido durante su estancia como alumno interno junto al doctor José Boada, se unía un entusiasmo desbordante, que transmitía a aquel grupo de jóvenes doctorandos que yo estaba formando en la Universidad de Alicante.

Ricardo trabajó a conciencia su tesis doctoral, relacionada con las catecolaminas, la glándula suprarrenal, la neurosecreción y el estrés. También se metió a fondo en todas las actividades docentes de aquel joven departamento, incluyendo los seminarios científicos impartidos por investigadores de Europa, Estados Unidos, y Latinoamérica que

nos visitaban, los seminarios internos, la organización del Minicongreso de Farmacología de los Estudiantes de Medicina o las primeras reuniones del GENN, el Grupo Español de Neurotransmisión y Neuroprotección, este mes de diciembre de 2022 celebra su reunión anual número 42 en Ourense.

Uno de los grandes neurofisiólogos que nos visitó en Alicante fue Peter Baker que a la sazón trabajaba en el londinense King's College. Para aquel joven grupo de farmacólogos y neuroquímicos que se gestaba en Alicante, la visita de Peter fue todo un acontecimiento. Cuando finalizó su tesis doctoral, Ricardo quiso hacer su posdoctorado con Peter Baker. Sin embargo éste, que vivía en Cambridge y a diario viajaba a Londres, murió en el camino cuando sufrió un infarto de miocardio conduciendo su coche, con solo 48 años de edad. Aún así, Ricardo viajó a Londres y estuvo dos años trabajando con Derek Knight, un competente colaborador de Peter Baker, que había tomado las riendas científicas del grupo; así, Ricardo pudo hacer su posdoctorado en el King's College londinense. Pronto quiso ampliar su formación y familiarizarse con nuevas y complejas técnicas para estudiar la excitación y los movimientos de vesículas secretoras, e hizo otras estancias posdoctorales en los Estados Unidos.

Su tierra canaria le esperaba con una plaza de profesor titular de farmacología, que le permitió volver a su departamento de farmacología en donde comenzó su duro bregar para reclutar a jóvenes doctorandos y crear su propio grupo y su propio laboratorio, luchando por obtener los recursos necesarios para alimentarlo. Algo parecido a lo que Ricardo vivió en la Universidad de Alicante durante su doctorado, pero con la ventaja de que el departamento lagunero había nacido en 1970, cuando se creó la Facultad de Medicina y ya tenía ciertas infraestructuras y profesorado.

Con la égida de Ricardo, en un ambiente poco estimulante para la ciencia, el departamento lagunero fue enriqueciéndose en infraestructuras, equipamientos y lo que es más importante, en jóvenes que quisieron hacerse doctores y luego dedicar su vida profesional a las ciencias farmacológicas. Hablé con algunos de ellos y con otros que actualmente hacen sus tesis doctorales. Por ejemplo, el doctor David Machado, profesor titular, hizo su tesis doctoral con Ricardo y siguiendo su ejemplo se embarcó en un posdoctorado en el extranjero. Trabaja con potentes microscopios visualizando el ciclo vital de las vesículas neurosecretoras y su modulación farmacológica.

Por su parte, Marcial Camacho, tras hacer su tesis doctoral con Ricardo, hizo largos posdoctorados en los Estados Unidos y Alemania. Se incorporó al departamento lagunero con una beca europea Marie Curie que le permitirá, seguramente, estabilizarse como profesor. Al pie de su ordenador, me contó su precioso y elegante trabajo con neuronas cultivadas sobre astrocitos; estas neuronas emiten largas prolongaciones que forman sinapsis con ellas mismas, las llamadas autapsis. Estoy seguro que Marcial desarrollará con éxito este modelo que podría extrapolar a ratones transgénicos con mutaciones asociadas a enfermedades cerebrales y que podrá explorar los mecanismos de acción de neuropsicofármacos en estas autapsis glutamatérgicas.

Las investigaciones de Ricardo y sus colaboradores han tenido un enfoque básico y se han relacionado con la estructura y dinámica de ciertos transportadores de las vesículas neurosecretoras, implicados en el transporte de monoaminas o nucleótidos, tipo ATP. Pero en años recientes, ha dado un relevante salto a aspectos más clínicos, concretamente en el terreno de la enfermedad de Parkinson, cuya patogenia se relaciona con las deficitarias neuronas dopaminérgicas de los ganglios basales, cuyas vesículas sinápticas han perdido eficacia para captar y almacenar

la dopamina. En colaboración con varios neurólogos, Ricardo y dos de sus jóvenes doctorandos, Alicia y Pablo, han conseguido demostrar que las vesículas secretoras de las plaquetas de pacientes con Parkinson tienen un deficitario sistema para la captación de serotonina. Ricardo quiere convertir esta observación en un test para el diagnóstico precoz del parkinson; y lo logrará.

Para crear ciencia farmacológica de calidad, con proyección internacional, hay que tener una sólida formación y poner entusiasmo y constancia en la brega del día a día. Y si se pretende desarrollar esa ciencia en un medio con obstáculos burocráticos, pobres infraestructuras y escasa sensibilidad por el tema hay que tener, además, coraje. Estas cualidades las tiene a kilos el profesor Ricardo Borges Jurado. Pero es que, además de ese ambiente científico-farmacológico lagunero, creado por un puñado de jóvenes entusiastas capitaneados por Ricardo, el departamento de farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna, ha sabido estar en foros nacionales e internacionales en los que se respira ciencia de excelencia, tanto en el campo de la neurotransmisión como en otros campos que cultivan otros jóvenes farmacólogos.

En la fiesta del vino de Güímar, además de degustar los excelentes vinos afrutados y sus quesos de leche de cabra, tuve el placer de escuchar un concierto de los Sabanderos, que llevan la música canaria por toda España. Desde hace años, uno de sus miembros cantores es el profesor Ricardo Borges. Cuando llegamos a Güímar tuve ocasión de saludar al creador y director de tan excelente grupo, Elfidio Alonso. A sus casi 90 años, todavía presenta la historia de las canciones de su grupo, con sede en una típica casa canaria de La Laguna. Ricardo músico, compositor, escritor de tres novelas, excelente farmacólogo pero sobre todo, una persona en el más amplio sentido positivo de la palabra. Una verdadera fuerza de la naturaleza.

Innovations for remdesivir to remain in the game against COVID-19

Sandro G. Viveiros Rosa¹ & Wilson C. Santos^{2,3}

¹Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Divisão de Farmácia, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

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

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

Remdesivir is an antiviral drug approved for emergency use against COVID-19 in several countries. Remdesivir is a nucleotide analogue prodrug that perturbs viral replication by inhibiting the RNA-directed RNA polymerase (RdRp).

Remdesivir, also commercially named Veklury®, is an inhibitor of RNA-directed RNA polymerase (RdRp) with a broad *in vitro* activity against several viral infections (1,2,3). It is a prodrug that needs to be biochemically converted into an alanine metabolite and then into a monophosphate drug. Thereafter, it needs to be transformed into a nucleoside triphosphate derivative, which is dephosphorylated into the cells to become the active molecule (GS-441524). This last

metabolite mimics the adenosine nucleotide in the RNA stripe and blocks the production of RdRp (2,3).

In August 2018, remdesivir was evaluated for the treatment of the Ebola virus (EBOV) in humans in a randomly assigned 1:1:1:1 ratio clinical trial in comparison with three monoclonal antibody treatments. The remdesivir group achieved the lowest mortality reduction, 51.3%, compared with 35.1% for the MAB114 group,

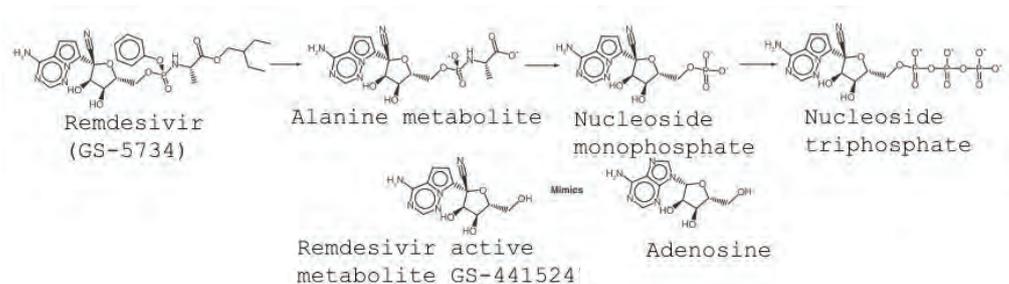


Figure 1. Remdesivir and its metabolites in the human body. Figure adaptation from Viveiros Rosa & Santos, 2022 (3).

33.5% for the REGN-EB3 group and 49.7% for the ZMapp group (4). However, remdesivir was granted an orphan drug designation for the treatment of EBOV in the USA and the EU (5).

The compound has also been evaluated in preclinical studies for a putative treatment of infections caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) (5). Such a demonstration of *in vitro* activity against other coronavirus inspired new clinical trials in patients with the coronavirus disease COVID-19, an infection caused by severe acute respiratory syndrome-2 (SARS-CoV-2), which has caused 577.36 million confirmed cases and 6.4 million confirmed deaths around the world (6).

According to actualised data from the United States (US) National Institute of Health (NIH) (7,8), intravenous therapy with remdesivir is approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of mild to moderate COVID-19 in high-risk, hospitalised or non-hospitalised patients aged over 12 years and weighing more than 40 kg. A Day-1 attacking dose of 200 mg is used, followed by a 100 mg dose for the subsequent days. For hospitalised cases, a five-day course of treatment should be given, while treatment should be given for only three days in non-hospitalised patients, initiated within seven days of the onset of symptoms. For paediatric patients weighing 3.5-40 kg or aged less than 12 years, whether hospitalised or not, there is also an FDA-approved possibility of treatment (7,8).

Gottlieb *et al.* (2022) pointed out that treatment of non-hospitalised patients within 7 days of symptoms reduced the risk of hospitalisation and death by 87% (9). On the other hand, Heil *et al.* (2022) (10) argued that, whilst representing the most promising of any remdesivir study, this last clinical trial (9) still has some limitations, such as the exclusion of vaccinated patients for the trial and the

lack of difference in viral load between the non-treated/treated groups.

With regard to hospitalised patients, other authors have already pointed out that remdesivir treatment for COVID-19 has not shown to be effective in preventing the first outcomes of death and mechanical ventilation (1,3,11), but could be useful in reducing secondary outcomes, such as hospitalisation days and adverse events.

Despite doubts over the clinical evidence of remdesivir's clinical applicability for COVID-19 treatment, Gilead Sciences reported \$27.3 billion in year-end revenue for 2021, anchored by sales of its COVID-19 therapeutic medicine, which hit revenues of \$5.6 billion in 2021, almost double the 2020 revenues for the same drug. Gilead said that although hospitalisation rates will fall in 2022, it is still projecting \$2 billion in sales this year (12). A specialised website is forecasting predicted sales revenues of between \$1.59 – 2.13 billion for Veklury® from 2023 up to 2026 (13).

In fact, the emergence of other oral antiviral drugs threatens the choice of intravenous remdesivir as a treatment in non-hospitalised patients. Molnupiravir (Lagevrio®) and the nirmatrelvir–ritonavir combination (Paxlovid®) are already approved for COVID-19 treatment in several countries (14). Furthermore, a recent repurposing of Azvudine for COVID-19, with approval from the Chinese sanitary agency, expands the portfolio of oral pills against SARS-CoV-2 infection (15).

It is important to note that the first patent application of remdesivir was applied by Gilead Pharmaceuticals in 2008, disclosing a Markush formula with several molecules as an RdRp inhibitor for the hepatitis C virus (HCV), although another patent applied in 2018, with new formulations containing a type of cyclodextrin, extends the exclusivity protection for the injectable remdesivir formulations in the USA (3,16) and maybe in other countries up to 2038.

Additionally, as a solution to sustain remdesivir prescriptions for COVID-19, inhalation formulations are also being developed by Chinese (3,15) and US pharmaceutical companies (17). In addition, after a licensing agreement with Gilead Sciences, the Indian pharmaceutical company Jubilant Generics (Yeshwantpur) has started additional studies with an oral remdesivir composition and a phase I clinical trial (18) is testing a sublingual tablet comprising 100 mg remdesivir, which is to be compared with the injectable drug.

A deuterated compound derived from remdesivir, named VV-116, showed promising results in *in vitro* studies, showing oral bioavailability almost 50% higher than the non-deuterated derivative, and also demonstrated an antiviral effect in mice (3). A phase III trial, sponsored by Shanghai Junshi Bioscience (Shanghai, China), comparing the effectiveness and safety of VV-116 with the clinical use of Paxlovid® for COVID-19 treatment, demonstrated a faster relief of symptoms, but no detailed data has yet been released (15).

A Phase I trial sponsored by Copycat Sciences LLC (Boston, Massachusetts, US) evaluated the safety, tolerability and pharmacokinetics of an oral formulation of the remdesivir active metabolite GS-441524 in one healthy human volunteer (19). This study was completed in August 2021, but no published results could be retrieved. Recently, Copycat Sciences LLC applied for a patent (20) for oral formulations containing prodrugs of GS-441524, which is still pending analysis.

Two clinical trials sponsored by the Indian pharmaceutical industries Cipla Ltd (Mumbai) and Lupin Ltd Research (Mumbai) (21,22) are evaluating the bioavailability of a remdesivir oral solution (100 mg/5mL) in healthy adult males, for oral dose optimisation and assessment of bioequivalence with the injectable drug. A patent applied by Lupin Ltd (23) reveals several oral capsule formulations comprising polyethylene glycol as a vehicle, a macrogolglyc-

erol ricinoleate compound as a solubilising agent, and the drug remdesivir.

On the other hand, with the current evidence available for intravenous remdesivir, with no survival benefit and with the unit price of \$520 per vial (3,24,25), it is hard to believe that such treatment for 5 or 10 days could be affordable in the health systems of developing and poor countries. In India, for example, some licensing agreements were made to produce intravenous remdesivir and the Indian Government made serious interventions to reduce the price per vial (25). Considering all these innovations, reducing the dose and/or transforming the drug into an oral pill, improving patient outcomes, can also facilitate access in countries that currently do not have remdesivir in their treatment protocols for COVID-19.

Together, all this information indicates that not only has remdesivir been redirected to remain in the market for different viral infections (EBOV and SARS-CoV-2), but it has also been constantly studied specifically for COVID-19, to enable it to be prescribed to a larger range of ages, weight, and disease severity. Remdesivir or one of its derivatives may also soon be marketed in oral formulations, enhancing the arsenal for COVID-19 treatment, which already has several vaccines available, to combat a disease that has caused millions of deaths.

References

1. Thiruchelvam K, Kow CS, Hadi MA and Hasan, SS. The use of remdesivir for the management of patients with moderate-to-severe COVID-19: a systematic review. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 20(2), 211-229 (2022). DOI: 10.1080/14787210.2021.1949984
2. Chaudhary R, Bhyan SJ, Bhyan B, Thonas B, Gupta AN, Hamid K. Review on remdesivir: a possible therapeutic option for the COVID-19. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 63(2), 132–136 (2020).
3. Viveiros Rosa SG, Santos WC. Remdesivir: an overview of patenting trends, clinical evidence on COVID-19 treatment, pharmacology and chemistry. *Pharmaceutical Patent Analyst.* 11(2), 1-17 (2022).
4. Mulangu S, Dodd LE, Davey R, Mbaya OT, Proschan M, Mukadi D, Manzo ML, Nzolo D, Oloma AT, Ibanda A, Ali R, Coulibaly S, Levine AC, Grais R, Diaz J, Lane C, Muyembe-Tamgum JJ. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *The New England Journal of Medicine.* 381(24), 2293-2303 (2019).
5. Dolgin E. Dolgin E. The race for antiviral drugs to beat COVID-19 – and the next pandemic. *Nature.* 592, 340–373 (2021).
6. Our World in Data. Cumulative confirmed COVID-19 deaths (2022). https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?zoomToSelection=true&time=2020-03-01..latest&facet=none&uniformYAxis=0&pickerSort=asc&pickerMetric=location&Metric=Confirmed+deaths&Interval=Cumulative&Relative+to+Population=false&Color+by+test+positivity=false&country=~OWID_WRL
7. US National Institute of Health. COVID-19 treatment guidelines (2022). <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/remdesivir/>
8. US National Institute of Health. COVID-19 treatment guidelines (2022). <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/>
9. Gottlieb RL, Vaca CE, Mera PJ, Perez G, Oguchi G, Ryan P, Nielsen BU, Brown M, Hidalgo A, Sachdeva Y, Mittal S, Osieyemi O, Starbinski J, Junja K, Hyland RH, Osinusi A, Chen S, Gamus G, Abdelghany M, Davies S, Behenna-Renton N, Duff, Marty FM, Katz MJ, Ginde AA, Brown JT, Schiffer JT, Hill JA. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *The New England Journal of Medicine.* 386(4), 305-315 (2022).
10. Heil, EL, Kittlil S. The Goldilocks Time for Remdesivir – Is Any Indication Just Right? *The New England Journal of Medicine.* 386(4), 385-387 (2022).
11. Gyselink I, Janssens W. Remdesivir, on the road to DisCoVeRy. *The Lancet.* 22, 153-155 (2022).
12. Becker's Hospital Review. Gilead saw \$5.6B in remdesivir sales last year (2022). <https://www.beckershospitalreview.com/pharmacy/gilead-saw-5-6b-in-remdesivir-sales-last-year.html>
13. Statista. Worldwide remdesivir sales forecast 2020-2026 (2022). <https://www.statista.com/statistics/1143040/remdesivir-sales-forecast-worldwide/>
14. Teixeira LB, Santos WC. Molnupiravir and paxlovid – how much is genomic and protein destabilization harmful to SARS-CoV-2 survival and resistance? *Actualidad en Farmacología y Terapéutica.* 19(4), 235-239 (2021).
15. Ye Y. China approves first homegrown COVID antiviral. *Nature.* 1-4 (2022). DOI: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-02050-x>
16. FDA. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. Patent and Exclusivity for: N214787 (2021). https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/patent_info.cfm?Product_No=001&Appl_No=214787&Appl_type=NGoogle Scholar
17. Kansteiner, F. Fierce Pharma. Researchers develop dry powder remdesivir to strike COVID-19 where it counts. Fierce Pharma (2020). <https://www.fiercepharma.com/drug-delivery/using-inhaled-remdesivir-and-a-repurposed-tapeworm-med-to-hit-covid-19-where-it#:~:text=Researchers%20develop%20dry%20powder%20remdesivir%20to%20strike%20COVID%2D19%20where%20it%20counts,-By%20Fraiser%20Kansteiner&text=In%20the%20hunt%20for%20COVID,moderate%20disease%20in%20the%20lurch.>
18. CTRI/2021/03/031661. Comparative pharmacokinetic exposure evaluation of two formulations of Remdesivir in healthy adult human subjects. http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/pdf_generate.php?trialid=52800&EncHid=&modid=&compid=%27,%2752800det%27
19. NCT04859244. First-in-Human Study of Orally Administered GS-441524 for COVID-19 (2021). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04859244>
20. Yan V, Yan M. Prodrugs of 1'-substituted carba-nucleoside analogues for antiviral treatment. *Copycat Sciences LLC. US2022022776A1* (2022).
21. CTRI/2021/08/035346. Comparative bioavailability study between Remdesivir oral solution and Remdesivir for injection in healthy adult (2021). <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/08/035346>.
22. CTRI/2021/04/033072. Comparative pharmacokinetic exposure evaluation of two formulations of Remdesivir in healthy adult human male subjects (2021). <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/04/033072>
23. Avatar MK, Chandran S, Deshmukh AA, Palle VP, Kanoje V, Roy S. Oral pharmaceutical compositions of remdesivir. *Lupin Ltd. WO2022123433A1* (2022).
24. Whittington MD, Pearson SD, Rind DM, Campbell JD. The cost-effectiveness of remdesivir for hospitalized patients with COVID-19. *Value Health* 22 (5), 744-750, (2022)
25. Livemint. Coronavirus remdesivir manufacturers cut price on govt's request (2021). <https://www.livemint.com/news/india/coronavirus-remdesivir-manufacturers-cut-price-on-govt-s-request-check-details-here-11618661145967.html>

Siguiendo la huella espacio temporal del ion Calcio

María Francisca Cano-Abad.

Departamento de Farmacología. Instituto Teófilo Hernando. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

Las enfermedades neurológicas abarcan un gran número de patologías del sistema nervioso central, con una alta prevalencia y un gran coste social. En el espectro de las enfermedades neurológicas en nuestro grupo de investigación, buscamos tratamientos eficaces para enfermedades como el Alzheimer, el ictus y la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). Para ello, mediante técnicas de biología molecular e imagen, caracterizamos los mecanismos celulares que determinan la muerte neuronal, con el fin de identificar dianas terapéuticas, y proponer fármacos neuroprotectores que frenen la progresión de la enfermedad.

Las enfermedades neurodegenerativas e ictus cuentan con un factor común, un segundo mensajero universal, el ion Ca^{2+} . El Ca^{2+} participa múltiples procesos fisiológicos: en la fertilización, en el aprendizaje, la memoria, en la secreción de neurotransmisores, etc. Para llevar a cabo esta versatilidad de efectos fisiológicos, es necesario que exista un fino control en los patrones espacio-temporal, que gobiernan su difusión en el citosol celular. Sin embargo, si se exceden los límites espacio-temporal de la homeostasia del Ca^{2+} , resulta ser citotóxico causando muerte celular por necrosis o apoptosis (**Berridge and Bootman, 2000**). Es por ello, que nos hemos especializado en técnicas para la determinación de este ion a nivel intracelular. A su vez, desarrollamos distintos modelos celulares que imitan la muerte neuronal que se da en estas enfermedades. Gracias a estas herramientas hemos podido esclarecer

el mecanismo molecular de la muerte neuronal, así como encontrar algunas moléculas neuroprotectoras. Todo ello, gracias a las técnicas para la determinación de los transientes de Ca^{2+} a nivel intracelular.

Para entender cómo hemos ido especializándonos en las técnicas de determinación de Ca^{2+} intracelular haré un breve recorrido a través de las aportaciones científicas de nuestro laboratorio. En los años 80, el químico Roger Tsien junto al Profesor Tullio Pozzan describieron las propiedades de una sonda fluorescente para determinar los transientes de Ca^{2+} in vivo, las llamadas Fura-2 e Indo-1 (**Tsien y col., 1982**). Estas dos sondas sintéticas, las hemos usado ampliamente en nuestro laboratorio para esclarecer qué patrones desencadenan la muerte celular y establecer qué compuestos pueden interferir con estos transientes de Ca^{2+} patológicos.

Ictus cerebral. El modelo de sobrecarga de Ca²⁺ con el alcaloide veratridina.

Con el fin de mimetizar la sobrecarga de Ca²⁺ que acontece en un ictus cerebral, establecimos un protocolo de sobrecarga de Ca²⁺ intracelular, con el alcaloide veratridina (**Cano Abad y col., 1998**). El tratamiento de las células cromafines con veratridina inducía una muerte celular por necrosis, cuyo origen era la entrada recurrente y oscilatoria de Ca²⁺ en el citosol. Observamos que estas oscilaciones de Ca²⁺ citosólico, se bloqueaban con una molécula denominada Lubeluzol (bloqueante de amplio espectro de los canales de calcio dependientes de voltaje, CCDV). Propusimos que Lubeluzol, bloqueaba los CCDV y resultaba neuroprotector al mitigar las oscilaciones de Ca²⁺ creadas por veratridina. La determinación de Ca²⁺ citosólico se realizó con la sonda fluorescente Fura-2, en célula única.

Despolarización suave y entrada de Ca²⁺ a través del canal de Ca²⁺ del subtipo L

Estos hallazgos nos condujeron a investigar qué patrones de Ca²⁺ citosólico podían inducir una lesión celular y si existía una contribución diferencial a esta señalización de los CCDV, expresados en la célula cromafín. Con esta idea, sometimos a las células cromafines, a despolarizaciones suaves con potasio (30 mM), alternando dos gradientes de Ca²⁺ extracelular de 0,2 y 5 mM, en presencia de un agonista del canal de calcio del subtipo L, FPL64176 (3 µM). Con este nuevo abordaje experimental, observamos que la entrada sostenida en el tiempo de Ca²⁺ en el citosol inducía una muerte celular. En este trabajo, seguimos la entrada de Ca²⁺ a través del CCDV del subtipo L, a través del citosol mediante la sonda fluorescente Fura-2, y observamos que alteraba la red mitocondrial, es decir rompía la conexión mitocondrial y se liberaba un factor proapoptótico al

citosol, el citocromo C. (**Cano-Abad y col., 2001**).

Neurotoxicidad por beta-amiloide y depleción de retículo endoplásmico.

Otro modelo que nos ayudó a entender la fisiopatología del Alzheimer fue la depleción de Ca²⁺ procedente del retículo endoplásmico (RE) con Tapsigargina. Pudimos establecer que galantamina, fármaco destinado al tratamiento del Alzheimer, previene la muerte celular inducida por la depleción de Ca²⁺ del RE, por modular los receptores nicotínicos, del subtipo alfa7, y aumentar la proteína antiapoptótica Bcl2 (**Arias y col., 2004**).

Hasta este momento la medida de Ca²⁺ citosólico (con Fura-2) nos resultó informativa y propusimos que: (i) el alcaloide veratridina inducía una sobrecarga de Ca²⁺ citosólico; (ii) la activación sostenida del canal de Ca²⁺ del tipo L, incrementaba la entrada de Ca²⁺ en la célula y conducía a una desorganización de la red mitocondrial, muriendo la célula por apoptosis; (iii) el Ca²⁺ que se libera del depósito RE, induce una muerte celular por apoptosis, y la modulación de los receptores nicotínicos, por galantamina, promueve la neuroprotección. Sin embargo, no disponíamos de las herramientas para determinar la homeostasia de Ca²⁺ en organelas clave como la mitocondria o el retículo endoplásmico.

En el laboratorio del Profesor Tullio Pozzan (Universidad de Padua), habían desarrollado las proteínas genéticamente codificadas para determinar Ca²⁺ en organelas, las quimeras derivadas de la Green Fluorescent Protein (GFP) Pericam y CAMALEON, y las proteínas bioluminiscentes, Equorinas. En mi estancia postdoctoral en el laboratorio del Profesor Pozzan, pude familiarizarme con el manejo de estas novedosas técnicas para la determinación de la homeostasis del Ca²⁺ en la matriz mitocondria y retículo endoplásmico. En **Filippin y col., 2005**, mejoramos el direccionamiento de las

sondas genéticamente codificadas los PERICAM's, con los que monitorizar los cambios de Ca^{2+} en la matriz mitocondrial. Además, desarrollamos una nueva sonda sensible a los cambios en el pH de la matriz mitocondrial, AlpHi (**Cano-Abad y col., 2004**).

Tras mi estancia postdoctoral en el laboratorio del Profesor Pozzan, regresé a Madrid, donde puse a punto técnicas de biología molecular e imagen que nos permitieron diseñar nuevas estrategias para la búsqueda de fármacos neuroprotectoros.

Determinación de Ca^{2+} en la matriz mitocondrial. La proteína bioluminiscente Aequorina

Las Ecuorinas, son proteínas bioluminiscentes que provienen de la medusa *Aequorea victoria*. En el laboratorio del Profesor Pozzan, hicieron la quimera siguiente: fusionaron la COX8 (proteína de la membrana interna mitocondrial) con el cDNA que codificaba para la Ecuorina (proteína bioluminiscente). Con esta maniobra se aseguraron de que, la Ecuorina iría direccionada a la matriz mitocondrial y se quedaría atrapada en su interior, este hecho, lo publicaron en **Rizzuto y col., 1992**. En este artículo, describieron que, tras la transfección de células con la quimera COX8-AEQ, se podía medir transientes de Ca^{2+} en la matriz mitocondrial, fue así como nacieron la "Saga de las Ecuorinas" dirigidas a distintos compartimentos celulares.

En nuestro laboratorio utilizamos las Ecuorinas para determinar transientes de Ca^{2+} en distintas organelas. Mediante la transfección de células PC12, con la sonda genéticamente codificada a la matriz mitocondrial, COX8-AEQ, propusimos que, células que sobreexpresan la proteína antiapoptótica Bcl2, los incrementos de Ca^{2+} en la matriz mitocondrial eran significativamente menores versus a las células controles. Esta particularidad se debe a que Bcl2 modula el canal de

calcio del subtipo L, y la mitocondria capta menos Ca^{2+} que aquellas que no expresan la proteína antiapoptótica. Silenciando la proteína Bcl2, con la técnica de siRNA, demostramos que los niveles de Ca^{2+} en la matriz mitocondrial eran significativamente mayores con respecto a aquellas células que permaneció Bcl2 sobreexpresada. (**Díaz Prieto, y col., 2008**).

Con la técnica de la Ecuorina, también demostramos que un canal de calcio denominado CALHM1 (Calcium Homeostasis Modulator 1) hacia aumentar los transientes de Ca^{2+} mitocondrial cuando este se activaba. Determinamos que este canal en su forma mutada era capaz de incrementar los niveles de Ca^{2+} en la matriz mitocondrial en forma de meseta y que permanencia de forma persistente en esta organela (**Moreno Ortega y col., 2010**).

También, medimos los transientes de Ca^{2+} a nivel nuclear (expresando la Ecuorina en el núcleo) y observamos que CALHM1 era un canal que goteaba Ca^{2+} al núcleo, y que en su forma mutada hacia mas vulnerables a las células frente a estímulos tóxicos como el beta-amiloide. (**Moreno-Ortega y col., 2015**). Propusimos un compuesto orgánico el CGP37157, como potencial tratamiento para el Alzheimer ya que bloquea la entrada de Ca^{2+} a través de CALHM1 (**Moreno-Ortega y col., 2015**). Volviendo al ictus cerebral, hemos puesto a punto modelos de ictus in vitro, y describimos que los animales KO para CALHM1, son más resistentes a la privación de oxígeno y glucosa, es decir, la ablación de CALHM1 resulta neuroprotectora en la isquemia cerebral (**Garrosa y col., 2020**).

Más recientemente, retomando las técnicas más clásicas de medida de Ca^{2+} citosólico, hemos abierto una nueva línea de investigación en el campo de la Depresión. Una vez más la sonda fluorescente Fura-2 nos ha servido para descubrir que los pacientes que sufren depresión mayor, tienen alterada su homeostasia de Ca^{2+} y esto los lleva a tener un proceso

inflamatorio crónico que podría ser la causa de su enfermedad (**Garrosa y col., 2021**).

Los camaleones y el Ca^{2+} en el retículo endoplásmico

En la persecución del Ca^{2+} en la célula, también nos adentramos en el retículo endoplásmico, aquí pudimos determinar la homeostasis del Ca^{2+} con la sonda fluorescente denominada CAMALEON. Estas sondas fluorescentes, se basan, en la tecnología FRET (Fluorescent Energy Transfer). Los CAMALEONES se construyeron con la Cian Fluorescent Protein (fluoroforo donador) y la YFP (fluoroforo receptor), unidos con el sensor de Ca^{2+} , la Calmodulina y el M13. Con esta sofisticada sonda genéticamente dirigida al RE, pudimos descubrir que la ancestral Ouabaina, estimulaba los receptores IP3 del retículo endoplásmico de las células cromafines y el RE, cooperaba así a la secreción de catecolaminas (**Milla y col., 2011**).

En **Guerra y col., 2015**, el CAMALEON, nos sirvió para dilucidar por qué, un agonista alostérico del receptor nicotínico alfa7, mediaba una señal citotóxica. Entendimos que la apertura persistente de los receptores nicotínicos alfa7, repercutía en la liberación de Ca^{2+} del RE mediante la estimulación de receptores de ryanodina.

Los Pericam's y el Ca^{2+} en la matriz mitocondrial

Los Pericam's pertenecen a las sondas fluorescentes sensibles a Ca^{2+} derivadas de las GFP (Green Fluorescent protein). En concreto el Pericam es una YFP permutada, es decir, se ha invertido circularmente la GFP, llevando la N-terminal a la cabeza y entorno al aminoácido 145, se ha insertado el sensor de Ca^{2+} la calmodulina y el M13. Con esto se ha conseguido una quimera fluorescente y de excitación dual, con un

gran rango dinámico de fluorescencia cuando se une a Ca^{2+} .

Los PERICAM's nos sirvieron para establecer que el péptido gomensina permeabilizaba las células y podría alterar el tamponamiento de Ca^{2+} de la mitocondria (**Gamero-Paredes y col., 2012**). Estas proteínas también nos sirvieron para esclarecer el mecanismo de acción del fármaco antiepiléptico Pregabalina (**Hernandez-Vivanco y col., 2012**)

En resumen, hemos propuesto mecanismos de acción para distintas moléculas que actualmente se usan en la clínica: (i) flunaricina o dotaricina (antimigrañoso) (**Nobalvos y col., 1999; Ruiz-Nuño y col., 2001**); (ii) nimodipino (bloqueante de canal de calcio del subtipo L; **Cano-Abad y col., 2001**); (iii) ouabaina (antiarrítmico) (**Milla y col., 2011**); (iv) pregabalina (tratamiento de la epilepsia) (**Hernandez-Vivanco y col., 2012**); (v) galantamina (tratamiento del Alzheimer) (**Arias y col., 2004**). Y otras moléculas que esperamos se posicionen en la clínica como: (i) el compuesto ITH33/IQM9.21 para el tratamiento de la Esclerosis lateral Amiotrófica (**Moreno-Ortega y col., 2016; Mouhid Al-Achbili L y col., 2016**) y (ii) el compuesto CGP37157 para enfermedades relacionadas con el tráfico de calcio mitocondrial, (**Martinez-Sanz y col., 2015; 2016**).

El refinamiento de las técnicas de medidas de Ca^{2+} a nivel intracelular nos ha llevado a proponer nuevas teorías acerca de los mecanismos moleculares que acontecen en las enfermedades del sistema nervioso central y a poder proponer nuevas dianas para su tratamiento.

Quisiera terminar agradeciendo a mis maestros Profesores Manuela García López, Antonio García y Tullio Pozzan, sus enseñanzas y su apoyo a lo largo de mi carrera profesional. En memoria del Profesor Tullio Pozzan. DEP.

Referencias

- Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD. The versatility and universality of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000. 1(1):11-21.
- Tsien RY, Pozzan T, Rink TJ. Calcium homeostasis in intact lymphocytes: cytoplasmic free calcium monitored with a new, intracellularly trapped fluorescent indicator. *J Cell Biol*. 1982. 94(2):325-34.
- Cano-Abad MF, López MG, Hernández-Guijo JM, Zapater P, Gandía L, Sánchez-García P, García AG. Effects of the neuroprotectant lubeluzole on the cytotoxic actions of veratridine, barium, ouabain and 6-hydroxydopamine in chromaffin cells. *Br J Pharmacol*. 1998. 124(6):1187-96.
- Cano-Abad MF, Villarroya M, García AG, Gabilan NH, López MG. Calcium entry through L-type calcium channels causes mitochondrial disruption and chromaffin cell death. *J Biol Chem*. 2001. 276(43):39695-704.
- Arias E, Alés E, Gabilan NH, Cano-Abad MF, Villarroya M, García AG, López MG. Galantamine prevents apoptosis induced by beta-amyloid and thapsigargin: involvement of nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology*. 2004. 46(1):103-14.
- Filippin L, Cano-Abad MC, Gastaldello S, Magalhães PJ, Sandonà D, Pozzan T. Improved strategies for the delivery of GFP-based Ca²⁺ sensors into the mitochondrial matrix. *Cell Calcium*. 2005. 37(2):129-36.
- Cano-Abad MF, Di Benedetto G, Magalhães PJ, Filippin L, Pozzan T. Mitochondrial pH monitored by a new engineered green fluorescent protein mutant. *J Biol Chem*. 2004. 19;279(12):11521-9.
- R Rizzuto, A W Simpson, M Brini, T Pozzan. Rapid changes of mitochondrial Ca²⁺ revealed by specifically targeted recombinant aequorin. *Nature*. 1992. 23;358(6384):325-7.
- Díaz-Prieto N, Herrera-Peco I, de Diego AM, Ruiz-Nuño A, Gallego-Sandín S, López MG, García AG, Cano-Abad MF. Bcl2 mitigates Ca²⁺ entry and mitochondrial Ca²⁺ overload through downregulation of L-type Ca²⁺ channels in PC12 cells. *Cell Calcium*. 2008. 44(4):339-52.
- Moreno-Ortega AJ, Ruiz-Nuño A, García AG, Cano-Abad MF. Mitochondria sense with different kinetics the calcium entering into HeLa cells through calcium channels CALHM1 and mutated P86L-CALHM1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010. 1;391(1):722-6.
- Moreno-Ortega AJ, Buendía I, Mouhid L, Egea J, Lucea S, Ruiz-Nuño A, López MG, Cano-Abad MF. CALHM1 and its polymorphism P86L differentially control Ca²⁺ homeostasis, mitogen-activated protein kinase signalling, and cell vulnerability upon exposure to amyloid β . *Aging Cell*. 2015. 14(6):1094-102.
- Moreno-Ortega AJ, Martínez-Sanz FJ, Lajarín-Cuesta R, de Los Ríos C, Cano-Abad MF. Benzothiazepine CGP37157 and its 2'-isopropyl analogue modulate Ca²⁺ entry through CALHM1. *Neuropharmacology*. 2015. 95:503-10.
- Garrosa J, Paredes I, Marambaud P, López MG, Cano-Abad MF. Molecular and Pharmacological Modulation of CALHM1 Promote Neuroprotection against Oxygen and Glucose Deprivation in a Model of Hippocampal Slices. *Cells*. 2020. 9;9(3):664.
- Garrosa-Jiménez J, Sánchez Carro Y, Ovejero-Benito MC, Del Sastre E, García AG, López MG, López-García P, Cano-Abad MF. Intracellular calcium and inflammatory markers, mediated by purinergic stimulation, are differentially regulated in monocytes of patients with major depressive disorder. *Neurosci Lett*. 2021. 20;765:136275.
- Milla J, Montesinos MS, Machado JD, Borges R, Alonso E, Moreno-Ortega AJ, Cano-Abad MF, García AG, Ruiz-Nuño A. Ouabain enhances exocytosis through the regulation of calcium handling by the endoplasmic reticulum of chromaffin cells. *Cell Calcium*. 2011;50(4):332-42.
- Guerra-Álvarez M, Moreno-Ortega AJ, Navarro E, Fernández-Morales JC, Egea J, López MG, Cano-Abad MF. Positive allosteric modulation of alpha-7 nicotinic receptors promotes cell death by inducing Ca(2+) release from the endoplasmic reticulum. *J Neurochem*. 2015;133(3):309-19.
- Novalbos J, Abad-Santos F, Zapater P, Cano-Abad MF, Moradiellos J, Sánchez-García P, García AG. Effects of dotarizine and flunarizine on chromaffin cell viability and cytosolic Ca²⁺. *Eur J Pharmacol*. 1999. 5;366(2-3):309-17.
- Ruiz-Nuño A, Villarroya M, Cano-Abad M, Rosado A, Balfagón G, López MG, García AG. Mechanisms of blockade by the novel migraine prophylactic agent, dotarizine, of various brain and peripheral vessel contractility. *Eur J Pharmacol*. 2001. 12;411(3):289-99.
- Edgar J Paredes-Gamero 1, Rafael L Casaes-Rodrigues, Gioconda E D D Moura, Tatiana M Domingues, Marcus V Buri, Victor H C Ferreira, Edvaldo S Trindade, Ana J Moreno-Ortega, Maria F Cano-Abad, Helena B Nader, Alice T Ferreira, Antonio Miranda, Giselle Z Justo, Ivarne L S Tersariol. Cell-permeable gomesin peptide promotes cell death by intracellular Ca(2+) overload. 2012. 4;9(9):2686-97.
- Hernández-Vivanco A, Pérez-Alvarez A, Caba-González JC, Alonso MT, Moreno-Ortega AJ, Cano-Abad M, Ruiz-Nuño A, Carmona-Hidalgo B, Albillos A. Selectivity of action of pregabalin on Ca(2+) channels but not on fusion pore, exocytotic machinery, or mitochondria in chromaffin cells of the adrenal gland. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;342(2):263-72.
- Moreno-Ortega AJ, Al-Achbili LM, Alonso E, de Los Ríos C, García AG, Ruiz-Nuño A, Cano-Abad MF. Neuroprotective Effect of the Novel Compound ITH33/IQM9.21, Against Oxidative Stress and Na(+) and Ca(2+) Overload in Motor Neuron-like NSC-34 Cells. *Neurotox Res*. 2016;30(3):380-91.
- Mouhid Al-Achbili L, Moreno-Ortega AJ, Matías-Guiu J, Cano-Abad MF, Ruiz-Nuño A. ITH33/IQM9.21 provides neuroprotection in a novel ALS model based on TDP-43 and Na+/Ca²⁺ overload induced by VTD. *Neurosci Lett*. 2016. 28;633:28-32.
- Martínez-Sanz FJ, Lajarín-Cuesta R, Moreno-Ortega AJ, González-Lafuente L, Fernández-Morales JC, López-Arribas R, Cano-Abad MF, de los Ríos C. Benzothiazepine CGP37157 Analogues Exert Cytoprotection in Various in Vitro Models of Neurodegeneration. *ACS Chem Neurosci*. 2015. 16;6(9):1626-36.
- Martínez-Sanz FJ, Lajarín-Cuesta R, González-Lafuente L, Moreno-Ortega AJ, Punzón E, Cano-Abad MF, de los Ríos C. Neuroprotective profile of pyridothiazepines with blocking activity of the mitochondrial Na(+)/Ca(2+) exchanger. *Eur J Med Chem*. 2016. 15;109:114-23.

Innovación abierta e incremental de medicamentos

Antonio Rodríguez Artalejo.

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

La pandemia de COVID-19 ha puesto en evidencia las limitaciones de nuestro Sistema Nacional de Salud y también del Sistema Nacional de I+D+i. El primero se mostró incapaz para atender satisfactoriamente la demanda asistencial durante la primera ola de la pandemia. Por su parte, el Sistema Nacional de I+D+i se vio urgido a encontrar soluciones que con carácter preventivo (vacunas) o terapéutico (fármacos antivirales e inmunomoduladores) convirtieran a la COVID-19 en una enfermedad prevenible y curable. Aunque, afortunadamente, hoy contamos con estas soluciones se hace necesaria una reflexión sobre el papel presente y, especialmente, futuro que el Sistema de I+D+i español puede y debería jugar en su consecución.

Existen casos de éxito a nivel global que pueden servir de guía para esa reflexión. Quizás la clave fundamental para el éxito ha sido la investigación colaborativa o, si se prefiere, la adopción del paradigma de la innovación abierta en el desarrollo de nuevos medicamentos. No es una idea nueva, pero sí reciente que surge de la necesidad de las empresas farmacéuticas para hacer frente a la dificultad creciente para desarrollar medicamentos auténticamente innovadores para las necesidades médicas no cubiertas (*unmet medical needs*), que abarcan tanto los problemas de salud más prevalentes como las enfermedades raras y las olvidadas (*neglected*). En esencia, se busca aprovechar al máximo posible

los recursos del sistema para lograr sinergias tecnológicas y financieras al tiempo que se comparten los riesgos y beneficios potenciales. La innovación abierta implica la colaboración entre empresas, a veces competidoras, y sobre todo la participación de otros agentes del sistema como centros de investigación públicos y privados, así como de la Administración que aporta apoyo financiero y también asesoramiento técnico a través de las agencias reguladoras de los medicamentos. Buenos ejemplos de ello han sido la colaboración de Biontech y Pfizer, o de la Universidad de Oxford y AstraZeneca y de las administraciones estadounidense y europea en el desarrollo de las vacunas contra la COVID-19.

Ninguno de estos desarrollos hubiera sido posible sin la investigación en ciencia básica realizada en las décadas precedentes, pero su rápida implementación requiere de sistemas de innovación eficaces. La innovación puede ser radical (un medicamento original desde el punto de vista tecnológico o de su mecanismo de acción) o incremental (medicamentos para los que se encuentran nuevas aplicaciones o que mejoran los ya existentes). Y en el ámbito de las soluciones para la COVID-19 contamos tanto con ejemplos de innovación radical (las vacunas basadas en el ARN mensajero, antes citadas) como incremental (nuevas aplicaciones –reposicionamiento– de fármacos antivirales¹ o incluso de fármacos con indicaciones aparentemente tan distintas como el antidepresivo fluvoxamina^{2,3}).

Es obvio que la innovación radical, aunque puede ofrecer soluciones altamente eficaces y con importante proyección de futuro (“disruptivas”), comporta un elevado riesgo y esfuerzo financiero, por lo que no está al alcance de cualquier empresa y, por extensión, de cualquier país. Sin embargo, la innovación incremental puede ofrecer soluciones tremendamente ágiles y eficientes (menor incertidumbre sobre los resultados y menor inversión) para los problemas de salud, y ejemplos recientes además del ya mencionado de la fluvoxamina, serían la vacuna de Hipra para la COVID-19, el diurético bumetanida para la enfermedad de Alzheimer⁴ o el anticanceroso kenpaulona para el dolor crónico⁵. Alguno de estos ejemplos, como el de la bumetanida, incide también en la importancia de aproximaciones basadas en el *big-data* para la extracción de información de las historias clínicas, el uso de bases de datos de cerebros, la identificación de las firmas genéticas de los medicamentos o el empleo de células madre pluripotenciales humanas para el desarrollo de nuevos medicamentos útiles en la llamada *medicina de precisión*, aquella que tiene en cuenta, entre otros, los rasgos genéticos de los pacientes.

Ciertamente que la innovación abierta y la incremental son compatibles y probablemente su combinación sea la que mejor se adecúe a las capacidades del sistema de I+D+i español. De hecho, éste cuenta desde hace algún tiempo con iniciativas de apoyo a la innovación abierta (Plataforma Tecnológica de Medicamentos Innovadores, proyectos de investigación

de colaboración público-privada (Retos Colaboración), Fundación Kaertor, etc.) y con un conjunto de empresas farmacéuticas pequeñas y medianas que encuentran en la innovación incremental su nicho principal de innovación. Se hace, imprescindible, no obstante, un análisis continuo de las fortalezas y debilidades tanto **tecnológicas** como **organizativas** de nuestro sistema de I+D+i de medicamentos y, en particular, la articulación **de estrategias concretas** que incrementen su eficiencia para asegurar el progreso económico y hacer frente a los desafíos de salud que nuestro país tiene planteados en un mundo cada vez más globalizado.

Referencias

1. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martín-Quirós A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML, Du J, Pedley A, Assaid C, Strizki J, Grobler JA, Shamsuddin HH, Tipping R, Wan H, Paschke A, Butterson JR, Johnson MG, De Anda C; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022 Feb 10;386(6):509-520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044.
2. Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial [published online ahead of print, 2021 Oct 27]. *Lancet Glob Health.* 2021;S2214-109X(21)00448-4. doi:10.1016/S2214-109X(21)00448-4.
3. Fico G, Isayeva U, De Prisco M, Oliva V, Solè B, Montejo L, Grande I, Arbelo N, Gomez-Ramiro M, Pintor L, Carpiniello B, Manchia M, Vieta E, Murrú A. Psychotropic drug repurposing for COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2022 Oct 20;66:30-44. doi: 10.1016/j.euroneuro.2022.10.004.
4. Taubes, A., Nova, P., Zalocusky, K.A. et al. Experimental and real-world evidence supporting the computational repurposing of bumetanide for APOE4-related Alzheimer's disease. *Nat Aging* 1, 932–947 (2021). doi.org/10.1038/s43587-021-00122-7.
5. Yeo M, Chen Y, Jiang C, et al. Repurposing cancer drugs identifies kenpaulone which ameliorates pathologic pain in preclinical models via normalization of inhibitory neurotransmission. *Nat Commun.* 2021;12(1):6208. Published 2021 Oct 27. doi:10.1038/s41467-021-26270-3.

A discussion on Statins use at the light of new 2022 recommendations

Juliana Denicoli Silvestre Caetano¹, Selma Rodrigues Castilho¹ & Wilson C. Santos^{1,2*}

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos Para Saúde, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil
Rua Mário Viana, 523 – Santa Rosa, Niterói, RJ, Brasil, CEP 22.241-000

² Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, Universidad Autónoma de Madrid, España.

The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) recently published its Recommendation Statement for Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. Also the American College of Cardiology (ACC) Expert Consensus have introduced some new considerations on statins and non-statin therapeutic drugs use. Although both recommendations are slightly different, they share the idea that pursuing the precise patients with statins is key to gaining the most benefit.

For half a century, great efforts have been made in understanding the pathophysiology of atherosclerosis and cardiovascular disease (CVD). Many studies have linked a high level of total cholesterol (TC) or low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) as a major cause of atherosclerosis and CVD, and as so it has been extending statin treatment for cardiovascular prevention (Ravnskov et al., 2018). Results from several statin treatment trials indicated that the benefits for facing against CVD are proportional to the relevance of LDL-C reduction. Epidemiological and genetic studies have emphasized cardioprotective effects of low lifetime atherogenic cholesterol exposure and supported the pursuing of LDL-C reduction, but without establishing a threshold at which this reduction becomes non-beneficial (Soran et al., 2017). Actually, it is well established that attaining a rigorous control of LDL-C levels represents one of the most effective

strategies for preventing CVD and CVD-related mortality. For example, results of a recent published meta-analysis showed that reductions in LDL-C by statin treatments consistently decrease the incidence of major vascular events (Perrone et al., 2022). Indeed, Agabiti et al (2016) described that several trials have clearly demonstrated that lowering LDL-C, especially when treated with statins, reduces major cardiovascular events and mortality. All commercially available statins are recognized as inhibitors of the enzyme HMG-CoA reductase activity which is the rate-limiting enzyme of mevalonate pathway. The net result is the lowering endogenous production and circulating LDL cholesterol levels. Statins are generally well tolerated; however, several statin trials and large meta-analyses have revealed an increase incidence of a plenty of adverse effects. Ravnskov et al. (2018) gathered evidence in case-control and cross-sectional studies that statin use is

significantly frequently associated with some events in patients such as cataract, hearing loss, suicidal ideation, peripheral neuropathy, depression, Parkinson's disease, interstitial cystitis, shingles, sexual impotence, cognitive impairments, and diabetes. An association has been found between discontinuation of treatment and disappearance of symptoms, as well as worsening of symptoms with reintroduction of statins. Collins et al. (2016) have described, however, that the most serious adverse events that have been shown to be caused by long-term statin therapy are myopathy, new-onset diabetes mellitus, and, probably, haemorrhagic stroke. Concerning type-2 diabetes (T2D), Authors have estimated that treatment of 10.000 patients for 5 years with a standard statin regimen would cause about 50-100 new cases of T2D (Figure 1). Besides, it caused about 5 cases of myopathy,

and 5–10 haemorrhagic strokes (only 0.01% of individuals treated per year). An analysis of this finding has found that in most statin trials, myopathy was only recorded if creatine kinase level is more than 10 times higher than normal level. This criticism was also supported by Garcia (2019), citing withdrawal of cerivastatin from the market because of several deaths caused by renal glomerular obstruction resulting from proteins released as a result of muscle damage. Thus, Authors have concluded that the adverse effects of statins are shown to be relevant when considering their current clinical use in millions of patients. Albeit, Authors have stated that “placebo-controlled randomised trials have shown definitively that almost all of the symptomatic adverse events that are attributed to statin therapy in routine practice are not actually caused by it (they represent misattribution)”.

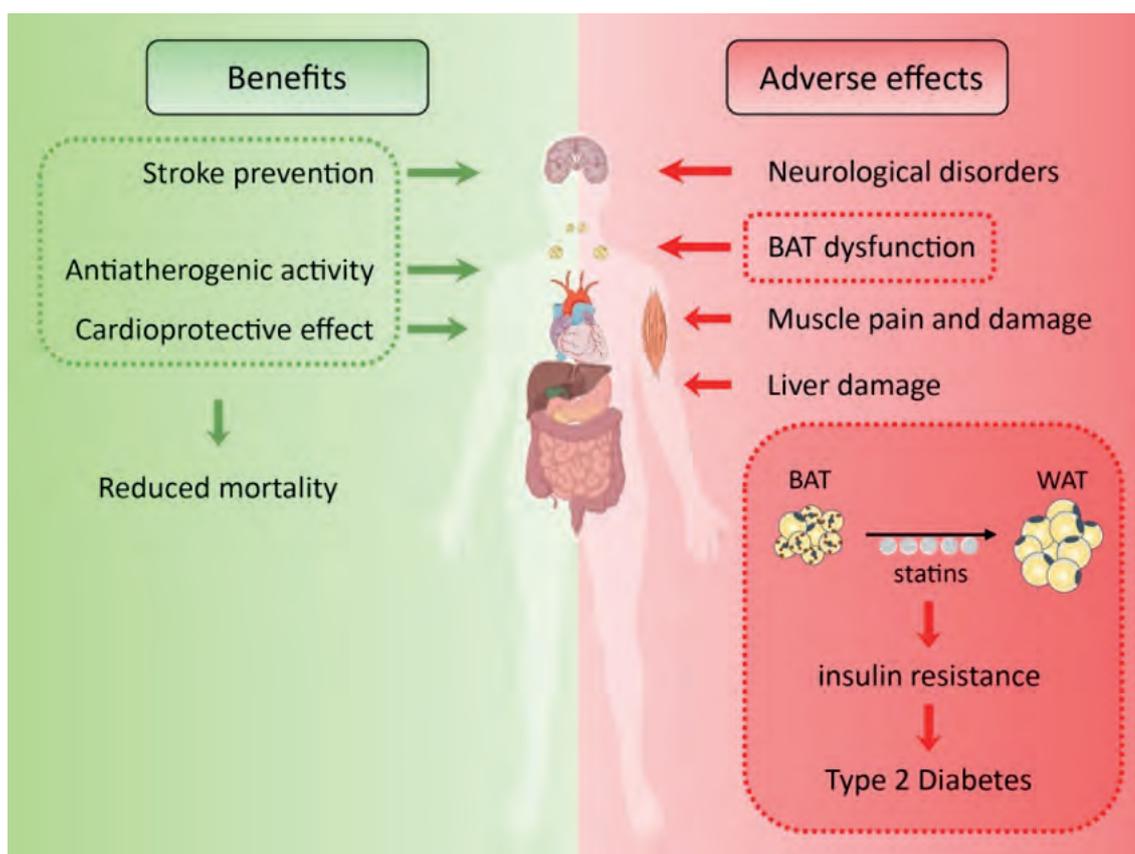


Figure 1. Statin benefits and adverse effects. Statin therapy shows cardioprotective and antiatherogenic effect, thereby reducing mortality. However, statins show also adverse effects, particularly on brown adipose tissue (BAT), liver and muscle function. We suggest that BAT dysfunction might be the mediator of statin induced insulin resistance and type 2 diabetes. (Extract from “Statins: benefits and risks revisited”; Miroslav Balaz and Christian Wolfrum, *Aging* (Albany NY). 2019 Jul 15; 11(13): 4300–4302. Published online 2019 Jul 14. doi: 10.18632/aging.102056).

Recently, the relationship of several other risk factors for atherosclerosis and CVD has been raised. By contrast, some studies have showed that statin treatment may have little or no health benefits. Consequently, it has been suggested that factors such as hypertension, diabetes, smoking, obesity, sedentary lifestyle, family history, and psychosocial stress factors may also play a key role in the pathogenesis of CVD. Thus, it is important to evaluate the role of statins in the treatment of atherosclerosis and CVD, and particularly, as primary cardiovascular prevention. In order to further explore this growing discussion, Ravnskov et al (2018) evaluated three major reviews on statins use (Collins et al., 2016; Silverman et al., 2016; Ference et al., 2017), raising questions about contradictory results, possible errors and falsifications.

Much has already been discussed about whether elevated TC causes atherosclerosis. In Ravnskov et al (2018) investigation, some studies have pointed out that people with low TC were as atherosclerotic as people with high TC. The studies that found a weak association between TC and the degree of atherosclerosis, however, were performed with patients from only one hospital, and therefore may have included patients with familial hypercholesterolemia (FH), creating a bias in the research. Of 16 angiographic studies of cholesterol lowering, the correlation between TC and atherosclerosis was present in only one. Authors have suggested that TC elevation is probably not the only main cause of the disease. Indeed, they have described that in two additional reviews supporting the cholesterol hypothesis, about half of the contrary articles were ignored. Statistically non-significant findings in favor of the cholesterol hypothesis were overestimated, and results that did not provide support were cited as if they were encouraging. Only one of the six randomized cholesterol-lowering studies with a negative result was cited, and only in one of the reviews. Regarding CVD, the hypothesis that elevated TC causes disturbs was generated from the publication

of the Framingham Heart Study (1987). The 30-year follow-up of the research, which began in 1960, concluded that “for every 1 mg/dl drop in TC per year, there was an eleven percent increase in coronary and total mortality”. Indeed García (2019) published an opinion article supporting the arguments made in Ravnskov et al investigation. It was pointed out that cholesterol hypothesis was kept alive for decades perhaps because the review authors used dubious statistical criteria. García (2019) drew a parallel of statin treatment for CVD, with the treatment of chronic myeloid leukemia (CML), with tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, nilotinib, and ponatinib, with regard to treatment time. The treatment has turned CML, a short-term fatal disease, into a chronic disease. He considered that the question of stopping the medication and bearing in mind the patient cured of CML has been raised since some studies have shown that at least 30% of patients did not relapse when the medication was stopped. This practice certainly positively influenced the quality of life of patients with reduced adverse effects and of course, to the currencies saving generated by the suppression of a drug as expensive as imatinib.

Therefore, considering a plenty of studies that have pointed out the growing idea that TC is not the only one accurate predictor for CVD, combined with many reported side effects in a significant percentage of patients who do not tolerate statin treatment, researchers have focused their attention on novel LDL-C lowering agents that act through mechanisms distinct from those of statins (Agabiti et al., 2016).

The American College of Cardiology (ACC) Expert Consensus works towards complementing clinical practice guidelines. Since the publication of the cholesterol guidelines in 2013, several newer non-statin agents such as bempedoic acid, evinacumab, and inclisiran have demonstrated efficacy in LDL-C reduction and received FDA approval, being now commercially available for the treatment of at-risk patients. In 2018,

the ACC reaffirmed the clinical benefits of statin therapy, emphasizing the importance of appropriate intensity of statin therapy and the role of physician-patient discussion and shared decision making. But it made an important recommendation: the use of an LDL-C threshold of ≥ 70 mg/dL (1.8 mmol/L) to consider the addition of non-statin therapy for maximally tolerated statin therapy in patients with stable atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). In this regard, in 2022 the ACC laid out other elements to consider when adding non-statin therapy for further ASCVD risk reduction, namely checking the percentage of LDL-C reduction achieved with evidence-based statin therapy (if $< 50\%$ and not on maximal statin use, one should first increase statin therapy and reinforce lifestyle modifications) and whether the patient is above the LDL-C threshold for consideration of non-statin therapies (ACC, 2022).

The likelihood that patients will benefit from statin use depends on their absolute risk of having a future cardiovascular event. It is forecasted that the higher the 10-year risk of a cardiovascular event, the greater the chance of benefit from preventive statin treatment according to the US Preventive Services Task Force (USPSTF). In a recent review of the evidence on the benefits and harms of statins for reducing CVD-related morbidity or mortality or all-cause mortality, the Task Force reviewed 22 studies that reported the benefits of statin use for primary prevention. In pooled analyses, statin therapy was associated with decreased risk of all-cause mortality (18 trials; $n = 85,816$; relative risk [RR], 0.92 [95% CI, 0.87 to 0.98], fatal or nonfatal stroke (15 trials; $n = 76,610$; RR, 0.78 [95% CI, 0.68 to 0.90], Fatal or nonfatal myocardial infarction (12 trials; $n = 76,498$; RR, 0.67 [95% CI, 0.60 to 0.75]. The primary prevention endpoints of the 2002 PROSPER trial, on the other hand, found no decrease in all-cause mortality, stroke risk, or a composite cardiovascular endpoint among people taking a statin compared with placebo. In analyzing the benefit of statin use by the primary prevention population,

the ALLHAT-LLT study (2002), concluded that statin therapy was associated with higher risk of cardiovascular and all-cause mortality in people aged 75 years and older than in those aged 65 to 74 years. However several limitations were noted in the study, including its open-ended design, high loss to follow-up, and high crossover from usual care treatment group (USPSTF, 2022). Nevertheless, the Task Force recommended that the presence of CVD risk factors (i.e., dyslipidemia, diabetes, hypertension, or smoking) and the estimated 10-year CVD risk be assessed to determine which people should initiate statin use (USPSTF, 2022).

In determining harms of preventive statin treatment, the USPSTF reviewed 19 studies ($n = 75,005$) and 3 observational studies ($n = 417,523$) that reported the harms of statin therapy in adults without a history of cardiovascular event. Although the results of the observational studies found an association between statin use and muscle pain, a pooled analysis of 9 studies ($n = 46,388$) found no increased risk of myalgia with statin therapy compared with placebo. Furthermore, these trials did not prove an association between statin therapy and the adverse events myopathy or rhabdomyolysis. According to twelve studies ($n = 55,358$) investigated by the USPSTF, there was no difference between statin therapy and placebo with respect to the risk of elevated aminotransferase levels. Added to this, pooled analyses of 13 studies ($n = 71,733$) found no difference between statin therapy and placebo or no statin on the risk of any cancer. In the primary preventive use setting, six studies ($n = 59,083$) and three observational studies ($n = 417,523$) reported the risk of recent onset diabetes with statin therapy. In contrast, a pooled analysis of 6 trials showed no difference between statins and placebo or no statin in the risk of diabetes. The JUPITER trial (2008), which used high-intensity statin therapy, reported an increased risk of diabetes with statin use, but this risk was found to be limited to the participants with one or more risk factors for diabetes (USPSTF, 2022).

The USPSTF recommended that further studies are required with possible aiming: the prediction of CVD risk in all racial, ethnic, and socioeconomic groups; the balance between benefit and harm of initiating statin use for primary prevention in adults aged 76 years and older; the efficacy and safety of prolonged statin treatment in adults younger than 40 years; and eventually the effects of early versus late initiation, especially in people at high risk of CVD.

Taken together, all of the studies brought in this article clearly casted a plenty of certainties - and also uncertainties - on the statins therapeutic use and cardiovascular diseases.

References

1. Agabiti Rosei E, Salvetti M. Management of Hypercholesterolemia, Appropriateness of Therapeutic Approaches and New Drugs in Patients with High Cardiovascular Risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016 Sep;23(3):217-30. doi: 10.1007/s40292-016-0155-2. Epub 2016 Aug 27. PMID: 27567901; PMCID: PMC5014894.
2. Antonio G. García. El dogma —colesterol y riesgo coronario. <https://isanidad.com/139228/el-dogma-colesterol-y-riesgo-coronario/> 2022
3. Collins R, et al. *Lancet.* 2016; 388:2532–61. 10.1016/S0140-6736(16)31357-5
4. Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Oct, 80 (14) 1366–1418.
5. Ference et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017 Aug 21;38(32):2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144
6. Miroslav Balaz and Christian Wolfrum, *Aging (Albany NY).* 2019 Jul 15; 11(13): 4300–4302. Published online 2019 Jul 14. doi: 10.18632/aging.102056
7. Perrone V, Giacomini E, Sangiorgi D, Andretta M, Bartolini F, Lupi A, Ferrante F, Palcic S, Re D, Degli Esposti L. Evaluation of the Therapeutic Pattern and Pharmaco-Utilization in Hypercholesterolemic Patients Treated with Statins: A Retrospective Study on Italian Real-World Data. *Risk Manag Healthc Policy.* 2022 Jul 28;15:1483-1489. doi: 10.2147/RMHP.S358015
8. Ravnkov, U., de Lorgeril, M., Diamond, D. M., Hama, R., Hamazaki, T., Hammarskjöld, B., Sundberg, R. (2018). LDL-C Does Not Cause Cardiovascular Disease: a comprehensive review of current literature. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* doi:10.1080/17512433.2018.1519391
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC , et al. Evolocumab e resultados clínicos em pacientes com doença cardiovascular. *N Engl J Med.* 2017 ;376: 1713 – 1722.
10. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al; Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9346):1623-1630. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11600-X
11. Silverman et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016 Sep 27;316(12):1289-97. doi: 10.1001/jama.2016.13985
12. Soran H, Dent R, Durrington P. Evidence-based goals in LDL-C reduction. *Clin Res Cardiol.* 2017 Apr;106(4):237-248. doi: 10.1007/s00392-016-1069-7. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28124099; PMCID: PMC5360845.
13. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2022;328(8):746-753. doi:10.1001/jama.2022.13044.

A propósito de una enfermedad “sin glamur” llamada artrosis

Josep Vergés Milano y Nina Martínez Fernández.

Osteoarthritis Foundation International (OAFI), Barcelona, España.

La artrosis es una de las principales causas de discapacidad y es probable que las tendencias de envejecimiento de la población, el aumento de casos por obesidad y la práctica deportiva mal realizada y/o en exceso, agraven esta situación en los próximos años. A pesar de su alta prevalencia, el desarrollo de opciones terapéuticas no ha avanzado tanto como en otras enfermedades. Por ello, son necesarios esfuerzos para impulsar el tratamiento, conocimiento y prevención de la artrosis desde un punto de vista holístico.

La artrosis, también llamada osteoartritis (OA) no es una única enfermedad ya que se compone por un grupo heterogéneo de enfermedades con manifestaciones clínicas, cambios patológicos y radiológicos comunes. La Sociedad Internacional para la Investigación de la OA (OARSI por sus siglas en inglés) describe la OA como un trastorno que afecta a las articulaciones móviles y que se inicia con la presencia de micro y macro lesiones que activan respuestas mal adaptadas de reparación, entre las que se incluyen las vías proinflamatorias de la inmunidad innata. La OA se manifiesta primero como una alteración molecular (metabolismo anormal de los tejidos articulares), a la que siguen alteraciones anatómicas y/o fisiológicas (caracterizadas por la degradación del cartílago, remodelado

óseo, formación de osteofitos, inflamación articular y pérdida de la función articular normal), que pueden culminar en la aparición de la dolencia (Kraus et al., 2015). La consecuencia clínica de esta definición hace que los pacientes que la sufren tengan dolor e incapacidad además de presentar una muy mala calidad de vida (Vitaloni et al., 2019). La OA puede ir asociada a diferentes grados de discapacidad, en un rango que se sitúa desde leve: dolor intermitente con dificultades mínimas en las actividades del día a día, hasta severo: dolor crónico, daño estructural progresivo y pérdida de función, habitualmente asociado a un deterioro de la salud mental, así como también un incremento en la mortalidad cuando el individuo no es capaz de caminar o vivir de manera independiente.

La prevalencia de la OA ha aumentado en las últimas décadas de forma alarmante ya que de 1990 a 2019 el número de personas afectadas en todo el mundo aumentó un 48%. Actualmente, la OA afecta un 7% de la población global, lo que equivale a más de 500 millones de personas en el mundo (Hunter et al., 2020). En España, se estima que la OA afecta a un 30% de la población total, en otras palabras, más de 7 millones de personas en nuestro país sufren esta patología (Bustabad et al., 2018). La OA afecta prevalentemente a adultos mayores, pero se puede considerar una enfermedad de género debido a la alta prevalencia que también existe entre las mujeres.

La OA se asocia con un elevado número de comorbilidades, haciendo al paciente más frágil y con necesidad de apoyo y ayuda. En un reciente estudio realizado por investigadores pertenecientes al OA Patients Task Force, entidad liderada por la Osteoarthritis Foundation International (OAFI), se observó que el 86% de los pacientes con OA presentaban una o más comorbilidades: el 27,3% declaró tener una comorbilidad, mientras que el 24,6% y el 16,5% declararon tener dos y tres comorbilidades, respectivamente. La hipertensión arterial (45,6%) y la obesidad (36,7%) fueron las comorbilidades más comunes. Los problemas gastrointestinales (26,1%) fueron la tercera comorbilidad más común, mientras que los problemas de salud mental, como la depresión (25,6%) y la ansiedad (20,6%) tenían también una alta prevalencia entre los encuestados. Asimismo, la osteoporosis y la diabetes también eran frecuentes en un 22,6% y 12,4% de los pacientes (Vitaloni et al., 2020).

A pesar de la alta prevalencia de esta enfermedad, las opciones terapéuticas disponibles son escasas y la mayoría abordan el tratamiento desde un punto de vista únicamente sintomático, por ejemplo, mediante la administración de analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), cuya utilización crónica en personas de

edad avanzada comporta importantes efectos secundarios cardiovasculares, gastrointestinales, hepáticos y renales, bien conocidos. Es por ello, que el abordaje del tratamiento de un paciente con OA debe tener una visión holística y contemplar todos los factores de riesgo reduciendo así la probabilidad de sufrir eventos adversos y el riesgo de interacción entre fármacos, ya que la mayoría de las y los pacientes presentan otras enfermedades. Además, la mayoría de estos pacientes se polimedican como mostró el estudio PYCAF tras analizar una muestra de pacientes mayores de 65 años asistidos en Atención Primaria, donde el 28,2% consumía entre 7 y 9 fármacos/día (Romero et al., 2018). Por ello, el uso de AINE en pacientes con OA debería de estar más restringido y se debería de prescribir para duraciones muy cortas y dosis mínimas, de forma que se eviten problemas cardiovasculares como la hipertensión (comorbilidad más común entre pacientes con OA) entre otros. Además, el tratamiento con sulfato de condroitina (CS) y sulfato de glucosamina (GS) de calidad/grado farmacéutico, debería ser considerado como una de las primeras opciones terapéuticas ya que no presentan efectos adversos y, además, recientes estudios llevados a cabo por el grupo de Francisco J. de Abajo de la Universidad de Alcalá, han demostrado que el uso de CS y la GS reduce el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio y el ictus en pacientes con OA (Mazzucchelli et al., 2020) (Mazzucchelli et al., 2022).

Además del tratamiento farmacológico, las medidas higiénico-dietéticas previenen la aparición y el desarrollo de la OA además de mejorar la función y movilidad de las articulaciones afectadas por la OA. Realizar ejercicio físico de forma regular y adecuado al morfotipo de la persona ayuda a mantener una buena salud muscular y ósea. La práctica de la bicicleta, la natación, el yoga y el tai-chi se recomiendan a personas con OA ya que no son ejercicios de alto impacto. Por otro lado, se recomienda realizar

una dieta antiinflamatoria mediterránea caracterizada por una ingesta variada de frutas y verduras, poca cantidad de proteína animal y alimentos bajos en azúcar y sal, mejora considerablemente la salud articular y el bienestar de los pacientes artrósicos. Estas medidas y otras como evitar el tabaco y exceso de alcohol, son de vital importancia y altamente recomendables. El problema ocurre cuando, por cuestiones como la falta de tiempo, no se explican correctamente al paciente ni se controla su adherencia al tratamiento no-farmacológico. Por ello, es muy importante proporcionar información adecuada a los pacientes sobre su enfermedad y realizar un seguimiento adecuado del tratamiento tanto farmacológico como no-farmacológico.

En una sociedad donde la esperanza de vida está creciendo, esta enfermedad debería considerarse como una prioridad estratégica en el cuidado de la salud. Además es crucial fomentar la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos para la OA. A pesar de que en los últimos años los ensayos clínicos con posibles fármacos para la OA han fracasado, deberíamos evaluar el por qué de este fracaso para comprender y desarrollar nuevas terapias para la OA. Debido a que la fisiopatología de la enfermedad es muy complicada y que cada articulación (órgano) es diferente, se debería realizar un enfoque menos selectivo que tuviese en cuenta el tipo de paciente y su morfotipo entre otras características. Para ello, tenemos que escuchar y comprender a los pacientes para poder atender sus necesidades y expectativas y desarrollar terapias más efectivas y beneficiosas.

Desde las organizaciones de pacientes como la OAFI se intenta dar este apoyo e información adicional que el paciente reclama y necesita, y que el Sistema Nacional de Salud no puede cubrir, mejorando así la calidad asistencial y la calidad de vida de los pacientes con OA. Asimismo, OAFI realiza diferentes proyectos de investigación para entender las necesidades y estado de los pacientes

de forma que se puedan desarrollar nuevos tratamientos. Para OAFI es crucial formar e informar al paciente; ponerlo en el centro de su enfermedad, tratamiento y cuidados de forma que sea más consciente de los diferentes aspectos de su patología y de su autocuidado. A parte de realizar cursos educacionales para que las personas que sufren OA se conviertan en pacientes expertos, OAFI con el apoyo de catorce sociedades científicas, propone un nuevo modelo de gestión para avanzar en el tratamiento de la salud osteoarticular, llamado ARTRO 360. Desde la fundación, entre otros proyectos, se está trabajando para que los pacientes sean incluidos por los poderes públicos en un plan de acción sanitario y sociosanitario frente a la OA, que tenga en cuenta las comorbilidades y las posibles interacciones y efectos adversos del tratamiento farmacológico, además de fomentar la actitud activa y responsable del paciente. Para ello son necesarias las organizaciones de pacientes como un recurso activo, que complementa la cartera de servicios, refuerza a los profesionales y produce un importante ahorro económico.

Con un gasto total estimado de 4.738 millones de euros al año en nuestro país (Batlle-Gualda et al., 2006) la artrosis supone un problema socioeconómico de primera magnitud, haciendo prioritarios los esfuerzos para mejorar el diagnóstico, tratamiento y prevención. Es por ello que para abordar este problema cuyo impacto aumenta considerablemente con los años, es necesario que se impulse el tratamiento, conocimiento y prevención de la artrosis desde un punto de vista holístico, es decir que involucre a pacientes, médicos, enfermeros, farmacéuticos, rehabilitadores, fisioterapeutas, cuidadores, investigadores, políticos etc. De esta forma se mejoraría notablemente la calidad asistencial y la calidad de vida de los pacientes con artrosis.

Referencias

- Batlle-Gualda E, Carmona L, Gavrilá D, García Criado E.I, Ruiz Miravalles R, Carbonell Abelló J. Implementación y características de la población del estudio ArtRoCad, una aproximación al consumo de recursos y repercusión socioeconómica de la artrosis de rodilla y cadera en atención primaria. *Reumatol Clin.* 2006; 2:224–34
- Bustabad S, Díaz-González F. EPISER2016: Estudio de prevalencia de las enfermedades reumáticas en población adulta en España. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2018.
- Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *The Lancet.* 2020; 396 (10264): 1711-1712.
- Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis and cartilage.* 2015;23(8):1233-41.
- Mazzucchelli R, Rodríguez-Martín S, García-Vadillo A, Gil M, Rodríguez-Miguel A, Barreira-Hernández D et al. Risk of acute myocardial infarction among new users of chondroitin sulfate: A nested case-control study. *Plos One.* 2021 Jul 12;16(7):e0253932.
- Mazzucchelli R, Rodríguez-Martín S, Crespí-Villarías N, García-Vadillo A, Gil M, Izquierdo-Esteban L et al. Risk of ischaemic stroke among new users of glucosamine and chondroitin sulphate: a nested case-control study. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2022; 26; 14:1759720X221113937
- Romero Vigara JC, Llisterri Caro JL, Turégano Yedro M, Cinza Sanjurjo S, Muñoz González L, Silvero YA, et al. Características clínicas y sociosanitarias en mayores de 65 años asistidos en atención primaria. Estudio PYCAF. Medicina de Familia. SEMERGEN 2018.
- Vitaloni M, Botto-van Bemden A, Carné X, Monfort J, de Abajo F, Verges J et al. A patients' view of OA: the Global Osteoarthritis Patient Perception Survey (GOAPPS), a pilot study. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2020, 21:727
- Vitaloni M, Botto-van Bemden A, Sciortino Contreras RM, Scotton D, Bibas M, Quintero M, Monfort J, Carné X, de Abajo F, Oswald E, Cabot MR, Matucci M, du Souich P, Möller I, Eakin G, Verges J. Global management of patients with knee osteoarthritis begins with quality of life assessment: a systematic review. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2019; 20, 493.

Veinte Años después

Jesús Miguel Hernández-Guijo.

Departamento de Farmacología.

Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

Estimados lectores, como bien saben, la revista “Actualidad en Farmacología y Terapéutica” (AFT), una de las muchas labores encomiables del Instituto Teófilo Hernando de la Universidad Autónoma de Madrid, cumple en estas fechas sus 20 años como portavoz de la Sociedad Española de Farmacología (SEF). Al igual que también son 20 los años pasados desde mi incorporación al Departamento de Farmacología de la UAM, sede del ITH. Es por ello que me permito escribir estas líneas que pretender reflejar una mirada atrás, una valoración del camino seguido en este tiempo, donde mi carrera profesional y el Instituto Teófilo Hernando han ido de la mano.

Mi carrera académica, como la de tantos otros, ha seguido los pasos determinados en el sistema. Comenzó con mi incorporación al Dpto. de Farmacología, después de una estancia postdoctoral “Marie Curie”, y gracias a un contrato de reincorporación “Ramón y Cajal”. El programa original de estos contratos tenía como objetivo prioritario la estabilización de los mismos como profesor titular durante los cinco años de duración del mismo (no he conocido ningún caso donde este se haya cumplido). Al finalizar el mismo la universidad me estabilizó con la figura de profesor contratado doctor acompañada de una considerable reducción salarial. Afortunadamente, ese año el Ministerio aprobó una petición realizada desde los “Cajales” varios años antes: “si se pretendía estabilizar al Ramón y Cajal equiparándolo laboralmente a profesor titular, al menos que se haga desde un punto de vista salarial...”, con lo que se creó un complemento por excelencia investigadora que compensaba parcialmente la reducción del salario

antes mencionado. Pasados unos años como profesor contratado doctor, y tras la acreditación correspondiente, se accede a la plaza de profesor titular. En mi caso, esta fue impugnada unos meses después por la abogacía del Estado en base a un decreto emitido por el Gobierno ante la situación de crisis económica que imposibilitaba la creación de nuevas plazas de funcionarios (mi caso, como otros muchos, sorprendió a la universidad dado que esta, conocedora de dicha normativa, interpretó equivocadamente que sería de aplicación para los futuros concursos, pero no para los que ya estaban en marcha, de hecho, la abogacía del estado impugnó el nombramiento, pero no la oposición en sí). Afortunadamente, mi universidad tuvo la deferencia de volverme a contratar con la figura anterior a la espera de futuras ofertas de empleo público, dos años después, para volver a obtener, y ya definitivamente, la plaza de profesor titular, que ha culminado estas últimas semanas con la continuación como Catedrático de universidad.

Y en este punto, y en relación a una carrera académica, caben las siguientes preguntas: ¿merecen la pena tantas vicisitudes, trabajo y esfuerzo? (No olvidemos que todo el que se dedica a la investigación, durante muchos años, a mitad de semana ya ha cumplido las 37,5 horas semanales estipuladas en su contrato). ¿Merece la pena tanto sacrificio por esta profesión que, si bien no es discutible la vocación y amor a la misma, lleva aparejada una precariedad laboral y ausencia absoluta de estabilidad hasta más allá de los 35-40 años? ¿Merece la pena esta situación de sacrificio personal en muchas facetas de la vida para buscar una situación profesional, como la que ahora disfruto, en una carrera académica piramidal, donde muchos buenos profesionales se quedan por el camino por falta de oportunidades? Profesionales no afortunados, que después de muchos años de constante trabajo y esfuerzo, y ya con unos años, se encuentran en la incertidumbre, sin estabilidad cuando no en precariedad, condicionando su vida personal, y además, con una formación que les resulta en muchos casos contraproducente cerrándoseles puertas laborales. Aunque soy un firme defensor de que el tiempo pone a cada uno en su sitio, y el que es bueno en esto, acaba encontrando su hueco, ¿no es quizá excesivo en tiempo, esfuerzo y sacrificio?

En relación a esos huecos mencionados en las líneas anteriores, decir, y es otra piedra en los zapatos, que, en muchas ocasiones, y muy lamentablemente, lo encuentran más allá de nuestras fronteras, lejos del país que ha invertido mucho dinero en su formación (la sociedad no es consciente del dinero que cuesta la formación de un investigador, mucho más allá de lo que este puede abonar en concepto de tasas universitarias), en países que aprovechan esta falta de oportunidades en el nuestro para adquirir a coste cero profesionales altamente cualificados y bien formados, no solo en ciencia, sino en gran cantidad de áreas. Todos conocemos innumerables casos de españoles que dirigen grupos o centros de investigación de excelencia allá de nuestras fronteras, y la pregunta es obvia; ¿No podrían estar ejerciendo su labor, dirigiendo esos u otros grupos, esas u otras instituciones, en nuestro país, y que sea este y su sociedad los que se beneficien de ello? Si la pregunta es obvia, la respuesta parece ser que no lo es tanto. Pero no solo me estoy refiriendo a personajes más o menos famosos y conocidos; también hay mucho nombre anónimo, muy numeroso, trabajando en centros extranjeros, realizando ciencia

de primer nivel, una ciencia puntera y de excelencia, bajo el desconocimiento general de nuestra sociedad, y la mirada perdida de nuestros gestores. Para que sirva a modo de ejemplo de esta incompetencia de nuestras administraciones, sin poner nombre, cuento el caso de una viróloga, compañera de curso en la universidad. Esta profesional, después de su formación doctoral, continuó un periodo postdoctoral, no de dos-tres años como es lo habitual, sino de 7 años en una institución extranjera de prestigio. Pasado este tiempo intentó retornar a su país, dio innumerables conferencias y seminarios en muchos centros de investigación, solicitó diversos contratos de reincorporación...pero finalmente no pudo volver en una condiciones dignas para continuar su trabajo, y no me refiero solo desde el punto de vista salarial, y acabó aceptando una oferta de uno de los grandes laboratorios farmacéuticos, unos laboratorios cuyos ingresos, si ya desproporcionados en condiciones normales, están disparándose en los últimos tiempos gracias al desarrollo de una de las vacunas contra el COVID más administradas; y, ¿saben ustedes quién está detrás de esa vacuna? Exacto, esa investigadora que no pudo volver a España forma parte del reducido equipo que ha desarrollado la misma.

Así que, con estas consideraciones, cuando un joven graduado se acerca a mi laboratorio porque quiere iniciar una carrera investigadora, con los ojos brillantes de la ilusión, con un deseo de comerse el mundo, una inquietud por indagar y descubrir, por cuestionarse el por qué de las cosas... me pregunto: ¿qué es lo que debo hacer? ¿Debo animarle y empujarle a seguir una carrera incierta, que si bien puede tener un final feliz, implica un camino duro, lleno de incertidumbre y sacrificio? En esos momentos, aunque sea de forma fugaz, me ronda la duda de si de verdad merece la pena.

Y sobre la respuesta final... pues cada uno que lea estas líneas tendrá la suya, las casuísticas son tan variadas que es más que probable que no se llegará a un consenso. Al que firma estas líneas le ha ido y le va bien, muy bien, tanto desde un punto de vista docente como de investigación, así como de gestión universitaria; pero conozco tantos casos que no, que me es muy complicado dar una respuesta concisa y precisa, que no vaya acompañada por peros. Lo más práctico, a mi entender, y es lo que suelo hacer, es dar toda la información posible a dicho principiante; que conozca al máximo detalle el camino al que quiere incorporarse, sus pros y sus contras, sus alegrías y sus

penas, sus bondades y sus miserias, para que con información completa y precisa tenga las herramientas necesarias para tomar una decisión lo más acertada posible, para que pasado un tiempo y mire atrás no se arrepienta, y si esta decisión es la de continuar...pues ayudarle en todo momento en su formación, lo mismo que otros hicieron conmigo, y a su vez, alguien había hecho con ellos; para continuar, pelear, no desistir, levantarse ante la adversidad, para, al fin, llegar a buen puerto.

Ojalá el sistema ayudara, ojalá lo pusiera más fácil, ojalá hubiera un reconocimiento social a esta profesión, ojalá el mundo entendiera que la ciencia es progreso, que la ciencia es calidad de vida, ojalá... pero lo que hay es lo que tenemos, son las reglas con las que jugamos, y hay que adaptarse a ellas, pelear y luchar, seguir adelante y avanzar, y cuando se tenga ocasión, cuando se tenga el poder para ello, cambiarlas y mejorarlas, para que otros no pasen las penurias que ya algunos pasaron, para allanar el camino a las generaciones venideras, para que los grandes valores puedan regresar a desarrollar este país, para que la ciencia impregne a la sociedad, genere saber y cultura, genere bienestar...hasta entonces, ánimo y a seguir.

Veinte Años de AFT

Antonio García García.

Director de AFT.

Presidente de la Fundación Teófilo Hernando.

Catedrático Emérito del Departamento de Farmacología. Instituto Teófilo Hernando. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

La revista “Actualidad en Farmacología y Terapéutica” (AFT) nació en 2003; desde sus inicios, AFT se erigió en órgano portavoz de la Sociedad Española de Farmacología (SEF). Por entonces, presidía la SEF el profesor Felipe Sánchez de la Cuesta. En el Congreso de Toledo, magníficamente organizado por el profesor Francisco Zaragoza y sus colaboradores de la Universidad de Alcalá de Henares, ya hablábamos de la conveniencia y necesidad de crear AFT. Con el impulso de Felipe y el apoyo de la Fundación Teófilo Hernando (FTH) vió la luz el primer número de AFT, hace ahora 20 años. Desde entonces, la revista se ha gestionado y editado por la FTH, que además costea el 50% de los gastos que genera su maquetación y distribución, más importantes en los primeros años de su edición en papel; el otro 50% lo costea la Fundación Española de Farmacología (FEF).

En su editorial como presidente de la SEF, el profesor Sánchez de la Cuesta formulaba los objetivos de AFT con las siguientes palabras: <<La revista surge con un doble cometido. En primer lugar como órgano de difusión de las actividades de la SEF para mantener una fluida relación con sus asociados y en segundo lugar (que no por eso menos importante) conectar la SEF con los médicos de Atención Primaria en todos aquellos aspectos relacionados con la utilización de medicamentos y que puedan afectar a su ejercicio profesional>>.

En el editorial que redacté en mi calidad de director de AFT, resaltaba también la necesidad de llegar al médico en los siguientes términos: <<Desde la época de estudiante en la facultad y a lo largo de su vida profesional, el médico español ha adquirido

una formación claramente desequilibrada a favor del diagnóstico de la enfermedad. Reconociendo la importancia de esta parcela del saber médico, es preciso tener presente también que el fin último de la consulta médica es la restitución de la salud al hombre enfermo, y esto se consigue en la mayoría de los casos con la prescripción de fármacos. De ahí la importancia que para el médico reviste la actualización de sus conocimientos farmacoterápicos>>. Resulta curiosa la coincidencia de este comentario con la idea que tenía el profesor Teófilo Hernando, el adelantado de la farmacología española, sobre la enseñanza de la farmacología durante la carrera de medicina, quien también resaltaba la necesidad de enseñar la farmacología clínica en los últimos cursos, cuando el estudiante ya estaba familiarizado con la patología.

La revista AFT nació en 2003 para ser el órgano portavoz de la SEF.

AFT recoge y difunde los constantes avances farmacoterápicos en la frontera del conocimiento.

Sorprende cuando menos que la SEF, cuyos miembros investigan más los entornos preclínicos del fármaco, confiese su vocación por acercarse al médico prescriptor, según los dos editoriales arriba mencionados. Sin embargo, cabe recordar aquí los esfuerzos del profesor Sánchez de la Cuesta por acercar la SEF a la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) y por celebrar simposios mixtos en el marco de los Congresos de la SEF, conjuntamente con otras sociedades de distintas especialidades médicas. Otros presidentes también han seguido esa línea de acercamiento a los entornos clínicos. Parece, sin embargo, que el acercamiento definitivo de la SEF y la SEFC solo se produciría cuando clínicos y básicos entiendan la indivisibilidad del proceso de investigación y desarrollo de un fármaco que se quiere convertir en medicamento. Quizás la pandemia COVID-19 sea un palpable ejemplo, que todavía estamos viviendo, de que el ensayo clínico, el laboratorio, el enfermo y las especialidades médicas están llamadas a la colaboración libre de barreras.

Viene a colación esta disquisición si consideramos la necesaria y acertada pluridisciplinariedad, de los autores que han contribuido desde sus respectivos campos, a llenar las miles de páginas de AFT durante esta dos décadas. Los editoriales invitados en AFT de farmacólogos, fisiólogos, bioquímicos, veterinarios, biólogos, químicos y clínicos son paradigmáticos de esas múltiples vertientes del medicamento. Esa es la verdadera riqueza de nuestra revista, cuya pluridisciplinariedad no debe ahuyentar al médico; todo lo contrario, tiene que atraerlo con contenidos que despierten su curiosidad por acercarse a la frontera del conocimiento farmacológico. Al final, el último y el primer objetivo de nuestros esfuerzos investigadores es mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Pero AFT no nació solo para contribuir a la educación médica continuada. Nació también para actualizar los conocimientos farmacoterápicos de todos los miembros de la SEF y también la de todos los

profesionales que entienden del medicamento, laboratorios farmacéuticos, Farmaindustria, CRO (del inglés "Contract Research Organisation"), las fundaciones de investigación biomédica, las autoridades sanitarias y si me apuran, también los ciudadanos de a pie. Pero los objetivos de una iniciativa tan noble como la de educar, caso de AFT, están llenos de buenos deseos que se escriben con facilidad en el papel. Veinte años es un buen periodo de tiempo para hacer autocrítica, ver lo que se ha hecho y que más se puede hacer. "Quid ultra faciam?", el lema de mi Universidad Autónoma de Madrid, "¿qué más puedo hacer?", sería aplicable a AFT.

Una dificultad que nos hemos encontrado es la "lucha" por conseguir colaboraciones para las distintas secciones de AFT. La inmensa mayoría de los artículos publicados en este periodo de han "sacado con fórceps" de los distintos colaboradores, básicos y clínicos. Solo un pequeño número de artículos llegan espontáneamente a la Redacción de AFT. Ello está en contradicción con la frase con la que el profesor Felipe Sánchez de la Cuesta terminaba su editorial de 2003: << *Somos conscientes de que el éxito de esta publicación estará en razón directamente proporcional a la de los asociados y es por ello por lo que necesitamos vuestra ayuda y colaboración en la realización de diversos artículos que pueden ser sucesivamente incorporados en nuevos números. Esperamos igualmente el envío de "Cartas al Director" que, sin duda, serán el mejor acicate y estímulo para el Consejo de Redacción*>>. Estas cartas, abundantes en los primeros números de AFT, se han ido apagando en números sucesivos. Una pena.

Los miembros del Consejo de Redacción actual, renovado al filo de la presidencia de la SEF del profesor Valentín Ceña, ha colaborado y colabora activamente con sus aportaciones propias para cada sección de la revista; y también gestiona nuevos artículos de distintos investigadores, de la SEF, y de otras sociedades. A todos, muchas gracias. Cabe también destacar las colaboraciones de algunos

científicos de Latinoamérica, tanto de Chile como de Brasil. Creo que debemos esforzarnos por lograr una mayor presencia de firmas de países de habla española, pues AFT tiene un enorme potencial en esos ambientes hispanoamericanos. El profesor Jorge Fuentealba (Universidad de Concepción, Chile) cataliza y gestiona las colaboraciones de farmacólogos chilenos con entusiasmo y eficacia; es miembro del actual Consejo de Redacción.

Querría puntualizar que AFT es una revista de educación continuada, de actualización de los conocimientos farmacoterápicos publicados en algunas de los más de 350 revistas internacionales de farmacología y terapéutica. Desde hace 1 año hemos comenzado en incluir un resumen en inglés, además del español, en los artículos de farmacoterapia. Quizás podría ser interesante que la revista estuviera indexada en las bases de datos al uso. Pero los miembros de la SEF, que publican su trabajo original en alguna de esas revistas internacionales, y en otras de diversas especialidades, deben comprender que el “retorno” de sus contribuciones a AFT no es el índice de impacto sino la satisfacción de que, con su esfuerzo, están ayudando a mantener viva la llama de los rápidos avances farmacoterápicos; saber, que están ejerciendo, más allá de las paredes de la universidad y sus centros de trabajo, la sagrada y hermosa tarea de educar con continuidad, como cantara nuestro poeta. Gabriel Celaya: <<Educar es lo mismo / que poner un motor a una barca, / hay que medir, pensar, equilibrar, / y poner todo en marcha. / Pero para eso, / uno tiene que llevar en el alma / un poco de marino, / un poco de pirata, / un poco de poeta, / y un kilo y medio de paciencia concentrada. / Pero es consolador soñar, / mientras uno trabaja, / que esa barca, ese niño / irá muy lejos por el agua. / Soñar que ese navío / llevará nuestra carga de palabras / hacia puertos distantes, hacia islas lejanas. / Soñar que cuando un día / esté durmiendo nuestro propio barco, / en barcos nuevos seguirá nuestra bandera enarbolada.>>

Termino este comentario con otra idea que en 2003 vertió mi admirado y recordado amigo profesor Felipe Sánchez de la Cuesta: <<Es un motivo de alegría y satisfacción asistir al nacimiento de la revista “Actualidad en Farmacología y Terapéutica”, de la que estamos seguros pervivirá durante muchos años.>> Si, los 20 son ya muchos años. Dedico este editorial a la memoria del farmacólogo y la persona, profesor Felipe Sánchez de la Cuesta, que siempre estará con nosotros y con la SEF.

AFT, que cumple 20 años, quiere contribuir a una mejor prescripción, razonada y razonable, del medicamento para mejorar la salud y calidad de vida del enfermo.

Veinte Años de AFT

Jesús Flórez Beledo.

Presidente de la SEF 1986-1989.

Catedrático de Farmacología.

Presidente de la Fundación Iberoamericana Down21.

Felicidades, en primer lugar, a la revista “Actualidad en Farmacología y Terapéutica” en su 20º cumpleaños, deseándole que siga ofreciendo información solvente y actual sobre un mundo que tanto contribuye al bienestar de la sociedad.

También al mundo de la discapacidad intelectual están llegando con inusitada fuerza y convicción los ejes vertebradores de la Farmacología de la Terapéutica.

Mi perspectiva en el mundo de la Farmacología y de la Terapéutica, o más bien mi foco de interés, ha cambiado y se ha adaptado a mis propias circunstancias vitales: de proyectarse hacia el amplio espectro de estas disciplinas en todas sus diversas categorías, como responsable último de un tratado de Farmacología que pretendió mantenerse actualizado y ser globalizador, se ha tornado a dirigir la mirada a un sector eminentemente minoritario como es el mundo de la discapacidad intelectual. Porque también a este mundo, por fin, están llegando con inusitada fuerza y convicción los ejes vertebradores propios de la Farmacología y de la Terapéutica.

La investigación sobre la discapacidad intelectual es gigantesca y abarca todas sus posibles vertientes en sus diversas etapas vitales: desde lo genético-molecular a la calidad de una vida plena, desde la etapa embrionaria a la ancianidad, desde lo estrictamente

biomédico a lo cognitivo y conductual. Es evidente que un campo tan amplio ofrecía sustanciales posibilidades para que la Farmacología y la Terapéutica introdujeran los instrumentos de sus respectivas identidades.

El mundo de la discapacidad intelectual está ávido por recibir y utilizar cualquier producto y ha aceptado con escasa crítica reclamos pretendidamente fundados en bases científicas. ¿Qué elemento ha venido a poner orden en un universo, hasta hace poco descabellado? Algo muy nuestro y específico: el ensayo clínico. Con sus exigencias, sus reglas y su rigor normativo. Es la auténtica prueba de fuego para que las innumerables posibles “dianas” terapéuticas descritas y ofrecidas por la investigación preclínica —en modelos moleculares, celulares, organoides o animales— pasen por el tamiz translacional que verifique la utilidad real de un producto. La industria farmacéutica es elemento indispensable en este proceso.

¿Qué elemento ha venido a poner orden en el universo de las terapias, hasta hace poco descabellado? Algo muy nuestro y específico: el ensayo clínico. Con sus exigencias, sus reglas y su rigor normativo.

Lo que resulta altamente gratificante es que las grandes editoriales están ya introduciendo en sus libros unos capítulos dedicados a la investigación farmacológica y terapéutica en la discapacidad intelectual, algo impensable hace un par de decenios. Sirvan tres ejemplos (por referirme sólo al campo específico en el que me muevo). La Editorial Annual Reviews, Inc., en su serie Annual Reviews of Pharmacology and Toxicology, incluye en el volumen del año 2022 un extenso capítulo dedicado a la farmacoterapia prenatal y postnatal del síndrome de Down (1), que por su calidad ha sido traducido íntegramente al español e incorporado a una monografía publicada por la Fundación Iberoamericana Down21 (2). La Editorial Elsevier-Academic Press, en el volumen 251 de su prestigiosa serie Progress in Brain Research, incluye un capítulo dedicado a la validez translacional e implicaciones de las farmacoterapias conseguidas en modelos murinos de síndrome de Down (3). Y, de nuevo, Elsevier en el volumen 62 de su serie International Review of Research in Developmental Disabilities, incluye un extenso capítulo sobre normativas en ensayos clínicos en personas con síndrome de Down(4).

En conclusión: una vez más, son la moderna concepción de la Farmacología y la sistemática garante de la Terapéutica las que están sentando las bases de lo que constituye uno de los pilares de los avances en la mejoría de la calidad de vida de las personas con discapacidad intelectual.

Referencias

1. Bartesaghi R, Vicari S, Mobley WC. 2022. Prenatal and postnatal pharmacotherapy in Down syndrome: The search to prevent or ameliorate neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. Annu Rev Pharmacol Toxicol 62: 211-213.
2. Fundación Iberoamericana Down21. 2022. Terapia farmacológica: neurodesarrollo y neurodegeneración en el síndrome de Down. 120 pág. En: https://www.down21.org/libros-online/libro_farmacoterapia_digital_Down21.pdf.
3. Rueda N, Flórez J, Dierssen M, Martínez-Cué C. 2020. Translational validity and implications of pharmacotherapies in preclinical models of Down syndrome. En: Dierssen M, Ed: Preclinical Research in Down Syndrome: Insights for Pathophysiology and Treatments, p. 245-268. Elsevier-Academic Press, Amsterdam.
4. Esbensen AJ, Schworer EK, Fidler DJ, Thurman AJ. 2022. Considerations for measuring individual outcomes across contexts in Down syndrome: implications for research and clinical trials. Int Rev Res Develop Disabil 62: 191-225.

La Sociedad Española de Farmacología durante el periodo 1995-1997

Juan Tamargo Menéndez.

Presidente de la SEF 1995-1997.

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

Se me ha pedido que recuerde mi paso por la Presidencia de la Sociedad Española de Farmacología (SEF), que tuvo lugar en el bienio 1995-1997. Cuando vuelvo la vista atrás mis recuerdos se ven determinados por dos llamadas telefónicas. La primera, fue la que recibía de mi amigo el Prof. Jesús García-Sevilla, quien me preguntó si estaría dispuesto a ser el próximo Presidente de la SEF. La verdad es que me quedé sorprendido ante tal ofrecimiento y siguiendo mi tradición le dije que al día siguiente le contestaría. Necesitaba pensarlo. Al día siguiente le contesté afirmativamente y así, de su mano, entré en la Junta Directiva de la SEF, lo que me permitió conocer su funcionamiento, entresijos, problemas y futuros retos que debería abordar en el futuro próximo.

Entre los miembros de la Junta Directiva estaban los Profs. Mercedes Salaíces, José María Calleja, Joaquín Ramis y nuestro añorado Agustín Hidalgo. Trabajar y aprender con ellos fue un privilegio, pues aún recuerdo sus acertados comentarios, constructivas discusiones y útiles consejos. Hoy quiero volver a agradecer al Prof. Jesús García Sevilla haberme brindado una oportunidad de disfrutar de su amistad y del honor de ser Presidente de la SEF.

Me incorporé a la presidencia de SEF en septiembre de 1995, justo cuando finalizaba el Congreso Nacional de la SEF que se había celebrado en la Universidad Autónoma

de Madrid. Conté en mi andadura con la ayuda inestimable de dos personas procedentes de la industria farmacéutica. El Secretario, Joan Roca, una persona inteligente, amable, diligente y eficaz. Nuestra última reunión, después de los gratificantes años de trabajo conjunto, tuvo lugar ante un plato de fabada en Casa Gerardo, en Prendes (Asturias), aprovechando que él y su esposa pasaron por mi tierra. El tesorero fue Ángel Menargés, una persona que conocía muy bien su trabajo. Siempre que se proponían nuevos gastos él me miraba de soslayo y yo sabía que tenía que interpretar ese sobrio gesto como una advertencia a la prudencia y la contención, no hacía falta decir nada

más. Recuerdo que cuando se celebró el XXV Aniversario de la SEF, yo quise entregar a los miembros protectores “un detalle” en señal de reconocimiento y antes de que Ángel interpelara le indiqué que mi idea era entregar un Diploma “que no podría costar mucho”. Aquello fue un bálsamo. Pero de estas palabras no saquen conclusiones erróneas, pues creo que no me he topado con un tesorero tan eficaz desde entonces. Como prueba de su buen hacer, Ángel realizó una auditoria de los balances económicos presentados por los investigadores que habían organizado los congresos anuales, constatando la existencia de importantes anomalías que podrían llevar consigo asociados problemas de corresponsabilidad para la SEF. Además, presentó en julio de 1996 a la Junta Directiva las directrices para la presentación de cuentas por parte de los futuros Comités Organizadores de Congresos de la SEF. Además de Juan y Ángel me acompañaron en mi andadura los Profs. Carmen González, Inmaculada Bellido, Jose M^o Calleja y Franciso Zaragoza, a los que querría añadir al Prof. Esteban Morciillo como Presidente electo. Con todos ellos mantenía reuniones trimestrales en el Colegio de Biólogos de Barcelona y aunque ya han pasado casi 25 años guardo un grato recuerdo y, lo más importante, establecimos lazos de amistad que han permanecido inalterables con el paso del tiempo.

Durante el bienio que ocupé la presidencia se celebró en 1996 en Granada una reunión conjunta, el XX Congreso de la SEF y el IV Rencontre Hispano-Francais de Pharmacologie. En este Congreso se tributó un homenaje a la figura de Paul Montastruc, un farmacólogo clásico, jovial, inteligente y con un dinamismo envidiable, que había iniciado las Reuniones Hispano-Francesas en una estación de esquí del pirineo español a mediados de los años 70, que culminaron con la VI Reunión (aún no hablábamos congreso) de la SEF que se celebró en Toulouse en 1981. Al homenaje al Prof. Montastruc asistieron el Presidente de la Sociedad Francesa de Farmacología (Prof. Advenier) y Jean Louis Montastruc, quien posteriormente ocuparía la

dirección del Service de Pharmacologie Médicale et Clinique de la Faculté de Médecine de Toulouse y un sillón en la Académie Nationale de Médecine. Estas reuniones Hispano-Francesas, así como otras que la SEF había mantenido con la Sociedad Portuguesa de Farmacología, me parecieron siempre de gran interés no sólo por la calidad de las presentaciones científicas, sino para estrechar los lazos entre las Sociedades respectivas pero, desgraciadamente, hace muchos años que han desaparecido. A título anecdótico quiero recordar que en los años 80 para poder ser socio de la Sociedad Portuguesa de Farmacología el solicitante debería de haber publicado, al menos, dos trabajos en revistas internacionales de prestigio en nuestra área de conocimiento. ¡Casi nada por aquel entonces! Del congreso de Granada recuerdo una conferencia magistral que se salía de los temas habituales y que llevaba por título “Farmacoeconomía: la farmacología y la bolsa”. La Farmacología estaba cambiando a marchas aceleradas.

En su día escribí que en este congreso de Granada había constatado la presencia de nuevos investigadores jóvenes recientemente salidos de las aulas y que representaban, sin duda, el futuro de la Farmacología, pero también noté falta de muchos farmacólogos clásicos. Afirmé entonces que esta ausencia, que desgraciadamente se ha perpetuado en el tiempo, debería de habernos llevado a algún tipo de reflexión para hacer que nuestras reuniones fueran atractivas para todos los que trabajábamos en farmacología, ya fueran básicos o clínicos. A este respecto, y a título personal, considero como muy importante el hecho de que en 1997 alcanzamos la cifra de 20 Socios Protectores. Ello significaba una aportación anual de 2 millones de pesetas (unos casi 11.500 euros de hoy) que garantizaba un colchón económico que permitía no sólo la celebración del próximo Congreso Nacional, sino también disponer de bolsas de viaje para que los jóvenes investigadores pudieran asistir al mismo. Creo que esa era mi obsesión, que los jóvenes se incorporaran a las actividades de la SEF.

Considero un hito haber programado con el Prof. Esteban Morcillo una reunión entre la SEF y la British Pharmacological Society. Decidimos que la primera reunión se celebraría en Valencia y “atracamos” en un pasillo de la Universidad de Granada, durante el congreso antes mencionado, al Prof. Diego Cortes para que aceptara la organización del mismo. La anécdota es que me entusiasmé cuando el Prof. Tom Blackburn, Secretario Honorario de las reuniones de la BPS, me indicó que la BPS había aceptado inmediatamente la propuesta de esta Reunión conjunta. El problema es que las fechas seleccionadas para su celebración fueron los días del 5 y al 7 de enero de 1998 en Brighton. Evidentemente tuve que declinar su ofrecimiento explicándole lo que el día 6 de enero significa en España. Pero Tom me respondió: “no hay problema, pues las fechas están para cambiarlas”. Y así se hizo y la reunión se celebró los días 22-24 de abril de 1998 en la Universidad de Liverpool.

Pero sin duda alguna, el momento más importante fue la celebración conjunta del XXI Congreso de la SEF y la efeméride del XXV Aniversario de la SEF. Y aquí he de relatar varias anécdotas. La primera fue determinar cuándo se había fundado la SEF, ya que había varias propuestas encontradas. Así que se llegó a un consenso. La segunda fue dónde se celebraría el Aniversario. La decisión fue fácil, en Barcelona y de la mano de Javier Forn Dalmau, catedrático de Farmacología en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Barcelona, quien a la sazón dirigía la investigación médica de los Laboratorios Uriach. He de reconocer una vez más su extraordinario papel en la organización del Congreso y de las actividades lúdicas que lo acompañaron, que sólo pudieron financiarse gracias a las aportaciones económicas que él muy diligentemente había conseguido. He mencionado las actividades lúdicas y me centraré en la cena que se organizó en el Acuario de Barcelona que resultó ser todo un éxito. Recuerdo aquella cena porque en la Mesa Presidencial nos reunimos

por última vez farmacólogos básicos y clínicos. Por aquellas fechas ya se había consumado la separación entre unos y otros, algo motivado por motivos espúreos de unos pocos, algo que en mi opinión solo ha traído la decadencia de la especialidad en España.

Pero la anécdota más sabrosa del Congreso de Barcelona hace referencia al Prof. D. Francisco García-Valdecasas, que era el maestro de la que por entonces se seguía llamando “Escuela de Barcelona”. Para la gente joven que lea estas líneas les quiero indicar que durante unos 40 años hubo dos escuelas de Farmacología en España, la mencionada de Barcelona y la de Madrid, dirigida por Lorenzo Benigno Velázquez. Y ambos se habían formado antes de la guerra civil en la Cátedra de Terapéutica, Arte de Recetar y Materia Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Central dirigida por el Prof. Teófilo Hernando Ortega. Como Presidente de la SEF tenía especial interés en que D. Francisco García-Valdecasas y el D. Perfecto García de Jalón, catedrático de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, hablaran en el Congreso, pues eran los farmacólogos históricos más representativos por aquel entonces. El problema es que desde Barcelona me decían que D. Francisco no acababa de confirmar su asistencia y las razones esgrimidas para no asistir no las entendía. Así que un amigo me dio el teléfono de D. Francisco y le llamé a su casa. Le expliqué que era muy importante que el farmacólogo más antiguo, creador de una escuela de Farmacología que había dado personas tan relevantes como José Antonio Salvá (quien siempre tendrá un lugar en mi corazón), José Laporte, Eduardo Cuenca, Sergio Erill y Máximo Bartolomé, entre otros, tenía que hablar en el congreso. Para mi sorpresa D. Francisco me contestó: “muchas gracias Tamargo por su interés en mi participación en el Congreso que acepto encantado”. Le dije que cuál era entonces el problema y me contestó: “sabe Vd, a mi edad, yo duermo todos los días la siesta y me han puesto la conferencia a una hora que me lo impide”. Tras preguntarle a qué hora le venía bien,

concretamos que su presentación fuera a partir de las 5,30, gracias a lo cual pudimos contar con su presencia.

En el Congreso D. Francisco y yo compartimos algunas anécdotas. Posteriormente, y al enterarme que se le tributaba un homenaje en Barcelona (creo recordar que fue en el Colegio de Médicos) no dudé en asistir en representación de la SEF. Cuando me vio tuvo todo tipo de deferencias hacia mi persona, me eligió una mesa para la cena que tuvo lugar tras el acto en la que tuve el placer de compartir mantel con D. José Esteve, un caballero y un señor. Cuál no sería mi sorpresa cuando unos años más tarde D. Francisco pidió a una revista que fuera yo quien le hiciera la última entrevista poco antes de morir. Durante 2-3 horas hablamos de lo divino y lo humano. De su formación con D. Teófilo Hernando, la guerra civil, el enfrentamiento durante más de 30 años entre las escuelas de Madrid y Barcelona y de sus discípulos distribuidos por la geografía nacional.

Finalizo mi exposición hablando otro hecho relevante y es que mi presidencia coincidió con la Pablo Salvá en la Sociedad Española de Farmacología Clínica. En una reunión celebrada en nuestro departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y que ambos presidimos, se acordó el programa común de la asignatura de Farmacología Clínica para las distintas Facultades. Mi relación con Salvá nos llevó a planteamos reunificar en una única Sociedad a los farmacólogos básicos y clínicos pues a la postre comparten problemas comunes. Pensábamos que ello nos permitiría abordar cualquier problema farmacológico caminado “de la célula (básicos) a la cama del paciente (clínicos)”. Por desgracia, y como muchas veces sucede, la idea fue torpedeada por algunos farmacólogos clínicos con una visión miope y cortoplacista, que probablemente estaban más interesados en su proyección personal que en el área de conocimiento. De hecho, alguien se dirigió a mí para indicarme que “no debería pretender unir aquello que estaba desunido”. Y de

esta forma se consumó un divorcio que no ha traído nada bueno y, que como he mencionado, nos ha impedido unir los esfuerzos de los farmacólogos españoles y de progresar en nuestra área y todo por la falta de visión de futuro de unos pocos.

Empecé mencionando que mi paso por la presidencia estuvo marcado por dos llamadas telefónicas. La segunda, la hice para proponerle al Prof. Esteban Morcillo, catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, que ocupara presidencia de la SEF. Él aceptó generosamente mi proposición y seguimos charlando animadamente mientras yo empezaba a sonreír pues estaba convencido de que la SEF quedaba en muy buenas manos.

Veinte Años de AFT

Esteban Morcillo Sánchez.

Presidente de la SEF 1997-1999.

Catedrático de Farmacología.

Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia.

En todo aniversario, lo primero es felicitar, en este caso a Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT). Dos décadas es toda una edad; así lo entendió Dumas en su *Vingt ans après*. Enhorabuena al consejo de redacción de la revista junto a la Fundación Española de Farmacología y la Fundación Teófilo Hernando. ¡Gracias por estos magníficos 20 años!

Quiero agradecer al Prof. **Antonio García**, director de AFT desde el inicio de su singladura, por su amable invitación a escribir este editorial en mi circunstancia de antiguo presidente de la Sociedad Española de Farmacología (SEF). Antonio es uno de mis referentes más respetados en esta ciencia farmacológica que profesamos. Un agradecimiento que quiero hacer extensivo al Prof. **Valentín Ceña**, nuestro Presidente de SEF, un magnífico investigador y un entrañable amigo.

Fui presidente de SEF desde noviembre de 1997 a diciembre de 1999. Hace ahora algo más de 20 años. Para mí, ya jubilado y emérito, es un periodo distante en el tiempo y en el espacio, pero de muy grato recuerdo, tanto en lo profesional como en lo personal y afectivo. El presidente anterior a mi mandato fue el Prof. **Juan Tamargo**. Ya pueden imaginar lo que significa suceder a Juan como presidente: misión imposible. Me siento muy afortunado porque me distinguiera con su amistad y siento un enorme respeto por su trayectoria científica y universitaria, así como un gran

afecto personal. Y debo decir que también fui muy afortunado con mi sucesor, todo un *senior* como el Prof. **Pedro Sánchez**, pleno de sabiduría académica y humanidad. Por tanto, mi primer pensamiento al escribir estas líneas es el de una enorme gratitud hacia todos mis compañeros. Ser elegido presidente supone recibir la confianza de la comunidad farmacológica y esto establece un vínculo emocional hacia todas las personas que son nuestros compañeros de actividad profesional, desde la industria farmacéutica y química hasta el universo académico. Gracias por haber tenido la oportunidad de vivir esta experiencia compartida con todas las personas que integraron la Junta Directiva de SEF, así como su personal técnico y administrativo. Recuerdo las reuniones con la SEQT y con la *British*, en la Universidad de Liverpool, con un inolvidable *toast* en la cena oficial. Obviamente, los posibles aciertos de un periodo de responsabilidad al frente de una Sociedad tan compleja y heterogénea como la nuestra se deben a un quehacer conjunto de la Junta y de los socios. A todos ellos, mi reconocimiento y agradecimiento. Y no olvido, con emoción,

que generosamente se me otorgara el premio a la mejor trayectoria científica en farmacología bajo la Presidencia de la Prof^a. **María Jesús Sanz** y su Junta Directiva. ¡Gracias!

No es fácil evocar la situación de nuestra farmacología en aquellos tiempos tan distintos de los actuales que cuentan incluso con un registro de farmacólogos certificados. Ciertamente, la industria farmacéutica y la universidad fueron relevantes en el nacimiento y en la consolidación de nuestra Sociedad. Y como antiguo presidente, me produce una gran satisfacción observar a través de colegas y amigos cómo en la actualidad disfrutamos de una SEF abierta a todas las sensibilidades profesionales, con voluntad de presencia en la administración y en la sociedad, con proyección internacional, y plenamente dinámica. Mis mejores deseos de larga vida para AFT y para nuestra SEF.

Reflexiones de un presidente de la SEF, entre siglos

Pedro Sánchez García.

Presidente de la SEF 1999-2001.

Presidente de Honor de la Fundación Teófilo Hernando.

Catedrático de Farmacología, Universidad Autónoma de Madrid.

Lejos de aquellos primeros pasos, en los que la suerte jugó un papel fundamental, hoy los estudios de relación estructura-actividad, las técnicas de radioligandos para marcar receptores específico, su clonación, el diseño molecular de fármacos por ordenador, sin olvidar la rentabilidad de los productos naturales, están abriendo el camino hacia una farmacología más específica, más tejido, más célula u organela dependiente.

Estamos más cerca de los medicamentos tipo “bala mágica” soñada a principios de siglo, pero nunca alcanzada. Hasta nuestros días mucho ha sido posible gracias a las observaciones preliminares, con frecuencia heterodoxas. Estos hallazgos han permitido utilizar los medicamentos con dos fines primordiales; uno para explorar funciones fisiológicas y patológicas con una precisión poco común, que a su vez contribuyen una fuente racional, para apoyar el diseño de nuevos medicamentos, y otro como agentes para diagnosticar, prevenir o curar la enfermedad. Muchos de origen natural aún ocupan un lugar crítico en la Medicina. No han podido mejorarse. Descubramonos ante la digital o la reserpina. Para otros, obtenidos por síntesis química, el objetivo farmacológico inicial cambió cuando fueron mejor estudiados farmacológica o clínicamente, lo mismo que mejoró su eficacia clínica, tu tolerancia, su relación beneficio-riesgo y disminuyó su coste.

Detrás de todo, hubo siempre hombres visionarios que hablaron y compartieron sus ideas, la riqueza más valiosa y menos abundante. Hombres no siempre bien entendidos. Muchos se adelantaron a su tiempo. Solo muy tardíamente fueron aceptados. El clima social en que se desarrollaron no fue el más propicio.

Ahora, a fin de siglo, se abre la puerta del siglo XXI. La situación política, económica, social y científica ha cambiado y cambiará más. Los científicos podemos y debemos mirar a largo plazo; podemos extrapolar. No se trata de jugar a profetas, que sería insensato, sino una prudente previsión frente al futuro. La ciencia de este siglo XX, ha sido y es admirable pero ya no imitable. Ya no es posible la “ciencia ratera” -hecha a ratos- de las primeras décadas, ni la sufragada por el propio científico. La Ciencia requiere ayudas cuantiosas y exige que los investigadores se dediquen eficazmente y por completo a la investigación. Si bien es cierto,

que las ideas son menos abundantes que el dinero, y ellas son patrimonio de los investigadores, la sociedad y el estado deben subvenir a los gastos que origina. El secreto está en invertir bien e invertir mucho. No café para todos. Decía un querido amigo mío, maestro e investigador de excelencia, si los hay, el prof. Alberto Sols, académico que fue de esta Real Academia, que para tener buenas cosechas hace falta en general "...preparar el terreno, sembrar, abonar, en muchos cultivos rega, en no pocos escardar o podar y finalmente cosechar, incluida la separación de la paja y el trigo (el clásico trabajo de trillar)...". Valga, en alguna medida, este recuerdo casi bíblico para entender lo que cuesta la investigación: Pero ¿cuánto vale?

Y para el siglo XXI ¿Qué?. Por lo tanto pienso que este será el siglo de la Geriátrica, de los ancianos, viejos, jubilados, pensionistas o simplemente personas de la tercera edad, sin olvidar a los demás. Y por eso de que jubilado viene de júbilo, aunque no siempre, y por mor de una vida jubilosa, los médicos del XXI deberán aprender a convivir con, y a tratar a estos pacientes. Este es un tema importante, si los hay, tanto como las pensiones. Y digo esto con la razón que me presta el saber que gran parte de las enfermedades mentales, neurodegenerativas neoplásicas, cardio y cerebrovasculares, articulares o infecciosas a ellos les van a afectar. A este respecto me parece oportuno recordar que el Maestro Arturo Toscanini a los 80 años aún dirigía la Orquesta del Teatro de la Scala de Milán. Con una presión sanguínea 230/100. Esto ocurría en el año 1950. A raíz de ser diagnosticado como hipertenso Toscanini fue tratado con reserpina y diuréticos y ocurrió lo que tenía que ocurrir. Toscanini perdió su capacidad para dirigir la orquesta memoria y esto no le gustó. La respuesta del Maestro fue típica: <<... *Preferisco morire piuttosto che ignorare queste pillole maledette...*>> Toscanini rechazó categóricamente la medicación antihipertensiva y ello probablemente le salvó la vida. A pesar de todo pudo continuar dirigiendo la orquesta siete años más murió de un accidente vascular a los

90 años. Teniendo en cuenta el ejemplo de Toscanini se puede deducir: 1º) que la calidad de vida es también importante en el viejo y en el muy viejo; 2º) que como dijo Moliere, el tratamiento es a veces peor que la enfermedad; y 3º) que no todos los pacientes requiere tratamiento. Toscanini era lo que ahora se denomina un OPALs (Old people with active lifestyle). Este grupo abunda y lo hará más en el siglo XXI. Debemos preocuparnos por ellos y por su calidad de vida.

El progreso de la Farmacología y, en lógica consecuencia, de la Terapéutica ha venido estrechamente relacionado con el desarrollo de la química, la fisiología, bioquímica, la clínica y muy particularmente con las aportaciones de la biología molecular. La farmacología se ha visto beneficiada de esta conversación cruzada; pero ha devuelto con creces lo recibido, proporcionando herramientas terapéuticas de una utilidad sin precedentes.

Con el fin y principio de siglo a la vista ¿qué problemas nos esperan en el XXI? Tentativamente, entre otros, los siguientes:

- a) ¿Qué impacto farmacoterapéutico tendrá el conocimiento detallado del genoma humano?
- b) ¿Y las interminables familias de receptores humanos clonados, algunos todavía sin oficio conocido y de sus agonistas y antagonistas?
- c) ¿Representará la terapéutica génica la esperanza que en ella se ha puesto?
- d) ¿Será una realidad un banco de células pluripotenciales (stem-cells) que pueda generar hasta las más "nobles" células de nuestro cerebro?
- e) ¿Qué pasará con la terapéutica de las enfermedades mentales y neurodegenerativas?, ¿y con el cáncer?
- f) ¿Hasta dónde los fármacos anti rechazo y la fabricación de órganos de repuesto a la carta?

- g) ¿Qué será de la prevención y terapia de los accidentes cardio y cerebrovasculares?
- h) ¿Qué haremos con las enfermedades emergentes, las de porvenir, las nuevas virales y por priones?
- i) ¿Y con la creciente resistencia de los gérmenes a los antibióticos?
- j) ¿Se podrá retrasar la vejez? ¿Contribuirán los medicamentos a una vida de más calidad, más lúdica o, sencillamente, la vida parecerá más larga?
- k) ¿Hasta dónde llegará el diseño molecular de fármacos? ¿Qué aportará la química combinatoria? ¿Y los ordenadores en el campo terapéutico?
- l) ¿Seguirán ocupando un lugar estratégico los productos naturales como fuente de medicamentos? ¿Y la "chiripa"?
- m) ¿En qué quedarán los efectos adversos de los fármacos?
- n) ¿Hasta dónde llegará el problema de los medicamentos huérfanos?
- o) ¿Hasta dónde podrá la economía soportar el coste creciente para el desarrollo y uso clínico de los medicamentos?
- p) Y, por fin, ¿llegará la farmacología del confort?

Aunque esta no es una visión completa de la Farmacología que viene, de la académica y no académica, de la que investiga problemas básicos y aplicados, llegado a este punto uno desearía hacer esta pregunta: ¿será posible un mundo tan plácido y feliz mediante la promoción de la salud y el uso racional de los nuevos fármacos que permita algún día hacerlos innecesarios? Finalmente, no por ser farmacólogo debo yo olvidar, que otros progresos, en múltiples y variados aspectos del conocimiento contribuirán, sin duda, a que la vida sea deliciosa.

A MODO DE EPÍLOGO

El siglo XXI, aportará grandes sorpresas que ahora nos parecerían Juliovernescas. Desde el punto de vista tecnológico, político, económico, social y sanitario, entre otros. Vendrán, eso sí, otras enfermedades, pero dispondremos de nuevos medicamentos que permitirán mejorar la calidad de vida. Será el siglo de la geriatría. Habrá otras formas de vida, de comunicación y transporte y tendremos que acostumbrarnos. Soy optimista. Pienso que todo será para bien y digo esto porque jamás ví que la vida en este mundo fuera a peor.

Termino de escribir hoy, gozándome mientras admiro las cumbres de Gredos donde abundan neveros y venenos. Termino, digo, recordando, como se dice en mi tierra, que "*donde hay neveros nunca se agotarán los veneros*".

Con mi fé y esperanza puestas en las generaciones nuevas de Farmacólogos de la SEF. ¡Amén!

Veinte Años de AFT

Francisco Zaragoza García.

Presidente de la SEF 2005-2009.
Catedrático de Farmacología.
Universidad de Alcalá de Henares.

Desde septiembre de 2005 hasta septiembre de 2009, tuve el honor de presidir la Sociedad Española de Farmacología (SEF), así como su Fundación, siendo el Profesor Felipe Sánchez de la Cuesta quien me propuso para ocupar dicho puesto. Con anterioridad me había nombrado vicepresidente durante su mandato (2001-2005).

Antes de efectuar otros comentarios, tengo que dedicar un recuerdo muy emotivo a mi buen amigo Felipe, fallecido prematuramente, con quien viví unos momentos claves para la SEF, dado que, durante su presidencia, se creó la Fundación Española de Farmacología y se introdujeron cambios sustanciales en sus estatutos, como, por ejemplo, la duración del mandato (pasó a cuatro años), sin posibilidad de reelección, y la desaparición de la figura de "presidente electo". Se llevaron a cabo estos acuerdos en una reunión de la SEF celebrada en Lyon, conjuntamente con la EPHAR, en la que el Prof. Pedro Sánchez cedió su mandato al presidente electo, Prof. Sánchez de la Cuesta (julio-2001).

Al respecto tengo que decir que no solo vivimos un auge científico impresionante con excelentes colaboraciones económicas, sino que disfruté de mi gran amistad con los dos profesores antes citados.

La propuesta que me ha formulado el Profesor Antonio García para elaborar este editorial, supone una agradable encomienda que me hace evocar algunos hechos importantes

que, de modo concatenado, fueron superponiéndose en nuestro devenir farmacoterapéutico. Por un lado, AFT ha ido cumpliendo fielmente su objetivo de educación continuada al recoger de modo certero los progresos en materia de medicamentos. Por otro, los congresos que nuestra Sociedad ha ido celebrando (antes, de modo anual) en diferentes lugares de la geografía española, han sido y seguirán siendo el bálsamo esperado donde confluye la ciencia con la amistad, la presentación de los hallazgos investigadores con la convivencia y el esparcimiento y, en definitiva, la conciliación de ambas facetas de la vida que todos deseamos.

Pero, es preciso seguir generando ilusión entre los jóvenes para garantizar la continuidad de estos encuentros presenciales tan fructíferos, y aquí debe intervenir la experiencia y la responsabilidad de los líderes de los grupos investigadores para estimular la participación del resto. Con esfuerzo, ganas y vocación, se pueden conseguir las ayudas económicas necesarias porque, no solo basta con realizar unos excelentes

experimentos, comunicarlos y publicarlos. Son muy convenientes también las relaciones exteriores y la capacidad de comunicación para lograr las metas investigadoras.

No es un camino de rosas, pero las dificultades no nos deben conducir al abandono.

A lo largo de estos 20 años de existencia de AFT, podemos comprobar la evolución de la farmacoterapia, hasta tal punto que nos hemos visto obligados a adaptar una parte sustancial de los programas de nuestras asignaturas. Y todo ello, gracias al esfuerzo de los investigadores que, con ideas y tesón, han conseguido llevar adelante su afán de lucha contra la enfermedad.

Precisamente, estas líneas las estoy escribiendo en fin de semana en un lugar envidiable, el Parador de Gredos. En este paraje, me ha venido a la memoria la presentación que, para toda España, tuve el honor de hacer sobre los fármacos anti-TNF alfa, más concretamente, del infliximab, que fue el primero de ellos que se introdujo en terapéutica. Hasta comprobar y verificar los ensayos clínicos, sus propiedades terapéuticas parecían ciencia-ficción, pues el uso de los anticuerpos monoclonales era incipiente.

Fue impactante comprobar cómo cedían los síntomas de la enfermedad de Crohn, incluso estando fistulizada, así como los de la artritis reumatoide, dos patologías tan distantes aparentemente.

Y todo ello, gracias a la administración de un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa, citoquina que, como es bien sabido, se sobreexpresa en ambas situaciones.

A partir de aquí, los biofármacos adquirieron un protagonismo singular, cambiando la metodología de la investigación farmacológica. La búsqueda de dianas terapéuticas de modo racional, fue febril, ampliándose los horizontes enormemente. El tratamiento de las enfermedades autoinmunes comenzaba a estar al alcance de los investigadores.

De este modo, la terapia inmunológica cobró fuerza, hasta tal punto que algunos tipos de cáncer, como los no microcíticos de pulmón, fueron susceptibles de ser tratados con los llamados PD-1 y PDL-1, de diseño.

Cuando parecía que estos grandes temas los teníamos dominados, irrumpe la terapia a base de células modificadas genéticamente como las CAR-T. Estos tratamientos, dirigidos, por el momento, a ciertos tipos de leucemias y linfomas, persiguen la aniquilación de las células tumorales de un modo específico, gracias a que la modificación de los linfocitos T se realiza en el exterior del organismo, con lo que éste no se ve afectado.

Sus perspectivas son amplísimas, pero esto no quedó así, porque llegó la pandemia, con sus tratamientos para la fase aguda, como tocilizumab, siltuximab, etc. yla ansiada vacuna de ARNm con toda su innovadora tecnología y lo que de aquí va surgiendo. Está claro que nuestra materia es inagotable.

Todo ello ha sido recogido puntualmente por AFT, con una constancia encomiable y con actualidad y calidad, que son la base de su mantenimiento. Pero hay que añadir un punto importante: a diferencia de otras publicaciones plagadas de un exceso de "infografía" que parece que han cambiado la literatura por el tebeo, AFT tiene ese valor adicional que se llama rigor científico.

No quiero pasar por alto la experiencia tan enriquecedora que representó para mi el paso por la SEF. Bajo mi presidencia, con un excelente equipo directivo, organizamos cuatro congresos, desarrollados sucesivamente en Santiago, Bilbao, Alcalá y Sevilla, liderados por los profesores M^a. Isabel Cadavid, Antonio Quintana, Cecilio Álamo y Elisa Marhuenda. Lo echo de menos.

En cuanto a la SEF en sí y sus congresos, han pasado por un punto de inflexión forzado por la pandemia, pero estoy convencido de que el buen hacer del Prof. Valentín Ceña, con su equipo y sus capacidades, harán que vuelva a florecer con más esplendor si cabe.

Por cierto, en septiembre de 2023, tenemos una cita en Toledo, un nuevo congreso donde los más veteranos podremos recordar aquel otro que tuve el honor de organizar allí bajo la presidencia de nuestro querido y añorado Prof. Felipe Sánchez de la Cuesta.

Como colofón final diré que guardo unas vivencias y recuerdos inigualables de la SEF.

La Sociedad Española de Farmacología durante el periodo 2009-2014

Teresa Tejerina.

Presidenta de la SEF 2009-2014.

Catedrática de Farmacología. Facultad de Medicina.

Universidad Complutense de Madrid.

En primer lugar agradecer a los socios de la SEF la confianza que depositaron en la Junta Directiva (JD) que tuve el honor de presidir durante el periodo septiembre 2009-septiembre 2015, todo lo que se consiguió en ese periodo fue gracias al quipo de la JD que trabajo con entusiasmo y dedicación, y a los Patronos de Fundación Española de Farmacología (FEF), la JD que estaba formada por José Pedro Cruz Cortés (Vicepresidente), Manuel Vázquez (Secretario), José Antonio González Correa (Tesorero) y los vocales Pilar D'Ocón, María Álvarez de Sotomayor, María José Barrado, Jesús Reviriego, Clara Faura, Santiago Cuellar y Teresa Millán.

Uno de los principales retos que nos marcamos la JD fue la consolidación de la SEF como entidad de referencia a nivel nacional frente a las administraciones sanitarias, la comunidad científica y la sociedad en general

Uno de los principales retos que nos marcamos la JD fue la consolidación de la SEF como entidad de referencia a nivel nacional frente a las administraciones sanitarias, la comunidad científica y la sociedad en general; un objetivo avalado por la multidisciplinariedad de los socios que agrupa la SEF (médicos, farmacéuticos, veterinarios, etc.) y su procedencia profesional diversa (académica, clínica, industria, etc.). Todos ellos con un alto grado de conocimiento sobre el medicamento en todos sus aspectos, lo que sitúa a la Sociedad Española de Farmacología en una posición privilegiada para poder interactuar con los actores sociales a la hora de difundir, con una base científica, aquellos aspectos del medicamento que sean relevantes para la sociedad. y que ésta demande en cada momento

Los objetivos prioritarios fueron:

1) Establecer aspectos de mejora continua, como corresponde al dinamismo que ha de tener una sociedad científica, centrando los esfuerzos en **fomentar la investigación científica** en Farmacología en el seno de la propia Sociedad, para así para poder ofrecer a nuestros socios nuevas becas, proyectos de investigación y reuniones científicas, dirigidas fundamentalmente a los más jóvenes, y para lograr el desarrollo tecnológico necesario que pueda incrementar la competitividad de los grupos investigadores. Todo ello tendría su traducción en una mayor presencia internacional de la Farmacología española, que además impulsamos fomentando la presencia de los socios en foros de debate y congresos internacionales.

El reto más importante fue en el 2012, cuando la EPHAR encargó a la SEF la enorme responsabilidad de organizar el VI Congreso de la Federación Europea de Sociedades de Farmacología (EPHAR)

Así se establecieron anualmente ayudas para la financiación de cursos y reuniones en el ámbito nacional e internacional, becas y bolsas de viaje para la asistencia a seminarios, congresos y reuniones nacionales, destacar en este punto las “reuniones de los jóvenes farmacólogos de Andalucía” o “Farmadrid”, así como los congresos nacionales, donde se promocionaba la participación de los jóvenes con la programación de sesiones que ellos mismos organizaban y dotación de bolsas de viaje. Además, también se dotaba de bolsas de viaje a nuestros socios más jóvenes para que pudieran asistir a los Congresos Mundiales de Farmacología (WPC 2010, WPC 2014) y al Congreso de la Federación Europea de Sociedades de Farmacología (2012). Todos ellos fueron foros de debate, de intercambio de ideas, sirvieron para forjar colaboraciones y hacer amigos en ambientes relajados y distendidos.

Con este mismo espíritu de fomento de la investigación y de reforzar los intercambios a nivel internacional, la SEF participó en el Congreso Mundial de Farmacología, IUPHAR 2010, celebrado en Copenhague (Dinamarca), organizando un Workshop siendo la primera vez que la Farmacología española estaba presente con este tipo de actividad en un congreso mundial. Así mismo la SEF participó, en el Congreso Mundial de Farmacología, IUPHAR 2014, celebrado en Ciudad del Cabo (Sudáfrica) organizando un Workshop.

El reto más importante fue en el 2012, cuando la EPHAR encargó a la SEF la enorme responsabilidad de organizar el VI Congreso de la Federación Europea de Sociedades de Farmacología (EPHAR), siendo la anfitriona/responsable la Sociedad Española de Farmacología y los organizadores, la Universidad de Granada con el profesor Zarzuelo a la cabeza. El lema fue “la investigación traslacional”, una forma de investigación que incluye la aplicación de los descubrimientos de la ciencia básica biomédica hacia la clínica y que, a la vez, es la forma idónea para realizar preguntas científicas relevantes provenientes de la propia actividad

clínica hacia el laboratorio “del laboratorio a la cabecera del enfermo y viceversa”. Esto fue un verdadero reto científico y logístico. El congreso se celebró en el marco incomparable de la ciudad de Granada y su palacio de congresos, y en él se abordaron prácticamente todos los aspectos científicos novedosos de la Farmacología tanto en su vertiente de investigación como en su vertiente docente. Contamos con expertos de todos los campos de la Farmacología provenientes de todos los ámbitos, en unos pocos días tuvimos una idea global de donde estamos y cuales son los muchos retos que quedan por resolver. En el congreso nos reunimos más de 1100 delegados de 79 países, hasta ahora el Congreso con más participación en los Congresos de la EPHAR, procedentes de Europa y otras partes del mundo.

Este éxito de participación se debió a múltiples factores: a la magnífica organización y difusión del Congreso, y aquí quiero hacer una mención especial al trabajo del Prof. Zarzuelo y su equipo, al atractivo de sus 32 sesiones plenarias, y al gran protagonismo y participación que tuvieron los jóvenes Farmacólogos con sus 23 sesiones de presentaciones orales. Así mismo en el Congreso se presentaron 823 comunicaciones en formato cartel. Una vez más queremos reiterar nuestra felicitación a los organizadores de la EPHAR 2012, a todos, por darnos la oportunidad de participar en un magnífico Congreso, por su bien hacer y su éxito. Este congreso sigue siendo un referente para la EPHAR.

La Federation of European Pharmacological Societies (EPHAR) otorgó 3 premios a las mejores comunicaciones, 2 de los cuales recayeron en investigadoras españolas. La Sociedad Española de Farmacología contribuyó con 20 bolsas de viaje, premios a las mejores comunicaciones tanto orales como en cartel, su premio Joven Investigador; también se otorgaron los premios Almirall, al mejor proyecto presentado en Farmacología y los premios Bioiberica a las mejores comunicaciones en inflamación y dolor.

También se realizaron los Congresos Nacionales, en el 2010 en León organizado por la Prof Matilde Sierra, en el 2011 en Málaga organizado por los Profs José Pedro de la Cruz y Gonzalez Correa, este fue el primer Congreso que organizo la SEF con la Sociedad Española de Farmacología Clínica, en el 2013 en San Pedro del Pinatar organizado por las Profs M^a Victoria Milanés y M^a Luisa la Orden, en el 2014 en Madrid organizado por las Profs Isabel Colado y Teresa Tejerina en todos ellos la organización fue magnífica tanto en el nivel científico como lúdico.

Como parte de nuestro objetivo de fomentar la investigación, además de facilitar los encuentros internacionales y nacionales entre investigadores, se estableció la **Primera convocatoria de una ayuda para una estancia predoctoral en el extranjero en el ámbito de la Farmacología con dotación económica para una estancia de tres meses de un joven farmacólogo en un laboratorio de reconocido prestigio.**

2) Colaborar en la organización del EPHAR European Certified

Pharmacologists (EuCP). En el año 2012 en la Junta directiva de la EPHAR surgió la idea de emitir el “certificado europeo de Farmacólogo”, y la SEF se unió a la idea. En estrecha colaboración con la EPHAR, se empezó el desarrollo de las acciones para conseguir que todos los farmacólogos europeos podamos conseguir un título Europeo que nos acredite como tales: **“The EPHAR European Certified Pharmacologists (EuCP)”** (<http://www.eph-ar.org/home.html>). En el XXXV Congreso de la SEF el Prof. Thomas Griesbacher (presidente de la EPHAR) expuso el borrador del proyecto del título, discutido en una reunión celebrada en Utrecht con representantes de todas las sociedades de Farmacología pertenecientes a la EPHAR (27), sobre los requerimientos para la obtención del certificado, que incluyen aspectos formativos (Tesis Doctoral, mínimo de 3 publicaciones, demostrar conocimientos en campos de

la Farmacología, etc.) y también respaldo de especialistas en el campo, a través de informes de 2 farmacólogos certificados. Los candidatos, evaluados por los comités nacionales, reciben un certificado emitido por la EPHAR. Lo que fue un proyecto iniciado en el año 2012, es un hecho hoy día, y varios farmacólogos españoles han obtenido su certificado que les acredita a nivel europeo (ver web de la SEF).

3) Consolidar la SEF como entidad de referencia a nivel nacional. Este fue uno de los principales retos que se marco la JD, para consolidarse como referente nacional frente a las administraciones sanitarias, la comunidad científica y la sociedad en general. Para conseguir este objetivo, participamos en foros de debates, medios de comunicación orales y escritos, prensa etc. emitiendo opiniones basadas en el rigor y el conocimiento científico en todas las cuestiones que demandaba la sociedad. En esta labor, colaboramos con otras sociedades científicas como la Sociedad Española de Patología Digestiva, etc.

4) Reactivar las comisiones de nuestra Sociedad. Otro de los objetivos de la Junta Directiva fue reactivar las comisiones establecidas en los estatutos de nuestra sociedad, así como crear nuevas comisiones que aborasen nuevas tareas ajustadas a las necesidades actuales. Con este fin se crearon tres nuevas comisiones:

- a. La Comisión de Farmacoterapéutica, que llevó a cabo una intensa actividad traducida en la elaboración de diversos documentos, así como múltiples artículos en la revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT).
- b. La Comisión de Jóvenes Investigadores, para dar voz y estructura organizativa a los jóvenes investigadores en Farmacología, capital humano esencial por representar el presente y el futuro de nuestra Sociedad
- c. La Comisión de Investigación, que articuló las actividades dedicadas al fomento de la investigación farmacológica

En estrecha colaboración con la EPHAR, se empezó el desarrollo de las acciones para conseguir que todos los farmacólogos europeos podamos conseguir un título Europeo que nos acredite como tales: “The EPHAR European Certified Pharmacologists (EuCP)”

5) Colaborar activamente en la revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT) como órgano de expresión de la SEF-FEF en el mundo del medicamento y la terapéutica. Se inició el paso al formato digital, lo que supuso un beneficio en cuanto a una mayor difusión y eficiencia organizativa. Además, se introdujeron nuevas secciones en la revista como “En torno al medicamento”.

6) Intensificar las relaciones con la industria farmacéutica, lo que se tradujo en aportaciones económicas, como socios colaboradores de la Fundación Española de Farmacología, gracias a las cuales se pudieron realizar muchas de las actividades enumeradas anteriormente. La mayor relación con la industria farmacéutica coloca a nuestra Sociedad en un lugar de referencia en la intersección Academia-Industria-Sociedad, facilitando el diálogo y el intercambio de conocimiento.

Fueron 5 años de trabajo intenso, fructífero y muy gratificante en múltiples campos.

No puedo acabar esta editorial sin mi agradecimiento, y el de la JD, a todos los socios por vuestro apoyo incondicional y por vuestro ánimo, que no nos faltó en ningún momento.

Agradecimiento a los miembros de la Junta Directiva que hicieron que la presidencia fuera fácil y gratificante. Agradecimiento a todos los Patronos de la Fundación, por sus sabios consejos y su amistad. Agradecimiento a nuestros socios Colaboradores que nos han apoyado económicamente, permitiendo que se llevaran a cabo las múltiples actividades que realizaron a lo largo de los 5 años en los que tuve el honor de ser la presidenta de la SEF.

Hasta siempre, un cariñoso saludo.

No puedo acabar esta editorial sin mi agradecimiento, y el de la JD, a todos los socios por vuestro apoyo incondicional y por vuestro ánimo, que no nos faltó en ningún momento

Veinte Años de AFT

María Jesús Sanz.

Presidenta de la SEF 2014-2019.

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina y Odontología.
Universidad de Valencia.

Es un honor escribir esta editorial con motivo del vigésimo aniversario de la revista de la Sociedad Española de Farmacología, Actualidad en Farmacología y Terapéutica. ¡Que barbaridad! ¡Cómo pasa el tiempo!

La apuesta por la internacionalización de la SEF posicionó a nuestra Sociedad en la cuarta potencia farmacológica a nivel europeo.

De mi paso por la representación y presidencia de la SEF durante cinco años (2014-2019), recuerdo que no fue tarea fácil, pero tengo, en general, muchos y gratos recuerdos. El primero el del equipo que conformamos en la primera Junta Directiva la cual estaba formada por la Dra. Mabel Loza como vicepresidenta, el Dr. Juan Duarte como tesorero, el Dr. Ricardo Caballero como secretario y como vocales, la Dra. Concha Peiró, la Dra. Nuria Godessart, el Dr. Juan José García Vieitez y el Dr. Josep Eladi Baños. Posteriormente y tras la salida del Dr. Baños y la Dra. Peiró, se unieron al equipo el Dr. Francisco Ciruela y el Dr. Luís Gandía. Fue una etapa fantástica ya que, si bien al principio nos asustó un tanto la responsabilidad otorgada, rápidamente nos pusimos en marcha para llevar a cabo los objetivos que nos habíamos planteado. Cada uno de nosotros se involucró activamente en la tarea encomendada y con entusiasmo, ilusión y dedicación fuimos desarrollando nuestro proyecto.

A lo largo de ese tiempo intentamos que la SEF se erigiese en un auténtico líder de opinión en lo que respecta al medicamento y su entorno. Así en 2015

acudimos y participamos activamente en el “*First European Medical Societies Roundtable on Biosimilars*” que tuvo lugar en Bruselas. En 2016 presentamos una ponencia titulada “Consideraciones de la Sociedad Española de Farmacología sobre la Farmacovigilancia, Trazabilidad e Inmunogenicidad de biosimilares desde la perspectiva biomédica” en la “*Roundtable on Biosimilars: Pharmacovigilance, Traceability, Immunogenicity*” que organizó el Prof. Francisco Zaragoza en Madrid. Posteriormente se escribieron numerosos artículos y editoriales de opinión sobre diversos temas de actualidad como la Intercambiabilidad de Anticuerpos Biosimilares, el reposicionamiento de fármacos, los comentarios sobre las subastas Terapéuticas y el modelo aplicado en Andalucía, el uso de AINES en pacientes con patologías cardiovasculares, los comentarios sobre la Guía Farmacoterapéutica de referencia para la prescripción en receta del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) o el posicionamiento de nuestra Sociedad sobre la homeopatía como pseudociencia.

Agradecer a los miembros de la SEF la confianza depositada en nuestro equipo durante aquellos 5 años.

Pero quizá el logro del que estamos más satisfechos es el de la internacionalización de nuestra Sociedad. En 2015 nuestro Congreso anual celebrado en Valencia contó con la participación de más de 10 centros de prestigio internacional. En 2016 nuestra Sociedad organizó un simposio en el seno del Congreso de la EPHAR en Estambul. En 2017 se celebró en Barcelona el primer congreso de la SEF que contó como invitada a la Sociedad Británica de Farmacología. En 2018, en Santiago de Compostela, asistieron como invitadas las Sociedades Griega, Italiana y Portuguesa de Farmacología y en 2019, en el Congreso de la SEF celebrado en Las Palmas de Gran Canaria, estuvieron representadas las Sociedades Alemana, Holandesa y Chilena. Pero tampoco hemos descuidado nuestros lazos con Iberoamérica. En 2015 la SEF estuvo presente en el Congreso Internacional de "Immunopharmacology" que organizó en junio en Cuba la IUPHAR junto con la Sociedad Cubana de Farmacología y en 2016 en el XXI *Latinoamerican Congress of Pharmacology* que tuvo lugar en Foz de Iguassu, Brasil. Con todo ello creemos que la SEF se ha posicionado a nivel internacional y hoy en día se ha convertido en la cuarta potencia farmacológica a nivel europeo.

También nos sentimos orgullosos de haber instaurado el Premio a la trayectoria científica en Farmacología, otorgando este premio a ilustres Farmacólogos de nuestra Sociedad como los Profesores Jesús Flórez, Antonio García, Jesús García-Sevilla, Juan Tamargo, Maribel Cadavid, Paco Zaragoza y Esteban Morcillo. Además de ser grandes farmacólogos que cuentan con grandes aportaciones científicas, todos tienen una calidad humana excepcional, su dedicación a nuestra Sociedad durante tantos años han hecho que ésta sea más grande. Sin duda, son un ejemplo a seguir.

Si bien la investigación en el ámbito de las ciencias farmacológicas constituyó nuestra mayor prioridad, también procuramos incrementar la visibilidad de la SEF en distintos aspectos relacionados

con la formación en Farmacología, con los más jóvenes y con los que ya no lo eran tanto. Así, intentamos potenciar el intercambio de experiencias docentes en todos los ámbitos de nuestra disciplina y, además, no sólo en los aspectos relacionados con la enseñanza de Grado, sino también en el Postgrado y Doctorado favoreciendo su desarrollo y colaboraciones.

Aunque nos sentimos orgullosos de nuestro paso por la dirección de la Sociedad, hemos de reconocer que algunos de los objetivos que nos marcamos no se pudieron alcanzar. El mayor problema residió en la menor financiación recibida, nos encontramos con un escenario de dificultad económica en el ámbito del medicamento y la Sociedad no fue ajena. Por ello, quisimos reducir gastos y, como consecuencia, nuestra sede tuvo que ser trasladada a Madrid desde Barcelona. Nuestro agradecimiento al Departamento de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid por ofrecerse como sede de la SEF. Asimismo, no pudimos abordar la versión en inglés de nuestra página Web con el fin de incrementar nuestra visibilidad internacional, sin embargo, la actual Junta Directiva de la SEF lo ha logrado. Si bien cometimos errores en ese tiempo, aprovechamos estas líneas para disculparnos, pero quiero hacer constar que aunamos todos nuestros esfuerzos para que esta desafiante aventura hiciese que la Sociedad creciese y fuese a mejor.

Finalizo, en nombre de la Junta Directiva de este periodo, agradeciendo de nuevo a los miembros de la SEF la confianza y el apoyo recibidos en aquellos años.

Con todo cariño,

María Jesús

El canal TMEM 16A: perspectivas terapéuticas

C. Sanz García y Julio Cortijo Gimeno.

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, Universitat de Valencia.

Resumen

Los canales de Cl⁻ activados por Ca²⁺ (CaCCs) son un grupo heterogéneo de canales de Cl⁻ que pueden ser activados por calcio intracelular o por despolarización. Estos canales se pueden encontrar en casi todas las especies desde invertebrados a mamíferos (Ji et al., 2019).

Un subtipo de estos canales CaCCs fue el primero que se describió en *Xenopus oocytes* y su identificación no se realizó hasta el año 2008 cuando varios laboratorios reportaron que en la proteína transmembrana 16A (TMEM16A) subyace la base molecular de un subgrupo de canales CaCCs (Caputo et al., 2008). La familia TMEM16x está formada por 10 miembros que pueden funcionar bien como canales de Cl⁻ activados por Ca²⁺ (CaCCs) (TMEM16A Y TMEM16B), como canal catiónico activado por Ca²⁺ (TMEM16F) o como escramblasas de fosfolípidos (enzimas que mueven los lípidos de forma aleatoria entre las capas interna y externa de la membrana plasmática para equilibrar su composición) (TMEM16C-K). La TMEM16A fue la primera que se descubrió como canal de Cl⁻ activado por Ca²⁺ y está ubicada en muchos territorios entre los que se encuentran las células epiteliales de las vías aéreas e intestinales, las células acinares de glándulas exocrinas salivares y pancreáticas, el músculo liso de las vías aéreas, las células endoteliales, las células intersticiales de Cajal y las neuronas de las raíces dorsales de los ganglios raquídeos. Observando esta amplia distribución celular, se puede decir que participa en muchos roles fisiológicos como la secreción de las células epiteliales, la contracción del músculo liso, la transmisión de señales nociceptivas y la motilidad gastrointestinal.

Los canales de Cl⁻ activados por Ca²⁺ (CaCCs) codificados por el gen de la proteína TMEM16A son una clase de canales aniónicos activados por el incremento de calcio intracelular provocado por la activación de una proteína Gq acoplada a receptores (GqPCRs). El canal TMEM16A une dos moléculas de calcio de forma que se modifica la actividad eléctrica celular controlando el músculo liso vascular, el tono de los pericitos pericapilares, y la regulación de la secreción de las células epiteliales.

Se han realizado muchos estudios para determinar la estructura del canal TMEM16A y así poder identificar sitios de unión para ligandos endógenos, sintéticos o productos naturales y poder explicar el papel de este canal en los distintos territorios en los que se encuentra distribuido. Se están realizando diversos estudios para descubrir compuestos tanto inhibidores como activadores del canal.

Los inhibidores del canal TMEM16A tienen potencial terapéutico en enfermedades como hipertensión (pulmonar y sistémica), ic-tus isquémico y vejiga hiperactiva, mientras que los activadores se podrían utilizar para el tratamiento farmacológico de enfermedades asociadas con la disfunción epitelial tales como fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de Sjögren y síndrome del ojo seco.

Summary

THE TMEM16A CHANNEL AS A PHARMACOLOGICAL TARGET

Ca²⁺ activated Cl⁻ channels (CaCCs) are a heterogeneous group of Cl⁻ channels that can be activated by intracellular calcium or by depolarization. These channels can be found in almost all species from invertebrates to mammals (Ji et al., 2019).

A subtype of these CaCCs channels was the first to be described in *Xenopus oocytes* and its identification was not made until 2008 when several laboratories reported that the molecular basis of a subgroup of CaCCs channels (Caputo et al., 2008).

The TMEM16x family consists of 10 members that can function either as Ca²⁺ activated Cl⁻ channels (CaCCs) (TMEM16A and TMEM16B), as a Ca²⁺ activated cation channel (TMEM16F), or as phospholipid scramblases (enzymes that move lipids randomly between the inner and outer layers of the plasma membrane to balance their composition) (TMEM16C-K). TMEM16A was the first to be discovered as a Cl⁻ channel activated by Ca²⁺ and is located in many territories, including the epithelial cells of the airways and intestines, the acinar cells of exocrine salivary and pancreatic glands, smooth muscle of the airways, the endothelial cells, the interstitial cells of Cajal, and the neurons of the dorsal roots of the spinal ganglia. Observing this wide cellular distribution, it can be said that it participates in many physiological roles such as epithelial cell secretion, smooth muscle contraction, transmission of nociceptive signals, and gastrointestinal motility.

Ca²⁺-activated Cl⁻ channels (CaCCs) encoded by the TMEM16A protein gene are a class of anion channels activated by the increase in intracellular calcium caused by the activation of Gq protein-coupled receptors (GqPCRs). The TMEM16A channel binds two calcium molecules in a way that modifies cellular electrical activity, controlling vascular smooth muscle, the tone of pericapillary pericytes, and the regulation of epithelial cell secretion.

Many studies have been carried out to determine the structure of the TMEM16A channel in order to identify binding sites for endogenous ligands, synthetic or natural products and to explain the role of this channel in the different territories in which it is distributed. Various studies are under way to discover compounds that are both inhibitors and activators of the channel.

TMEM16A channel inhibitors have therapeutic potential in diseases such as hypertension (pulmonary and systemic), ischemic stroke and overactive bladder, while activators could be used for the pharmacological treatment of diseases associated with epithelial dysfunction such as cystic fibrosis, obstructive pulmonary disease (COPD), Sjögren's syndrome and dry eye syndrome.

Presentación

El canal de Cl⁻ modulado por Ca²⁺ TMEM16A, participa en diversas funciones fisiológicas vitales tales como el control del tono vascular, el flujo sanguíneo local y el transporte epitelial de solutos, por lo que se podría utilizar farmacológicamente en enfermedades como hipertensión sistémica y pulmonar, ictus isquémico y fibrosis quística entre otras.

LA FAMILIA DE CANALES TMEM16x.

La familia de canales (TMEM16x) tiene una secuencia similar en células eucariotas, los 10 parálogos TMEM16x tienen funciones diferentes:

- TMEM16A y TMEM16B forman canales Cl⁻ activados por Ca²⁺ (CaCCs).
- TMEM16C-K funcionan como escramblasas que facilitan el movimiento bidireccional de lípidos (sobre todo fosfatidilserina) a través de las membranas celulares y podrían tener actividad no selectiva sobre canales iónicos (Agostinelli et al., 2022).
- TMEM16F funciona como canal catiónico activado por Ca²⁺ (Pedemonte y Galletta, 2014).

En un principio las proteínas TMEM16x se llamaron “anoctaminas” ya que TMEM16A es un canal aniónico selectivo primario que tendría una topología de ocho dominios transmembrana TM, sin embargo, las proteínas TMEM16x tienen también otras funciones además de ser canales aniónicos y se ha demostrado la existencia de 10 dominios TM, por eso el término anoctamina ahora se considera incorrecto, por tanto, se debe usar la nomenclatura TMEM16x.

ESTRUCTURA DEL CANAL TMEM16A

La topología de TMEM16A canal de Cl⁻ activado por Ca²⁺ es de diez hélices transmembrana (TM) observadas por microscopía crioelectrónica en la que se revela una arquitectura homodimérica donde cada monómero contiene un poro conductor iónico independiente y dos sitios de unión al calcio. El poro está rodeado por las proteínas TM3-7, asumiendo una forma de reloj de arena con una amplia cavidad intracelular y una pequeña extracelular conectadas por una región que sería el cuello. Sobre las TM3-7 se han identificado diez residuos que revisten los poros que son importantes para la selectividad aniónica de los canales TMEM16A. Los sitios de unión de calcio están formados por cinco aminoácidos (E654,

E702, E705, E734 Y D738) sobre las proteínas TM6-8, lo que concuerda con las observaciones obtenidas con electrofisiología y con datos de estudios genéticos, los sitios de unión de calcio se localizan en el extremo del citosol donde está el poro dentro de la membrana. Por microscopía crioelectrónica se han observado los mecanismos por los que el calcio estimula los canales TMEM16A de forma que induce una reestructuración conformacional de la proteína TM6. En el estado cerrado sin unión de calcio, el borde citosólico de TM6 rodea el residuo glicina (G644) estrechando el poro, cuando ocurre la unión de calcio, el borde citosólico de TM6 se endereza y dilata el poro, lo que se traduce en un estado abierto del canal (Dang et al., 2017 y Paulino et al., 2017).

La secreción de Cl⁻ en el organismo tiene mucha relevancia en diferentes procesos fisiológicos, así, las funciones fisiológicas del canal TMEM16A dependerán de la dirección del flujo de Cl⁻, si éste sale de la célula, conlleva una despolarización, como consecuencia la célula se activará. Si el Cl⁻ entra en la célula, ésta se hiperpolarizará lo que se asocia a una disminución de la actividad.

VISIÓN GENERAL DE LOS MODULADORES FARMACOLÓGICOS DEL CANAL TMEM16A

Para validar este canal como diana farmacológica se requieren moduladores específicos que puedan servir como instrumentos esenciales para la comprensión de su farmacología, por eso existe la necesidad de descubrir moduladores selectivos y potentes que puedan tener como diana farmacológica el canal TMEM16A.

Durante mucho tiempo no se ha podido determinar el sitio de unión de los agentes moduladores pero con técnicas nuevas como mutagénesis de punto único, electrofisiología y modelos moleculares se ha llegado a identificar un posible sitio de

unión para moduladores sintéticos como el A9C y endógenos como el fosfatidilinositol 4,5- bifosfato (PIP_2). La estructura tanto del canal TMEM16F y del canal TMEM16A ha podido ser determinada con el estudio de dos compuestos, el 1PBC (1-hidroxi-3-(trifluorometil) piridol [1,2] bencimidazol-4-carbonitrilo, que es un potente inhibidor con propiedades antitumorales y la niclosamida, también inhibidor del canal. Las moléculas se unen al borde proximal extracelular de TM6 (puerta estérica) de los canales TMEM16F y TMEM16A, región descrita también para el compuesto A9C en el canal TMEM16A (Al-Hosni et al., 2022).

Los inhibidores del canal iónico pueden ser bloqueadores del canal en estado abierto o moduladores de su apertura, si son bloqueadores directos dan lugar como resultado a un bloqueo directo del paso de iones a través del poro lo que se manifiesta por cambios en la corriente del canal. Por otro lado, los modificadores de la apertura del canal se unirán a otras regiones del canal distintas a la vía de permeabilidad iónica y

modularán la apertura o cierre del canal de forma alostérica. (Figura 1)

Los activadores son normalmente modificadores de la apertura del canal, por ejemplo, el antraceno-9-ácido carboxílico (A9C), muestra un efecto bifásico sobre el canal TMEM16A, inhibe el canal actuando como un bloqueante del poro y de forma alostérica activa el canal estableciendo el estado abierto, esto es una acción contradictoria activando e inhibiendo efectos (Dinsdale et al., 2021). Esto demuestra que el canal TMEM16A puede ser diana farmacológica para el diseño de agentes bloqueantes y activadores. (Figura 1)

Los activadores del canal TMEM16A que activan la despolarización, serían más eficaces en las células excitables como en las neuronas de las raíces dorsales de los ganglios raquídeos, mientras que los inhibidores del canal pueden prevenir la activación del canal en células no excitables como en células del músculo liso vascular.

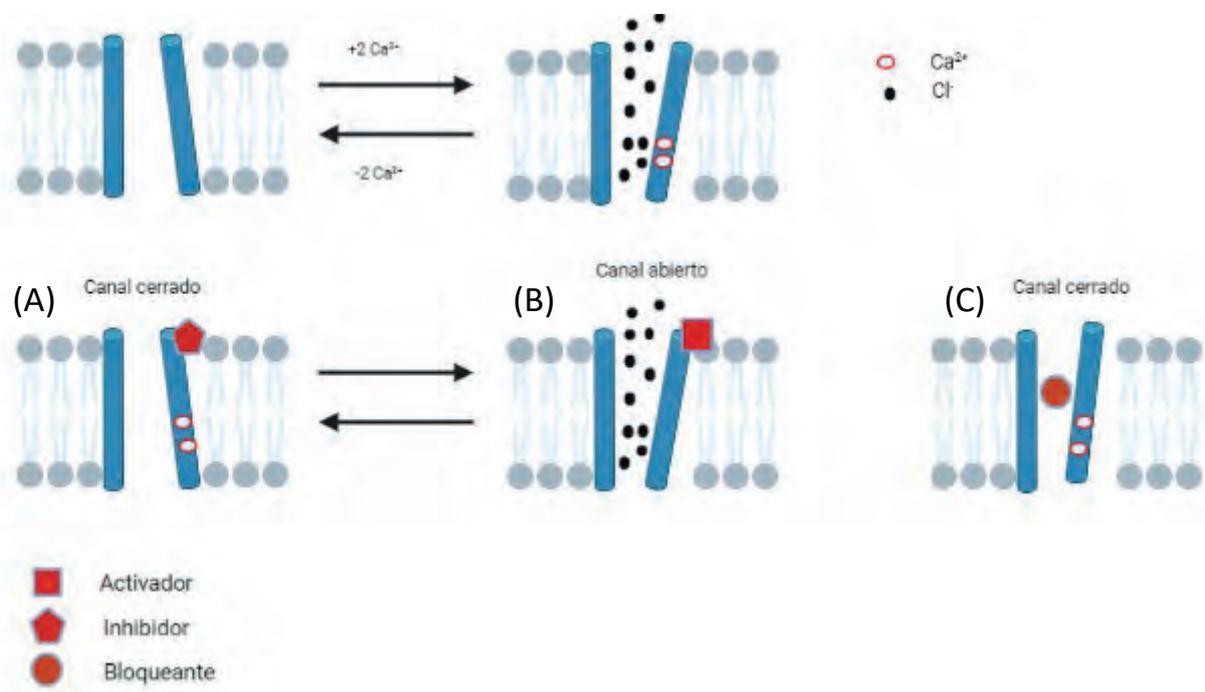


Figura 1. Mecanismos de apertura y cierre del canal TMEM16A y su modulación farmacológica. La parte superior muestra el canal cerrado y abierto cuando se unen dos moléculas de Ca^{2+} que produce la apertura de la proteína transmembrana TM6 y la parte externa del poro (mostrado como basculación hacia la derecha). Los modificadores de la apertura pueden actuar cerrando el poro (A) (inhibidores) o abriendo el poro (B) (activadores). Los inhibidores pueden actuar como bloqueantes que se unen al poro para ocluir la permeabilidad iónica (C). Realizado con el programa Biorender

FÁRMACOS CON ACTIVIDAD INHIBITORIA SOBRE EL CANAL TMEM16A

Desde la identificación del canal TMEM16A se han descrito distintos inhibidores sintéticos como compuestos de la familia del fenamato que son bloqueantes efectivos de este canal a concentraciones micromolares, otros bloqueantes del canal CaCC tales como ácido estilbenedisulfónico 2,2'- diisotiociano 4,4' (DIDS) y ácido disulfónico 2,2'- 4-acetamido-4'- isotiocianostilbeno (SITS) son menos potentes.

El compuesto MONNA (ácido 5- nitroantranílico N- [(4'-metoxi)-2'naftilo]), un inhibidor sintético, produce relajación de arterias aisladas de roedores (donde el canal TMEM16A se expresa de forma abundante) en presencia de diferentes concentraciones de Cl⁻ extracelular (Al-Hosni et al., 2022).

El Ani9 (2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-[(2-metoxifenil) metilideneamino]- acetamida) parece tener alta selectividad por el canal TMEM16A (Al-Hosni et al., 2022).

El TM_{inh}-23 es el inhibidor identificado más potente del canal TMEM16A que produce una inhibición del 50% (CI₅₀) con una concentración de -30 nM para corrientes heterólogas del canal TME-M16A (Al-Hosni et al., 2022), sin embargo, falta describir un perfil detallado de selectividad.

Se ha observado que existen bastantes productos naturales de diferentes plantas que son capaces de inhibir el canal TMEM16A, como el ácido tánico que hay en el té verde y el vino tinto que es capaz de inhibir el canal TMEM16A y TMEM16B, mostrando consecuentemente un efecto inhibitorio sobre la contracción del músculo liso arterial y sobre la secreción intestinal, por tanto, se ha usado como herramienta farmacológica para investigar las características biofísicas y las funciones fisiológicas del canal TMEM16A. Otros productos naturales o sus análogos sintéticos han demostrado inhibir el canal TMEM16A como la idebena con actividad anticancerígena, la plumbagina con actividad antiadiarreica y la matrina con actividad anti adenocarcinoma pulmonar (Liu et al., 2021). Otras sustancias naturales como los galotaninos, la evodiamina y la rutaecarpina tienen

baja potencia inhibitoria sobre los canales TME-M16A (Al-Hosni et al., 2022) (Tabla 1).

También se han descrito recientemente otros fármacos capaces de tener efectos inhibitorios sobre el canal TMEM16A entre ellos la claritromicina, antibiótico sobre el que se ha reportado que disminuye la expresión del canal TMEM16A inducida por IL13 en las células caliciformes de modelos de asma experimental. La benzbromarona, fármaco utilizado en el tratamiento de la gota, muestra efecto antiasmático inhibiendo la secreción de mucina inducida por IL13 e inhibiendo la contracción del músculo liso de la vía aérea producida por metacolina debido a su efecto inhibitorio sobre el canal TMEM16A. La niclosamida y la nitazoxamida son fármacos antihelmínticos que muestran una potente capacidad como inhibidores del canal TMEM16A, pueden bloquear la contracción y despolarización del músculo liso de las vías aéreas. Las avermectinas ampliamente usadas contra gusanos en humanos y animales, muestran un efecto inhibitorio sobre la proliferación de células cancerígenas a través de la inhibición del canal TMEM16A (Liu et al., 2021). También se han descrito efectos inhibitorios para la cefarantina (fármaco antiinflamatorio) (Zhang et al., 2021) y zafirlukast (fármaco antiasmático) (Shi et al., 2022). Quizá estos fármacos podrían tener potencial terapéutico para enfermedades en las que existe una disfunción del canal TME-M16A tales como asma e hipertensión (Tabla 1)

FÁRMACOS CON ACTIVIDAD ACTIVADORA DEL CANAL TMEM16A

Se han descrito varios activadores de los canales TMEM16A, Fact (N-(4-bromofenil)-3-(1H-tetrazol-1-il) benzamida) y Eact (3,4,5-trimetoxi-N-(2-metoxietil)-N-(4-fenil-2-tiazolil) benzamida) que actúan por mecanismos distintos. El Eact es un activador que induce la corriente sobre el canal TMEM16A en ausencia de calcio intracelular, aunque varios estudios indican que podría activar el canal aumentando de forma indirecta el calcio intracelular. El Fact es un potenciador que aumenta la corriente de calcio en el canal TMEM16A (Liu et al., 2021).

Recientemente se ha identificado ETX001 como

Tabla 1. Farmacología del canal CaCC/TMEM16A: Inhibidores, activadores.

INHIBIDORES	SELECTIVIDAD	EFECTO
Ácido NIFLÚMICO	Canal CaK (+)	ANTICÁNCER
	Canal 4Vk (-)	ANTIASMA
	VRAC (-)	
	ANO6/TMEM16F (-)	
Ácido FLUFENÁMICO	[Ca ²⁺] _i (+)	
	Canal CaK (+)	NO REPORTADO
DIDS	[Ca ²⁺] _i (+)	
	Canal 4Vk (-)	ANTICÁNCER
	VRAC (-)	ANTINOCICEPTIVO
	[Ca ²⁺] _i (+)	
MONNA	TRPV1 (+)	
	VRAC (-)	ANTICÁNCER
	ANO2/TMEM16B (-)	ANTIPIRURIGINOSO ANTIHIPERTENSIÓN
Ani9	TMEM16A (-)	ANTICÁNCER
TM _{inh} -23	TMEM16A(-)	
NICLOSAMIDA	ANO6(-)	ANTIASMA
	[Ca ²⁺] _i (-)	
BENZBROMARONA	ANO2/TMEM16B(-)	ANTIASMA
IDEBENONA	ANO2 TMEM16B/(-)	ANTICANCER
		ANTIQUISTE RENAL
PLUMBAGINA	CFTR(-)	ANTICANCER
		ANTIDIARREA
AVERMECTINAS	NO REPORTADO	ANTICANCER
ÁCIDO TÁNICO	HBest1(-. 15 micromol/L)	ANTINOCICEPTIVO
	ANO2/TMEM16B((-)	ANTICANCER
		ANTIASMA
ACTIVADORES	SELECTIVIDAD	EFECTO
Eact	TRPV1 (+)	DOLOR
	TRPV4 (+)	CONTRACCIÓN DE MÚSCULO LISO
	[Ca ²⁺] _i (+)	
	ANO6/TMEM16F(+)	
Fact	NO REPORTADO	NO REPORTADO
RESVERATROL	NO REPORTADO	CONTRACCIÓN DE MÚSCULO LISO
CINAMALDEHIDO	NO REPORTADO	MÚSCULO LISO
OLIGOSACÁRIDOS DE CITOSAN	NO REPORTADO	CONTRACCIÓN DE MÚSCULO LISO
ETX001	[Ca ²⁺] _i (I) (no efecto)	ANTIFIBROSIS QUÍSTICA

potenciador del canal TMEM16A con una dosis eficaz 50% (DE_{50}) de 0.1 microM. La activación de la corriente del canal heterólogo TMEM16A parece ser lenta lo que podría indicar que ETX001 atravesaría la membrana plasmática para actuar sobre un sitio intracelular del canal o bien sobre otras dianas que lo modularían de forma indirecta (Rumaitha et al., 2022). ETX001 aumenta la fluidificación de la secreción en células epiteliales de bronquio humano procedente de pacientes con fibrosis quística e incrementa el aclaramiento del moco de las vías aéreas en modelos de ovejitas con fibrosis quística (Liu et al., 2021).

Existen compuestos naturales utilizados ampliamente como el resveratrol, el ginsenosido, el cinamaldehído y oligosacáridos de citosán que recientemente se han descrito como activadores de los canales TMEM16A, aunque su mecanismo de acción no está totalmente dilucidado, éstos pueden servir para validar este canal como diana terapéutica para el tratamiento de enfermedades en las cuales esta disminuida su función, como el Síndrome de Sjögren, fibrosis quística y el síndrome del ojo seco (Liu et al., 2021). (Tabla 1)

Dada la amplia distribución del canal TMEM16A hace difícil la terapia específica pero el desarrollo de nuevos sistemas de distribución con nanopartículas que tengan dianas o tejidos específicos o su liberación controlada, podrían disminuir las complicaciones derivadas de su administración (Li et al., 2019), además se pueden hacer nuevas formulaciones de los fármacos como preparaciones tópicas o administración vía sublingual, bucal y rectal.

Actualmente se realizan estudios de la estructura y función del canal TMEM16A y sus parálogos por medio de criomicroscopía electrónica/rayos X lo que facilitará diseñar fármacos que actúen sobre una estructura más específica del canal (Falzone et al., 2018).

CONTROL FARMACOLÓGICO DEL CANAL TMEM16A SOBRE LAS VÍAS AÉREAS Y LOS VASOS SANGUÍNEOS.

Ambos territorios tienen interés en la investigación académica e industrial como sitios de actuación para los moduladores del canal TMEM16A.

CÉLULAS EPITELIALES DE LAS VÍAS AÉREAS

En este territorio TMEM16A tiene un papel de mantenimiento del líquido superficial de la luz de las vías aéreas, los canales TMEM16A en las células epiteliales se abren en respuesta a un aumento del calcio intracelular producido por vías paracrinas y autocrinas, lo que da lugar a un flujo de Cl^- hacia la membrana apical, seguido de un flujo de sodio paracelular y transcelular. Esta secreción general de Cl^- conduce al transporte de agua transepitelial (Figura 2). La fibrosis quística (FQ) y EPOC se caracterizan porque existe una congestión mucosa de las vías aéreas, aumento de la secreción mucosa por las células caliciformes, inflamación duradera del tracto respiratorio y deterioro general de la función pulmonar. La secreción de fluido y electrolitos en las vías aéreas y glándulas submucosas promueve el aclaramiento de moco, por eso, agentes que favorezcan la secreción fluida podrían tener un efecto beneficioso en la fibrosis quística y en la EPOC. El canal TMEM16A se ha propuesto como posible diana que facilita este proceso (Liu et al., 2021; Ferrera et al., 2011).

Tanto en la FQ como en la EPOC parece que el moco tiene alteradas sus propiedades reológicas, es decir, sus características físicas, como viscosidad o adhesividad, lo que tendría importancia en la función ciliar y el aclaramiento del moco que estarían disminuidos y tendría como consecuencia un recambio gaseoso pobre, inflamación y aumento de las infecciones bacterianas (Ferrera et al., 2011). Por otro lado, la secreción de bicarbonato (CO_3H^-) en las células epiteliales promueve la fluidificación de fluidos (por un mecanismo de flujo de glicoproteínas mucosas) (Quinton et al., 2010) (Figura 2). La alta permeabilidad del canal TMEM16A al CO_3H^- sugiere que tiene un papel importante en el flujo de moco. Finalmente, el canal TMEM16A es muy permeable al tiocianato que en las vías aéreas reacciona con peróxido de hidrógeno dando lugar a hipotiocianito que es un compuesto con actividad antimicrobiana (Agostinelli et al., 2022).

El potenciador ETX001 promueve la secreción fluida en las células epiteliales de bronquiolos humanos de pacientes con FQ y aumenta el aclaramiento del moco en las vías aéreas de

modelos de FQ en modelos de ovejas, la activación farmacológica de TMEM16A produce como consecuencia, potenciales de membrana (V_m) que despolarizan las células epiteliales hacia un potencial de equilibrio para Cl^- , lo que paradójicamente disminuye la secreción de Cl^- . La secreción endógena de agonistas abre los canales de cloro y potasio, la activación de los canales de potasio en la membrana basolateral hiperpolariza la célula y mantiene una apropiada fuerza de conducción hacia el eflujo de Cl^- . Por esta razón se podría esperar que la efectividad de ETX001 aumentaría si se acompañara de la activación de los canales de K^+ de la zona basolateral de la membrana (Danahay et al., 2020).

El ETX001 se ha diseñado como potenciador de TMEM16A inhalado, para garantizar una acción directa sobre el canal en el epitelio de las vías aéreas y así minimizar la exposición sistémica, también se conoce como ETD002 y ha entrado en un ensayo clínico en Fase 1 (ClinicalTrials.gov identifier: NCT04488705). Se han debatido los posibles efectos adversos de los activadores de los canales TMEM16A en su potencial uso clínico, el canal TMEM16A se expresa en roedores y humanos en arterias pulmonares y se regula al alza en arterias de pacientes con hipertensión pulmonar arterial idiopática (PAH) donde el aumento de la corriente del canal TMEM16A produce contracción de los vasos, la inhibición del canal TMEM16A aumenta la hipertensión pulmonar y disminuye el trabajo del ventrículo derecho en modelos animales de PAH. Un problema potencial es que el activador del canal TMEM16A inhalado podría afectar el tono de las arterias pulmonares y/o interferir en el control del balance ventilación/perfusión (V/Q) en los pulmones (Al-Hosni et al., 2022).

La evaluación clínica de la seguridad de los activadores del canal TMEM16A se debería realizar en situación de reposo y en condiciones donde la actividad del canal TMEM16A esté aumentada (el porcentaje de canales abiertos es mayor) como en el ejercicio, situaciones de aumento de catecolaminas, situaciones en que esté activado el sistema renina-angiotensina-aldosterona como en el síndrome metabólico o algunas formas de hipertensión.

MÚSCULO LISO VASCULAR

Existe un gran número de evidencias que demuestran que el canal TMEM16A es una forma funcional de canal de Cl^- activado por Ca^{2+} (CaCCs) en las células del músculo liso vascular de diferentes lechos vasculares como son grandes y pequeños vasos, y arterias coronarias, pulmonares y cerebrales (**Figura 2**). El silenciamiento del gen del *TMEM16A* en el músculo liso de ratón abole completamente la corriente en el canal CaCC en células musculares lisas vasculares y disminuye mucho la respuesta a los agonistas contráctiles de arterias aisladas sobre G_p PCR. A nivel sistémico en ratones con silenciamiento del gen, se manifiesta como una pérdida de la presión arterial media (MAP), dando luz al papel de los canales TMEM16A en el control de esta función fisiológica (Heinze et al., 2014).

El control sistémico de la presión arterial media durante un día muestra la capacidad del riñón para realizar la diuresis y natriuresis, así como el control del volumen efectivo circulante, el retorno venoso y el gasto cardiaco. El control de la presión arterial media durante un periodo de tiempo menor muestra cambios en las resistencias periféricas y se modula por la acción de la respuesta autonómica de los barorreceptores sobre el tono arteriolar, la contracción y la frecuencia cardiaca. El canal TMEM16A tendrá más capacidad para controlar el tono de las arterias a corto plazo, además la presencia de canales TMEM16A en arteriolas aferentes glomerulares de roedores indica que están implicados en el control de flujo de sangre y la tasa de filtración glomerular que a su vez puede influir en el control de la presión arterial media a largo plazo de acuerdo con el fenotipo hipotensivo del ratón con silenciamiento de los canales TMEM16A. También se han detectado canales TMEM16A en pericitos contráctiles (alrededor de los capilares) que probablemente participen en el control del flujo sanguíneo medular renal y estarán envueltos en la modulación del gradiente de Na^+ y reabsorción de agua. Los ratones con silenciamiento de los canales TMEM16A fueron menos susceptibles al desarrollo de hipertensión en respuesta a una prolongada administración de angiotensina II, pero permanecen sensibles a la hipertensión producida por sal, lo que sugiere que la contribución del canal

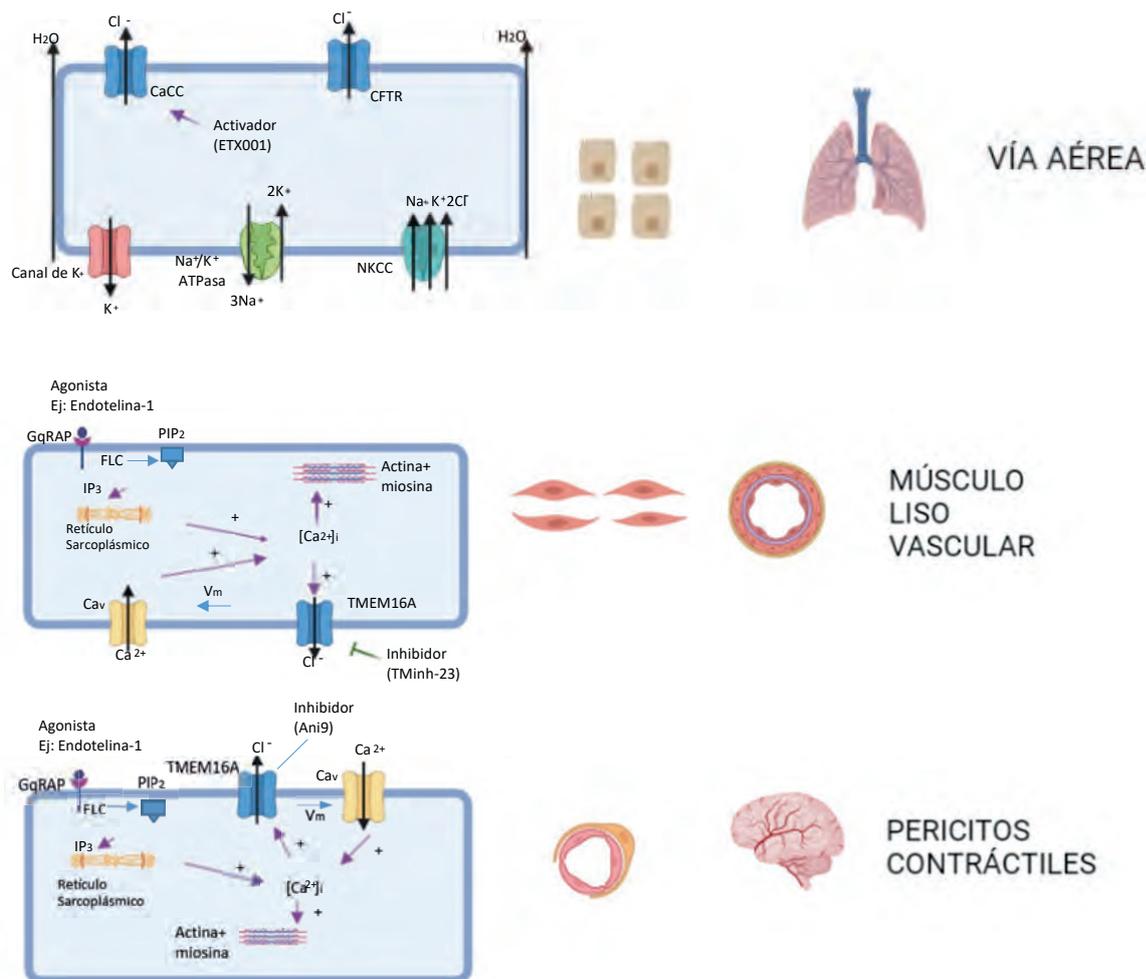


Figura 2. Representación del canal TMEM16A en varios órganos. PANEL SUPERIOR: los canales TMEM16A de las células epiteliales se abren en respuesta al aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ generado por vías paracrina y autocrina. La activación farmacológica del canal TMEM16A promueve la secreción de agua y el aclaramiento mucociliar. PANEL MEDIO: los agonistas vasoconstrictores (endotelina-1 o tromboxano) que activan los receptores acoplados a la proteína Gq (GqRAP) promueven la vía del trifosfato de inositol (IP3) y la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico que activa el canal TMEM16A causando eflujo de Cl^- y como consecuencia despolarización de la membrana y apertura de los canales de Ca^{2+} voltaje operados. El resultado es la contracción de la célula, la inhibición del canal TMEM16A disminuye la $[Ca^{2+}]_i$ y la contractibilidad del músculo liso vascular. PANEL INFERIOR: los agonistas vasoconstrictores inician la vía del trifosfato de inositol (IP3) y la liberación de Ca^{2+} en los pericitos de los capilares cerebrales, lo que activa el canal TMEM16A que abre los canales de Ca^{2+} voltaje operados con la consiguiente contracción de los pericitos y constricción capilar. La inhibición del canal TMEM16A puede ser un mecanismo de vasodilatación en los pericitos contráctiles. Se ha realizado con el programa BioRender.

TMEM16A a la modulación de la presión arterial media a largo plazo en estos ratones depende en mayor parte del control del canal sobre el tono vascular renal y la diuresis, que directamente sobre el Na^+ . Se podría especular que mutaciones del canal TMEM16A podrían producir hipertensión de tipo renovascular (Heinze et al., 2014). El inhibidor $TM_{inh}-23$ disminuye la presión arterial media espontáneamente en modelos de ratas hipertensas, sin embargo, la inhibición del canal TMEM16A no afecta a la presión sanguínea

en ratas o ratones normales, indicando que la inhibición es más efectiva para bajar la presión sanguínea en hipertensión que en normotensión seguramente porque el canal TMEM16A estará sobreexpresado o activado en modelos de roedores con hipertensión crónica. Una única inyección intraperitoneal a bajas dosis de $TM_{inh}-23$ causa una reducción marcada de la presión arterial media y no se observó exacerbación de la hipertensión una vez terminado el tratamiento. La vasodilatación desencadenada por el $TM_{inh}-23$

estimula los barorreceptores y produce taquicardia, aunque a los cinco días de administración estos efectos disminuyeron posiblemente por el reajuste de los barorreceptores. En experimentos *ex vivo* el TM_{inh} -23 previno firmemente la contracción de arterias mesentéricas aisladas de ratas en respuesta al potasio extracelular elevado o a la exposición de U46619 (un análogo del tromboxano). En contraste, el efecto del TM_{inh} -23 sobre la respuesta de aorta aislada al U46619 fue mucho menos pronunciada y no tuvo cambios significativos en respuesta al potasio alto lo que podría sugerir que la expresión del canal TMEM16A o el punto de activación varía entre células musculares lisas de diferentes lechos vasculares (Cil et al., 2021). La interpretación de los datos requiere un conocimiento más completo del modo de acción y del perfil de selectividad del TM_{inh} -23.

La instilación intratraqueal de ETX001 no afecta a la presión arterial media en ratas (Danahay et al., 2020) quizá debido a que la concentración sistémica no alcanza niveles suficientes para activar los canales TMEM16A vasculares, además, la presión arterial media solo se monitorizó durante 24 horas cuando ocurre la compensación de los barorreceptores por lo que se debería monitorizar durante un periodo de tiempo más largo además de determinar la función renal.

Existe una amplia lista de fármacos antihipertensivos, aun así, hay pacientes que no responden a los tratamientos accesibles o no toleran los efectos adversos que producen, la inhibición del canal TMEM16A y la vasodilatación que produce podría ser utilizada para obtener efectos antihipertensivos por un mecanismo de acción diferente al de los fármacos antihipertensivos ya existentes.

PERICITOS CONTRÁCTILES

Los pericitos cerebrales contráctiles ajustan el diámetro capilar y el flujo sanguíneo cerebral tanto fisiológicamente como en enfermedades (Figura 2). El canal TMEM16A se expresa en roedores y pericitos humanos y participa en el control del tono cerebral mediado por los pericitos (Al-Hosni et al., 2022).

El ictus isquémico puede ser el resultado de una trombosis arterial o un embolismo asociado a una disminución del flujo sanguíneo cerebral, tras el ictus la reperfusión de los capilares puede ser incompleta cuando el flujo anterior arterial se reinstaura (fenómeno de no restauración del flujo). La isquemia aumentaría la concentración de calcio intracelular en los pericitos ya que induce la disminución de ATP intracelular que reduce la extrusión de calcio (Hall et al., 2014) lo que finalmente activaría los canales TMEM16A y la constricción capilar. La elevación de sustancias constrictoras de pericitos (endotelina 1, tromboxanos) que suele ocurrir en el ictus isquémico fomentaría este proceso. La contracción de los pericitos durante largo tiempo junto con la elevación de la concentración de calcio intracelular desemboca en la muerte de los pericitos, como consecuencia los capilares se bloquean (provocando la no restauración de flujo) y disminuye el oxígeno local y el suministro de glucosa lo que impide la recuperación del daño isquémico. Adicionalmente, los pericitos pierden la función de barrera sanguínea cerebral así que la constricción y muerte de los pericitos conducen al daño cerebral tras el ictus. Los fármacos que produzcan la relajación de los pericitos inducirían una disminución del riesgo en la prevención y tratamiento del ictus isquémico en un modelo de ictus en roedores, la inhibición del canal TMEM16A con el Ani9 disminuye la concentración de calcio intracelular que sigue a la isquemia en los pericitos, la constricción capilar, la muerte de los pericitos y la paralización de los neutrófilos lo que *In vivo* se traduce en la reperfusión cerebrovascular. La delección genética de TMEM16A en los pericitos disminuye la respuesta contráctil de estas células a la endotelina 1 igual que ocurre con la administración del Ani9 lo que muestra que el canal TMEM16A es un regulador de la función capilar cerebral y del flujo local cerebral y por tanto una potencial diana terapéutica para enfermedades con alteración del flujo cerebral como ictus isquémico, enfermedad de Alzheimer y demencia vascular. La disminución concomitante de la presión sanguínea que producen los inhibidores del canal TMEM16A podría representar una ventaja terapéutica adicional en estas condiciones donde la presión arterial media elevada constituye un factor de riesgo establecido (Al-Hosni et al., 2022).

OTRAS INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Se ha visto que además de en los vasos sanguíneos, células epiteliales de las vías aéreas y células cancerígenas, los canales TMEM16A se encuentran en las neuronas de las raíces dorsales de los ganglios raquídeos, cuando se produce el silenciamiento del gen del *TMEM16A* en este territorio, se mitiga la respuesta nociceptiva al calor y a estímulos inflamatorios. Los bloqueadores de TMEM16A se han propuesto como un nuevo abordaje para el tratamiento del dolor neuropático (Lee et al., 2014).

Los canales TMEM16A se expresan en las células intersticiales de Cajal y podrían tener un papel en el vaciado y motilidad gástricos por lo que los moduladores del canal podrían modular potencialmente la contractilidad gástrica. También se han observado en el músculo liso de la vejiga, útero y esfínter interno uretral lo que podría hacer que los moduladores se pudieran usar en la vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria y favorecer la relajación del miometrio (Cil et al., 2019; Fedigan et al., 2017).

Para finalizar, la futura utilización de los activadores del canal TMEM16A está sometida a mucha controversia ya que hay resultados contradictorios como hemos podido conocer, los canales TMEM16A están regulados al alza en enfermedades inflamatorias de las vías aéreas como asma, EPOC y Fibrosis quística, y su estímulo produce aumento de moco, fluídos y también constricción del músculo liso, algunos autores manifiestan que puede ser beneficioso su uso ya que aumenta la secreción electrolítica lo que reduce el taponamiento de moco y mejora el aclaramiento mucociliar, pero otros autores no están de acuerdo debido a la posible broncoconstricción y aumento de moco que pueden empeorar los síntomas de la enfermedad. Por otro lado, se ha observado que los inhibidores del canal bloquean la producción, secreción de moco y la broncoconstricción y la consecuente disminución de inflamación y metaplasia de células acinares, además como producen vasodilatación arterial pueden disminuir la hipertensión pulmonar que a veces se asocia al asma bronquial.

Se están desarrollando fármacos moduladores del canal TMEM16A específicos con potencia, selectividad, farmacocinética y perfil de seguridad adecuados para su uso futuro terapéutico.

Referencias

1. Ji Q, Guo S, Wang X, Pang C, Zhan Y, Chen Y, et al. Recent advances in TMEM16A: structure, function, and disease. *J Cell Physiol.* 2019; 234:7856e73.
2. Caputo A, Caci E, Ferrera L, Pedemonte N, Barsanti C, Sondo E, et al. TMEM16A, a membrane protein associated with calcium-dependent chloride channel activity. *Science* 2008; 322:590-4.
3. Agostinelli, E. and Tammaro, P. (2022) Polymodal control of TMEM16x channels and scramblases. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 1580.
4. Pedemonte, N. and Galiotta, L.J. (2014) Structure and function of TMEM16 proteins (anoctamins). *Physiol. Rev.* 94, 419–459.
5. Dang S, Feng S, Tien J, Peters CJ, Bulkley D, Lolicato M, et al. Cryo-EM structures of the TMEM16A calcium-activated chloride channel. *Nature.* 2017; 552:426–9.
6. Paulino C, Kalienkova V, Lam AKM, Neldner Y, Dutzler R. Activation mechanism of the calcium-activated chloride channel TMEM16A revealed by cryo-EM. *Nature.* 2017; 552:421–5.
7. Rumaita Al-Hosni, Zeki Ilkan, Emilio Agostinelli, Tammaro P. The pharmacology of the TMEM16A channel: therapeutic opportunities. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2022; 43: 9, 712-725.
8. Liu, Y., Wang K. (2021) The Ca²⁺-activated chloride channel ANO1/TMEM16A: an emerging therapeutic target for epithelium originated diseases? *Acta Pharm. Sin. B* 11, 1412–1433.
9. Zhang, X. Zhang G, Zhao Z, Xiu R, Jia J, Chen P, Liu Y, Wang Y, Yi J. (2021) Cepharanthine, a novel selective ANO1 inhibitor with potential for lung adenocarcinoma therapy. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 1868, 119132.
10. Shi, S. Biao M, Fude S, Chang Q, Gen L, Donghong S, Wenxin L, Hailin Z, Hailong A. (2022) Zafirlukast inhibits the growth of lung adenocarcinoma via inhibiting TMEM16A channel activity. *J. Biol. Chem.* 298, 101731.
11. Li C, Wang J, Wang Y, Gao H, Wei G, Huang Y, et al. Recent progress in drug delivery. *Acta Pharm Sin B* 2019; 9:1145-62.
12. Falzone, M.E. Malvezzi M, Lee B, Accardi A. (2018) Known structures and unknown mechanisms of TMEM16 scramblases and channels. *J. Gen. Physiol.* 150, 933–947.
13. Dinsdale, R.L., Pipatpolkai T, Agostinelli E, Russell A.J, Stansfeld P.J, Tammaro P. (2021) An outer-pore gate modulates the pharmacology of the TMEM16A channel. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 118, e2023572118.
14. Ferrera, L. Zegarra-Moran O, Galiotta L.J. (2011) Ca²⁺-activated Cl⁻ channels. *Compr. Physiol.* 1, 2155–2174.
15. Quinton, P.M. (2010) Role of epithelial HCO₃⁻ transport in mucin secretion: lessons from cystic fibrosis. *Am. J. Phys.* 299, C1222–C1233.
16. Danahay, H.L. Lilley S, Fox R, Charlton H, Sabater J, Button B, McCarthy C, Collingwood SP, Gosling M. (2020) TMEM16A potentiation: a novel therapeutic approach for the treatment of cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 201, 946–954.
17. Heinze, C. Seniuk A, Sokolov MV, Huebner AK, Klementowicz AE, Szijártó IA, Schleifenbaum J, Vitzthum H, Gollasch M, Ehmke H, Schroeder BC, Hübner CA. (2014) Disruption of vascular Ca²⁺-activated chloride currents lowers blood pressure. *J. Clin. Invest.* 124, 675–686.
18. Cil O, Chen X, Askew Page HR, Baldwin SN, Jordan MC, Myat Thwe P, Anderson MO, Haggie PM, Greenwood IA, Roos KP, Verkman AS. (2021) A small molecule inhibitor of the chloride channel TMEM16A blocks vascular smooth muscle contraction and lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Kidney Int.* 100, 311–320.
19. Hall C.N, Reynell C, Gesslein B, Hamilton NB, Mishra A, Sutherland BA, O'Farrell FM, Buchan AM, Lauritzen M, Attwell D. (2014) Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature* 508, 55–60.
20. Cil O, Anderson MO, Yen R, Kelleher B, Huynh TL, Seo Y, Nilsen SP, Turner JR, Verkman AS. (2019) Slowed gastric emptying and improved oral glucose tolerance produced by a nanomolar-potency inhibitor of calcium-activated chloride channel TMEM16A. *FASEB J.* 33, 11247–11257.
21. Fedigan S, Bradley E, Webb T, Large RJ, Hollywood MA, Thornbury KD, McHale NG, Sergeant GP. (2017) Effects of new-generation TMEM16A inhibitors on calcium-activated chloride currents in rabbit urethral interstitial cells of Cajal. *Pflugers Arch.* 469, 1443–1455.

Red de innovación docente interuniversitaria en farmacología: Un espacio común para mejorar el aprendizaje.

Pilar D'Ocón Navaza, Marisa Ferrándiz Manglano, M. Dolores Ivorra Insa.

Departament de Farmacologia. Facultat de Farmàcia. Universitat de València

La red interuniversitaria de profesores de Farmacología, constituye una herramienta de utilidad para mejorar la labor docente y el aprendizaje de los estudiantes. La red, que lleva funcionando desde el 2015, agrupa a 124 profesores de 20 Universidades y sigue abierta a la participación de todos los interesados (dirigirse a: redfarminn@uv.es). Los objetivos de la Red son: compartir material de innovación docente previamente utilizado por los integrantes, que además aportan su experiencia con dicho material, y desarrollar proyectos de innovación propios, orientados a la elaboración de material para el aprendizaje activo.

Resumen

La Red de innovación docente interuniversitaria en Farmacología viene funcionando desde el curso 2015-2016 hasta la actualidad. Es la única Red de estas características que, creada dentro del ámbito de la Universitat de València, existe en España y reúne a un número elevado de profesores (124) de diferentes universidades españolas (18) y chilenas (2), que imparten docencia de Farmacología en diferentes Grados (Enfermería, Farmacia, Medicina, Veterinaria, Ciencias Biomédicas, Óptica, Nutrición,..) y Postgrados de Ciencias de la Salud. Los objetivos de la Red incluyen: organizar un espacio común de trabajo colaborativo; crear un repositorio de materiales docentes ya implementados, compartir la experiencia y evaluarla; emprender proyectos de innovación docente propios de la red dirigidos al aprendizaje activo. La utilización compartida del material aportado, nos permite integrar y consolidar nuevas modalidades de docencia desarrolladas en el marco de proyectos de innovación y, sobre todo, analizarlas y debatirlas conjuntamente. Los proyectos propios de la Red están dirigidos a la elaboración de material docente, organizado de forma temática y con un formato común, que facilita/actualiza la labor tanto de los nuevos profesores como de los seniors, en las distintas asignaturas de Farmacología, proporcionando herramientas para el aprendizaje activo.

Palabras clave

Farmacología, innovación docente interuniversitaria, red, repositorio materiales docentes.

Summary

The Interuniversity Teaching Innovation Network in Pharmacology has been operating since the 2015-2016 academic year to date. It is the only Network of these characteristics that, created within the scope of the University of Valencia, exists in Spain, and brings together many professors (124) from different Spanish (18) and Chilean (2) universities, who teach Pharmacology in different Bachelors' (Nursing, Pharmacy, Medicine, Veterinary Medicine, Biomedical Sciences, Optics, Nutrition...) and Postgraduates' Degrees in Health Sciences. The objectives of this Network include: organizing a common space for collaborative work; create a repository of teaching materials already implemented, share the experience, and evaluate it; undertake educational innovation projects of the network aimed at active learning. The shared use of the material provided allows us to integrate and consolidate new teaching modalities developed within the framework of innovation projects and, above all, to analyze and discuss them together. The Network's own projects are aimed at preparing teaching material, organized thematically and with a common format, which facilitates/updates the work of both new teachers and seniors, in the different Pharmacology subjects, providing tools for active learning.

Key words

Pharmacology, interuniversity teaching innovation, network, teaching materials repository.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se han introducido reformas en la enseñanza de la Farmacología que incluyen no solo cambios en los planes de estudios, en las competencias o en los conocimientos a adquirir, sino también en la forma en que se imparte la docencia para facilitar el aprendizaje activo. A esto hay que añadir la posibilidad de utilizar herramientas digitales para la enseñanza (e-learning) que se ha incrementado exponencialmente como consecuencia de las restricciones sanitarias. En este contexto, la formación de los profesores universitarios demanda abordar nuevos retos y enfoques, lo que nos obliga a un continuo reciclaje.

Dentro de este proceso de cambios planteado, la transferencia de conocimiento entre las diferentes universidades constituye un potencial añadido para la innovación y la formación de calidad en la enseñanza universitaria. Una red de aprendizaje del profesorado, entendida como principal medio de información y comunicación, permite proponer e intercambiar experiencias, contenidos, actividades e informaciones sobre una temática concreta (Latorre y cols., 2004; Marín-Díaz y cols., 2013), por lo que constituye una excelente herramienta formativa. Es de resaltar que los resultados de la encuesta "The teaching and learning international survey (TALIS)" (European Commission 2013) evidencian que cuanto más participen los docentes en las redes educativas, más probabilidades tendrán de aplicar pedagogías innovadoras, que redunden en un sistema de enseñanza más eficiente.

Por todo ello, las redes docentes se están perfilando como un espacio alternativo a la formación tradicional, promoviendo el aprendizaje y la reflexión sobre la propia experiencia, y permitiendo la creación de comunidades que facilitan el aprendizaje, en un marco de intercambio de experiencias y vivencias (Latorre y cols., 2004).

En este contexto se crea la Red de Innovación Docente en Farmacología, sustentada como un proyecto de innovación docente de la Universidad de Valencia, pero que cuenta con la participación de profesores de esta materia de muchas otras universidades.

OBJETIVOS

La Red se plantea con los siguientes objetivos:

1. Organizar un espacio común de trabajo colaborativo para el desarrollo y enriquecimiento profesional de las personas que la integran
2. Compartir experiencias y materiales docentes ya ensayados (crear un repositorio), que incluyen:
 - Actividades formativas
 - Innovación tecnológica
 - Metodologías en el proceso de enseñanza-aprendizaje
 - Sistemas de evaluación
3. Evaluar las experiencias: aplicar sistemas que determinen la contribución de la innovación docente a la mejora de los resultados en la enseñanza universitaria.
4. Empezar proyectos de innovación docente propios de la red, en los que se integren de forma voluntaria los participantes para elaborar material docente con una finalidad determinada.

ETAPAS DE LA RED

La Red comenzó en el curso 2015-16, en el marco de un proyecto de innovación educativa y mejora de la calidad docente convocado por el *Vicerectorat de Politiques de Formació i Qualitat educativa de la Universitat de València*.

El proyecto se estructuró en tres etapas:

Primera etapa (2015-2016): Organización del proyecto, creando una plataforma Moodle, con Sede en la plataforma virtual de la Universidad de Valencia, como herramienta digital para el intercambio de material y experiencias previamente utilizadas por los miembros de la red, y estableciendo la dinámica de actuación (reuniones anuales), el tipo de material o recurso a compartir y el formato a utilizar para facilitar ese intercambio de experiencias.

Los profesores participantes imparten su docencia en diferentes Grados (Enfermería, Farmacia, Medicina, Veterinaria, Ciencias Biomédicas, Óptica, Nutrición,..) y Másteres de Ciencias de la Salud. Además, han desarrollado numerosos proyectos de innovación docente convocados por las Universidades a las que pertenecen.

La red sigue abierta e invita a integrarse en ella a los docentes en el ámbito de la Farmacología

Segunda etapa (2016-a la actualidad): Recepción y organización del repositorio de material docente. Todo el material docente, ya implementado por los integrantes de la red, así como la experiencia de su utilización y la evaluación de resultados obtenidos, se comparten en la plataforma Moodle del Aula Virtual de la Universitat de Valencia, donde ha ido aumentando el repositorio a lo largo de los años de actividad de la red. El material compartido incluye:

- **Material para el aprendizaje activo:** casos y problemas farmacológicos para seminarios o sesiones prácticas; videos para clase invertida o como alternativa al uso de animales de experimentación en la docencia práctica; actividades de discusión basadas en películas,

series, lectura de textos literarios y noticias de prensa; uso de redes sociales, gamificación ,... así como otros recursos para las sesiones prácticas como software de simulación por ordenador.

- **Material para la evaluación:** diferentes sistemas de evaluación y autoevaluación utilizados en cada institución.

En la Tabla 2 se muestra el repositorio del que se dispone en la actualidad, indicando el número de proyectos compartidos. Cada proyecto ha sido presentado por un profesor o grupo de profesores integrantes de la red, e incluye numerosas actividades, lo que implica que el material disponible es muy extenso y diverso, correspondiendo a diferentes grados, asignaturas, enfoques docentes, tipo de docencia,...

Tercera etapa (2021 a la actualidad): Puesta en marcha de nuevos proyectos de innovación docente propios de la red. En esta última fase, a propuesta de los miembros de la red, se abordan proyectos de innovación conjuntos, que se desarrollen en red, y que consisten en la elaboración de material con una finalidad determinada, que pueda ser de interés general y que

Tipo de PROYECTOS	Nº
Casos y problemas	12
Videos farmacológicos	1
Actividades basadas en películas cine, series TV, textos, noticias...	3
Actividades para prácticas/ seminarios	13
Cuadernos de prácticas/ videos / programas simulación por ordenador	16
Ludo-farmacología y redes sociales	5
Bases de datos de preguntas de opción múltiple y cuestiones a razonar	7
Sistemas de evaluación (rúbricas) (estudiante/ método)	2
Publicaciones /congresos	5
PROYECTO ACFARM: Actualización Competencias en Farmacología. Fundación Dr Antonio Esteve	1

Tabla 2. Repositorio de proyectos de innovación docente compartidos en red.

suponga una aportación innovadora al material docente utilizado tradicionalmente. En esta línea, se han planteado dos proyectos:

I. "Elaboración de material docente para el aprendizaje activo", que incluye material básico para la asignatura de Farmacología, común en diferentes grados y postgrados de Ciencias de la Salud. El material se ha diseñado para permitir su uso tanto en docencia presencial como "en línea". Dicho material puede complementar las clases magistrales y se puede emplear para reforzar el aprendizaje activo de los estudiantes. Se propuso un esquema común y se programaron 12 módulos:

1. Farmacología general
2. Sistema nervioso central
3. Sistema nervioso periférico
4. Dolor/Inflamación
5. Sangre
6. Cardiovascular/renal
7. Respiratorio
8. Digestivo
9. Endocrino/metabolismo
10. Cáncer/inmunidad
11. Antibióticos, antivirales y antiparasitarios
12. Dermatología/ Ocular

La información de cada tema se distribuyó en 3 apartados:

- A. IDEAS CLAVE (SE REMARCA LO ESENCIAL).** Resume los aspectos esenciales fijados en 5-7 conceptos clave en formato texto-tablas o de modo gráfico (figura, algoritmo). Es el contenido imprescindible. Se puede incluir alguna regla nemotécnica. Extensión: breve.
- B. COMPRUEBA** (preguntas tipo test de evaluación). Para valorar el grado de aprendizaje mediante la autoevaluación formativa a través de cuestiones tipo test sobre un tema o más generales sobre un módulo. Abarcan cualquier aspecto del tema, no sólo las ideas clave. Se solicitan 4-10 preguntas con 4 respuestas cada una y sólo una correcta. Cada ítem de respuesta debe llevar un *feed-back* explicativo (puede incluir alguna referencia bibliográfica o enlace WEB).

C. APLICA (Casos farmacoterapéuticos-clínicos o problemas farmacológicos). Para promover que el estudiante aplique los conocimientos adquiridos a la resolución de problemas o casos farmacoterapéuticos, para ello necesita consultar material suplementario (fichas técnicas, guías clínicas, etc.). Esta actividad se planifica para que pueda ser realizada de modo individual, en parejas o grupos reducidos, lo cual favorece el debate y la consulta de distintas fuentes de información. En cada tema o módulo, se plantea un caso relacionado con cuestiones que el estudiante debe responder buscando información complementaria. Las cuestiones son abiertas y pueden enlazarse a nuevas cuestiones, incluyen una respuesta comentada y se aportan referencias de bibliografía o enlace a páginas web.

Hasta el momento 51 profesores pertenecientes a la red han elaborado 60 temas siguiendo estas pautas, estando otros 13 en preparación. En la siguiente tabla se muestra el número de temas elaborados agrupados en los distintos módulos:

MÓDULOS	Nº temas
1. Farmacología general	8
2. Sistema nervioso central	13
3. Sistema nervioso periférico	9
4. Dolor/Inflamación	8
5. Sangre	2
6. Cardiovascular/renal	5
7. Respiratorio	3
8. Digestivo	2
9. Endocrino/metabolismo	4
10. Cáncer/inmunidad	2
11. Antibióticos, antivirales y antiparasitarios	
12. Dermatología/ Ocular	4
TOTAL	60

Tabla 3. Temas elaborados en cada módulo.

II. “Enseñanza basada en problemas utilizando recursos de simulación”. En el presente curso 2022-23, planteamos un nuevo proyecto en red para potenciar la enseñanza basada en problemas utilizando técnicas de simulación y planteando casos clínicos con paciente robot y/o paciente estandarizado. En este proyecto los integrantes de la red elaboran casos clínicos que impliquen una ejecución multidisciplinar, para favorecer la interacción entre estudiantes de diferentes grados de Ciencias de la Salud. Los casos planteados se trabajan en una sesión clínica por los distintos grupos de estudiantes utilizando los recursos de simulación de los que disponen las distintas universidades. La sesión clínica basada en los casos preparados por la red, se filma para su posterior análisis y discusión con estudiantes. Tanto los casos como las filmaciones de su resolución, se compartirán en la red. Esta metodología permite practicar y entrenar a los estudiantes, situándoles en contextos muy diversos; además, se pueden repetir los diferentes eventos clínicos, permitiendo el entrenamiento repetido y la rectificación de los errores previos cometidos. Contribuye al refuerzo y/o repaso de algoritmos, protocolos, etc., y desarrolla un aprendizaje basado en la propia experiencia y centrado en el alumno, no en el docente. El aprendizaje es interactivo, incluye un feed-back inmediato y aproxima a la realidad clínica diaria. Un aspecto positivo de estos proyectos es que permiten desarrollar el trabajo en equipos multidisciplinarios. Así, estudiantes de diferentes Grados de Ciencias de la Salud se pueden enfrentar a la misma situación clínica siendo capaces de verla desde los diversos aspectos de la especialización de cada profesional sanitario, trabajando juntos y, conociendo y valorando lo que aporta cada uno. Dado que en la Red participamos profesores con diferentes perfiles profesionales y que somos docentes en diversos grados de Ciencias de la Salud dentro del área de la Farmacología, es el espacio idóneo para fomentar el trabajo interdisciplinar en nuestro estudiantado.

REUNIONES DE LA RED

Un factor clave en el desarrollo de la red ha sido la celebración de reuniones anuales. Las primeras reuniones se realizaron de forma presencial,

en los meses de julio de 2016, 2017, 2018 y 2019 en la Facultad de Farmacia de la Universitat de València, invitando a participar con fondos del proyecto de innovación docente a un representante de cada universidad integrante de la Red, pero abierta a todo el profesorado interesado en asistir.

Las reuniones de los años 2020 y 2021 se programaron *en línea* como aconsejaba la situación sanitaria. La reunión del último año, julio 2022, se planteó en un formato mixto, presencial y *en línea*. El formato *en línea* ha permitido la asistencia a la reunión de muchos integrantes de la red para los que el desplazamiento resultaba incompatible con su actividad, lo que ha supuesto un incremento considerable en la participación.

Las reuniones de la Red se planifican como un foro de debate sobre temas relevantes que previamente han sido consensuados con los integrantes de la red. Se han abordado distintos temas como: la utilidad de la gamificación, las ventajas de la docencia inversa, la problemática de la evaluación en los entornos colaborativos,... En cada reunión se programa la presentación de 10-12 experiencias de innovación docente, relacionadas con los temas propuestos, y se reserva un espacio para el debate y el intercambio de ideas y opiniones. Además de las presentaciones, en las últimas reuniones se han organizado talleres monográficos:

- **“Como sacarle el máximo partido a nuestra docencia on line a través de la plataforma Blackboard collaborate”** (2020) impartido por el profesor Juan Miguel Ribera de la Universidad de la Rioja
- **“Problemática de la evaluación en entornos colaborativos”** (2021), una cuestión que preocupaba mayoritariamente a los integrantes de la red, y en el que se aportaron soluciones y visiones complementarias sobre el tema.
- **“Interés y utilidad de las metodologías de simulación en la docencia de la Farmacología”** (2022) para optimizar el uso de los centros de simulación de las diferentes Universidades.

IMPACTO DE LA RED

La Red de innovación docente interuniversitaria en Farmacología viene funcionando, como se ha comentado, desde el curso 2015-2016 hasta la actualidad de forma ininterrumpida (7 cursos académicos). Es la única Red de estas características que existe en España y reúne a un número elevado de profesores (124) de diferentes universidades españolas (18) y chilenas (2). Es por ello, que su contribución a la mejora de la enseñanza de la Farmacología en diversas asignaturas de diferentes Grados (Enfermería, Farmacia, Medicina, Veterinaria, Ciencias Biomédicas, Óptica, Nutrición,..) y Postgrados de Ciencias de la Salud, es importante. Prueba de ello es su crecimiento continuo, con la incorporación año tras año de nuevos profesores y Universidades lo que nos ha llevado a integrar una gran parte de las universidades españolas.

La existencia de la Red ha permitido compartir material, proyectos innovadores y la experiencia en su uso, lo que ha facilitado a los profesores integrantes, la incorporación de mejoras en el proceso de aprendizaje al integrar y consolidar nuevas modalidades de docencia. Además, en las reuniones de la Red, se han podido analizar y debatir las experiencias docentes, lo que nos ha proporcionado una visión crítica y realista de los resultados obtenidos con los proyectos de innovación. En la actualidad, aunque son muchos los proyectos de innovación que se plantean y ejecutan, son pocos los que se someten a una evaluación crítica y plural, que es precisamente uno de los objetivos de nuestra Red. Esto supone un valor añadido ya que, gracias a ella, y al compartir información entre distintos profesores, con distintas experiencias y aproximaciones docentes, se contrastan los verdaderos beneficios de un proyecto de innovación determinado, y se valida su utilidad.

Además de estos beneficios generales, el proyecto iniciado durante el curso 2021-2022 y que sigue vigente en la actualidad, nos ha aportado material útil para distintas modalidades de docencia que fomentan el aprendizaje activo. Este material, organizado de forma temática y siguiendo un formato común (ideas clave, tests de autoevaluación, casos clínicos), facilita y actualiza

la labor tanto de los nuevos profesores como de los *seniors*, proporcionando herramientas para la docencia presencial y/o en línea de las distintas asignaturas de Farmacología.

La red sigue abierta a la participación de los docentes de Farmacología que pueden integrarse en ella dirigiéndose a: redfarminn@uv.es

Referencias

- European Commission (2013). The Teaching and Learning International Survey (TALIS) 2013: Main findings from the survey and implications for education and training policies in Europe. (Disponible en http://ec.europa.eu/education/library/reports/2014/talis_en.pdf).
- Latorre, M. J., Marín, V.Y. & Romero, A. (2004). La formación del profesorado universitario a través de las redes de aprendizaje, pp. 263-266. En: M. Lorenzo y colaboradores (Coords.). Praxis organizativa de las redes de aprendizaje. Granada: Grupo Editorial Universitario.
- Marín-Díaz, V. & Moreno López, M.A. (2013). Las redes de comunicación para el aprendizaje y la formación docente universitaria. [helvia.uco.es](http://helvia.uco.es/xmlui/handle/10396/11473). (Disponible en <http://helvia.uco.es/xmlui/handle/10396/11473>)

An e-learning authoring tool for Pharmacology teaching

Julio Cortijo Gimeno

Catedrático de Farmacología. Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina. Universitat de Valencia.

New technologies have changed the lives of human beings in many areas, education being one of the main ones, since the way of imparting knowledge has changed due to technology, to which teachers and students must adapt. The development of ICT (information and communication technologies) makes the relationship between teachers and students closer and there is greater communication, which helps to improve the quality of teaching. Furthermore, the use of ICT as sources of information and knowledge tools promote independent learning in students.

One of the key roles claimed for ICT in promoting learning is interactivity, the ability to respond contingently to the learner's actions. Interactivity can be done in simulation-based e-learning, game-based e-learning, gamification and e-learning authoring tool.

The production process of a course is a difficult task that requires a lot of effort from computer programmers. In fact, it was out of the reach of most teachers for a long time. This complexity could be reduced by relying on appropriate computer tools that automate part or all of the production process for a course. Authoring tools are those that allow, through a more or less complex compilation process, the generation of a program that works independently of the software that generated it. In a more specific sense, all those tools that allow

generating activities, materials and resources in multimedia format can be included in this group. These facilitate instructional designers, educators, teachers, and learners to design multimedia educational materials without expert knowledge in computing.

Authoring tools oriented to the educational field have as their main objective to allow the generation of content and/or digital educational activities. They are characterized by being easy to use. In addition, most are designed in such a way that those teachers who decide to use them do not require extensive knowledge of handling software tools or programming. They are usually friendly in their interface and intuitive to use when generating content and/or educational activities. They provide templates for displaying

and organizing content, and/or templates for putting together activities. Each teacher can customize the templates they use according to the educational objectives that are set. As for content templates, you can find: virtual books, image galleries, audio and video players, among others; and with regard to activity templates: word searches, crossword puzzles, puzzles, crosswords, activities with Augmented Reality, questions-answers, tests, just to mention a few.

The general characteristics of authoring tools are:

- Ease of use: Some authoring tools on the market are not easy to use. Articulate, Captivate, eXelearning or Lectora, for example, despite being good tools, offer the user complex handling. However, state-of-the-art authoring tools have made software creation in applications, easy to use. Templates, synchronized editing in the

cloud or WYSIWYG technology (what you see is what you get) are some of the latest features that authoring tools offer the editor.

- Multi-device: Access from any device to share your e-learning courses on mobile, tablet or pc. Giving an automatic adaptation of the contents to the different devices, without losing an apex of utility and quality. The use of interactive content such as games, audios or videos and vertical navigation in Scroll for reading on smartphones, make it easier than ever to view and enjoy information.
- Interactive multimedia content: Make it easy to insert and retouch photos, audios, own videos or videos from platforms such as YouTube or Vimeo, or even gamification resources such as games or exercises. All these interactive contents capable of engaging students, together with well-

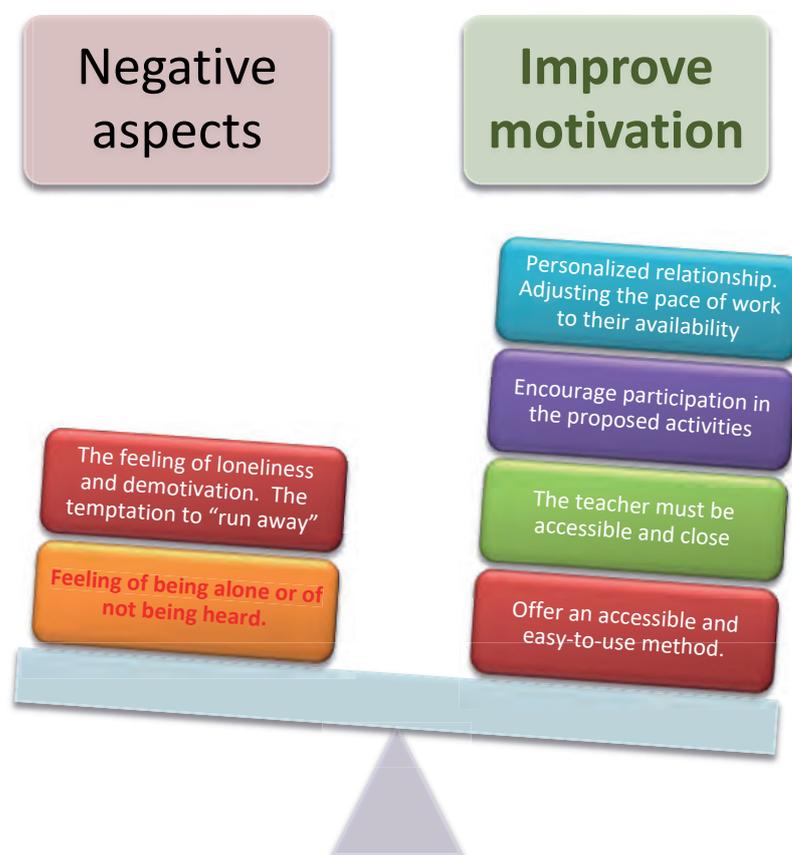


Figure 1. Improve student motivation. Author: Cortijo, J. (2022).

written texts, make authoring tools for the creation of e-learning courses an advantageous option compared to other traditional tools.

- Evaluation to measure results: authoring tools allow students to be evaluated using final questions that, in addition to reinforcing concepts, serve to verify the success of the course among your audience. Very interesting metrics that will allow you to make the best decisions to modify and improve it over time.

Here are some of the technical characteristics of the best-known authoring tools:

- **Trivantis Lectora Inspire:** It can be downloaded in the computer or placed in the cloud. When you buy a Lectora Inspire license you also get a license for Camtasia Studio, which allows you to record screencasts and videos, it also includes the license for Snagit which is an excellent image editor. In addition, through the Lectora Inspire screenshot, you can migrate PowerPoint presentations and convert them into interactive presentations. You can also build games with HTML5 and Flash. With more than 2,0000 images, 50,000 characters and an extensive library of templates. You have the option to monitor the progress of the course to see if the student accessed, progressed and finished reviewing the content. In addition, you can add buttons to be able to share on social networks and choose between 10 different types of questionnaires.
- **SmartBuilder:** This tool has won awards for its ease of use for creating e-learning courses quickly. You can create through action blocks that are joined in a logical and intuitive way. This tool uses a methodology very similar to Scratch. You can create multiple responses in one action. You can choose from a variety of customizable templates and work on the platform of your choice. This tool allows you to create your own templates, choose from those that appear or request the creation of one at no additional cost. You can also
- add action blocks and animations to add interactivity to your course. Plus, easily import your PowerPoint slides and choose from a great variety of quiz templates. You can use it on Windows or IOS.
- **Easygenerator:** Easygenerator is software that allows you to create e-learning in the cloud without the need of installation or download. It is easy to use. Once you have the design and content of your course you will be ready to publish it. Easygenerator has an intuitive interface and you don't need to know computer programming. The idea is that you can focus on the content of your course.
- **Adobe Captiva:** It is a tool with robust capabilities to create virtual reality projects, and also to make quality interactive and HD videos. There is no spatial tool for creating conversation simulations, but it does have a module that allows you to build the simulation software using effects, triggers, and slide setting. Also, it has a geolocation tool, very suitable for geography courses. Learning curve: It is a tool with great capabilities, but its learning curve is quite steep. It is more suitable for experienced instructional designers. And it is compatible with Mac Os.
- **Articulate StoryLine:** allows you to create interactive courses in 5 different languages. You can easily integrate your Power Point slides and choose from a wide variety of templates. The courses can be published in HTML5 or Flash, which allows the use of "layers" and "triggers" that allow interactivity. Images, video and audio can be imported and integrated. It gives you the option to choose from an image bank of almost 50,000 options. You can download the software in your computer as a local file or use the online version. Articulate StoryLine 360 offers you 20 different types of questionnaires and also the option to make your own. The software is highly functional and if you have PowerPoint experience it will be easy to learn how to use it. Something to keep in mind is that there is no native version for Mac, but the

content can be seen on Mac computers. One of the strengths of Articulate products is their usefulness. This is because Studio is as familiar to the user as Microsoft Powerpoint but with more templates, like StoryLine which is almost identical. Learning curve: It is a tool that has great content creation capabilities, but it takes time to explore them. It is necessary to invest time in training. And it is not compatible with Mac Os.

- **ISpring suite 8:** is an “add in” to PowerPoint and is not available as software. It is one of the best tools for creating e-learning content that is available at a much lower cost than others. ISpring is a local file that also requires a Microsoft license and converts your PowerPoint content into multimedia courses. Once the software is downloaded to the computer, you can easily explore its functions. You can add audio, video, take quizzes, record your screen, and create interactions. There are 23 different types of questionnaires. You can record audio

directly from the application, although it does not have many video editing tools. With the simulation function you can make “include your own adventure” type material in which multiple options are displayed among which the student chooses. The content can be published in SCORM to be able to integrate it within the LMS. It can also be published on an HTML5 web page and is compatible with the Tin Can API. ISpring suite 8 is a good option for those who have extensive content developed in PowerPoint, who know how to use it well and for those who create their content by themselves. Compatible only with the Windows operating system, it can be used on Mac through various tools suggested by the developers. It is also a useful tool for creating e-learning modules. Learning curve: Most of the comments, rate from this authoring application the fluent integration with PowerPoint and its ease of use. In addition, it does not work without PowerPoint and it is not compatible with Mac Os.

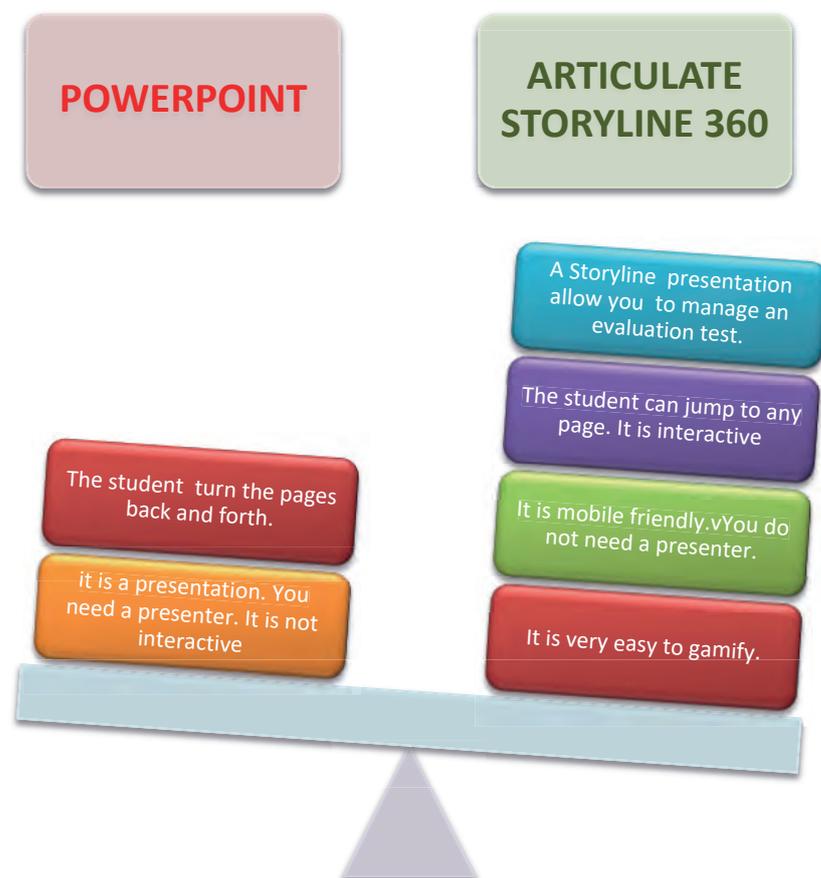


Figure 2. Advantages did the didactic unit in Articulate StoryLine 360. Author: Cortijo, J. (2022).

La Agencia Europea del Medicamento aprueba el primer antagonista selectivo de los receptores de orexina para el tratamiento del insomnio

Miguel Valverde Urrea.

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

Introducción

Daridorexant es el primer fármaco antagonista selectivo de los receptores de orexina aprobado en Europa para el tratamiento del insomnio (en mayo de 2022) y el tercero aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en enero de este mismo año.

Se trata de un potente inhibidor selectivo de los dos receptores del sistema orexina, OX_1R y OX_2R , con una gran capacidad para penetrar en el cerebro y llegar a su diana. El sistema orexina modula diversos comportamientos en mamíferos, como el sueño. OX_1R y OX_2R son receptores acoplados a proteína G que responden a las orexinas, los neuropéptidos ligandos endógenos, aumentando los niveles de calcio intracelular y provocando una cascada de señalización que ayuda a promover la vigilia.

La concentración máxima de daridorexant se alcanza en tan solo una hora, lo que se traduce en un rápido inicio de su efecto. Por otro lado, su vida media se sitúa en 8 horas, por lo que, tras el sueño, los bajos niveles de fármaco en sangre provocan que la probabilidad de sufrir efectos secundarios durante la mañana sea baja. Este fármaco es metabolizado en un 90 % por el citocromo CYP3A4, mientras que otras enzimas de las superfamilias del P450 suponen menos de un 3 % de su metabolización. Por ello se ha de evitar su administración junto a fármacos que sean inhibidores o inductores del CYP3A4, ya que pueden disminuir o aumentar su efecto.

Asimismo, se debe ajustar la dosis en pacientes que sufran problemas hepáticos. Se han identificado hasta 77 metabolitos del daridorexant en el plasma, orina y heces humanas. Sus tres principales metabolitos también poseen una potente actividad inhibitoria de los receptores OX_1R y OX_2R . El 57% del fármaco es excretado por vía fecal, mientras que un 28 % es eliminado a través de la orina.

La eficacia y seguridad de daridorexant contra el insomnio ha sido estudiada en diversos ensayos, donde no solo se ha mostrado una mejora de la calidad del sueño, sino también del rendimiento en la actividad diurna en un gran número de pacientes. Fietze *et al.*, estudiaron el fármaco en 566 pacientes menores de 65 años y en 364 mayores de 65 años, en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. El estudio se prolongó 3 meses y se analizó la vigilia después del inicio del sueño (WASO), la latencia del sueño persistente (LPS) medida con polisomnografía, el sueño total (sTST) y el impacto de la ingesta del fármaco durante el día con un cuestionario de síntomas e impactos diarios del insomnio (IDSIQ). Las dosis estudiadas fueron

de 25 mg y 50 mg. Al cabo de 3 meses, la dosis de 50 mg produjo una reducción significativa del WASO de 19,6 minutos en las personas de mayor edad y de 17,4 minutos en los pacientes más jóvenes con respecto al grupo control. Asimismo, el LPS también se redujo en 14,9 minutos y en 9,7 minutos en los pacientes de mayor edad y en los de menor edad, respectivamente. En cambio, se produjo un aumento del sTST de 59,9 minutos en los pacientes mayores de 65 años, y de 57,1 minutos en los pacientes de menor edad. Este efecto fue dependiente de la dosis. También se halló una mejora del IDSIQ desde la primera semana de tratamiento para ambos grupos de edad en la dosis de 50 mg, mientras que en la dosis de 25 mg esta mejora tan solo se observó en los pacientes menores de 65 años. Por otro lado, daridorexant también redujo la somnolencia matutina. En cuanto a sus efectos secundarios, se encontró un caso de parálisis del sueño, aunque no se notificaron casos de narcolepsia o cataplexia. En otros ensayos clínicos de fase 3, con un tamaño muestral total de 1.847 personas, los principales efectos secundarios hallados fueron dolor de cabeza, somnolencia o fatiga, aunque el porcentaje de pacientes afectado fue bajo, con una buena tolerancia al fármaco. En lo que respecta a la comparación de daridorexant con los otros dos fármacos inhibidores de los receptores de orexina en el mercado (suvorexant y lemborexant, aprobados por la FDA), este ha mostrado tener una eficacia similar, pero una menor probabilidad de producir sedación diurna debido a su corta vida media.

Este fármaco abre la vía al estudio de derivados para tratar eficazmente y con un buen perfil de seguridad el insomnio, trastorno cada vez más prevalente en la sociedad actual.

Bibliografía

- Berger B, Dingemans J, Sabattini G, Delahaye S, Duthaler U, Muehlan C, Krähenbühl S (2021) Effect of liver cirrhosis on the pharmacokinetics, metabolism, and tolerability of daridorexant, a novel dual orexin receptor antagonist. *Clinical Pharmacokinetics* 60(10): 1349-1360.
- Dale NC, Hoyer D, Jacobson LH, Pflieger KD, Johnstone EK (2022) Orexin Signaling: A Complex, Multifaceted Process. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 16:812359.
- Dauvilliers Y, Zammit G, Fietze I, Mayleben D, Seboek Kinter D, Pain S, Hedner J (2020) Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist to treat insomnia disorder. *Ann Neurol*. 87(3):347-356.
- European Medicines Agency (2022) Assessment report EMA/187589/2022. Quviviq. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/quviviq-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- Fietze I, Bassetti CL, Mayleben DW, Pain S, Seboek Kinter D, McCall WV (2022) Efficacy and Safety of Daridorexant in Older and Younger Adults with Insomnia Disorder: A Secondary Analysis of a Randomised Placebo-Controlled Trial. *Drugs & aging* 39(10): 795-810.
- Muehlan C, Brooks S, Zuiker R, van Gerven J, Dingemans J (2019) Multiple-dose clinical pharmacology of ACT-541468, a novel dual orexin receptor antagonist, following repeated-dose morning and evening administration. *Eur Neuropsychopharmacol* 29 (7): 847-857.
- Muehlan C, Heuberger J, Juif PE, Croft M, van Gerven J, Dingemans J (2018) Accelerated development of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468: integration of a microtracer in a first-in-human study. *Clin Pharmacol Ther* 104(5):1022-1029.
- Muehlan C, Vaillant C, Zenklusen I, Kraehenbuehl S, Dingemans J (2020) Clinical pharmacology, efficacy, and safety of orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia disorders. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 16(11): 1063-1078.
- Onge ES, Phillips B, Rowe C (2022) Daridorexant: A New Dual Orexin Receptor Antagonist for Insomnia. *Journal of Pharmacy Technology* 38(5): 297-303.

Aprobada la utilización de la coformulación de fenilbutirato de sodio y ursodoxicoltaurina para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

Agustina Noailles.

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

Introducción

La agencia estadounidense del medicamento (Food and Drug Administration, FDA), aprobó el pasado mes de febrero el uso de faricimab para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular y del edema macular diabético (EMD). Se trata del primer anticuerpo biespecífico para administración intraocular, que se dirige a dos dianas, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, de su acrónimo inglés *vascular endothelial growth factor*) y la angiopoyetina 2 (Ang-2).

Recientemente ha sido aprobada la coformulación de fenilbutirato de sodio y ursodoxicoltaurina por la agencia gubernamental canadiense de salud (ALBRIOZA™, junio de 2022) y por la agencia estadounidense de alimentos y medicamentos -FDA- (RELYVRIO™, septiembre de 2022) como terapia para la ELA. En el ensayo clínico multicéntrico de fase II CENTAUR, el fármaco produjo la ralentización de la progresión de la enfermedad en comparación con el tratamiento placebo. En este ensayo clínico participaron 137 personas con ELA, e incluyó una fase aleatoria con placebo de 6 meses y una fase de seguimiento a largo plazo. Tras 24 semanas de tratamiento se redujo el deterioro funcional según lo establecido por la Escala de Calificación Funcional de la Esclerosis Lateral Amiotrófica - Revisada (ALSFRS-R). Por lo general, el fenilbutirato de sodio/ursodoxicoltaurina, fue bien tolerado por los participantes con ELA a lo largo del ensayo clínico CENTAUR. Los efectos adversos más comunes incluyeron: diarrea, do-

lor abdominal, náuseas, fatiga, falta de apetito y mareos; y ocurrieron con mayor frecuencia (>2%) en el grupo que recibió los fármacos en comparación con el grupo placebo. En la fase de seguimiento a largo plazo los efectos adversos más comúnmente comunicados fueron náuseas, caídas y diarrea. Análisis de subgrupos *post hoc* demostraron que la temprana y larga exposición al fenilbutirato de sodio/ursodoxicoltaurina estaba asociada con una mayor supervivencia media.

La ingesta oral fija establecida de los fármacos (3g fenilbutirato de sodio/1g ursodoxicoltaurina) es capaz de reducir la muerte neuronal, mediante la atenuación del estrés del retículo endoplasmático y la disfunción mitocondrial. A pesar de desconocerse el mecanismo exacto a través del cual la coformulación reduce la muerte neuronal *in vitro*, la evidencia de estudios preclínicos sugiere que ambos fármacos actúan como chaperonas químicas e inhiben la

apoptosis mejorando el estrés de retículo endoplasmático y previniendo la acumulación de proteínas aberrantes. Además, el fenilbutirato de sodio modula la remodelación de la cromatina y la transcripción a través de la inhibición de la actividad de las histona deacetilasas (HDACs) e incrementa la acetilación de las histonas. Por su parte, la ursodoxicoltaurina realiza su actividad neuroprotectora reduciendo el estrés oxidativo e inhibiendo la traslocación de la proteína Bax a la mitocondria.

In vitro, la combinación fenilbutirato de sodio/ursodoxicoltaurina, se mostró más eficaz en la regulación de la expresión de varios genes relacionados con las rutas metabólicas relevantes en la ELA (transporte núcleo citoplasmático, respuesta a proteínas aberrantes, función mitocondrial, etc.) que cada fármaco por separado, lo que pone de manifiesto la importancia de la combinación de estos dos fármacos para obtener los resultados esperados en el tratamiento.

Actualmente, se están reclutando pacientes para otro ensayo clínico en fase III, conocido como PHOENIX; este estudio es aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico que servirá para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación fenilbutirato de sodio/ursodoxicoltaurina en el tratamiento de la ELA en una muestra de población internacional. Además, la coformulación fenilbutirato de sodio/ursodoxicoltaurina, también se está evaluando para el tratamiento de otras enfermedades neurodegenerativas como el alzhéimer y hay varios ensayos clínicos en marcha.

Bibliografía

1. Johnson Heo, YA. (2022) Sodium Phenylbutyrate and Ursodoxicoltaurine: First Approval. *CNS Drugs* 36:1007–1013. doi: 10.1007/s40263-022-00945-x.
2. Johnson SA, Fang T, De Marchi F, Neel D, Van Weehaeghe D, Berry JD, Paganoni S. (2022) Pharmacotherapy for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of Approved and Upcoming Agents. *Drugs* S82(13):1367-1388. doi: 10.1007/s40265-022-01769-1.

La FDA ha aprobado el uso de la solución oftálmica Isopropilo de Omidenepag para el tratamiento del glaucoma

Henar Albertos Arranz.

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

Introducción

Recientemente, la FDA ha aprobado el uso de isopropilo de omidenepag (OMDI) para reducir la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. OMDI fue inicialmente aprobado en Japón en 2018.

Se trata del primer fármaco disponible análogo de la prostaglandina E2 (PGE2) que actúa específicamente sobre el subtipo 2 del receptor E prostanoide (EP2), un receptor transmembrana acoplado a proteína G presente en el cuerpo ciliar y la malla trabecular, incrementando los niveles de AMP cíclico y estimulando varias cascadas de señalización. Como resultado, se produce un incremento del drenaje del humor acuoso por el canal de Schlemm y la vía úveoescleral, disminuyendo así la PIO. Omidenepag isopropilo puede ser una alternativa para los pacientes que no responden a los análogos de la prostaglandina PGF2 α comercializados hasta la fecha (latanoprost, bimatoprost, travoprost y tafluprost) que actúan sobre el receptor prostanoide FP.

Respecto a las propiedades farmacocinéticas, se administra la forma de liposoluble de isopropil éster, que en contacto con el epitelio corneal se hidroliza a su metabolito activo, omidenepag, que es hidrosoluble y es capaz de penetrar el estroma corneal hasta la cámara anterior. Se absorbe rápidamente y su vida media es de 30 minutos, el metabolito activo alcanza la concentración plasmática máxima (30–40 pg/mL) a los 10 - 15 minutos de la instilación y es prácticamente indetectable 4 horas después.

Diferentes ensayos clínicos han determinado que la instilación diaria de 0.002% de OMDI es la dosis óptima para reducir la presión intraocular de forma estable y con una buena tolerancia al tratamiento. La eficacia del tratamiento en comparación con otros análogos de prostaglandinas ha sido comprobada en distintos ensayos clínicos. Estos concluyeron que la reducción de PIO observada con el OMDI (25% de reducción) no es significativamente inferior a la obtenida con el latanoprost (entre el 27.5% y 28%) y el tratamiento es efectivo incluso en pacientes poco o no respondedores a otros fármacos de este tipo. Asimismo, se ha comprobado su efectividad en pacientes con presiones intraoculares de base altas (en torno a los 24 mmHg) y bajas (18mmHg). Por otra parte, la eficacia de los análogos de prostaglandinas tradicionales es menor durante la noche debido a los cambios fisiológicos que tienen lugar en la vía uveoescleral. En el caso del OMDI, la disminución de PIO durante este periodo es mayor ya que el flujo aumenta también a través de la malla trabecular.

La seguridad y tolerabilidad de la solución oftálmica OMDI ha demostrado ser aceptable y con menos efectos adversos que otros análogos de prostaglandinas. Sin embargo, entre el 40.1% y

el 53.6% de los pacientes mostraron algún efecto adverso y en el estudio de Nakakura y cols., el 25.6% abandonaron el tratamiento por no conseguir una disminución adecuada de la PIO. El signo más frecuente durante los primeros meses fue la hiperemia conjuntival, presente entre un 7% y 45% de los pacientes según los diferentes ensayos clínicos. Característico de este tipo de fármaco fue también el engrosamiento corneal observado entre un 5% y un 6.7% de los pacientes. A pesar de ello, este cambio no implicó una afectación del endotelio corneal ni fue clínicamente significativo para la agudeza visual. Otra de las principales razones de abandono del tratamiento incluyó la presencia de edema macular (4.4%). Esta complicación apareció principalmente en pacientes con una lente intraocular, por lo que se desaconseja el uso de este fármaco en sujetos pseudofáquicos, afáquicos o con alguna operación ocular previa. Algunos pacientes también refirieron dolor ocular (3.6%), fotofobia (3.3%), visión borrosa (1.7%) o células en la cámara anterior (1.4%). A diferencia de otros análogos de prostaglandinas, los efectos cosméticos como la hipertriosis, la hiperpigmentación o las periorbitopatías asociadas a prostaglandinas se describieron solo entre el 0 y el 2% de los pacientes tratados con OMDI. Los efectos de isopropilo de omidenepag se mantuvieron estables durante un año. La disminución de la PIO con este compuesto se potenció en combinación con otros tratamientos no agonistas de FP (antagonistas β -adrenérgicos, inhibidores de Rho-quinasa, agonistas α 2-adrenérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica). Sin embargo, se recomienda precaución en el uso combinado hasta que existan más estudios sobre seguridad.

En resumen, la solución oftálmica de isopropilo de omidenepag es una alternativa segura y eficaz para el tratamiento de la hipertensión ocular incluso en pacientes poco o no respondedores a otros análogos de prostaglandinas. Activa específicamente a los receptores EP2, estimulando el drenaje del humor acuoso a través de la malla trabecular y de la vía úveoescleral. Las periorbitopatías asociadas a prostaglandinas son prácticamente inexistentes y el efecto adverso más reseñable es una hiperemia conjuntival temporal al iniciar el tratamiento.

Bibliografía

1. Aihara M (2021) Prostanoid receptor agonists for glaucoma treatment. *Jpn J Ophthalmol* 65(5):581-590. doi: 10.1007/s10384-021-00844-6.
2. Fuwa M, Toris CB, Fan S, Taniguchi T, Ichikawa M, Odani-Kawabata N, Iwamura R, Yoneda K, Matsugi T, Shams NK, Zhang JZ (2018) Effects of a Novel Selective EP2 Receptor Agonist, Omidenepag Isopropyl, on Aqueous Humor Dynamics in Laser-Induced Ocular Hypertensive Monkeys. *J Ocul Pharmacol Ther* 34(7):531-537. doi: 10.1089/jop.2017.0146.
3. Impagnatiello F, Bastia E, Almirante N, Brambilla S, Duquesroix B, Kothe AC, Bergamini MVW (2019) Prostaglandin analogues and nitric oxide contribution in the treatment of ocular hypertension and glaucoma. *Br J Pharmacol* 176(8):1079-1089.
4. Inoue K, Shiokawa M, Katakura S, Tsuruoka M, Kunitatsu-Sanuki S, Shimizu K, Ishida K, Tomita G (2022) Periocular Adverse Reactions to Omidenepag Isopropyl. *Am J Ophthalmol* 237:114-121. doi: 10.1016/j.ajo.2021.12.011.
5. Matsuo M, Matsuoka Y, Tanito M (2022) Efficacy and Patient Tolerability of Omidenepag Isopropyl in the Treatment of Glaucoma and Ocular Hypertension. *Clin Ophthalmol* 16:1261-1279. doi: 10.2147/OPHT.S340386.
6. Nakamura N, Honjo M, Yamagishi R, Igarashi N, Sakata R, Aihara M (2021) Effects of selective EP2 receptor agonist, omidenepag, on trabecular meshwork cells, Schlemm's canal endothelial cells and ciliary muscle contraction. *Sci Rep* 11(1):16257. doi: 10.1038/s41598-021-95768-z.
7. Nakakura S, Kanamori A, Fukuma Y, Wakabayashi S, Nagata Y, Adachi M (2021) Evaluation of early medication persistence with omidenepag isopropyl, a topical selective prostaglandin EP2 agonist, in patients with glaucoma: a retrospective two-institute study. *BMJ Open* 11(1):e040301. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040301.
8. Quigley HA (2011) Glaucoma. *Lancet* 377(9774):1367-77. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61423-7.
9. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. (2014) The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA* 311(18):1901-11. doi: 10.1001/jama.2014.3192.
10. Yamagishi-Kimura R, Honjo M, Aihara M. (2018) Contribution of prostanoid FP receptor and prostaglandins in transient inflammatory ocular hypertension. *Sci Rep* 8(1):11098. doi: 10.1038/s41598-018-29273-1.

Abrocitinib, nuevo fármaco para tratar la dermatitis atópica en adultos

Xavier Sánchez Sáez.

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

Introducción

El 10 de diciembre de 2021 se aprobó por la Comisión Europea el uso de abrocitinib por vía oral para el tratamiento de la dermatitis atópica en adultos. El 14 de enero de 2022 la FDA aprobó este fármaco para el mismo fin. Se trata de un inhibidor de la quinasa Jano 1 (JAK1), enzima que participa en la transducción de señales de citoquinas de tipo I y tipo II.

Esta tirosina quinasa se encarga de regular la hematopoyesis y la función de las células inmunes. Concretamente, JAK1 fosforila proteínas STAT (del inglés “Signal Transducers and Activators of Transcription”), los cuales son factores de transcripción. Al ser fosforiladas, las proteínas STAT dimerizan y se translocan en el núcleo celular para regular la expresión génica de citoquinas proinflamatorias como las interleuquinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, y IL-15. El mecanismo de acción del abrocitinib consiste en inhibir de manera reversible y selectiva a JAK1, bloqueando su sitio de unión al adenosín trifosfato (ATP). De esta manera, se evita que las proteínas STAT dimericen y, por tanto, la expresión de citoquinas proinflamatorias, las cuales están implicadas directamente en la patogenicidad de la dermatitis atópica. La dermatitis atópica es un trastorno cutáneo inflamatorio crónico muy frecuente, que afecta a todo tipo de piel, y se caracteriza por prurito y lesiones eccematosas, teniendo una fisiopatología heterogénea aún no comprendida

debido a su elevada complejidad. Esta patología autoinmune, inflamatoria y crónica de la piel se caracteriza por presentar hiperplasia epidérmica, problemas en la barrera cutánea y una activación exacerbada de las células inmunes. Con el uso de abrocitinib, por tanto, se puede mitigar dicha inflamación de manera rápida y sostenida.

Abrocitinib se absorbe bien por vía oral y tiene una biodisponibilidad del 60%. La concentración plasmática máxima se alcanza una hora tras su administración. La semivida de eliminación de abrocitinib y sus metabolitos activos es de 3 a 5 horas, se metaboliza por enzimas del citocromo P450 y sus metabolitos se excretan principalmente por orina.

La aprobación de este fármaco se basó en los resultados de tres ensayos clínicos de fase III (NCT03349060 [JADE MONO-1], NCT03575871 [JADE MONO-2], y NCT03720470 [JADE COMPARE]) y un estudio prospectivo a largo plazo que aún no se ha completado (NCT03422822[-

JADE EXTEND]). En estos ensayos, se observó que el abrocitinib no produjo toxicidad cuando se administró a dosis relativamente altas (de 800 y 400 mg) durante 10 días. Los efectos adversos más comunes notificados en el 5% de los pacientes incluyeron nasofaringitis, náuseas, cefalea y acné. Además, también se observaron reducciones transitorias en el recuento de plaquetas de manera dosis-dependiente. Se trata de un fármaco seguro, eficaz y específico para disminuir los niveles de inflamación cutánea de los pacientes con dermatitis atópica y, de ese modo, mejorar su calidad de vida.

Bibliografía

1. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, Kataoka Y, Chu, CY, DiBonaventura M, Rojo R, Antinew J, Ionita I, Sinclair R, Forman S, Zdybski J, Biswas P, Malhotra B, Zhang F, Valdez H (2021) Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *The New England Journal of Medicine* 384(12): 1101–1112. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2019380>.
2. European Medicines Agency (2021) Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Retrieved November 10, 2022, from <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-11-14-october-2021>.
3. Kontzias A, Kotlyar A, Laurence A, Changelian P, O'Shea JJ (2012) Jakinibs: a new class of kinase inhibitors in cancer and autoimmune disease. *Current Opinion in Pharmacology* 12(4): 464–470. <https://doi.org/10.1016/J.COPH.2012.06.008>.
4. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, Biswas P, Valdez H, Dibonaventura M, Nduaka C, Rojo R (2020) Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology* 156(8): 863–873. <https://doi.org/10.1001/JAMA-DERMATOL.2020.1406>.
5. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, Bieber T, Thyssen JP, Yosipovitch G, Flohr C, Magnolo N, Maari C, Feeney C, Biswas P, Tatulych S, Valdez H, Rojo R (2020) Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 396(10246): 255–266. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30732-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30732-7).

Tapinarof, un agonista del receptor de hidrocarburos de arilo para el tratamiento de la psoriasis en adultos

Carla Sánchez Castillo.
Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología.
Universidad de Alicante.

Introducción

El tapinarof es una molécula pequeña, de origen natural, agonista del receptor de hidrocarburos de arilo (AhR), la primera de su clase que ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de las placas de psoriasis. El AhR es un factor de transcripción citosólico que regula la expresión de diferentes genes en diversos tipos celulares inmunes como los macrófagos, las células T o las células presentadoras de antígeno, así como en fibroblastos y queratinocitos.

El tapinarof regula el AhR de manera directa o a través de otros factores de transcripción como el factor nuclear κ B (NF- κ B) o el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), los cuales regulan las respuestas celulares al estrés oxidativo y la inflamación, respectivamente. Una de las características específicas de la psoriasis es la desregulación del AhR. El tapinarof activa de forma selectiva el AhR y provoca la regulación negativa de las citoquinas proinflamatorias, incluida la interleuquina 17, y la regulación de la expresión de proteínas de barrera cutánea como la filagrina o la involucrina para promover la normalización de esta. Además, también tiene un efecto antiinflamatorio en la psoriasis posiblemente debido a su interacción con Nrf2. Por último, se ha descrito que en pacientes con psoriasis existe una correlación entre el aumento de las especies reactivas circulantes de oxígeno (ROS) y la severidad de la enfermedad. El tapinarof es una molécula de estilbeno que contiene 2 grupos fenoles que eliminan directamente las ROS por lo que muestran actividad antioxidante intrínseca. De forma complementaria, el tapinarof también induce la vía del factor de transcripción AhR-Nrf2 induciendo la expresión de genes de enzimas

antioxidantes, entre los que se encuentran la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato quinona oxidorreductasa 1 y la hemo oxigenasa-1, para reducir las ROS.

Tras su administración por vía tópica, los niveles plasmáticos son prácticamente indetectables. Tapinarof se metaboliza en el hígado por múltiples vías, principalmente por las enzimas CYP2A2 y CYP3A4. Tapinarof ha mostrado un buen perfil de seguridad en los ensayos clínicos. No se detectaron efectos adversos graves que se hayan considerado relacionados con el tapinarof en ninguno de los ensayos realizados. Los efectos adversos más frecuentes incluyeron foliculitis, dermatitis de contacto e infección del tracto respiratorio superior. La incidencia y la gravedad de la foliculitis y la dermatitis de contacto no parecen correlacionar con la duración del tratamiento y la mayoría de estos efectos adversos fueron leves o moderados, causando en general tasas bajas de interrupción del ensayo. Se ha demostrado que el tapinarof no tiene efectos carcinógenos tras diferentes ensayos en modelos murinos. Además, este compuesto parece no tener efectos en la fertilidad. Se han completado un total

de tres estudios de fase III para estudiar la eficiencia del tapinarof en el tratamiento de la psoriasis en adultos (NCT03956355, NCT03983980 y NCT04053387) y actualmente se están reclutando sujetos para realizar este mismo estudio en pacientes pediátricos (NCT05172726). Tapinarof puede ser una herramienta eficaz para el tratamiento de la psoriasis.

Bibliografía

1. Bissonnette R, Stein Gold L, Rubenstein DS, Tallman AM, Armstrong A (2021) Tapinarof in the treatment of psoriasis: A review of the unique mechanism of action of a novel therapeutic aryl hydrocarbon receptor–modulating agent. *Journal of the American Academy of Dermatology* 84(4): 1059–1067. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2020.10.085>
2. FDA: Novel Drug Approvals for 2022. Retrieved November 10, 2022, from <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2022>.
3. Furue M, Tsuji G, Mitoma C, Nakahara T, Chiba T, Morino-Koga S, Uchi H (2015) Gene regulation of filaggrin and other skin barrier proteins via aryl hydrocarbon receptor. *Journal of Dermatological Science* 80(2): 83–88. <https://doi.org/10.1016/J.JDERMSCI.2015.07.011>.
4. van den Bogaard EH, Bergboer JGM, Vonk-Bergers M, van Vlijmen-Willems IMJJ, Hato SV, van der Valk PGM, Schröder JM, Joosten I, Zeeuwen PLJM, Schalkwijk J (2013) Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *The Journal of Clinical Investigation* 123(2): 917–927. <https://doi.org/10.1172/JCI65642>.
5. Jett E, McLaughlin M, Lee MS, Parish LC, DuBois J, Raouf TJ, Tabolt G, Wilson T, Somerville MC, DellaMaestra W, Piscitelli SC (2022) Tapinarof Cream 1% for Extensive Plaque Psoriasis: A Maximal Use Trial on Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics. *American Journal of Clinical Dermatology* 23(1): 83–91. <https://doi.org/10.1007/S40257-021-00641-4>.
6. Nogueira S, Rodrigues MA, Vender R, Torres T (2022) Tapinarof for the treatment of psoriasis. *Dermatologic Therapy*, e15931. <https://doi.org/10.1111/DTH.15931>.
7. Smith SH, Jayawickreme C, Rickard DJ, Nicodem E, Bui T, Simmons C, Coquery CM, Neil J, Pryor WM, Mayhew D, Rajpal DK, Creech K, Furst S, Lee, Wu D, Rastinejad F, Willson TM, Viviani, Morris DC, Moore JT, Cote-Sierra, J (2017) Tapinarof Is a Natural AhR Agonist that Resolves Skin Inflammation in Mice and Humans. *Journal of Investigative Dermatology* 137(10): 2110–2119. <https://doi.org/10.1016/J.JID.2017.05.004>.

Se aprueba el uso de amivantamab para pacientes con cáncer de pulmón avanzado con inserciones en el exón 20 del gen EGFR

Oksana Kutsyr.

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

Introducción

Recientemente, tanto la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) han aprobado el uso de amivantamab en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con inserciones en el exón 20 del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y cuya enfermedad hubiera progresado tras una quimioterapia basada en platino.

Amivantamab es un anticuerpo monoclonal completamente humano biespecífico dirigido contra EGFR y contra el receptor de transición epitelio-mesénquima (MET), que ha mostrado una respuesta robusta y duradera en pacientes con la enfermedad, para la cual actualmente no existen tratamientos dirigidos efectivos y aprobados.

El estudio CHRYSALIS (fase I), un estudio multicéntrico, fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de amivantamab en pacientes con CPNM e incluyó un total de 362 pacientes. La edad media de los pacientes fue de 62 años, siendo el 59% mujeres y el 41% hombres. Así mismo, el estudio consistió en dos partes: una primera parte de aumento de dosis y una segunda parte de expansión de dosis. Se determinó que la dosis recomendada de amivantamab es de 1050 mg y 1400 mg en pacientes que pesan < 80 kg y ≥ 80 kg, respectivamente, administrado semanalmente durante las 4 primeras semanas y posteriormente cada dos semanas. Además, para reducir los efectos adversos la primera dosis se debe dividir en dos y administrarse los dos primeros días del tratamiento.

El tratamiento con amivantamab resultó en la reducción del tamaño del cáncer en alrededor del 40% de los pacientes y, en promedio, esta respuesta tuvo una duración de 11.1 meses y una supervivencia libre de progresión de 8.3 meses. Por tanto, este tratamiento ha demostrado ser eficaz para reducir el riesgo de muerte y progresión de la enfermedad en pacientes con CPNM.

Respecto a las reacciones adversas, se detectaron efectos adversos en un 35% de los pacientes siendo los más frecuentes la erupción cutánea, reacciones relacionadas con la infusión, paroniquia, hipoalbuminemia, edema, fatiga, estomatitis y prurito. Sin embargo, no se comunicó ninguna muerte relacionada con el tratamiento.

Aunque este primer estudio incluyó un número limitado de pacientes, el tratamiento con amivantamab ha demostrado beneficios clínicamente significativos para un grupo de pacientes con limitadas opciones terapéuticas, posicionándose como el primer fármaco aprobado para pacientes con CPNM con EGFRins20. Además, las reacciones adversas de este fármaco se han considerado manejables con las medidas adecuadas.

Bibliografía

1. Neijssse J, Cardoso RMF, Chevalier KM, Wiegman L, Valerius T, Anderson GM, Moores SL, Schuurman J, Parren PWHI, Strohl WR, Chiu ML (2021) Discovery of amivantamab (JNJ-61186372), a bispecific antibody targeting EGFR and MET. *Journal of Biological Chemistry* 296, 100641. doi:10.1016/j.jbc.2021.100641.
2. Sociedad Española de Oncología Médica (2022). Informe de evaluación SEOM de amivantamab en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con inserciones en el exón 20 del gen Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) que han progresado a un tratamiento previo con sales de platino.
3. Syed YY (2021) Amivantamab: First Approval. *Drugs* 81, 1349–1353. doi:10.1007/s40265-021-01561-7.

Aprobada la utilización de pimitespib para el tratamiento de tumores de estroma gastrointestinal

Lorena Vidal Gil.

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

Introducción

El pimitespib, un fármaco para el tratamiento de tumores de estroma gastrointestinales ha sido recientemente aprobado en Japón (20 de junio de 2022) y se encuentra en fase I de ensayos clínicos en Europa y Estados Unidos. Pimitespib tiene como población diana pacientes que presentan tumores resistentes a quimioterapia y que ya recibieron anteriormente tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa (TKIs).

El pimitespib es una pequeña molécula que inhibe a la proteína de choque térmico 90 (HSP90), una chaperona molecular clave para la estabilización y función de muchas proteínas esenciales para la supervivencia celular. En estudios *in vitro* el fármaco mostró una potente inhibición de las isoformas HSP90 α y HSP90 β , encargadas de regular la estabilidad y actividad de receptores de tirosina quinasa. Además, el pimitespib mostró actividad antitumoral en modelos de xenoinjerto de rata y de ratón.

En el ensayo clínico en fase I realizado en Japón y Reino Unido, el fármaco inhibió la proteína HSP90 de forma dosis-dependiente. La dosis administrada fue 160 mg por vía oral una vez al día durante 5 días consecutivos seguidos de 2 días sin tratamiento. Estos ciclos de 7 días se prolongaron hasta el final del estudio. El fármaco alcanzó la concentración plasmática máxima a las 3.87 h y 2.98 h tras su administración los días 1 y 5, con una vida media de entre 11.22 y 10.40 h. La fase II del estudio incluyó 40 pacientes a los que se administró 160 mg por día de

pimitespib durante 5 días consecutivos seguidos de dos días de descanso durante 21 días. En el 85% de los pacientes la enfermedad se mantuvo estable tras 6 semanas de tratamiento mientras que a las 12 semanas el 73,4% de los pacientes mostró supervivencia sin progresión de la enfermedad. La fase III incluyó a 86 pacientes que ya habían recibido tratamiento previo para la enfermedad con alguno de los inhibidores de tirosina quinasa o que eran intolerantes a los tratamientos más recientes. En este estudio aleatorizado y doble ciego el fármaco redujo significativamente el riesgo de muerte en comparación con el grupo placebo.

El perfil de tolerabilidad fue bueno. Pimitespib provocó efectos adversos leves en la mayoría de los pacientes como diarrea o pérdida de apetito, reversibles tras la modificación de la dosis del fármaco. Un 13,8% de los pacientes sufrieron ceguera nocturna de grado 1 que fue resuelta sin necesidad de modificar la dosis o interrumpir el tratamiento. Como efectos adversos raros el fármaco produjo oclusión de la vena retiniana y discapacidad visual de grado 2 que fueron resueltos después de la interrupción o la reduc-

ción de la dosis del tratamiento. Estos estudios concluyeron que administrado oralmente el pimitespib abre la puerta a un nuevo tratamiento para tumores gastrointestinales que hasta el momento carecían de una terapia efectiva.

Actualmente, en Japón, se encuentra activo un ensayo clínico en fase II para evaluar para la eficacia y efectividad del fármaco en pacientes con GIST avanzado o con intolerancia a TKIs. Además, un estudio en fase I se encuentra reclutando pacientes para estudiar la dosis máxima tolerada, farmacocinética, eficacia y seguridad del fármaco en combinación con TKIs.

Bibliografía

1. Hoy SM (2022) Pimitespib: First Approval. *Drugs*. 82(13):1413-1418 doi: 10.1007/s40265-022-01764-6. PMID:
2. Kurokawa Y, Honma Y, Sawaki A, Naito Y, Iwagami S, Komatsu Y, Takahashi T, Nishida T, Doi T. (2022) Pimitespib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (CHAPTER-GIST-301): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 33(9):959-967. doi: 10.1016/jannonc.2022.05.518.
3. Taiho Pharmaceutical Co. Ltd. (2022) Taiho Pharmaceutical obtains approval to manufacture and market HSP90 inhibitor Jeselhy R tablets 40 mg (pimitespib) for gastrointestinal stromal tumor (GIST) [media release]. <https://www.taihoc.co.jp/en/release/2022/20220620>.

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 junio de 2022)

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 el Instituto Fundación Teófilo Hernando de la Universidad Autónoma de Madrid (IFTH). Se gestiona, edita y distribuye desde el IFTH, y sus costes de edición se cubren a partes iguales por la Fundación Española de Farmacología (FEF) y por la Fundación Teófilo Hernando.

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

Tipos de colaboraciones

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

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

Redacción de las colaboraciones

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

- 1ª Redacción en forma clara y concisa.
- 2º Utilizar solo los nombres genéricos de los fármacos, aceptados internacionalmente, en minúscula ("La adrenalina" y no "La Adrenalina").
- 3º 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.
- 5º Autores y filiación. Escribir nombre de cada autor, seguido de su apellido o apellidos, y el centro de trabajo de cada uno, debajo del título de cada colaboración.

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

- Los artículos monográficos sobre un fármaco tratarán todos los aspectos relacionados con el mismo: grupo farmacológico, estructura química, mecanismo de acción, farmacocinética, eficacia (sustentada en ensayos clínicos irreprochables), y efectos adversos e indicaciones.
- Los artículos con referencias al tratamiento de enfermedades concretas, harán énfasis en el tratamiento farmacológico, farmacocinético y pautas terapéuticas. Las referencias a la descripción de la enfermedad y a su diagnóstico deben ser mínimas (una página inicial, a lo sumo); el protagonista debe ser el medicamento y las alusiones a la enfermedad deben ser las mínimas para poder razonar las distintas opciones terapéuticas, y los ensayos clínicos que las sustentan.
- La extensión de los artículos será de 10.000 palabras y no más de 5 figuras o tablas.
- **Portada:** Contendrá el título del trabajo en letras mayúsculas, el nombre de cada autor seguido del o de los apellidos; departamento, servicio y centro en el que se ha realizado.
- **Presentación:** Consistirá en una corta frase de no más de ocho líneas mecanografiadas, distinta del resumen, que resaltará el interés del trabajo e inducirá a su lectura. Se escribirá en hoja aparte.
- **Resumen:** Se iniciará su redacción en hoja aparte y su extensión no será superior a las 200 palabras. Esta página debe ir al principio. El resumen se redactará en español e inglés.
- **Texto:** El texto del trabajo debe iniciarse en hoja aparte y redactarse siguiendo una secuencia lógica en hojas consecutivas. Se organizará con epígrafos 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

Actualidad en Farmacología y Terapéutica
Instituto Fundación Teófilo Hernando
Parque Científico de Madrid
Campus de Cantoblanco, UAM, Madrid
c.e: maria.fagoaga@ifth.es

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

Fórmate con nosotros. ¡¡¡Nuestros 25 años de de experiencia y casi un millar de alumnos trabjando en la industria farmacéutica, hospitales y CROs nos avalan!!!

mycec

MÁSTER EN MONITORIZACIÓN Y COORDINACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS (24ª EDICIÓN) TÍTULO PROPIO DE LA UAM

INSTITUTO FUNDACIÓN
TEÓFILO HERNANDO I+D del Medicamento / Drug Discovery UAM



Plazas completas

micom

MÁSTER EN INVESTIGACIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DEL MEDICAMENTO (12ª EDICIÓN) TÍTULO PROPIO DE LA UAM

INSTITUTO FUNDACIÓN
TEÓFILO HERNANDO I+D del Medicamento / Drug Discovery UAM



Plazas completas

cta

CURSO DE ESPECIALISTA EN GESTIÓN ADMINISTRATIVA DE ENSAYOS CLÍNICOS (12ª EDICIÓN)

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDC I+D del Medicamento / Drug Discovery



cta Online

CURSO DE ESPECIALISTA EN GESTIÓN ADMINISTRATIVA DE ENSAYOS CLÍNICOS (ON LINE)

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDC I+D del Medicamento / Drug Discovery



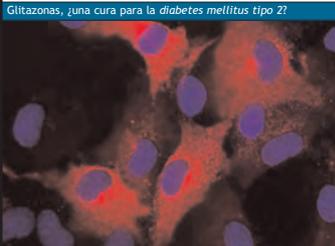
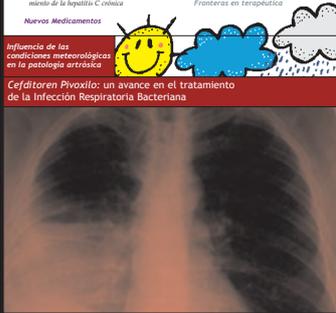
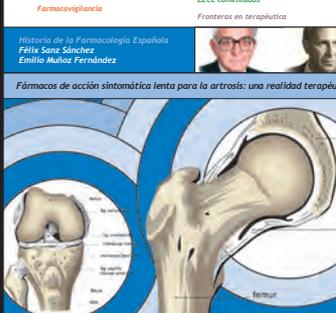
Farvacovigilancia

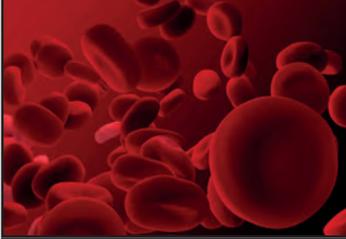
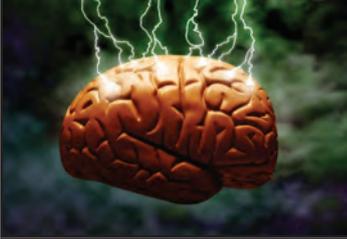
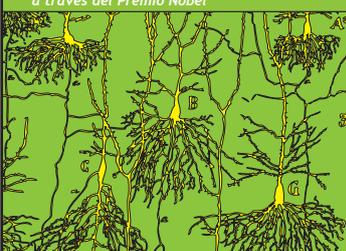
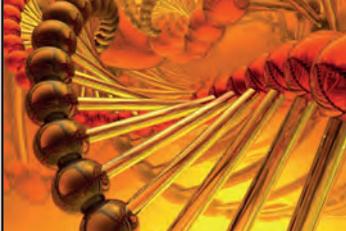
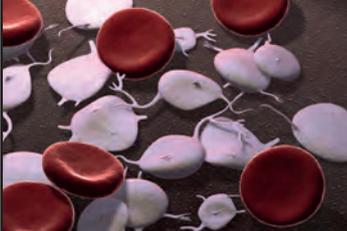
CURSO DE ESPECIALISTA EN FARMACOVIGILANCIA (2ª EDICIÓN)

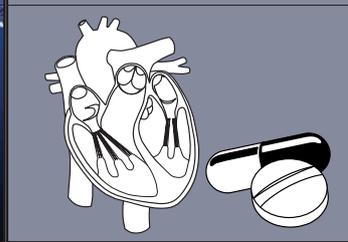
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDC I+D del Medicamento / Drug Discovery



PRÓXIMAMENTE... visita nuestra web www.ifth.es

<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.1 Nº2 SEPTIEMBRE 2003</p> <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN YEOFILO HERNÁNDO</p> <p>Farmacoterapia Nanomía adaptada en la comunidad Nuevos medicamentos Nuevos medicamentos del año 2002 Formación continuada Caso clínico-terapéutico</p> <p>Proteína C activada en el tratamiento de la sepsis</p>  <p>AFT Vol.1 Nº1 JUNIO 2003</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.1 Nº2 SEPTIEMBRE 2003</p> <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN YEOFILO HERNÁNDO</p> <p>Farmacoterapia Rinocorticoides antiinflamatorios prolongados en la EPOC Ensayos Clínicos Comentados El AMRACL, el milagro de las cédulas</p> <p>Nuevos medicamentos Nuevos medicamentos del año 2003 Farmacocinética Fronteras en Terapéutica</p> <p>Nace la Fundación Española de Farmacología</p> <p>Infliximab, una nueva terapia para la artritis reumatoide</p> 	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.1 Nº3 DICIEMBRE 2003</p> <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN YEOFILO HERNÁNDO</p> <p>Historia de la farmacología española El profesor Vicente Bellón Mendiburo Ensayos Clínicos Comentados Eficacia de la galantamina en la demencia vascular</p> <p>Casos farmacoterapéuticos Nuevos medicamentos Nuevos medicamentos en España Fronteras en Terapéutica</p> <p>Glitazonas, ¿una cura para la diabetes mellitus tipo 2?</p> 	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.2 Nº1 MARZO 2004</p> <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN YEOFILO HERNÁNDO</p> <p>Historia de la farmacología española El profesor Antonio Novo Compta Ensayos clínicos comentados Eficacia de la combinación de darunavina y fositevir en la hepatitis B crónica de preda</p> <p>Casos farmacoterapéuticos Nuevos medicamentos Nuevos medicamentos en España Fronteras en Terapéutica</p> <p>Cultura y fármacos Los venenos en la literatura policíaca</p> <p>Novelas policíacas con cuadros psicóticos</p> <p>Tratamiento de la esclerosis múltiple</p> 
<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.2 Nº2 JUNIO 2004</p> <p>REVISTA TRIMESTRAL</p> <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN YEOFILO HERNÁNDO</p> <p>Ensayos clínicos comentados Nuevos medicamentos farmacogenéticos contra el cáncer</p> <p>Casos farmacoterapéuticos Fronteras en Terapéutica</p> <p>Nuevos medicamentos Nuevos medicamentos en España</p> <p>Historia de la farmacología española El profesor Gabriel Sánchez de la Cuesta</p> <p>Farmacoterapia Fármacos en la edad pediátrica</p> <p>Nuevos horizontes terapéuticos en la artrosis de rodilla</p> 	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.2 Nº3 SEPTIEMBRE 2004</p> <p>REVISTA TRIMESTRAL</p> <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN YEOFILO HERNÁNDO</p> <p>Enfasis en el fármaco Nuevos medicamentos de la galantamina en las demencias tipo Alzheimer y vascular</p> <p>Casos farmacoterapéuticos</p> <p>Fronteras en terapéutica Cultura y fármacos Evolución histórica del tratamiento de la diabetes mellitus</p> <p>Índice de fármacos PS3, nuestro Guardián, cumple 25 años</p> <p>Análisis del riesgo de los medicamentos veterinarios presentes en los alimentos</p> 	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.2 Nº4 DICIEMBRE 2004</p> <p>REVISTA TRIMESTRAL</p> <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN YEOFILO HERNÁNDO</p> <p>Ensayos clínicos comentados Nuevos medicamentos farmacogenéticos contra el cáncer</p> <p>Casos farmacoterapéuticos Fronteras en Terapéutica</p> <p>Nuevos medicamentos Nuevos medicamentos en España El profesor Gabriel Sánchez de la Cuesta</p> <p>Enfasis en el fármaco Nabigatrida: nuevas perspectivas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2</p> <p>Ética de la prescripción clínica</p> 	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.3 Nº1 MARZO 2005</p> <p>REVISTA TRIMESTRAL</p> <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN YEOFILO HERNÁNDO</p> <p>Enfasis en el fármaco Mecanismo neuroprotector de la galantamina en las demencias tipo Alzheimer y vascular</p> <p>Fronteras en terapéutica Cultura y fármacos Evolución histórica del tratamiento de la diabetes mellitus</p> <p>Casos farmacoterapéuticos</p> <p>Índice de fármacos PS3, nuestro Guardián, cumple 25 años</p> <p>Tratamiento de la angina estable</p> 
<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.3 Nº2 JUNIO 2005</p> <p>REVISTA TRIMESTRAL</p> <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN YEOFILO HERNÁNDO</p> <p>Casos farmacoterapéuticos Fronteras en terapéutica</p> <p>Nuevos medicamentos Ensayos clínicos comentados</p> <p>Farmacovigilancia I-Divi de fármacos</p> <p>Historia de la farmacología española Don Rafael Menéndez Martínez</p> <p>Innovación terapéutica y financiación pública de medicamentos</p> 	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.3 Nº3 SEPTIEMBRE 2005</p> <p>REVISTA TRIMESTRAL</p> <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN YEOFILO HERNÁNDO</p> <p>Enfasis en el fármaco Eficacia del metotrexato regulado en el tratamiento de la leptospirosis C. rinitis</p> <p>EECC comentados Fronteras en terapéutica</p> <p>Nuevos Medicamentos</p> <p>Influencia de las condiciones meteorológicas en la patología artroscópica</p> <p>Cefditoren Pivoxil: un avance en el tratamiento de la Infección Respiratoria Bacteriana</p> 	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.3 Nº4 DICIEMBRE 2005</p> <p>REVISTA TRIMESTRAL</p> <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN YEOFILO HERNÁNDO</p> <p>Enfasis en el fármaco Nuevos medicamentos</p> <p>EECC comentados Fronteras en terapéutica</p> <p>Un cuento de óxido nítrico</p> <p>Tratamiento de la obesidad actual: perspectivas</p> 	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.4 Nº1 MARZO 2006</p> <p>REVISTA TRIMESTRAL</p> <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN YEOFILO HERNÁNDO</p> <p>Nuevos medicamentos Cultura y fármacos Ejemplo de la naturaleza: el tauril</p> <p>EECC comentados Fronteras en terapéutica</p> <p>Historia de la Farmacología Española El Profesor Severo Ochoa en Nueva York</p> <p>El diagnóstico de los pacientes con sospecha de hepatotoxicidad por fármacos en atención primaria</p> 
<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.4 Nº2 JUNIO 2006</p> <p>REVISTA TRIMESTRAL</p> <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN YEOFILO HERNÁNDO</p> <p>Cultura y fármacos Historia del Sur: una fuente insuperable de fármacos farmacológicos de origen natural</p> <p>Nuevos medicamentos</p> <p>Historia de la Farmacología Española Josep Lluís Sureda</p> <p>Efecto de los medicamentos que contienen sodio sobre la presión arterial</p> 	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.4 Nº3 SEPTIEMBRE 2006</p> <p>REVISTA TRIMESTRAL</p> <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN YEOFILO HERNÁNDO</p> <p>Cultura y fármacos Historia de la aspirina</p> <p>Farmacovigilancia Fronteras en terapéutica</p> <p>El fármaco y la palabra EECC comentados Fronteras en terapéutica</p> <p>Historia de la Farmacología Española Péla Saiz Sánchez Emilio Muñoz Fernández</p> <p>Fármacos de acción sintomática lenta para la artritis: una realidad terapéutica</p> 	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.4 Nº4 DICIEMBRE 2006</p> <p>REVISTA TRIMESTRAL</p> <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN YEOFILO HERNÁNDO</p> <p>Cultura y fármacos La submorfina. Una fuente de alibatos de cannabinoides sintéticos</p> <p>Enfasis en el fármaco EECC comentados Fronteras en terapéutica</p> <p>Farmacovigilancia Fronteras en terapéutica</p> <p>Tratamiento farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)</p> 	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.5 Nº1 MARZO 2007</p> <p>REVISTA TRIMESTRAL</p> <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN YEOFILO HERNÁNDO</p> <p>Nuevos medicamentos Farmacovigilancia Enfasis en el fármaco</p> <p>EECC comentados Fronteras en terapéutica La SEF informa</p> <p>Aspectos farmacológicos y farmacoeconómicos del Interferón beta: repercusión en el tratamiento de la esclerosis múltiple</p> 

<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.5 N°2 JUNIO 2007 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.5 N°3 SEPTIEMBRE 2007 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.6 N°1 MARZO 2008 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.6 N°1 MARZO 2008 REVISTA TRIMESTRAL</p>
<p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDEZ</p>			
<p>Nuevos medicamentos Farmacovigilancia Casos farmacoterápicos</p> <p>EECC comentados Fronteras en terapéutica La SEF informa</p>	<p>Nuevos medicamentos Farmacovigilancia Casos farmacoterápicos</p> <p>EECC comentados Fronteras en terapéutica La SEF informa</p>	<p>Nuevos medicamentos Farmacovigilancia Casos farmacoterápicos</p> <p>EECC comentados Fronteras en terapéutica La SEF informa</p>	<p>Nuevos medicamentos Farmacovigilancia Casos farmacoterápicos</p> <p>EECC comentados Fronteras en terapéutica La SEF informa</p>
<p>Tratamiento farmacológico actual de la LMC en su fase crónica: los inhibidores de tirosininasas</p>	<p>Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático</p>	<p>Tratamiento antiangiogénico en la degeneración macular exudativa asociada a la edad</p>	<p>Fármacos profilácticos de la migraña</p>
			
<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.6 N°2 JUNIO 2008 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.6 N°3 SEPTIEMBRE 2008 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.6 N°4 DICIEMBRE 2008 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.7 N°1 MARZO 2009 REVISTA TRIMESTRAL</p>
<p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDEZ</p>			
<p>Nuevos medicamentos Farmacovigilancia Casos farmacoterápicos</p> <p>EECC comentados Fronteras en terapéutica La SEF informa</p>	<p>Nuevos medicamentos Farmacovigilancia Casos farmacoterápicos EECC comentados</p> <p>Cultura y Fármacos El fármaco y la palabra Fronteras en terapéutica La SEF informa</p>	<p>Nuevos medicamentos Farmacovigilancia Casos farmacoterápicos EECC comentados</p> <p>Cultura y Fármacos Fronteras en terapéutica La SEF informa Noticias</p>	<p>Nuevos medicamentos Farmacovigilancia Casos farmacoterápicos EECC comentados</p> <p>Cultura y Fármacos Fronteras en terapéutica La SEF informa Noticias</p>
<p>El Ranelato de Estroncio en el tratamiento de la osteoporosis</p>	<p>Tratamiento hipoglucemiante y control de la glucemia en los pacientes con diabetes tipo 2 y cardiopatía isquémica</p>	<p>Viejos y nuevos métodos de descubrimiento de fármacos. Adiós a la observación</p>	<p>Biomedicamentos: ya, una nueva era</p>
			
<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.7 N°2 JUNIO 2009 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.7 N°3 SEPTIEMBRE 2009 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.7 N°4 DICIEMBRE 2009 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.8 N°1 MARZO 2010 REVISTA TRIMESTRAL</p>
<p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDEZ</p>			
<p>Nuevos medicamentos Farmacovigilancia Casos farmacoterápicos EECC comentados</p> <p>Cultura y Fármacos Fronteras en terapéutica Noticias La SEF informa</p>	<p>Nuevos medicamentos Farmacovigilancia Casos farmacoterápicos EECC comentados</p> <p>El fármaco y la palabra Fronteras en terapéutica Noticias La SEF informa</p>	<p>Nuevos medicamentos Farmacovigilancia Casos farmacoterápicos EECC comentados</p> <p>El fármaco y la palabra Fronteras en terapéutica Noticias La SEF informa</p>	<p>Nuevos medicamentos Farmacovigilancia Casos farmacoterápicos EECC comentados</p> <p>El fármaco y la palabra Fronteras en terapéutica Noticias La SEF informa</p>
<p>Fármacos antioxidantes para el asma</p>	<p>Historia de la anestesia: vencer el dolor, un sueño hecho realidad</p>	<p>Trascendencia social de la farmacología a través del Premio Nobel</p>	<p>Recordando la ética de la prescripción en una época de crisis económica</p>
			
<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.8 N°2 JUNIO 2010 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.8 N°3 SEPTIEMBRE 2010 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.8 N°4 DICIEMBRE 2010 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.9 N°1 MARZO 2011 REVISTA TRIMESTRAL</p>
<p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDEZ</p>			
<p>Nuevos medicamentos Farmacovigilancia Casos farmacoterápicos EECC comentados</p> <p>El fármaco y la palabra Fronteras en terapéutica Noticias La SEF informa</p>	<p>Nuevos medicamentos Farmacovigilancia Casos farmacoterápicos EECC comentados</p> <p>El fármaco y la palabra Fronteras en terapéutica Noticias La SEF informa</p>	<p>Nuevos medicamentos Farmacovigilancia Casos farmacoterápicos EECC comentados</p> <p>El fármaco y la palabra Fronteras en terapéutica Noticias La SEF informa</p>	<p>Farmacoterapia Nuevos medicamentos Farmacovigilancia Casos farmacoterápicos</p> <p>El fármaco y la palabra Fronteras en terapéutica Noticias La SEF informa</p>
<p>Polimorfismos genéticos y respuesta a opioides</p>	<p>Los digitálicos: una molécula ancestral en la frontera del conocimiento</p>	<p>Ratones modificados genéticamente: una revolución en la investigación biomédica</p>	<p>Romiplostim en el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria</p>
			

<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.9 Nº2 JUNIO 2011 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.9 Nº3 SEPTIEMBRE 2011 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.9 Nº4 DICIEMBRE 2011 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.10 Nº1 MARZO 2012 REVISTA TRIMESTRAL</p>
<p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO</p>			
<p>Nuevos medicamentos Farmacovigilancia Casos farmacoterapéuticos Ensayos clínicos comentados</p> <p>Historia de la farmacología Fronteras en terapéutica Noticias La SEF informa</p>	<p>Farmacoterapia Actualidad en torno al medicamento Farmacovigilancia Casos farmacoterapéuticos</p> <p>Comisión de farmacoterapéutica Fronteras en terapéutica Noticias La SEF informa</p>	<p>Editorial invitado Farmacovigilancia Casos farmacoterapéuticos</p> <p>Comisión de farmacoterapéutica Fronteras en terapéutica Noticias La SEF informa</p>	<p>Editorial invitado Actualidad en torno al medicamento Farmacovigilancia Casos farmacoterapéuticos</p> <p>Comisión de farmacoterapéutica Fronteras en terapéutica La SEF informa Legislación de medicamentos</p>
<p>Revisión de la eficacia clínica y seguridad del Condroitín sulfato en artrosis: Actualización terapéutica</p> 	<p>Nuevos anticoagulantes parenterales</p> 	<p>Aportaciones de los medicamentos a la salud y calidad de vida de los pacientes (II)</p> 	<p>Denosumab en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y de la pérdida de masa ósea en pacientes con deprivación androgénica</p> 
<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.10 Nº2 JUNIO 2012 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.10 Nº3 SEPTIEMBRE 2012 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.10 Nº4 DICIEMBRE 2012 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.11 Nº1 MARZO 2013 REVISTA TRIMESTRAL</p>
<p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO</p>			
<p>Farmacogenética Farmacovigilancia Casos farmacoterapéuticos</p> <p>Ensayos clínicos comentados Farmacoecología La SEF informa</p>	<p>Farmacogenética Actualidad en torno al medicamento Farmacovigilancia Casos farmacoterapéuticos</p> <p>Consultas terapéuticas Comisión de Farmacoterapéutica de la SEF Fronteras en terapéutica La SEF informa</p>	<p>Farmacoterapia Farmacovigilancia Casos farmacoterapéuticos Ensayos clínicos comentados</p> <p>Consultas terapéuticas Comisión de Farmacoterapéutica de la SEF Fronteras en terapéutica La SEF informa</p>	<p>Actualidad en torno al medicamento Farmacovigilancia Casos farmacoterapéuticos Ensayos clínicos comentados</p> <p>Consultas terapéuticas Comisión de Farmacoterapéutica de la SEF Fronteras en terapéutica La SEF informa</p>
<p>Cómo se establece la relevancia clínico-farmacológica de polimorfismos</p> 	<p>Eficacia de la ivabradina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca</p> 	<p>Fármacos Biotecnológicos, Biosimilares y Bioequivalentes</p> 	<p>Uso terapéutico de ácidos grasos omega-3 de prescripción en pacientes con hipertrigliceridemia grave</p> 
<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.11 Nº2 JUNIO 2013 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.11 Nº3 SEPTIEMBRE 2013 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.11 Nº4 DICIEMBRE 2013 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.12 Nº1 MARZO 2014 REVISTA TRIMESTRAL</p>
<p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO</p>			
<p>Actualidad en torno al medicamento Farmacovigilancia Casos farmacoterapéuticos Ensayos clínicos comentados</p> <p>Consultas terapéuticas Comisión de Farmacoterapéutica de la SEF Fronteras en terapéutica La SEF informa</p>	<p>Actualidad en torno al medicamento Farmacovigilancia Casos farmacoterapéuticos Comisión de Farmacoterapéutica de la SEF</p> <p>Historia de la Farmacología Fronteras en terapéutica El fin del lector La SEF informa</p>	<p>Editorial invitado Actualidad en torno al medicamento Farmacovigilancia Casos farmacoterapéuticos</p> <p>Consultas terapéuticas Historia de la Farmacología Fronteras en terapéutica La SEF informa</p>	<p>Editorial invitado Farmacoterapia Farmacovigilancia Casos farmacoterapéuticos</p> <p>Ensayos clínicos Historia de la Farmacología Fronteras en terapéutica La SEF informa</p>
<p>Dopaje con clenbuterol: ¿es posible la contaminación con carne en el "Caso del ciclista Alberto Contador"?</p> 	<p>Tratamiento del tabaquismo</p> 	<p>Desarrollo y regulación de medicamentos biotecnológicos</p> 	<p>Tolvaptán: uso racional</p> 
<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.12 Nº2 JUNIO 2014 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.12 Nº3 SEPTIEMBRE 2014 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>Actualidad en Farmacología y Terapéutica</p> <p>AFT Vol.12 Nº4 DICIEMBRE 2014 REVISTA TRIMESTRAL</p>	<p>actualidad en farmacología y terapéutica</p> <p>aft VOL.12 Nº1 REVISTA TRIMESTRAL</p>
<p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO</p>			
<p>Editorial invitado Farmacoterapia Farmacovigilancia Casos farmacoterapéuticos</p> <p>Ensayos clínicos Historia de la Farmacología Fronteras en terapéutica La SEF informa</p>	<p>El condroitín sulfato y la glucosamina frenan la progresión de la artrosis y disminuyen la necesidad de prótesis</p> 	<p>Efectividad y seguridad de la combinación de glucocorticoides y agonistas β2 adrenérgicos de acción prolongada en el tratamiento del asma persistente frente a la monoterapia con glucocorticoides</p> 	<p>Nuevos medicamentos 2011-2014: Belatacept, Fidaxomicina, Riociguat y Sofosbuvir</p> 
<p>Prescripción de fármacos en población pediátrica</p> 			
<p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO</p>			

actualidad en
**farmacología
y terapéutica**

aft
VOL.13 Nº2
REVISTA
TRIMESTRAL

Estrategias de tratamiento precoz para la enfermedad de Alzheimer



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

actualidad en
**farmacología
y terapéutica**

aft
VOL.13 Nº3
REVISTA
TRIMESTRAL

Eslclerosis múltiple: fingolimod versus terapias inyectables modificadoras de la enfermedad



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

actualidad en
**farmacología
y terapéutica**

aft
VOL.13 Nº4
REVISTA
TRIMESTRAL

Nintedanib, un nuevo fármaco antifibrótico para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

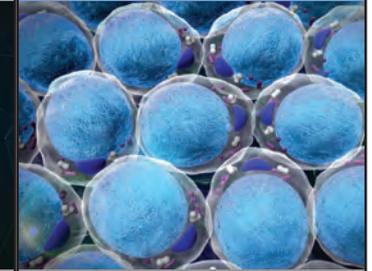


FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

actualidad en
**farmacología
y terapéutica**

aft
VOL.14 Nº1
REVISTA
TRIMESTRAL

Nuevos fármacos para el mieloma múltiple: un modelo de eficacia clínica en la investigación traslacional

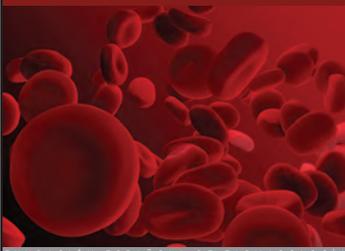


FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

actualidad en
**farmacología
y terapéutica**

aft
VOL.14 Nº2
REVISTA
TRIMESTRAL

Andrógenos en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo del Angioedema Hereditario. ¿Es el momento de pensar en otras opciones?



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

actualidad en
**farmacología
y terapéutica**

aft
VOL.14 Nº3
REVISTA
TRIMESTRAL

Utilización de nuevos agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

actualidad en
**farmacología
y terapéutica**

aft
VOL.14 Nº4
REVISTA
TRIMESTRAL

Medicina y Milicia en el siglo de las luces



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

actualidad en
**farmacología
y terapéutica**

aft
VOL.15 Nº1
MARZO 2017
REVISTA
TRIMESTRAL

¿Continúa siendo atractiva la práctica científica?



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

actualidad en
**farmacología
y terapéutica**

aft
VOL.15 Nº2
JUNIO 2017
REVISTA
TRIMESTRAL

Cinco mitos relacionados con las vacunas. Conceptos erróneos y miedos

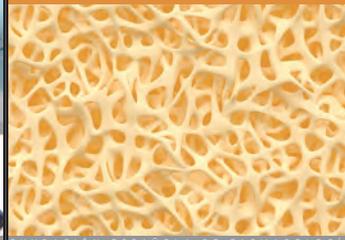


FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

actualidad en
**farmacología
y terapéutica**

aft
VOL.15 Nº3
SEPTIEMBRE 2017
REVISTA
TRIMESTRAL

Disociación del calcio a partir de dos sales: pidolato cálcico y carbonato cálcico, a diferentes pH y su importancia terapéutica



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

actualidad en
**farmacología
y terapéutica**

aft
VOL.15 Nº4
DICIEMBRE 2017
REVISTA
TRIMESTRAL

Revisión sistemática sobre la eficacia de la heparina sódica para mantener la permeabilidad de los accesos venosos



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

actualidad en
**farmacología
y terapéutica**

aft
VOL.15 Nº5
MARZO 2018
REVISTA
TRIMESTRAL

Intercambiabilidad de anticuerpos biosimilares EMA vs FDA



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

actualidad en
**farmacología
y terapéutica**

aft
VOL.15 Nº6
JUNIO 2018
REVISTA
TRIMESTRAL

Tratamiento biológico de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

actualidad en
**farmacología
y terapéutica**

aft
VOL.15 Nº7
SEPTIEMBRE 2018
REVISTA
TRIMESTRAL

Colágeno hidrolizado para el tratamiento de la osteoartritis



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

actualidad en
**farmacología
y terapéutica**

aft
VOL.15 Nº8
DICIEMBRE 2018
REVISTA
TRIMESTRAL

Triple terapia para el paciente EPOC en un único dispositivo



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

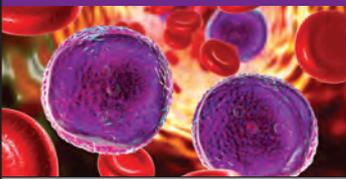
actualidad en
**farmacología
y terapéutica**

aft
VOL.15 Nº9
MARZO 2019
REVISTA
TRIMESTRAL

Fármacos tricíclicos y tetracíclicos: farmacología, administración y efectos secundarios



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

<p>actualidad en farmacología y terapéutica aft VOL.17 Nº2 JUNIO 2019 REVISTA TRIMESTRAL</p> <p>El efecto placebo en la ópera: el caso de L'elisir d'amore</p>  <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO</p>	<p>actualidad en farmacología y terapéutica aft VOL.17 Nº3 SEPTIEMBRE 2019 REVISTA TRIMESTRAL</p> <p>Discontinuación del tratamiento en leucemia mieloide crónica, ¿un nuevo objetivo para nuestros pacientes?</p>  <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO</p>	<p>actualidad en farmacología y terapéutica aft VOL.17 Nº4 DICIEMBRE 2019 REVISTA TRIMESTRAL</p> <p>Nuevos antibióticos en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad</p>  <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO</p>	<p>actualidad en farmacología y terapéutica aft VOL.18 Nº1 MARZO TRIMESTRAL</p> <p>Terapias biológicas en asma</p>  <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO</p>
<p>actualidad en farmacología y terapéutica aft VOL.18 Nº2 JUNIO TRIMESTRAL</p> <p>Abordaje terapéutico en pacientes con infección por coronavirus SARS-COV-2</p>  <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO</p>	<p>actualidad en farmacología y terapéutica aft VOL.18 Nº3 SEPTIEMBRE TRIMESTRAL</p> <p>Moduladores del termorreceptor TRPV1 desactivables metabólicamente en la farmacología</p>  <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO</p>	<p>actualidad en farmacología y terapéutica aft VOL.18 Nº4 DICIEMBRE TRIMESTRAL</p> <p>Dolor y analgésicos</p>  <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO</p>	<p>actualidad en farmacología y terapéutica aft VOL.19 Nº1 MARZO TRIMESTRAL</p> <p>Daño cerebral y neurodegeneración: Papel protector de la melatonina y su aplicación clínica</p>  <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO</p>
<p>actualidad en farmacología y terapéutica aft VOL.19 Nº2 JUNIO TRIMESTRAL</p> <p>Eficiencia de un tratamiento de duración fija con Venetoclax en combinación con Rituximab en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)</p>  <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO</p>	<p>actualidad en farmacología y terapéutica aft VOL.19 Nº3 SEPTIEMBRE TRIMESTRAL</p> <p>Calcio, vitamina D y salud ósea</p>  <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO</p>	<p>actualidad en farmacología y terapéutica aft VOL.19 Nº4 DICIEMBRE TRIMESTRAL</p> <p>Degeneración macular asociada a la edad: tratamiento y perspectivas</p>  <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO</p>	<p>actualidad en farmacología y terapéutica aft VOL.20 Nº1 MARZO TRIMESTRAL</p> <p>Iniciativas en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos para enfermedades desatendidas</p>  <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO</p>
<p>actualidad en farmacología y terapéutica aft VOL.20 Nº2 JUNIO TRIMESTRAL</p> <p>Ventajas del uso de la iontoforesis para la administración transdérmica de analgésicos</p>  <p>FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO</p>	<p>actualidad en farmacología y terapéutica aft VOL.20 Nº3/4 REVISTA TRIMESTRAL</p>		