

actualidad en
farmacología
y terapéutica

aft

Vol.21 Nº2
JUNIO 2023
REVISTA
TRIMESTRAL

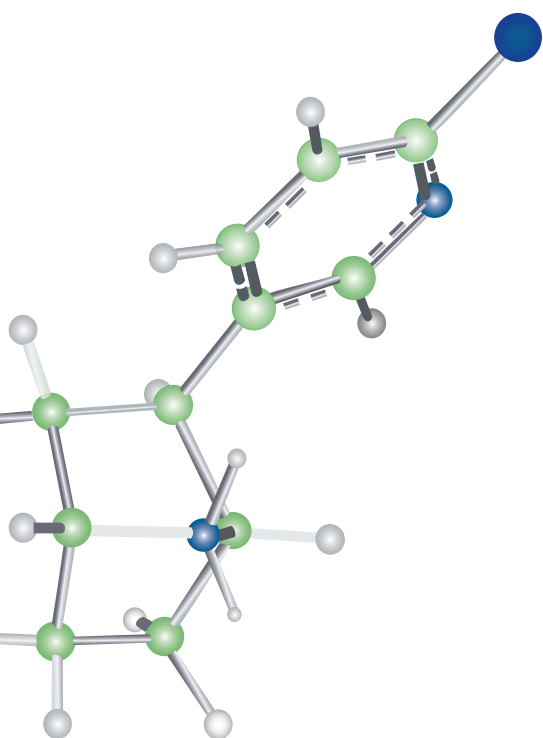
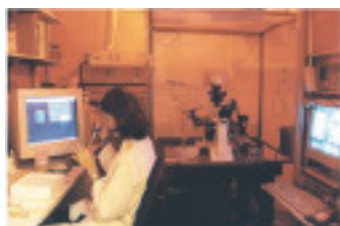
ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

**Bases de las combinaciones
farmacológicas en oncología**



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

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



Trabajamos para mejorar la **calidad** de vida

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

www.ifth.es

Instituto Teófilo Hernando

Edificio Las Rozas 23, planta S, oficina 1,
Ctra. de La Coruña, km 23,200, 28290
Las Rozas de Madrid, Madrid.
Telf./fax: 911 923 700
ith@uam.es

I F TEÓFILO HERNANDO



actualidad en farmacología y terapéutica

DIRECTOR

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

REDACTOR JEFE

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

CONSEJO DE REDACCIÓN

Antonio Rodríguez Artalejo
c.e. antonio.artalejo@vet.ucm.es
Félix Bosch Llonch
c.e. fbosh@esteven.org
Jorge Fuentealba Arcos (Chile)
c.e. jorgefuentealba@udec.cl
José Manuel Brea Florianí
c.e. pepo.brea@usc.es
Julio Cortijo Gimeno
c.e. julio.cortijo@uv.es
Rosario Jiménez Monleón
c.e. rjmonleon@ugr.es
Valentín Ceña Callejo
c.e. valentin.cena@gmail.com
Victoria E. Maneu Flores
c.e. vmaneu@ua.es
Wilson da Costa Santos (Brasil)
c.e. wsantos@id.uff.br

DISEÑO Y PUBLICIDAD

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

SECRETARÍA

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

DIFUSIÓN

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



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

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



FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Instituto Fundación Teófilo Hernando
Edificio Las Rozas 23, planta S, oficina 1,
Ctra. de la Coruña, km 23,200, 28290.
Las Rozas de Madrid, Madrid
Telf./Fax: 911 923 700
correo-e: 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 Florianí
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 la Fundación Teófilo Hernando.

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

Desde su creación la gestión de las colaboraciones para AFT, la evaluación de los manuscritos, la revisión de las pruebas de imprenta y su difusión, se realizan altruistamente desde la FTH, siempre en colaboración con la SEF. Además, se gestiona altruistamente la petición y evaluación de las contribuciones así como las labores de secretaría. También los miembros del Consejo Editorial desempeñan su actividad de forma desinteresada.

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

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

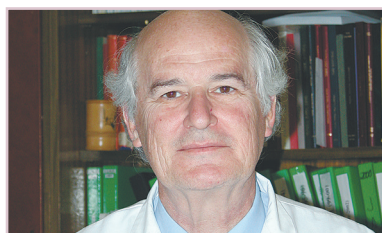
actualidad en farmacología y terapéutica

aft

Vol.21 Nº2
JUNIO 2023
REVISTA
TRIMESTRAL

ÓRGANO PORTAVOZ DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

Bases de las combinaciones farmacológicas en oncología



81

NUEVOS FÁRMACOS

Deucravacitinib, un nuevo tratamiento oral para la psoriasis en placas de moderada a grave.

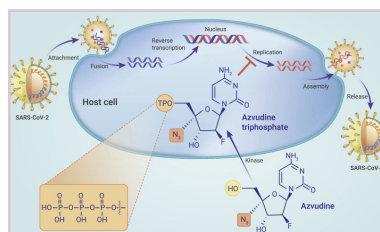
Eva Tufari

Departamento de Farmacología y Toxicología, Universidad de Alicante

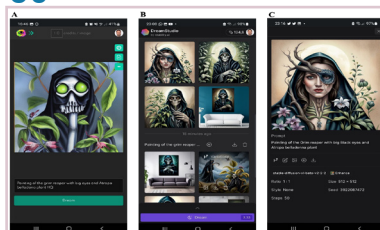
Recientemente aprobado por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento, el deucravacitinib, comercializado como Sofylar, se presenta como el primer inhibidor selectivo de TYK2 de administración oral para el tratamiento de la psoriasis en placas, una única dosis diaria que alivia muchos de los síntomas.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología autoinmune, caracterizada por hiperplasia

de la piel. A diferencia de otros inhibidores de TYK2 que actúan por inhibición competitiva, el deucravacitinib actúa a través de un



90



150



106



164

99 Bases de las combinaciones farmacológicas en oncología.





VOLÚMEN 21, Nº 2

JUNIO 2023

79

EDITORIAL DEL DIRECTOR

Farmadrid-29.

81

EDITORIAL INVITADO

La SEF en el periodo 1986 - 1991.

87

EDITORIAL INVITADO

Is there a future for scientific animal research?

90

EDITORIAL INVITADO

Unfavorable outcomes in the search for antiviral drugs for COVID-19 treatment.

95

EDITORIAL INVITADO

Oxytocin: therapeutic potential for age-related social disorders.

99

EDITORIAL INVITADO

Bases de las combinaciones farmacológicas en oncología.

106

FARMACOTERAPIA

Residuos medicamentosos de diclofenaco y su impacto en los buitres del género Gyps.

121

FARMACOTERAPIA

What quality of information is found on the Brazilian internet about breast and prostate cancer treatment?.

130

NUEVOS FÁRMACOS

Deucravacitinib, un nuevo tratamiento oral para la psoriasis en placas de moderada a grave.

132

NUEVOS FÁRMACOS

Leniolisib, primer fármaco para el tratamiento del síndrome de fosfoinositida 3-quinasa δ activada.

134

NUEVOS FÁRMACOS

La FDA aprueba el primer tratamiento para la ataxia de Friedreich.

136

NUEVOS FÁRMACOS

La ivermectina es ineficaz para el tratamiento del COVID-19.

138

NUEVOS FÁRMACOS

La FDA aprueba el primer medicamento de administración intranasal para el tratamiento de la migraña.

140

NUEVOS FÁRMACOS

Daprodustat para el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica.

142

DOCENCIA EN FARMACOLOGÍA

Una experiencia sobre la utilización de una plantilla basada en el método Canvas para el aprendizaje semipresencial en un máster de desarrollo de medicamentos.

150

DOCENCIA EN FARMACOLOGÍA

Innovación docente en farmacología: relato de nuestra experiencia en el aprendizaje basado en artefactos (ABA).

164

EL FÁRMACO Y LA PALABRA

"Riéndose hacia la buena salud: cómo el humor puede mejorar tu bienestar".

167

HAZTE SOCIO DE LA SEF

168

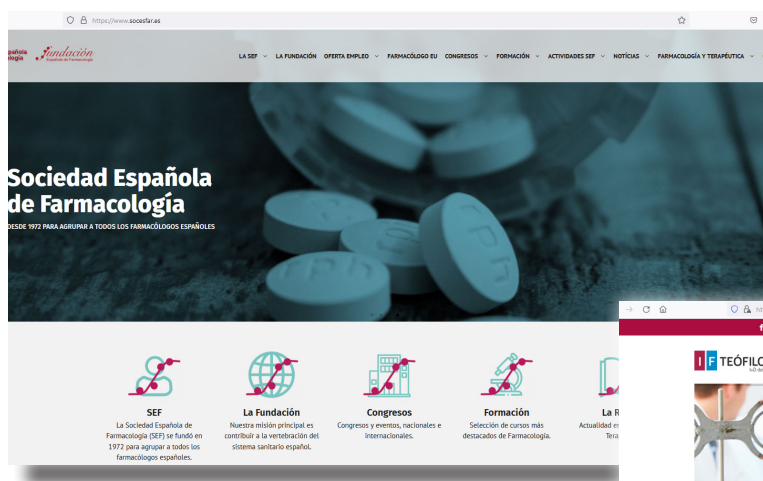
NORMAS PARA LOS AUTORES

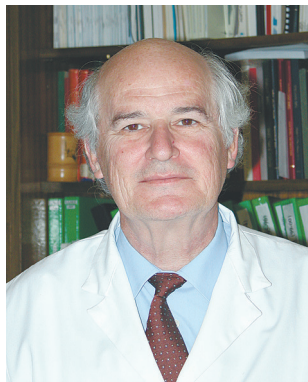
Descárguese en formato electrónico la revista



actualidad en farmacología y terapéutica

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





Antonio García García

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

Una actividad que se repite anualmente 29 veces puede tildarse de exitosa. Esta reunión de una jornada que, por el inicio de cada verano quieren celebrar los farmacólogos de la Comunidad de Madrid, bajo el nombre de Farmadrid, es una experiencia singular. Si además tal jornada está protagonizada por la juventud, hacen de ella un pujante indicador de la farmacología madrileña. Su edición 29 hemosla vivido en la Facultad de Medicina de Alcalá de Henares, el primer día en que aparecía junio que quería acabar con las tardías lluvias de mayo y abrir sus puertas al sol. El profesor Francisco José de Abajo Iglesias, con su cohorte de colaboradores Encarni Fernández Antón, Diana Barreira Hernández, Sara Rodríguez Martín, Antonio Rodríguez Miguel, Arturo García de Diego, Verónica Gómez Gil y Eva Domínguez Martín se esforzaron sobremanera y por ello consiguieron hacer de esta Jornada de Farmadrid-29, un evento científico y humanístico memorable. Científico, porque las 73 comunicaciones presentadas y la conferencia inaugural sobre psicofarmacología impartida por el profesor Cecilio Álamo, estuvieron claramente en niveles de la mejor ciencia internacional; humanístico, porque el grato ambiente creado por los 190 asistentes facilitó el intercambio de ideas, fomentó la amistad y, seguramente, el estímulo de viejas colaboraciones y la cristalización de otras nuevas.

Como he tenido la suerte y el vigor para asistir a sus 29 ediciones, pude constatar que en su edición última de Alcalá de Henares los temas de farmacología preclínica y los de farmacología clínica han evolucionado a más y mejor con las tres décadas de vida de este singular y notable

Farmadrid-29.

evento. ¿Cómo se pueden “rumiar” 73 temas en un solo día? Inevitablemente con tres sesiones paralelas de comunicaciones orales de 8 minutos de exposición y 4 minutos de preguntas a los ponentes. La secuencia de las sesiones se inició con la dedicada a Farmacología Cardiovascular y Renal, se siguió con las de Drogas y Neurociencia, Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Inflamación, Inmunidad y Oncología, Neurociencias, Farmacología Clínica y Farmacogenética I, Farmacología Molecular y Farmacognosia, otras Investigaciones Básicas y Farmacología Clínica/Farmacogenética II, 8 comunicaciones en todas, excepto una con 9.

El Farmadrid-29 acogió a farmacólogos procedentes prácticamente de todos los centros universitarios y del CSIC, así como de muchos centros hospitalarios de la Comunidad de Madrid: UAM, La Paz, UAH, La Princesa, CEU San Pablo, UCM, URJC, IQM-CSIC, Hospital Ramón y Cajal... Eché de menos alguna contribución de la industria farmacéutica que tan potentemente se asienta en Madrid y, particularmente, en el entorno de la Universidad de Alcalá de Henares. En las ediciones iniciales de Farmadrid sí que hubo representación de la industria farmacéutica madrileña e incluso se celebró alguna reunión en algunas de sus sedes, concretamente en GSK y en Ely Lilly.

Imposible resumir aquí, siquiera fuera someramente, los ricos contenidos de las 9 sesiones y sus 73 comunicaciones. Cabe señalar, sin embargo, la potente representación de la farmacología cardiovascular y la neuropsicofarmacología,

dos áreas que cultivan en Madrid varios grupos de investigadores. Otra área que con los años ha ido creciendo en Farmadrid ha sido la farmacología clínica, la farmacogenética y la farmacoepidemiología. Ello refleja la tendencia internacional y el empeño de la IUPHAR (International Union of Pharmacology), por hacer converger, cada vez más intensa y ampliamente, la farmacología preclínica y la clínica. No parece que tenga mucho sentido científico, y también estratégico en el campo de la I+D+i del medicamento, y en su uso clínico-terapéutico posterior, que lo básico y lo clínico vayan cada cual por su camino. Es irremediable y, por ende, es muy conveniente, que ambas ciencias farmacológicas, tan ricas y complementarias, estrechen lazos y colaboren. Si Farmadrid-29 constituye un claro ejemplo de ese acercamiento y unicidad de la investigación en torno al fármaco, sería deseable que, a nivel nacional, las sociedades españolas de Farmacología (SEF) y Farmacología Clínica (SEFC) convergieran en sus actividades científicas, que tanto se complementan.

La Jornada anual de Farmadrid necesita de pocos recursos. Toda su gestión y alguna financiación se realiza por la Fundación Teófilo Hernando (FTH, que dirige con acierto don Arturo García de Diego. También ha colaborado en esta edición la Fundación Lilly y la Fundación de la SEF.

Para asistir a Farmadrid no se requiere cuota de inscripción alguna, pues así se estructuró desde sus orígenes con el fin de facilitar la asistencia de los jóvenes farmacólogos, absolutos protagonistas del evento.

En Alcalá de Henares, una ciudad histórica con sus ricos antepasados romanos que pueden admirarse en Complutum, uno se siente a gusto. Fundación del Cardenal Cisneros apoyado por los Reyes Católicos, el rectorado de la UAH es una joya arquitectónica del Renacimiento español. Quizás sus 500 años de historia, aunque los avatares políticos y sociales la mantuvieran cerrada algunos siglos, se reflejan muy bien en su paraninfo, esa deslumbrante aula llena de fotografías de insignes maestros de las ciencias y las letras, cuyas fotografías parecen sostener su fantástico artesanado.

Antonio G. GARCÍA
agg@uam.es

La SEF en el periodo 1986 - 1991.

Jesús Flórez

Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria. Santander.

Mi primer recuerdo de la etapa en que presidí la Sociedad española de Farmacología fue de perplejidad. ¿Qué se hace al mando de una institución como ésta? Mi experiencia en esas lides era prácticamente nula, y ni siquiera me había fogueado en puestos previos que me permitieran conocer los problemas desde dentro, las discusiones o reflexiones que ellos generaran, las razones de las orientaciones que la anterior Junta Directiva había ido tomando. Para colmo, el no pertenecer a ninguna de las grandes escuelas o tendencias farmacológicas me hacía sentir de alguna manera desasistido o desprotegido. Quizá fuera por ese motivo por el que, andando el tiempo, promoví desde la Junta Directiva la incorporación en nuestros estatutos de una nueva figura, el Presidente Electo. Después me referiré a ello.

Me incorporé a la Presidencia en el otoño de 1986, al concluir en Santander la Reunión Nacional más lluviosa y ventosa que recuerdan los anales, la IX de la recién bautizada Sociedad Española de Farmacología, nombre que acababa de sustituir al de Asociación de Farmacólogos Españoles. Y poco después celebramos en Barcelona la primera Reunión de la nueva Junta Directiva, en la que recogimos el testigo cedido por la anterior Directiva del Prof. Sergio Erill.

Cualquiera con un mínimo de experiencia en estas situaciones sabe lo importantes que en las Juntas Directivas son dos cargos: el de Secretario y el de Tesorero. Ambos le hacen a uno el camino fácil o la vida imposible. A mí me lo hicieron muy fácil. Mi primer secretario fue el Prof. Josep Baños, que a su natural ordenado y sistemático añadía el entrenamiento de dos años bajo la dirección de Erill. Pasados dos años le sustituyó preceptivamente el Dr. Jesús Llenas, impregnado de la iniciativa empresarial, decidido a mejorar la gestión, y a fe que lo consiguió como en

su momento se verá. Las finanzas cayeron en las manos laboriosas y precisas del Dr. Rosendo Obach; su esfuerzo por clarificar morosos, desconocidos y socios-fantasma, y por mejorar y ahorrar la gestión bancaria fue repetidas veces reconocido y elogiado en los anuales rendimientos de cuentas ante la Asamblea. En resumen, cargaron con lo tedioso y lo molesto, y lo hicieron con exquisita dedicación y lealtad.

Pero, evidentemente, la Junta Directiva no termina ahí. Basta revisar los libros de Actas para reconocer cuántas buenas indicaciones y sugerencias surgieron de las aportaciones de los Vicepresidentes Prof. Domínguez-Gil, primero, y Prof. Domenech después, y de los Vocales Dres. Garzón, Morcillo, Rubio, Serrano, y Laorden.

Planteando el futuro

¿Qué se debía y podía hacer para que la Sociedad siguiera progresando en cantidad y en calidad? Aquellos eran años de profundos cambios en el ámbito académico y en el empresarial, que alimentaban muchas expectativas; ambas áreas podían afectar a la Farmacología española. En el campo académico habían aparecido importantes reformas relacionadas con la gestión departamental y, sobre todo, se incorporaban métodos de especialización y de estudios del tercer ciclo que podían mejorar sustancialmente la formación de especialistas. En el campo empresarial se detectaba una apuesta por fomentar la industria farmacéutica española, mediante normativas que hiciesen rentable su inversión en investigación. Tanto en la Dirección General de Farmacia (Félix Lobo) como en el Ministerio de Industria (Regina Revilla) se apreciaba un marcado deseo de que la industria española se incorporara a la investigación y al desarrollo. Eso supondría absorber especialistas farmacólogos bien formados, lo cual era todo un reto.

También era consciente de que nuestra sociedad era joven, no habían pasado aún muchos años desde su nacimiento, y su alumbramiento no había sido nada fácil. Nacida en unas determinadas circunstancias, no se había abierto aún plenamente a todas las corrientes y familias de la Farmacología española; o si lo había hecho, algunas no la sentían como su casa natural. Quedaban fuera, por diversas razones, personas que podrían enriquecer notablemente la calidad científica de la Sociedad, y había que esforzarse por incorporarlas. Por último, había detectado en nuestros Congresos una creciente ausencia de los “seniors” que parecían delegar en sus colaboradores jóvenes toda responsabilidad; era bueno que se diera oportunidad a los jóvenes, pero no a costa de que el absentismo de los mayores redujera la calidad de las discusiones y el nivel de las participaciones en las sesiones.

Y existía ya una Asociación de Farmacología Clínica Hospitalaria, a cuyo nacimiento no había sido precisamente ajeno. ¿Qué relaciones habían de establecerse entre nuestras instituciones?

La formación del farmacólogo experimental

Pronto se planteó la Junta Directiva el doble problema: el de la identidad del farmacólogo y el de su formación. ¿Por qué?

Los años anteriores habían sido testigos del nacimiento, despegue y crecimiento de la Farmacología clínica. Al amparo de su incorporación como especialidad médica reconocida en la Legislación, con docencia en los hospitales, y bajo el impulso de un puñado de profesionales que, desde la Farmacología universitaria habían optado decididamente por esta disciplina, se habían dado pasos decisivos para formalizar el proceso de formación del médico especialista en Farmacología clínica. Eso exigía tener una idea muy clara de su identidad, objetivos y funciones a desempeñar en el ejercicio de su especialidad. No voy a profundizar en este tema, porque aún me espanta recordar cómo un puñado de personas, la mayoría con una experiencia nula o mínima en Farmacología clínica, aprobamos todo un programa de formación lleno de detalles y sutilezas. La realidad es que la Farmacología clínica estaba en auge, empezaban a salir de los hospitales los primeros especialistas, y los farmacólogos clínicos decidieron reafirmar su identidad constituyendo su propia Asociación.

Frente a una nítida imagen de lo que debía ser un farmacólogo clínico -al menos sobre el papel- quedaba

desdibujada la del farmacólogo experimental. ¿Cómo se acreditaba su formación? ¿Quién podía llamarse farmacólogo de verdad, en tiempos en que las fronteras entre las disciplinas biológicas se iban desdibujando? ¿Cómo lo tenían solucionado en otros países de nuestro entorno, si es que lo tenían? Si, por otra parte, los nuevos sistemas de formación pre y postdoctoral parecían asegurar una estructura y metodología modernas y adaptadas a las nuevas necesidades, y, por último, si la industria parecía ponerse en disposición empresarial de absorber a profesionales cualificados, parecía darse la circunstancia óptimas para concretar, aunque fuese de forma oficiosa, la figura y el contenido del farmacólogo experimental.

Ya en la primera reunión de la Junta Directiva se había planteado la necesidad de que la Sociedad promoviera la distribución de la información sobre los cursos del tercer ciclo de la Farmacología, que los distintos departamentos universitarios se coordinasen en la elaboración de sus programas, y que se facilitaran los medios para que los doctorandos pudiesen acudir a uno u otro con validez académica, dentro de un plan de formación flexible. Siguiendo esta línea de acción, nos dedicamos a organizar una Jornada de discusión y debate sobre el farmacólogo experimental: su identidad y su formación. Conseguimos el apoyo institucional y económico por parte del Ministerio de Sanidad y del Ministerio de Industria, y convocamos a todos los grupos farmacológicos del país, incluida la Industria que colaboró también muy positivamente.

La jornada se celebró en Madrid el 12 de septiembre de 1989, asistiendo representantes de todos los grupos. Se presentaron ponencias que abordaron puntos de vista distintos, que fueron después publicadas en la revista de la Sociedad. Se ofreció un estudio comparado de los programas de formación de farmacólogos que se seguían en distintas Sociedades farmacológicas europeas. De la Jornada nació una Comisión de Educación dedicada a sentar las bases de la formación, indicando los programas mínimos comunes que se debían implantar en España. Conseguimos financiación para que esta Comisión continuara su trabajo bajo la dirección del Prof. Serrano, y lo culminó durante la etapa de la siguiente Junta Directiva. Yo había soñado con la posibilidad de que se consiguiera algo así como un Doctorado específico en Farmacología, reconocido por el Ministerio, con una acreditación concreta para los planes de formación. Era un iluso. Para colmo, los programas de Doctorado que habían sido ideados como auténtica renovación de los estudios del tercer ciclo, empezaron a desnaturalizarse al contacto de

la burda realidad del día a día. Creo que perdimos una oportunidad, pero puedo estar equivocado. A lo mejor, sin especiales normas y andaderas, estamos formando farmacólogos experimentales de alta calidad y competencia. Es posible.

La Revista Española de Farmacología

El Presidente anterior, Erill, había gestionado con el grupo editorial Prous Editores la publicación de una nueva revista de Farmacología que pudiera ser, a la vez, el órgano oficial de nuestra Sociedad. El acuerdo económico incluía la cláusula de que todos los miembros aportarían, en orden creciente, un canon obligatorio de suscripción incorporado a la cuota de Socio. La Editorial aseguraba la calidad técnica, indudablemente contrastada por otras publicaciones; la Sociedad pondría la calidad científica. Prous se comprometía a conseguir que la Revista entrase en el *Current Contents*.

A mi modo de ver, ni Prous ni nosotros lo conseguimos. Nadie que tuviera un trabajo mínimamente destacable en los circuitos internacionales estaba dispuesto a publicarlo en la revista española, porque sabía que después no sería valorado por las Comisiones Nacionales que repartían la financiación oficial. Los “referees” sufrían rechazando trabajos, o agotaban plazos que hacían que cada número no saliera en la fecha prevista. Hubo una anécdota que colmó el vaso. El Secretario Llenas había conseguido que una determinada industria farmacéutica patrocinara un premio anual de investigación para trabajos originales en Farmacología. La Sociedad juzgaría el trabajo que pasaría a su disposición. Al redactar las cláusulas de la convocatoria, a partir de modelos de otros Premios ya existentes en otras sociedades profesionales, llegamos al punto que decía: “El trabajo quedará a disposición de la Sociedad y será publicado obligatoriamente en su revista oficial...”. Recuerdo que nos quedamos todos mirándonos unos a otros, y surgió el comentario envenenado: “Pero esto no sería un premio para el autor, ¡sería un castigo!”.

Si, además, los socios veían gravada su cuota con algo que no les satisfacía, la operación no parecía digna de ser sostenida. Así que, planteado el tema en la correspondiente Asamblea, denunciemos el contrato y desapareció la revista. Si algo me apenaba en esta cuestión era desmontar lo que me constaba que había sido puesto en marcha con mucha ilusión. Sé que hay socios que no comparten este punto de vista y que desean disponer de una revista española que acoja trabajos “ligeros”. Creo que yerran y que eso

sólo sirve para alimentar la mediocridad. Pienso que, a la larga, se beneficia más a los socios obligándoles a alcanzar, desde el principio, unos estándares altos que, al mismo tiempo, servirán para retribuir al autor por su credibilidad... y por el índice de impacto que ha conseguido. Este punto de vista fue poco después refrendado de manera práctica cuando se pusieron en marcha las Comisiones nacionales que juzgaron la calidad investigadora del profesorado universitario y de los investigadores del CSIC. No creo que sea necesario explicarlo más.

Relaciones con la Farmacología clínica

Hacia poco que, al amparo de ese movimiento surgido para dotar de identidad y de actividad a la Farmacología clínica como especialidad médica, al que ya he hecho referencia, se había organizado la Asociación de Farmacólogos Clínicos de Hospital (AFCH). No oculto mi participación en esa empresa y con un papel nada secundario, acentuando el énfasis en el último adjetivo para evitar que la Asociación fuera desvirtuada por quienes, gozando de título, no habían tenido relación con problemas clínicos en su vida.

Sin embargo, esto no estaba reñido con la idea de que la Farmacología es una, los farmacólogos españoles éramos pocos, y parecía lógico que mantuviéramos cierta unidad y buenas relaciones. Por ejemplo, compartiendo los mismos días de los Congresos aunque mantuviéramos sesiones distintas; porque no pocos habrían de estar en unas y en otras. Malas lenguas opinaban, además, que las primeras reuniones científicas de la AFCH adolecían de escasa calidad científica, quizá por la excesiva juventud de la mayoría de sus miembros que no habían tenido aún tiempo para alcanzar el grado de madurez necesario. La celebración de Congresos conjuntos supliría algunas escaseces.

Ya en la primera reunión de nuestra Junta Directiva, recogiendo opiniones vertidas por distintos socios en las Asambleas, planteamos la necesidad de dirigirnos oficialmente a la Directiva de la AFCH para proponerle la realización de Congresos conjuntos. La respuesta fue negativa. El tema fue posteriormente debatido en una Asamblea Ordinaria de nuestra Sociedad, en la que estaba presente el Prof. Camí, quien a la sazón creo recordar que era Presidente de la AFCH o miembro destacado de su Directiva, y se mostró públicamente partidario de conseguir esa coordinación, pero sus gestiones chocaron al parecer con la negativa de algunos influyentes miembros de la AFCH. Al final nada se consiguió, con gran frustración por parte de todos

nosotros. Me pareció un claro ejemplo de cómo la racionalidad humana se ve sometida a la influencia de emociones y sentimientos, algo que suelo resumir con el término de “modulación amigdalina”.

Al margen de estos episodios, nuestra Junta adoptó una postura muy activa y positiva hacia la Farmacología clínica. Ofreció y cedió a la AFCH el derecho a nombrar un representante en la Comisión Central de especialidades médicas. En tiempos en que se estaban gestando los nuevos planes de estudios, y alertado por algunos colegas (que recuerde, los Prof. Velasco y Lorenzo), actué decisivamente ante la Comisión nacional que trabajaba en el primer borrador de los planes de Medicina para que deslindara lo que llamamos Farmacología Fundamental de la Farmacología Clínica, a la que había de darse un sitio en el ciclo clínico, como así se hizo. A instancias de la AFCH, nos dirigimos a todos los Directores de Departamentos de Farmacología y a los Decanos de Medicina para que actuaran de manera decidida a la hora de introducir la docencia de la Farmacología Clínica en los nuevos planes de estudio. Piénsese que en aquella época, eran muy pocas las Facultades en las que impartíamos esta disciplina; la mayoría la ignoraban, y algunas incluso se oponían a que hubiera tal docencia.

Siguieron los congresos

Me tocó presidir los preceptivos congresos anuales que se celebraron en las Universidades del País Vasco (Leioa, reunión hispano-portuguesa), Extremadura (Badajoz), Murcia (Mar Menor) y Lisboa (reunión luso-española). Antes de celebrarse el primero de ellos, escribí a cada jefe de grupo farmacológico animándole a que acudiera personalmente y participara activamente en el congreso. Y visité personalmente a quienes, por lo que fuere, no se sentían particularmente vinculados a la Sociedad. Creo que algo se consiguió, pero tampoco estoy muy seguro. Era evidente que se mantenía abierta la comunicación con nuestros colegas portugueses. Esta relación se había iniciado hacía años y se deseaba continuar y potenciar. Pero en el fondo nunca terminó de cuajar. Cada Congreso conjunto era difícil de organizar con representatividad suficiente y paritaria por parte de ambas Sociedades, porque incrementaba costes y tiempo de organización. Al final acabaron siempre con quejas de unos o de otros.

Hubo, además, el congreso mundial de la IUPHAR en Amsterdam en 1990, al que acudió un buen número de farmacólogos españoles. Comparado con el que asistió al de Praga en 1963 (exactamente cuatro),

o al de Basilea en 1969, o al de Londres en 1984, se apreciaba una evolución claramente positiva. Habíamos acordado y aprobado en Asamblea que el año en que hubiera un congreso de IUPHAR en Europa no se celebraría el nuestro anual. De Amsterdam me queda el recuerdo de una anécdota que no quiero pasarla por alto por su significado. En ninguno de los simposios o conferencias plenarias de ese congreso había sido invitado ningún farmacólogo español, algo habitual por otra parte. Un día se me cruzó un ilustre farmacólogo español y me espetó airado: “No sé qué hacéis en la Junta Directiva que no conseguís incluir a ningún español como panelista o conferenciante”. Me quedé mudo, entre indignado y triste. Así que la culpa de que no hubiera españoles en esos menesteres era de la Junta Directiva... No voy a descubrir ahora los torcidos intereses que a veces mueven los hilos de la selección de temas o participantes en simposios. Pero casi siempre se elige sobre una base real de calidad, en la que cada uno es responsable de introducirse con méritos y de saber mantener relaciones fluidas y constantes. Pensar que eso tenía que ser resuelto por el Presidente de una Sociedad nacional que todavía contaba con muy escasa representatividad en términos cuantitativos dentro del concierto de la Farmacología mundial, significaba tener una visión muy poco realista. Es uno el que tiene que introducirse en los “circuitos” a base de trabajo, tesón y calidad. Al fin y al cabo, no habían pasado tantos años en España desde que sesudos colegas criticaban a quienes “sólo se dedican a un tema”. Es decir, llevábamos muy pocos años en los que algunos españoles empezaban a ser conocidos como expertos en ciertos temas.

Perdonen que no sea prolijo en aportar los datos numéricos de cada congreso. Sí puedo afirmar que en cada uno se constataba un pasito adelante: en temas, en la calidad de la investigación original, en las nuevas caras jóvenes. Se fue pasando de simposios en los que se presentaban revisiones de trabajos de otros, a exposiciones de trabajos propios y originales.

La Federación Europea de Sociedades

Aquí no me puedo apuntar tanto alguno. Simplemente acudí como Presidente a las invitaciones cursadas por el Dr. Rodolfo Paoletti quien, en el Congreso de la IUPHAR en Sydney, lanzó esta iniciativa que nos fue comunicada por quien llevó a tan lejanas tierras la representación de la Junta Directiva, el Prof. Julio Benítez. Asistí a las dos primeras reuniones en las que se gestó la Federación y sus estatutos, aporté lo que entonces España podía contribuir, y disfruté de

la hospitalidad italiana. Mi sucesor hubo de abordar aspectos más pragmáticos y concretos.

Las relaciones con Iberoamérica

No sé si fue por lo mucho que amo la lengua española, o por la influencia sutil de antepasados míos que se hicieron valer por sus actividades en aquellas tierras, el caso es que Iberoamérica me tiraba. Varios farmacólogos españoles venían acudiendo a Congresos de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Farmacología (que yo recuerde, Alberto Giráldez, Pedro Sánchez García y Pedro Lorenzo eran asistentes habituales). Yo había asistido esporádicamente a algunos (Quito, Caracas), y me impresionó aquel mundo. Sus congresos eran muy distintos de los nuestros. Daban preferencia a los simposios, cursos de postgrado, conferencias, con una gran presencia de invitados. En cambio, había poca presentación de investigación original y gente joven. Probablemente eso reflejaba la situación real de la Farmacología Latinoamericana, más dispuesta a “ser bien informada” que a “generar información”, con notables excepciones, por supuesto. Posiblemente la inestabilidad política de naciones antes punteras como Argentina y Chile había desmantelado los grupos de gran calidad cuyos componentes o habían emigrado o se debatían entre grandes penurias. Méjico, aunque oficialmente representada, parecía quedar más al margen de esta Federación con representación más nominal que real, quizá porque tiende a mirar más a su Norte que a su Sur. Pero al margen de todo ello, Latinoamérica y, sobre todo, sus gentes tienen una gran capacidad de seducción. Y yo fui seducido.

Así que cuando llegué a la Presidencia me propuse estrechar lazos científicos y humanos con Latinoamérica. Pensé sinceramente que podíamos intercambiar riqueza científica con la ventaja inestimable de poseer un mismo idioma, rasgos culturales parecidos, niveles técnicos más próximos. Ya como Presidente acudí al congreso de Montevideo en 1990, y fui invitado a participar en su Asamblea de delegados. Previamente respaldado por la Junta Directiva y la Asamblea Ordinaria de la Sociedad, lancé el órdago: la Sociedad Española de Farmacología proponía que el próximo congreso de la Federación Latinoamericana, que debía celebrarse en 1992, lo hiciera en España como I Congreso Iberoamericano, dentro de las actividades del V Centenario. Su principal objetivo sería dar la oportunidad a que los distintos grupos farmacológicos se conocieran, se sentaran bases para contactos e intercambios. Conociendo las dificultades económicas para hacer un viaje tan costoso, la Sociedad Española ofrecía 100 becas de

1.000 dólares cada una para jóvenes investigadores que presentaran una comunicación científica.

Hubo que vencer dudas y reticencias pero, al final, la Asamblea de Delegados aceptó la propuesta. Conseguimos la financiación para atender a esas 100 becas, y se celebró el Congreso en Málaga en septiembre de 1992 bajo la inestimable batuta del Prof. Sánchez de la Cuesta. Pero esa crónica no me pertenece porque el congreso se celebró siendo ya presidente el Prof. Serrano. No debo silenciar, sin embargo, las muestras reales de reconocimiento que la Federación Latinoamericana, presidida entonces por el Prof. Samaniego (Ecuador), tuvo para con nuestra Sociedad. La cuestión está en saber si esas relaciones se habrán consolidado y, sobre todo, fructificado en hechos concretos.

Nueva sede de la Sociedad

La incorporación de Jesús Llenas como secretario fue muy positiva. La Sociedad tenía su sede desde su inicio en el Departamento de Farmacología del Centro de Investigaciones del CSIC, que amablemente cedía un despacho. La secretaría en sus aspectos más técnicos corría a cargo de personas no profesionales, que ponían su mejor voluntad pero carecían de tiempo y de dedicación. Llenas captó pronto la situación y encontró una buena solución: compartir la secretaría con el Colegio de Biólogos Catalanes, que tenía su sede propia y personal técnico a tiempo completo. Las conversaciones fueron fluidas, las Juntas respectivas aceptaron la propuesta que fue confirmada en Asamblea, y así se realizó el traslado en condiciones que fueron buenas para todos.

Se ofrecieron dos nuevos Premios dentro de la actividad de la Sociedad: un premio Upjohn y otro de Laboratorios Almirall.

El Presidente Electo

Ya quedó mencionada la dificultad que sentí al incorporarme a la Junta Directiva sin estar al tanto de la trayectoria previa, lo que me hizo perder un cierto tiempo de adaptación y acción. Y eso contrastaba, en cambio, con la permanencia en el cargo que, a efectos prácticos, venía a ser de cuatro años, tiempo que a varios nos parecía exagerado. La propuesta de incorporar la figura del Presidente Electo durante dos años y limitar la presidencia a otros dos, sin posibilidad de reelección, no era nada original pues son varias las sociedades profesionales nacionales e internacionales

que así funcionan, con gran eficacia. De hecho, la propuesta fue fácilmente aceptada por la Junta Directiva y posteriormente por la Asamblea extraordinaria de la Sociedad. Cumplidos los trámites legales para incorporar el cambio a los estatutos, se incorporó el primer Presidente Electo, Prof. José Serrano Molina. Creo que fue una decisión acertada.

Pero no se pierdan este detalle. La presidencia de la Sociedad había pasado de la escuela catalana que la inició (1972 a 1986) a manos de quien algunos consideraban un apátrida. Y de él pasaba a un sucesor de la escuela madrileña. Es probable que a los jóvenes que lean estas líneas les suene a algo sin sentido. Para quienes ya no lo somos (jóvenes, quiero decir), saben que eso suponía dar el espaldarazo a una ilusión largo tiempo soñada y que se iba haciendo realidad: las fronteras que marcaban los lindes de “territorios” farmacológicos se iban desdibujando. Había valido la pena, porque nos alejábamos definitivamente de un pasado bipolarizado y estérilmente litigante, que deseábamos borrar para siempre.

Una reflexión final

¿Con qué sentimientos se deja la Presidencia de una Sociedad como ésta? Al margen de un cierto alivio por dejar algo que no deja de ser una carga si uno se lo toma en serio, cobré conciencia de que una Junta Directiva probablemente no dispone de mucha cancha para actuar, ni por capacidad económica ni por capacidad para introducirse en las estructuras. Pero si se está alerta, si se sabe ser receptivo ante iniciativas que surgen cuando menos se espera, si se sabe estar en el sitio adecuado y en el momento oportuno, se puede tener la oportunidad de influir sobre decisiones de largo alcance y contenido, y de evitar que se cometan torpezas. De alguna manera, se es punto de referencia. Que acudan o no, que se tenga capacidad de resolver situaciones problemáticas, ya dependerá de la capacidad que se tenga para limar asperezas y enderezar entuertos. Unas veces lo conseguí, otras fracasé tristemente. En cualquier caso, me fui con gran tranquilidad, porque sabía que la Sociedad quedaba en buenas manos: había nuevo Presidente, como ya dije, y hasta un nuevo Presidente Electo: el Prof. Jesús García-Sevilla. El futuro quedaba asegurado.

NOTA SOBRE EL EDITORIAL

“Para celebrar el XX aniversario de AFT, en el número de diciembre de 2022 publicamos varios editoriales invitados de antiguos presidentes de la SEF. Se incluyó un breve comentario del profesor Jesús Flórez. Sin embargo, con posterioridad, el profesor Flórez remitió a la redacción de AFT un artículo más extenso sobre su periodo de presidente de la SEF. Lo reproducimos en este número 21,2 de junio de 2023, de AFT”.

Is there a future for scientific animal research?

Vitor F. Ferreira¹, Cristina M. Hüter², Wilson C. Santos^{3,4}

¹ Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, Departamento de Tecnologia farmacêutica, Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde.

² Universidade Federal Fluminense, Escola de Engenharia, Departamento de Engenharia Agrícola e Meio Ambiente.

³ Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde.

⁴ Instituto Teófilo Hernando, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain.

Contact:

Vitor F. Ferreira

<https://orcid.org/0000-0002-2166-766X>
vitorferreira@id.uff.br

Cristina M. Hüter

<https://orcid.org/0000-0003-0655-5966>
cristinahuter@gmail.com

Wilson C. Santos

<https://orcid.org/0000-0001-9971-094X>
wsantos@id.uff.br

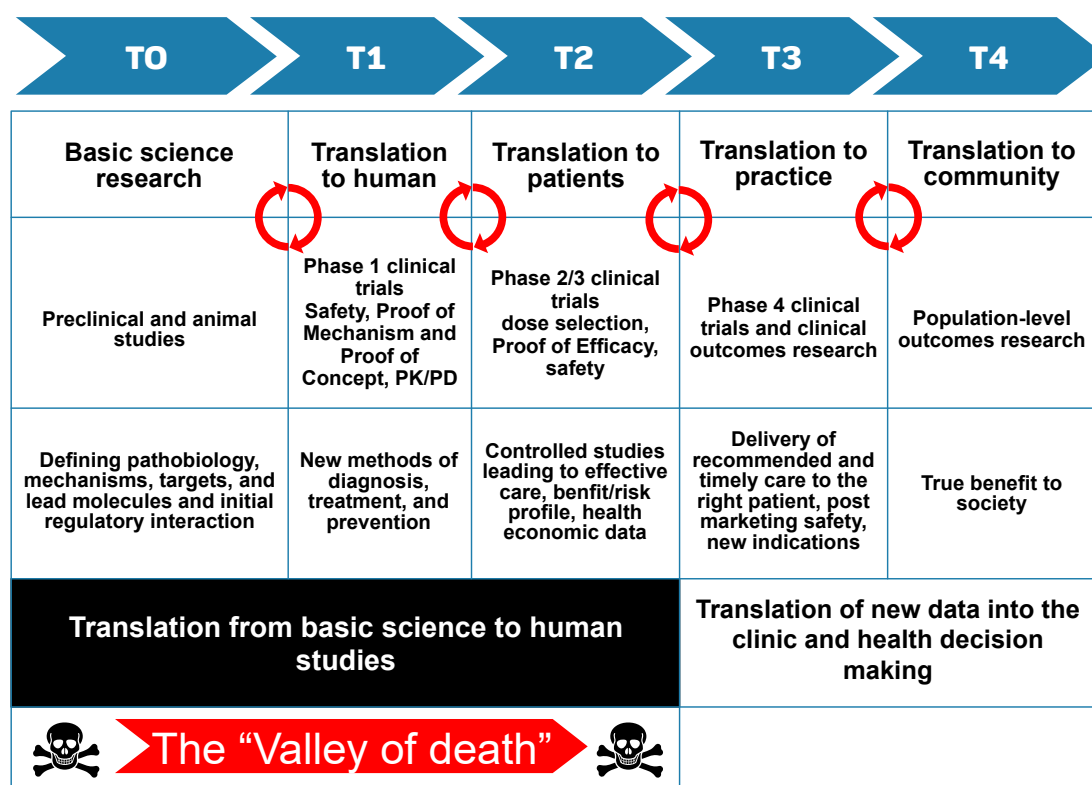
The use of animals in scientific research has been a topic of debate for many years. However, a recent decision from the US Food and Drug Administration (FDA) agency on experimental animal use (Lanese, 2023) has caught the biomedical research community and laboratories all over the world as a big surprise. In fact, the decision was made on an approved law by US Congress in 2022 (<https://www.congress.gov/bill/117th-congress/senate-bill/5002>, accessed on March 9, 2023).

For it, the agency no longer requires new drugs to be tested in animals before being approved. The agency now has the option to approve drugs that are tested in non-animal studies only, including those that use lab-grown tissues or computer models, before being tested in clinical trials with humans.

On one side, although it seems to be a major decision that attends to many claims from animal's protection societies, on the other way around however researchers criticized that the technologies for non-animals experimentation procedures are still so far away to be willing to replace the animal experiments. Animal experimentation helps to comprehend how the drugs act and perform during their time course in a living organism, how they interact to the tissues

and possible the targets they have to reach to exert their pharmacological effects – and also their putative toxicity. Usually, international agencies require drugs to be tested in one rodent and one non-rodent species, before they were moved into human trials. Therefore, animal experimentation intends to support the safety and efficacy of potential treatments.

However, what is taken as a very serious dilemma on the pre-clinic phase of a drug discovery project is exactly the strong difficult to translate the knowledge from basic scientific research into clinical research to create novel treatments, treatment options devices, medical procedures, preventions, and diagnostics. Actually, a recent review from Seyhan (2019) has shown that more than 90% of drugs that pass initial animal tests end up being unsafe or ineffective in humans. A speech from the Author has really caught us to consideration: "There is a consensus both in academia and industry that there is a crisis involving the translatability of preclinical science to human applications and that most research findings are irreproducible or false". The figure below, quoted from the article, brings some light to the discussion:



Operational phases and associated challenges for translational research. Translational research has many layers (T0-T4) and associated operational obstacles that must be overcome. T0, basic science research that define cellular mechanisms, their relationship to disease and, consequently, the identification of therapeutic targets and development of methods of treatment (new molecular entities). T1, is the proof of concept studies conducted in volunteer human subjects as phase 1 clinical trials that aim to define proof of safety, mechanism, and concept. T2, phase 2 and 3 clinical (ideally randomized) trials that are necessary to test the proof of efficacy of the therapeutic agent in cohorts of patients representing the relevant disease that may include control groups. T3, phase 4 clinical trials that are associated with optimizing the therapeutic use of a therapeutic agent in clinical practice. T4, Population-level outcomes research or comparative effectiveness research aims to determine the ultimate utility and cost effectiveness of a therapeutic agent relative to others currently in use. Translation from basic science to human studies form the critical path, as defined by the FDA, or the "valley of death", as defined by the pharmaceutical industry. This "valley of death" encompasses T0-T2 phases of research. However, each of these phases have overlapping sets of challenges as discussed in the text.

Extracted from Seyhan, 2019

(<https://doi.org/10.1186/s41231-019-0050-7>)

Seyhan also presented some credible data for the process of getting a new drug: for example, from first testing to final FDA approval and ultimately to market is a long (from discovery to approval of a new drug takes more than 13 years), costly, and risky and almost 95% of the drugs entering human trials fail. Still, almost 50% of all experimental drugs fail in Phase III trials. Hence, moving new drug candidates from preclinical research into human studies and the approved drug is only approximately 0.1%. Despite efforts to improve the predictability of animal testing, the failure rate has actually increased, and the major causes of failure are lack of effectiveness and poor safety profiles that were not predicted in preclinical and animal studies. Additionally, Akhtar (2015) has presented some other conditions that may undermine the reliability on animal experimentation conclusions: the effects of the laboratory environment and other variables on study outcomes; disparities between animal models of disease and human diseases; species differences in physiology and genetics. The combination of those conditions may mislead the results obtained in animals experiments use. Furthermore, there is greater emphasis of animal wellbeing issues in

the scientific literature and new lines of research that address issues of animal welfare (Lohse, 2021).

On the other hand, the *Americans for Medical Progress* has commented on the **FDA Modernization Act** and has pointed out that computer models, organs-on-a-chip and organoids are not able to replace animal studies in most cases because these technologies are still in their infancy; thus, as a result, they only provide a limited amount of information required in the drug safety testing process and also in other health research areas. Still, they also mean that alternative models (such as computer models) can only mimic what is already understood about the human body. As a result, there are many areas where we have a tremendous amount to learn (Newman, 2023).

Another worrying point is that the FDA's decision only has the force of law in the USA. It is possible that other countries will try to follow FDA guidelines, but this is not automatic. In order to not fulfill with FDA regulations, pharmaceutical companies can transfer their clinical tests on laboratory animals to other countries that are more flexible and/or without legislation on the theme. However, in the human testing phase the same can happen. In the past, there have been documented cases of clinical trials on prisoners without their consent, and there are also reports of abuses by pharmaceutical companies when carrying out clinical trials in the human phase in developing countries and that after trials they did not have access to adequate medical care after the end of the study (<https://ors.umkc.edu/services/compliance/irb/history-of-research-ethics.html#> , accessed on March 16, 2023).

Actually, the recent decision from FDA was not an isolated action. We feel that a strong believe that the practice of animal use on experimental procedures is unethical and does not produce results that can be reliably translated to people there really exists. We also notice that the overall public is generally in favor of efforts to replace animals, in order to benefit animal welfare, public health and even the economy. To our own, we really believe that there is an urgent require to revise biomedical and translational researches following ethical guidelines; it's urgent to search for proven techniques and technologies that have direct relevance to human patients and thus replace animal experiments.

REFERENCES

1. Attila A. Seyhan. Lost in translation: the valley of death across preclinical and clinical divide –identification of problems and overcoming obstacles. *Translational Medicine Communications* (2019)4:18, p.1-19. <https://doi.org/10.1186/s41231-019-0050-7>
2. Nicoletta Lanese. FDA no longer requires animal testing for new drugs. Is that safe? <https://www.livescience.com/is-fda-new-animal-testing-policy-safe> , 15 February 2023.
3. Aysha Akhtar. The Flaws and Human Harms of Animal Experimentation. *Camb Q Healthc Ethics*. 2015 Oct; 24(4): 407–419.doi: 10.1017/S0963180115000079
4. Jim Newman, 2023. <https://www.amprogress.org/wp-content/uploads/2023/02/FDA-Modernization-Statement-2.01.2023-.pdf>accessed on March 11st 2023.
5. Simon Lohse. Scientific inertia in animal-based research in biomedicine. *Studies in History and Philosophy of Science Part A*. v. 89, p. 41-51,2021. <https://doi.org/10.1016/j.shpsa.2021.06.016>.

PÍLDORA DE INFORMACIÓN

CEGAR UN ENSAYO CLÍNICO

Si conoce el tratamiento que está recibiendo, el paciente que participa en un ensayo clínico podría reaccionar subjetivamente al relatar los efectos del mismo. Lo mismo acontece con el investigador médico; si conoce el tratamiento asignado al paciente podría cometer sesgos en la interpretación de los resultados. Por ello, el paciente o el médico deben ignorar el tratamiento asignado (simple ciego); en el caso de que ambos, paciente y médico ignoren el tratamiento, el ensayo clínico se tilda como doblemente ciego.

Unfavorable outcomes in the search for antiviral drugs for COVID-19 treatment.

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

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

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

³ Instituto Teófilo Hernando, Departamento de Farmacología, Facultad De Medicina, Universidad Autónoma De Madrid, Madrid, Spain.

The COVID-19 pandemic was declared by the World Health Organization (WHO) in early 2020, and it's still devastating. As of February 17, 2023, there have been 756,581,850 confirmed cases of COVID-19 globally, including 6,844,267 deaths, reported to WHO (1). Although there are some approved drugs with promising effects in the management of COVID-19 induced by SARS-COV-2, antiviral agents against the virus are still missing. Drug repurposing is a worthwhile strategy (2), as has been proven already for immunobiological drugs and steroids (3,4), for instance.

However, the ideal scenario would be access to antiviral drugs that could impair SARS-COV-2 reproduction or proliferation inside the human body, acting on the virus protein synthesis mechanism. Unfortunately, we seem to be far from this scenario, mainly because resistant virus strains rapidly emerge against new drugs. Moreover, the available vaccines do not completely resolve virus evasion from the generated antibodies, even after three or four jabs (5,6).

Antiviral agents such as Paxlovid®, Molnupiravir, Remdesivir, Azvudine, and Ensitrelvir have been therapeutically

employed or tested against SARS-COV-2 as approved or experimental drugs for COVID-19 in many countries. Although some of them were hailed as “game changers”, disappointing outcomes have been reported. For example, Paxlovid® is composed of the protease inhibitors nirmatrelvir (PF-07321332; a peptidomimetic designed specifically for the SARS-COV-2-3CL protease, or main protease (Mpro)) and ritonavir (used in HIV therapy and a potent CYP450 3A4 inhibitor). Paxlovid is a curious case of a drug in that clinical trials showed overwhelming efficacy, such as a reduction of nearly 90% in the risk of severe COVID-19 (7).

Therefore, one immediately asks why millions of people are still dying from COVID-19 all over the world if the pharmacology efficacy of Paxlovid is so high? Perhaps the explanation may be “rebound cases” related to the drug (8). This perplexing trend was observed in patients who were taking the drug and the symptoms from the disease and the virus disappeared initially, though unexpectedly returned a few days later. These intriguing results have no explanation and researchers are still trying to elucidate the Paxlovid® mystery.

Contact:

Sandro G. Viveiros Rosa

<https://orcid.org/0000-0002-5644-7181>

sandrovr@gmail.com

Wilson C. Santos

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

wsantos@id.uff.br

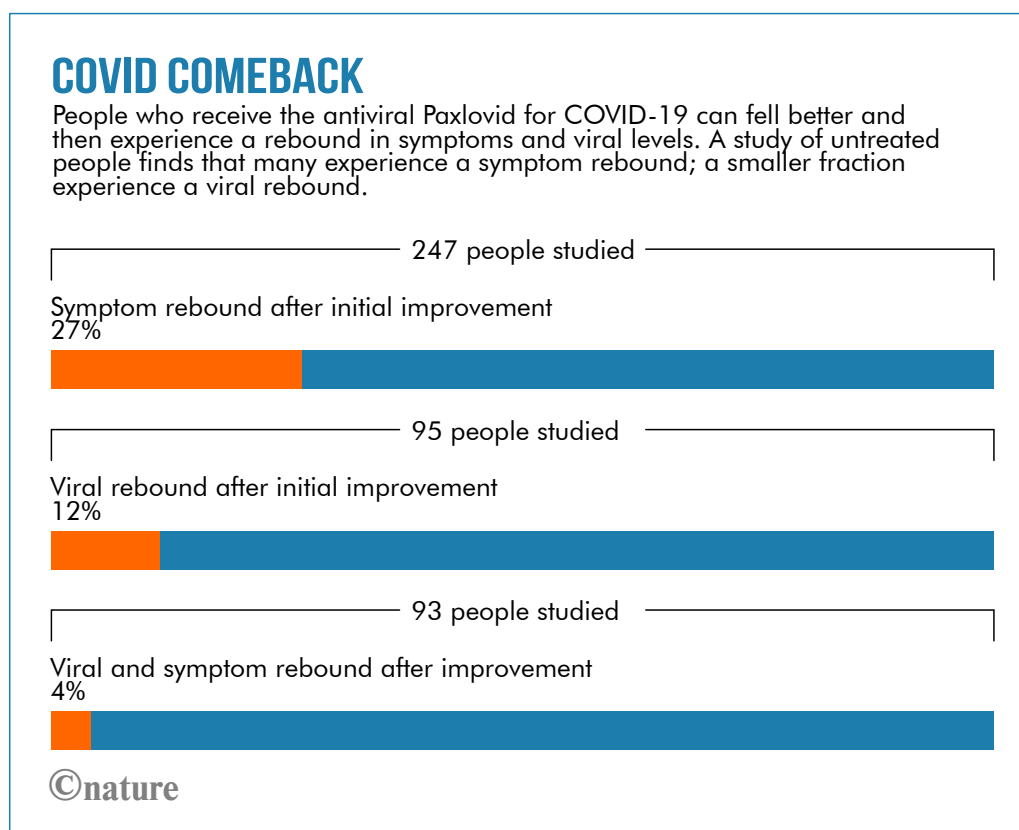


Figure 1. Viral and Symptom Rebound in Untreated COVID-19 Infection. Figure extracted from Rink Deo et al, 2022 (9).

Aside from this inexplicable chaotic therapeutic event, reports on the difficulty of getting Paxlovid have been raised. The high prices of the medicine, unequal distribution, and even the lack of knowledge on the drug account for them. For example, researchers have pointed out that physicians have prescribed the drug in only about 0.5% of new COVID-19 cases in the United Kingdom, and about 13% in the United States (10).

In this sense, the report from Dr. Christina Mangurian (11) on her saga to obtain Paxlovid® for treating her parents was impressive. She has had to overcome plenty of barriers from the US health system, as well as other physicians, to get the medicine and finally see her mother and father healed from SARS-COV-2 infection. She concluded that getting Paxlovid® to treat people (her parents, in this case) shouldn't be so hard. Despite these issues, the Paxlovid® blockbuster brought \$18.9 billion in revenue for Pfizer in 2022. The big pharmaceutical group is expecting a decline of 33% in revenue in 2023, however, as the world emerges from the pandemic (12).

The antiviral drug Molnupiravir, was developed as a prodrug from the ribonucleoside analog β -DN4-hydroxycytidine (NHC) and thus, a direct-acting antiviral

for several infections. Therefore, Molnupiravir is thought to be able to introduce mutations to the viral genome and help to clear virus-related infection (13).

Although the design of Molnupiravir for acting against the SARS-COV-2 virus seemed impeccable, unfortunately, clinical outcomes after its approval and therapeutic use were not accompanied by a significant reduction of the disease worldwide. Before getting emergency approval from the US Food and Drug Administration and from the Healthcare Products Regulatory Agency of the UK, Molnupiravir orally administered for 5 consecutive days in diagnosed symptomatic patients showed only a 30% reduction in deaths and hospitalizations (14). By contrast, some scientists have pointed out that Molnupiravir use cannot clear infections by SARS-COV-2 at all, thereby allowing some patients to continue to transmit the virus.

Actually, the genome sequence of SARS-COV-2 strains by Sanderson *et al.* (15) has revealed a peculiar result: a significant number of lineage samples has presented many more mutations than their nearest relatives. Astonishingly, most of the genetic changes were of the type induced by Molnupiravir. A close, consistent correlation between the use of the antiviral and the induced mutations was attained in a study that included

more than 13 million SARS-COV-2 sequences bearing Molnupiravir fingerprints.

Authors have concluded that Molnupiravir treatment has possibly generated the evolution of viral lineages carrying numerous mutations with great ability to spread to other individuals. The concern of generating more aggressive viruses had been expressed by some scientists in the search for new antiviral agents against the SARS-COV-2 virus (16), and the “Molnupiravir case” shall be taken as an example for continuing research on the new molecular template candidates for COVID-19 treatment.

Remdesivir (brand-named Veklury®) is a viral RNA-directed RNA polymerase (RdRp) inhibitor and approved in several countries for mild to moderate COVID-19 treatment in high-risk patients who are 12 years of age or older and weighing more than 40 kg. The treatment consists of an attacking dose of 200 mg on the first day, followed by a 100 mg dose for the subsequent days (17,18).

For hospitalized patients, a 5-day course of treatment should be given, but recently, a 3-day treatment for non-hospitalized patients with 7 days of symptoms showed a reduction in the risk of hospitalization and death by 87% (18). However, treatment of hospitalized patients was not proven to be so effective in preventing mechanical ventilation and death, only to enhance secondary outcomes such as hospitalization, adverse effects, and days of symptoms (17,19). Nevertheless, Veklury® sales are predicted to stay between \$1.59–2.13 billion from 2023 through 2026 (20), even with the significant reduction of COVID-19 in the world.

In this sense, Chinese researchers have recently launched the first oral antiviral agent approved in China (21). Azvudine (FNC, 2'-deoxy-2'-β-fluoro-4'-azidocytidine) targets reverse transcriptase and the HIV-1 accessory protein (VIF) simultaneously, being the first-in-class dual inhibitor. Considering this basic premise, as an RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibitor, authors sought to investigate for its therapeutic potential against SARS-COV-2.

The published experimental results showed that Azvudine and the active phosphorylated triphosphate were mainly concentrated in the thymus and peripheral blood mononuclear cells, showing an immune-targeting feature. Azvudine inhibited SARS-COV-2 with an EC50 value ranging from 1.2 to 4.3 μM; in SARS-COV-2-infected rhesus macaque models, Azvudine reduced

viral load, improved lymphocyte profiles, alleviated inflammation and organ damage, recuperated the thymus, and lessened ground-glass opacities. Single-cell sequencing studies demonstrated that Azvudine promoted thymus function. The authors concluded that the attained results indicate that Azvudine may cure COVID-19 patients through the thymus-homing feature and immunity promotion (21).

Concerning humans, after preliminary results in minor clinical trials, a phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with 280 patients was launched. Azvudine significantly shortened symptomatic time and improved clinical symptoms (40.43%) in patients with moderate SARS-COV-2 infection, compared with those given a placebo (10.87%; $n = 138$, $p < 0.001$). Moreover, Azvudine inhibited SARS-COV-2 with a virus clearance time of about 5 days and was also effective against virus variants (Alpha, Beta, Delta, and Omicron). The drug was well-tolerated and did not increase the risk of subjects nor the incidence of adverse events when compared with the placebo group (21).

We feel that such results are quite promising and, most important, Azvudine has been therapeutically employed in China to combat the pandemic. Therefore, we are eager to realize the outcomes of its arrival in the pharmacology arsenal to combat the SARS-COV-2 virus there.

Recently, scientists from Japan have developed and tested a novel oral SARS-COV-2-3CL protease inhibitor, Ensitrelvir fumaric acid. The molecule has shown antiviral efficacy in both *in vitro* and *in vivo* animal studies and its pharmacokinetic profile has been assessed in a phase 1 study. The results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 study to assess the efficacy, safety, and pharmacokinetics of the 5-day oral administration of Ensitrelvir were recently published (22).

The results obtained allowed the authors to favorably conclude rapid clearance of SARS-COV-2 with 5-day oral administration of Ensitrelvir. It was also well-tolerated in patients with mild-to-moderate COVID-19 or asymptomatic SARS-COV-2 infection. Nevertheless, some limitations of the study were pointed out. For instance, that most of the patients were infected by the Delta variant of the virus; therefore, the possible efficacy against the Omicron strain of SARS-COV-2 was only tested for *in vitro* experiments (22).

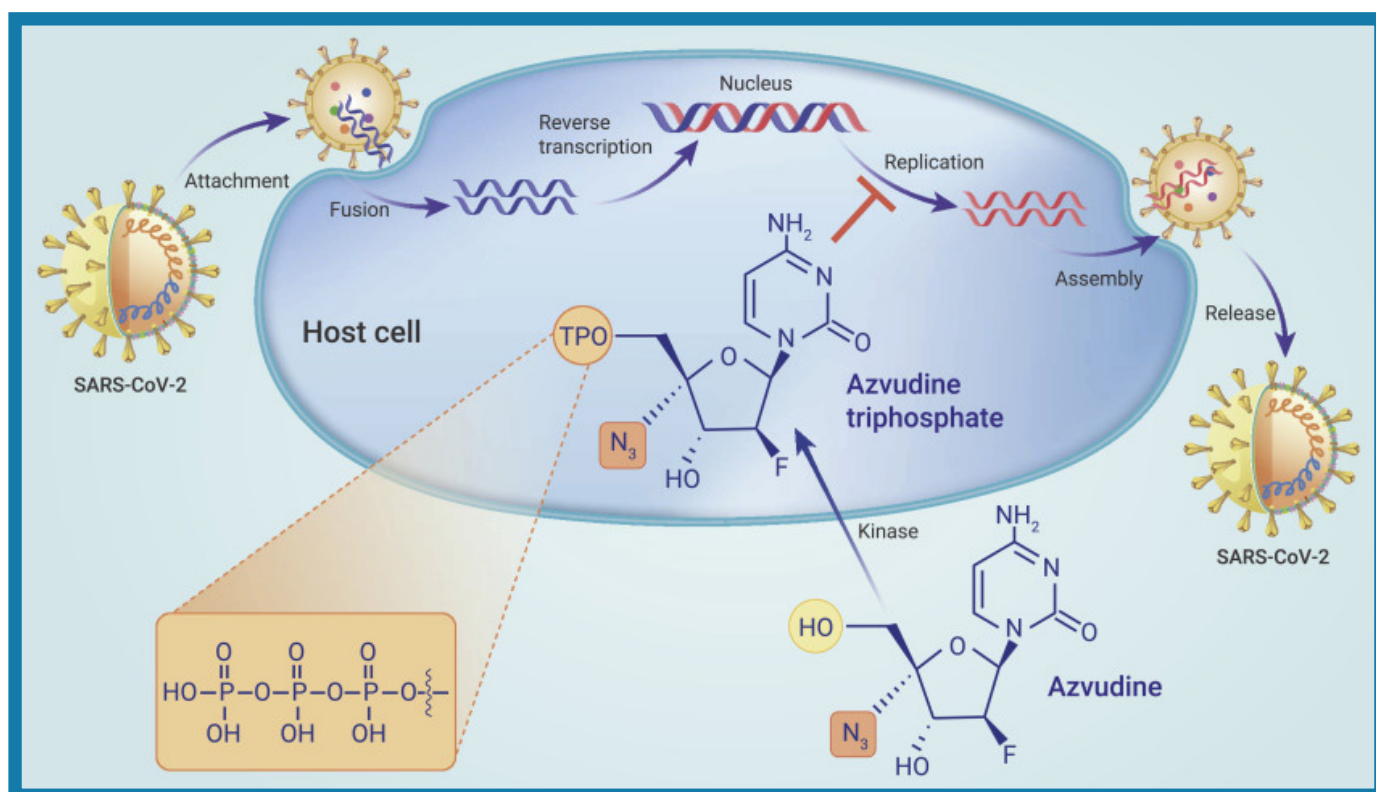


Figure 2. Mechanism of Azvudine against SARS-CoV-2. Extracted from Bin Yu and Junbiao Chang (2022) (21).

We feel that is of sensible concern since Omicron is the variant that shows myriad mutations and an increased risk of reinfections. It expands more easily than the original virus and the Delta variant, contaminating those who had been doubly or triply vaccinated (23). Thus, Ensitrelvir remains to be investigated for therapeutic use in COVID-19 infection.

Furthermore, considering the emergence of new variants from the SARS-COV-2, scientists in New York state in October identified the so-called XBB.1.5 variant. In fact, it is a subvariant that stems from a broader branch of the Omicron family tree known as "XBB," which emerged as a result of two earlier versions of omicron —BA.2.10.1 and BA.2.75 — according to the World Health Organization. These closely related Omicron subvariants had the opportunity to swap genes when they infected the same person at the same time (24). Indeed, researchers have pointed out that XBB.1.5, is a master of immune evasion because it carries numerous spike protein (S protein) mutations that blunt the potency of antibodies raised by vaccination and previous infections (10).

Considering all the panorama discussed in the previous paragraphs, it is imperative to continue the efforts to uncover effective antiviral agents, especially in new SARS-COV-2 variant or subvariant scenarios that persist in threatening life on the earth.

REFERENCES

- World Health Organization. <https://covid19.who.int> accessed on February 17, 2023
- Viveiros Rosa SG, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e40.
- Lamontagne F, Agarwal A, Rochwerger B, *et al*. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ* 2020; 370: m3379 DOI: 10.1136/bmj.m3379
- Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A *et al*. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 47, 521–537 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06394-2>
- Quandt J, Muik A, Salisch N, *et al*. Omicron BA.1 breakthrough infection drives cross-variant neutralization and memory B cell formation against conserved epitopes. *Science Immunology*. 2022;1-17.
- Viveiros-Rosa SG, Mendes CDS, Farfán-Cano GG, and El-Shazly M. The race for clinical trials on Omicron-based COVID-19 vaccine candidates: Updates from global databases. *Narra J* 2022; 2(3): e88 - <http://doi.org/10.52225/narra.v2i3.88>
- Cully M. A tale of two antiviral targets – and the COVID-19 drugs that bind them. *Nat. Rev. Drug Discov*. DOI: 10.1038/d41573-021-00202-8 (2021).
- Callaway E. COVID rebound is surprisingly common — even without Paxlovid. Accessed at <https://www.nature.com/articles/d41586-022-02121-z>
- Rinki D, Manish CC, Carlee M, Justin R, *et al*. The ACTIV-2/ A5401 Study Team. Viral and Symptom Rebound in Untreated COVID-19 Infection. DOI: 10.1101/2022.08.01.22278278
- Callaway E. Is Coronavirus variant XBB.1.5 a global threat? *Nature* 613, p. 22, 2023
- Mangurian C. Getting Treated for COVID-19 Shouldn't Be This Difficult. *JAMA* January 10, 2023, Vol 329, N. 2. Published Online: December 22, 2022. DOI: 10.1001/jama.2022.23155
- CNBC. HEALTH AND SCIENCE. The Covid pandemic drives Pfizer's 2022 revenue to a record \$100 billion (2023). Accessed at <https://www.cnn.com/2023/01/31/the-covid-pandemic-drives-pfizers-2022-revenue-to-a-record-100-billion.html>. February 28, 2023.
- Gordon CJ, Tchesnokov EP, Schinazi RF, and Götte M. Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template. *Journal of Biological Chemistry*, 297(1), 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100770>
- Viveiros Rosa SG, Santos WC. Remdesivir: an overview of patenting trends, clinical evidence on COVID-19 treatment, pharmacology, and chemistry. *Pharmaceutical Patent Analyst* 2022 11:2, 57-73. DOI: 10.4155/ppa-2021-0023
- Sanderson T, Hisner R, Donovan-Banfield I, Peacock T, Ruis, C. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2023.01.26.23284998> (2023)
- 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*, vol. 19 (3), p. 146-150, 2021
- 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
- Gottlieb RL, Vaca CE, Mera PJ, Perez G, *et al*. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *The New England Journal of Medicine*. 386(4), 305-315 (2022).
- Viveiros Rosa SG, Santos WC. Innovations for remdesivir to remain in the game against COVID-19. *ACTUALIDAD EN FARMACOLOGÍA Y TERAPÉUTICA*. Volume 20 N°3/4, 158-161, 2023.
- Statista. Worldwide remdesivir sales forecast 2020-2026 (2022). Accessed at <https://www.statista.com/statistics/1143040/remdesivir-sales-forecast-worldwide/>. February 28, 2023.
- Bin Yu, Junbiao Chang. The first Chinese oral anti-COVID-19 drug Azvudine launched. *The Innovation*, Vol 3 (6), 2022. DOI: 10.1016/j.xinn.2022.100321
- Mukae *et al*. A Randomized Phase 2/3 Study of Ensitrelvir, a Novel Oral SARSCoV-2 3C-Like Protease Inhibitor, in Japanese Patients with Mild-to-Moderate COVID-19 or Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: Results of the Phase 2a Part. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, Vol 66 (10), 2022. DOI: 10.1128/aac.00697-22
- Teixeira, LB ; Santos, WC. Omicron variant from SARS-COV-2 and the obligation to anticipate new scenarios for COVID-19 disease. *Actualidad En Farmacología Y Terapéutica*, vol. 20 (1), p. 25-29, 2022.
- Nicoletta Lanese. The 'Kraken' COVID subvariant: What to know about quickly rising omicron descendant. Accessed at https://www.livescience.com/omicron-subvariant-xbb15?utm_term=0D22D7C3-001A-44F3-BA54-F6D3A1180DA3&utm_campaign=368B3745-DDE0-4A69-A2E8-62503D85375D&utm_medium=email&utm_content=F6B44618-EB7F-4A62-9079-66E267FB723D&utm_source=SmartBrief. February 17, 2023.

PÍLDORA DE INFORMACIÓN

ESTUDIO CASO-CONTROL

Este tipo de estudios epidemiológicos persiguen la identificación de factores de riesgo para sufrir una determinada enfermedad. Por ejemplo, un estudio caso-control fue el que llegó a la conclusión de que los sujetos que tomaban aspirina con frecuencia tenían menos riesgo de padecer cáncer de colon. Estos estudios retrospectivos se realizan con la ayuda de grandes bases de datos que acumulan millones de historias clínicas de centros de salud, caso de la BIFAP de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, o la base de datos de la Fundación Jordi Gol i Gurina de Cataluña.

Oxytocin: therapeutic potential for age-related social disorders.

Sandra Jurado

Instituto de Neurociencias de Alicante, San Juan de Alicante, 03550, Alicante. Spain.

Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Universidad Miguel Hernández.

1.- INTRODUCTION

Medical and technological advancements have led to significant improvements in physical health and life expectancy. However, similar developments in mental health have not been as promising. Cases of Alzheimer's disease (AD) are expected to affect over 130 million people by 2050 according to the World Health Organization ([WHO](#)), parallel to the increase in life expectancy. Despite intensive scientific efforts to tackle AD, over 200 research programs were abandoned in the last decade. While promising targets are in the pipeline (Ballard *et al.*, 2020), the field of neurodegeneration calls for new alternatives to expand knowledge on the mechanisms involved in both neurodegenerative and healthy aging.

It is now recognized that the deterioration of AD patients is not solely due to neuropathology. Social and interpersonal factors play a crucial role in a multimodal way. Cumulative evidence indicates that neurodegenerative mechanisms not only alter neuronal circuits related to memory such as the hippocampus and the entorhinal cortex (Braak & Braak, 1990; Gómez-Isla *et al.*, 1996), but also brain networks involved in stress and general homeostasis. Therefore, agitation and social anxiety are common AD symptoms even in the early stages of the disease (Verdon *et al.*, 2007; Moreau *et al.*, 2016), indicating a malfunction of hypothalamic circuits that are key regulators of stress responses and social behavior. Furthermore, recent studies have shown that the social environment, together with genetic background, is one of the main risk factors for developing neuropsychiatric and neurodegenerative disorders (Wilson *et al.*, 2007; Donovan *et al.*, 2016).

Several lines of research indicate that hypothalamic function is altered in AD (Bao *et al.*, 2008). Consequently, the hippocampus-hypothalamic axis is disrupted in neurodegenerative patients, leading to an increase in glucocorticoid levels that have been proposed to play a causal role in AD (Bao *et al.*, 2008). In support of this hypothesis, several homeostatic functions such as feeding and sleep, which are regulated by distinct hypothalamic circuits, are commonly affected in AD (Jacobson *et al.*, 2022; Mc Guire & Ishii, 2016). These findings suggest a strong link between AD's non-cognitive symptoms and hypothalamic dysfunction. However, it is currently unclear how specific hypothalamic circuits involved in social regulation are affected by natural aging and neurodegenerative disorders. Thus, a better understanding of how aging and neurodegeneration impact the social brain at the cellular and circuit level is a necessary step towards developing more comprehensive therapies for AD.

2. THE OXYTOCINERGIC SYSTEM AND THE REGULATION OF SOCIAL BEHAVIOR

In mammals, the nonapeptide OXT is mainly synthesized in the paraventricular nucleus (PVN) and the supraoptic nucleus (SON) of the hypothalamus (Gimpl & Fahrenholz, 2001; Knobloch & Grinevich, 2014; **Fig. 1**). OXT activates the oxytocin receptor (OXTR), a G-coupled protein receptor which is widely expressed in the brain, being relatively more abundant in females where is highly sensitive to estrogen-mediated regulation.

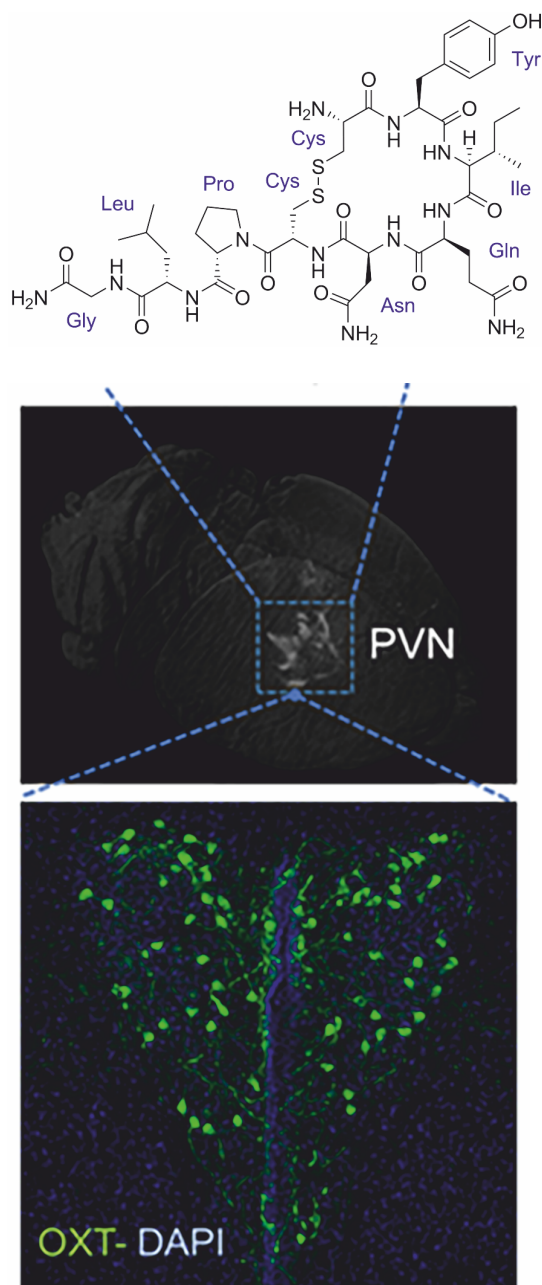


Figure 1. OXT is synthesized in the hypothalamus. Top panel: Chemical structure of OXT. Bottom panel: A coronal section of the PVN region of an adult mouse stained with a specific OXT antibody (green) is shown.

OXT is released into the peripheral circulation through axonal projections of hypothalamic neurons onto the posterior pituitary gland. Some of its more recognizable systemic functions include inducing labor and promoting milk ejection (Burbach *et al.*, 2004). In addition to its systemic effects, OXT is synthesized and released by hypothalamic neurons in the central nervous system (CNS) primarily via somatodendritic exocytosis (Ludwig & Leng, 2006), which is regulated by mechanisms that are not yet fully understood.

In the CNS, OXT acts as a potent homeostatic neuromodulator and a master regulator of complex behaviors such as social interaction. In recent years, several lines of evidence have implicated the oxytocinergic system in various aspects of social behavior, including maternal care, pair bonding, and conspecific trust (Insel & Young, 2001; but see Berendzen *et al.*, 2023 for an alternative view).

Prosocial effects of OXT have been demonstrated in several animal and human studies. In humans, intranasal administration of OXT has been reported to increase trust and altruistic behaviors (Kosfeld *et al.*, 2005). Animal studies have shown that exogenous OXT enhances social interactions such as mating and nursing, while OXT loss impairs them (Winslow & Insel, 2002). Recent studies using optogenetic or pharmacogenetic methods to elicit OXT release have further demonstrated its prosocial (Anpilov *et al.*, 2020; Peñagarikano *et al.*, 2015; Oettl *et al.*, 2016) and promaternal effects (Marlin *et al.*, 2015), providing additional support for the role of OXT in social behavior. Furthermore, deficits in OXT release have been associated with aberrant maternal nurturing and social behavior (Jin *et al.*, 2007). OXT-mediated signaling also plays an important role in the regulation of oxytocinergic neurons in the PVN and modulates synaptic transmission and plasticity in several brain regions, such as the hippocampus (Owen *et al.*, 2013) and the nucleus accumbens (Dölen *et al.*, 2013). These findings suggest that defects in the oxytocinergic tone may impair key neuronal processes, including synaptic plasticity.

3. IMPACT OF AGING ON THE OXYTOCINERGIC SYSTEM: IMPLICATIONS FOR SOCIAL BEHAVIOR

The aforementioned evidence suggests that alterations of the oxytocinergic system may underlie social deficits, a hypothesis which has been extensively studied in the context of autism spectrum disorder (Meyer-Lindenberg *et al.* 2011). In contrast, there are relatively fewer studies on the impact of age on the oxytocinergic system, although some of the existing evidence suggests that OXT signaling may be affected by natural aging and AD.

Pioneer studies found that the oxytocinergic system is disrupted in the brains of individuals with AD. Specifically, a reduction in the number of oxytocin-producing neurons in the hypothalamus has been reported in AD patients (North *et al.*, 1992; Saito *et al.*, 2001; Meynen *et al.*, 2009; but see Wierda *et al.*, 1991 for an alternative view). However, the functional implications of neuronal loss and the potential distinctions between natural and

pathological aging remain unclear. Nonetheless, it is conceivable that the decline in OXT levels could play a role in the cognitive and behavioral alterations observed in the aging process such as the disruption of social behavior in some individuals (Portalés *et al.*, 2023).

4.- THERAPEUTIC POTENTIAL OF OXYTOCIN FOR AGE-RELATED SOCIAL DISORDERS

In parallel to the promising findings indicating that restoring brain OXT levels can normalize social interaction in animal models of social deficits (Peñagarikano *et al.*, 2015), and autism patients by means of intranasal OXT administration (clinicaltrials.gov), OXT has been proposed to have neuroprotective effects in AD. Recent studies have shown that intranasal OXT reduces the accumulation of β -amyloid plaques and improve cognition in AD animal models (Takahashi *et al.*, 2022; El-Ganainy *et al.*, 2022). Furthermore, in humans intranasal administration of OXT has been shown to improve pro-social behaviors in individuals with frontotemporal dementia (Jesso *et al.*, 2011).

Albeit encouraging, the current findings are still preliminary. Further research is necessary to determine both the efficacy and safety of using OXT as a potential treatment for social deficits in AD. For example, most studies in healthy individuals have only tested single doses within a narrow concentration range using nasal sprays, which are not ideal for controlling dosing and drug absorption. Additionally, research in animal models has shown that intranasal OXT treatments can result in negative social responses that persist even after treatment (Bales *et al.*, 2013).

Furthermore, the complex effects of OXT on various physiological systems and the possibility of side effects must be taken into careful consideration when developing OXT-based therapies for AD. Future studies should deepen into the role of OXT in regulating brain function and social behavior, and how natural and pathological aging may impact its neuromodulatory effect. This basic knowledge will be crucial to determine the optimal administration routes, dosages and timing of future OXT-based treatments.

5.- CONCLUSIONS

Aging and AD have a significant impact on the social behavior of affected individuals. Personality changes and reduced cognitive ability can have a negative impact on the quality of life of patients and their caregivers. OXT circuits appear to play an important

role in social and emotional behavior in aged people and AD patients, and administration of this molecule may have beneficial effects on social memory and anxiety. Therefore, research on OXT and its role in the brain will be a valuable tool for the development of new therapies and approaches in the treatment of AD and other neurodegenerative disorders.

REFERENCES

- Anpilov, S, Shemesh, Y, Eren, N, Harony-Nicolas, H, Benjamin, A, Dine, J *et al.*, Wireless optogenetic stimulation of oxytocin neurons in a semi-natural setup dynamically elevates both prosocial and agonistic behaviors. *Neuron*, 2020; 107:644-655.
- Bales, KL, Perkeybile, AM, Conley, OG, Lee, MH, Guoynes, CD, Downing, GM *et al.* Chronic intranasal oxytocin causes long-term impairments in partner preference formation in male prairie voles. *Biol Psychiatry*, 2013; 74: 180-188.
- Ballard, C, Aarsland, D, Cummings, J, O'Brien, J, Mills, R, Molinuevo, JL, Fladby, T, Williams, G, Doherty, P, Corbett A, Sultana, J. Drug repositioning and repurposing for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2020; 16: 661-673.
- Bao, AM, Meynen, G, Swaab, DF. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain Res Rev*, 2008; 57: 531-553.
- Berendzen, KM, Sharma, R, Alvarado Mandujano, M, Wei, Y, Rogers, FD *et al.*, Oxytocin receptor is not required for social attachment in prairie voles. *Neuron*, 2023; 111: 787-796.
- Braak, H, Braak, E. Morphology of Alzheimer Disease. *Fortschritte der Medizin*, 1990; 108: 621-624.
- Burbach, JP, Young, LJ, Russell, J. Oxytocin: synthesis, secretion, and reproductive functions. In: Neill JD, editor. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. Elsevier; New York: 2006. pp. 3055-3127.
- Dölen, G, Darvishzadeh, A, Huang, KW, Malenka, RC. Social reward requires coordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin. *Nature*, 2013; 501: 179-184.
- Donovan, NJ, Okereke, OI, Vannini, P, Amariglio, RE, Rentz, DM, Marshall, GA, *et al.* Association of higher cortical amyloid burden with loneliness in cognitively normal older adults. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73:1230-1237.
- El-Ganainy, S, Soliman, OA, Ghazy, AA, Maram, A, Elbahnasi, AI, Mansour, AM, Gowayed, MA. Intranasal oxytocin attenuates cognitive impairment, beta-amyloid burden and tau deposition in female rats with Alzheimer's disease: Interplay of ERK1/2/GSK3 β /Caspase-3. *Neurochemical Research*, 2022; 47: 2345-2356.
- Gabery, S, Murphy, K, Schultz, K, Loy, CT, McCusker, E, Kirik, D, Halliday, G, Petersen, A. Changes in key hypothalamic neuropeptide populations in Huntington disease revealed by neuropathological analyses. *Acta Neuropathol*, 2010; 120: 777-788.
- Gimpl, G, Fahrenholz, F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev*, 2001; 81:629-683.
- Gómez-Isla, T, Price, JL, McKeel Jr, DW, Morris, JC, Growdon, JH, Hyman, BT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 1996; 16: 4491-500.
- Insel, TR, Young, LJ. The neurobiology of attachment. *Nat Rev Neurosci*, 2001;2:129-136.
- Jacobson, LH, Hoyer, D, de Lecea L. Hypocretins (orexins): The ultimate translational neuropeptides. *J Intern Med*, 2022; 291:533-556.
- Jesso, S, Morlog, D, Ross, S, Pell, MD, Pasternak, SH, Mitchell, DGV, Kertesz, A, Finger, EC. The effects of oxytocin on social cognition and behaviour in frontotemporal dementia. *Brain*, 2011; 134: 2493-2501.
- Jin, D, Liu, HX, Hirai, H, Torashima, T, Nagai, T, Lopatina, O, Shnyder, NA, *et al.* CD38 is critical for social behavior by regulating oxytocin secretion. *Nature*, 2007; 446:41-45.
- Knobloch, HS, Grinevich, V. Evolution of oxytocin pathways in the brain of vertebrates. *Front Behav Neurosci*, 2014; 8:31. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00031.
- Kosfeld, M, Heinrichs, M, Zak, PJ, Fischbacher, U, Fehr, E, Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, 2005; 435:673-676.
- Ludwig, M, Leng G. Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviours. *Nat Rev Neurosci*, 2006; 7:126-136.
- Marlin, BJ, Mitre, M, D'amour, JA, Chao, MV, Froemke RC. Oxytocin enables maternal behaviour by balancing cortical inhibition. *Nature*, 2015; 520:499-504.
- McGuire, MJ, Ishii, M. Leptin dysfunction and Alzheimer's disease: Evidence from cellular, animal and human studies. *Cell Mol Neurobiol*, 2016; 36:203-217.
- Meyer-Lindenberg A, Domes, G, Kirsch, P, Heinrichs, M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci*, 2011;12:524-538
- Meynen, G, Unmehopa, UA, Hofman, MA, Swaab, DF, Hoogendijk, WJ. Hypothalamic vasopressin and oxytocin mRNA expression in relation to depressive state in Alzheimer's disease: a difference with major depressive disorder. *J Neuroendocrinol*, 2009;21:722-729.
- Moreau, N, Rauzy, S, Viallet, F, Champagne-Lavau, M. Theory of mind in Alzheimer disease: Evidence of authentic impairment during social interaction. *Neuropsychology*, 2016; 3: 312-321.
- North, WG, Harbaugh, R, Reeder, T. An evaluation of human neurophysin production in Alzheimer's disease: preliminary observations. *Neurobiol Aging*, 1992;13:261-265.
- Oettl, LL, Ravi, N, Schneider, M, Scheller, MF, Schneider, P, Mitre, M, Gouveia, M, Froemke, RC., *et al.* Oxytocin enhances social recognition by modulating cortical control of early olfactory processing. *Neuron*, 2016; 90:609-621.
- Owen, SF, Tuncdemir, SN, Bader, PL, Tirko, NN, Fishell G, Tsien RW. Oxytocin enhances hippocampal spike transmission by modulating fast-spiking interneurons. *Nature*, 2013; 500:458-462.
- Peñagarikano, O, Lazaro, MT, Lu, XH, Gordon, A, Dong, H, Lam, HA, Peles, E *et al.* Exogenous and evoked oxytocin restores social behavior in the Cntnap2 mouse model of autism. *Sci transl Med*, 2015; 271: 271ra8. doi: 10.1126/scitranslmed.3010257.
- Portalés, A, Chamero, P, Jurado, S. Natural and pathological aging distinctively impacts the pheromone detection system and social behavior. *Mol Neurobiol*, 2023; doi: 10.1007/s12035-023-03362-3.
- Saito, T, Sugimoto, K, Sawabe, M, Kobayashi, N, Kitamura, S, Hashimoto, M, Murayama, S. Reductions in oxytocin immunoreactivity in the hippocampus and hypothalamus of patients with Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2001;25:343-9.
- Takahashi, J, Ueta, Y, Yamada, D, Sasaki-Hamada, S, Iwai, T, Akita, T, Yamashita, C, Saitoh, A, Oka, JI. Intracerebroventricular administration of oxytocin and intranasal administration of the oxytocin derivative improve β -amyloid peptide (25-35)-induced memory impairment in mice. *Neuropsychopharmacology Reports*, 2022; <https://doi.org/10.1002/npr2.12292>.
- Verdon, CM, Fossati, P, Verny, M, Dieudonne, B, Teillet, L, Nadel, J. Social cognition: An early impairment in dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21:25-30.
- Wierda, M, Goudsmit, E, Van der Woude, PF, Purba, JS, Hofman, MA, Bogte, H, Swaab, DF. Oxytocin cell number in the human paraventricular nucleus remains constant with aging and in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 1991;12:511-516.
- Wilson, RS, Krueger, KR, Arnold, SE, Schneider, JA, Kelly, FJ, Barnes, LL, Tang, Y, Bennett, DA. Loneliness and risk of Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, 2007; 64: 234-240.
- Winslow, JT, Insel, TR. The social deficits of the oxytocin knockout mouse. *Neuropeptides*, 2002; 36:221-229.

Bases de las combinaciones farmacológicas en oncología.

Alicia Escudero García y Jorge Bartolomé Arcilla.

Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

En las últimas décadas se ha producido un amplio desarrollo farmacológico en el campo de la oncología y, con el objetivo de aumentar la eficacia de los tratamientos actuales y de prevenir la aparición de resistencias, se están explorando diversas combinaciones farmacológicas. La investigación básica y traslacional nos ayudan a profundizar en el racional biológico que subyace al éxito de estas combinaciones para poder identificar qué pacientes van a obtener mayor beneficio.

RESUMEN

En los últimos años se ha ampliado enormemente el conocimiento de las bases moleculares del cáncer con la consiguiente aparición de nuevas terapias farmacológicas como la inmunoterapia, las terapias dirigidas o la terapia celular adoptiva. El amplio arsenal terapéutico disponible ha llevado a la comunidad científica a desarrollar combinaciones de fármacos con el objetivo de aumentar su eficacia. Disponemos, por tanto, de múltiples combinaciones farmacológicas que han demostrado beneficio en ensayos clínicos, aunque el racional biológico de muchas de ellas todavía no está del todo claro. Conocer con detalle los mecanismos biológicos que explican la sinergia entre diferentes terapias nos ayudaría a seleccionar a aquellos pacientes que más se van a beneficiar de las mismas, reduciendo así los efectos secundarios.

ABSTRACT

There has great progress in our knowledge of molecular basis of cancer so vast of new pharmacological therapies are being explored, such as immunotherapy, targeted therapy or adoptive cell therapy. In order to increase the efficacy of treatments, new combination therapies have been explored in clinical trials. However, the biological rational behind these combinations has not been elucidated in most cases. In order to identify which patients will benefit the most from these therapies, and to reduce treatment adverse events, more extensive knowledge of biological mechanisms behind combination therapies is pursued.

Contacto:

Alicia Escudero García

alicia.escudero@hotmail.es

Jorge Bartolomé Arcilla

jorge.bartolome@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

Los primeros esquemas de quimioterapia consistían en compuestos citotóxicos utilizados en monoterapia, consiguiendo remisiones transitorias de la enfermedad. Es por ello que se comenzó a explorar la poliquimioterapia, es decir, combinaciones de distintos quimioterápicos con el objetivo de lograr sinergia entre compuestos con diferentes mecanismos de acción y así potenciar y prolongar el efecto terapéutico y vencer las resistencias a la monoterapia. En los últimos años se ha ampliado el conocimiento sobre inmunología y las vías moleculares implicadas en la patogénesis del cáncer y, con ello, han surgido nuevas dianas terapéuticas y terapias dirigidas a las mismas. La inmunoterapia, las terapias dirigidas o la terapia celular adoptiva están ampliando el arsenal terapéutico y, con ello, la posibilidad de desarrollar nuevas combinaciones farmacológicas más efectivas. Sin embargo, el racional biológico que subyace a estas combinaciones farmacológicas es muchas veces desconocido. A continuación, se describen los mecanismos biológicos de muchas de ellas y se describen nuevas terapias que pueden llegar a tener un papel importante en el tratamiento de los tumores sólidos, especialmente en combinación con otras terapias más clásicas.

Racional biológico de la inmunoterapia.

Las células tumorales se caracterizan por una enorme plasticidad fenotípica secundaria a la inestabilidad genómica por la acumulación progresiva de mutaciones. Esta diversidad fenotípica deriva en la selección de aquellas células con mayor capacidad proliferativa. La capacidad de generar inmunotolerancia confiere una ventaja selectiva a las células tumorales (Rozková *et al.*, 2009) (Taylor *et al.*, 2022). Esta capacidad la pueden obtener de diversas maneras, como pueden ser la producción de citocinas antiinflamatorias, como el factor de crecimiento transformante beta (TFG- β) o la interleuquina 10; mutaciones en las vías de procesamiento antigénico como β 2-microglobulina o a través del proteasoma; mediante la pérdida de expresión del complejo mayor de histocompatibilidad o con la expresión de moléculas inhibitorias de la respuesta inmune, como el ligando 1 de muerte programada (PD-L1).

En los tumores existe un microambiente tumoral inmunosupresor constituido por la interacción de las células tumorales con células inmunes, endoteliales, mieloides, fibroblastos y con la matriz extracelular. La inmunoterapia tiene como objetivo revertir el

silenciamiento inmune de los tumores. La inmunoterapia más utilizada consiste en interferir con diversos puntos de control inmune entre las células tumorales y las células T. De esta forma, se han desarrollado anticuerpos contra receptores inmunes inhibidores (como CTLA-4, PD-1, PD-L1, TIM-3, LAG-3, etc.). Estos fármacos se conocen como fármacos inhibidores de checkpoint. Aunque se conocen biomarcadores predictivos de respuesta a inmunoterapia como el PDL1, la carga mutacional tumoral (TMB) o los defectos en el sistema de reparación celular del daño genómico conocido como “mismatch-repair”, no todos los tumores responden a la misma o no lo hacen con la misma intensidad. Con el fin de revertir mecanismos de resistencia a estas terapias se han propuesto diferentes combinaciones farmacológicas (Meric-Bernstam *et al.*, 2021).

Combinaciones de inmunoterapia y quimioterapia.

La quimioterapia tiene efectos inmunosupresores y es por ello que algunos quimioterápicos, como la ciclofosfamida o el metotrexato, a través de la inhibición de la proliferación y/o funciones efectoras de los linfocitos T, se utilizan en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Por otro lado, los daños en el DNA producidos por la quimioterapia desencadenan una respuesta compleja en la que se activan proteínas supresoras de tumores, como ATM (*ataxia-telangiectasia mutated*), CHK1 (*checkpoint kinase 1*) o p53 y se favorece un estado de inmunovigilancia mediado principalmente por linfocitos T CD8 (Zitvogel *et al.*, 2008).

El desarrollo de la inmunoterapia ha demostrado que es posible aumentar la tasa de respuestas y la supervivencia global cuando se administra junto con quimioterapia respecto a la quimioterapia sola en cáncer de pulmón, mama o cabeza y cuello, entre otros. La combinación de inmunoterapia y quimioterapia se basa en la promoción de una mayor liberación de antígenos y su consiguiente presentación a las células de la inmunidad adquirida, evitando así la selección de clones resistentes (Meric-Bernstam *et al.*, 2021).

El estado de inmunotolerancia inducido por las células tumorales limita la eficacia de estrategias terapéuticas como las vacunas antitumorales. Un estudio en ratones transgénicos para el receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2) y que presentan por tanto tolerancia inmune al mismo, similar a lo que ocurre en pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión de HER2, sugiere un racional para combinar quimioterapia e inmunoterapia, como las vacunas antitumorales. En

este estudio se administró una vacuna antitumoral que expresaba HER2 y que secretaba factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos (GM-CSF) a los ratones con tolerancia a HER2. Cuando la vacuna se administraba junto con ciclofosfamida, paclitaxel y doxorubicina se retrasaba el crecimiento tumoral en los ratones potenciando la eficacia de la vacuna más que por un efecto citolítico directo sobre las células tumorales. Además, paclitaxel y ciclofosfamida amplificaba la respuesta inmune mediada por células T contra HER2 (Machiels *et al.*, 2001).

Actualmente está en auge el desarrollo de anticuerpos conjugados con quimioterapia (ADCs) que consisten en un anticuerpo monoclonal con afinidad selectiva por un antígeno tumoral concreto unido a un fármaco citotóxico a través de un enlace químico. El anticuerpo unido al antígeno tumoral se internaliza en la célula y, a través del medio ácido lisosomal, se escinde del fármaco citotóxico que ejerce su actividad en el espacio intracelular. El primer anticuerpo conjugado aprobado en tumores sólidos fue Trastuzumab-Emtansina (T-DM1), dirigido contra el factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2), en el tratamiento del cáncer de mama metastásico y varios estudios preclínicos sugieren que parte de su actividad antitumoral puede estar mediada por una activación del sistema inmune, más allá de la activación de la inmunidad innata a través del proceso de citotoxicidad mediada por anticuerpos (Giugliano *et al.*, 2022) (Müller *et al.*, 2015). También lo sugiere un estudio clínico retrospectivo en pacientes tratadas con T-DM1 que concluye que aquellas pacientes que tenían índices neutrófilos/linfocitos bajos presentaban mayor supervivencia global, aunque se desconoce el mecanismo por el que esto ocurre (Imamura *et al.*, 2019). Por otro lado, el desarrollo de estos conjugados ha evolucionado con el fin de solventar el problema de la expresión antigénica heterogénea intratumoral y favorecer el efecto farmacológico sobre la vecindad tumoral que pueden no expresar el antígeno diana (*bystander effect*). Para favorecer este efecto en los ADCs de nueva generación el fármaco citotóxico debe tener unas características químicas específicas (lipofilicidad, hidrofobicidad y no presentar carga) para difundir a través de la membrana celular y alcanzar células vecinas del microambiente tumoral (Giugliano *et al.*, 2022). Dentro de los anticuerpos de nueva generación cabe mencionar los anticuerpos conjugados con agentes inmunoestimuladores potentes (ISACs), como agonistas de receptores tipo toll que se expresan en células presentadoras de antígenos, en lugar de agentes citotóxicos, con el fin de estimular la inmunidad adaptativa a través de la presentación antigénica a las

células T (Ceci *et al.*, 2022).

Combinaciones de inmunoterapia y antiangiogénicos.

La angiogénesis, proceso por el cual la red vascular de los tejidos prolifera mediante la formación de nuevos vasos sanguíneos, es un proceso fundamental en el crecimiento de los tumores sólidos. Por ello, la angiogénesis tumoral se ha convertido en una diana en el tratamiento del cáncer. Existen anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de crecimiento endotelial (VEGF), como bevacizumab, y moléculas pequeñas que bloquean el dominio intracelular de receptores tirosin kinasa, como lenvatinib o pazopanib, que inhiben el receptor del factor de crecimiento endotelial (VEGFR), entre otros (Boehm *et al.*, 2010).

Diversos estudios preclínicos han demostrado que la actividad de estos fármacos no se sustenta exclusivamente en la inhibición de la neovasculatura tumoral, sino que su efecto antitumoral va más allá, modificando el microambiente tumoral (Wallin *et al.*, 2016). En modelos murinos ortotópicos de cáncer de mama, bevacizumab reduce la presencia de macrófagos asociados a tumores (TAMs) y aumenta la proporción de neutrófilos en los tumores (Roland *et al.*, 2009). Los TAMs producen citocinas proangiogénicas y diversos estudios señalan que la infiltración tumoral extensa por TAMs se correlaciona con un peor pronóstico en pacientes con cáncer de mama, próstata, cervix y vejiga (Talmadge *et al.*, 2007).

Por otro lado, estudios preclínicos han relacionado la resistencia a la terapia antiangiogénica con la proliferación de células mieloides supresoras en el tumor (Huang *et al.*, 2017). Estudios en modelos murinos ortotópicos de carcinoma anaplásico de tiroides muestran que lenvatinib (inhibidor multikinasa) aumenta la infiltración tumoral por macrófagos, células T CD8+, células T reguladoras y, sobre todo, células mieloides supresoras. La combinación de lenvatinib con anticuerpos anti-PD1/PD-L1 reduce la expansión de células mieloides supresoras inducido por lenvatinib y aumenta el efecto antitumoral (Gunda *et al.*, 2019).

En ensayos clínicos en cáncer renal, por ejemplo, las combinaciones de inmunoterapia con antiangiogénicos, como lenvatinib más pembrolizumab, axitinib más pembrolizumab o cabozantinib más nivolumab aumentan la tasa de respuesta, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global respecto a sunitinib en monoterapia (Choueiri *et al.*, 2021) (Motzer *et al.*, 2021) (Rini *et al.*, 2019). En cáncer de endometrio

la inmunoterapia exclusiva demostró gran beneficio en aquellas pacientes con deficiencia en el sistema de reparación mismatch repair del ADN (dMMR) respecto a las que no tenían esta deficiencia (pMMR), con tasas de respuesta del 45% y 14% respectivamente. Si bien, la combinación de inmunoterapia con lenvatinib sí aumenta significativamente la tasa de respuestas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con carcinoma de endometrio pMMR respecto a la monoquimioterapia (Makker *et al.*, 2022).

Con todo ello podemos concluir que la terapia antiangiogénica ha demostrado efectividad en diversos tipos tumorales, y que su asociación con inmunoterapia aumenta la eficacia antitumoral por el efecto modulador que ejercen ambos fármacos sobre el microambiente inmune.

Combinaciones de inmunoterapia e inhibidores tirosin kinasa.

Hoy en día disponemos de evidencia preclínica y clínica de la combinación de inmunoterapia y terapias dirigidas en tumores sólidos como el melanoma. La inhibición de la vía oncogénica MAPK en melanomas con mutación en BRAF V600E, a través de la inhibición de las proteínas tirosin kinasa BRAF y MEK, por un lado, y la combinación de anticuerpos anti PD-1 y CTLA-4 por otro, han demostrado un aumento de supervivencia en estos pacientes. Sin embargo, aunque la terapia dirigida combinada con inhibidores de BRAF y MEK produce una tasa de respuestas superior al 60%, la supervivencia libre de progresión a 3 años es de un 20%. La combinación de inhibidores del punto de control inmune PD-1 y CTLA-4 produce una meseta en las curvas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global a los 2 años de haber iniciado el tratamiento, estando el 40-50% de los pacientes libres de progresión. La alta tasa de respuestas alcanzada con la terapia dirigida y la larga duración de la respuesta producida por la inmunoterapia justifica el racional clínico de combinar ambas terapias para aumentar la supervivencia de los pacientes (Deken *et al.*, 2016) (Robert *et al.*, 2015). El ensayo clínico fase 2 KEYNOTE-022 que combinaba dabrafenib y trametinib con pembrolizumab o placebo demostró un aumento en la supervivencia libre de progresión y en la duración de la respuesta en el grupo del triplete (Ferruci *et al.*, 2020).

En modelos preclínicos en ratones y biopsias humanas de melanoma con mutación de BRAF, la terapia dirigida con inhibidores de BRAF y MEK aumenta la infiltración intratumoral por células T en las primeras dos semanas

del tratamiento pero esta disminuye posteriormente. La actividad antitumoral aumentaba cuando se combinaba el bloqueo anti PD-1 y los inhibidores de BRAF y MEK (Deken *et al.*, 2016).

Las combinaciones con inmunoterapia con otros inhibidores tirosin kinasa también está en auge. En los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) el 75-80% de los pacientes tienen mutaciones en el gen KIT, dando lugar a una proteína aberrante c-KIT/CD-117 que actúa como receptor de factores de crecimiento en la superficie celular; el 5-10% de los pacientes tienen mutaciones en el gen del receptor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA); y un 10-15% no tiene mutaciones identificadas (*wild type GIST*). Imatinib es un inhibidor tirosin kinasa de ABL, c-KIT, PDGFR y sus formas oncogénicas (Valillas *et al.*, 2021) (Waller *et al.*, 2018). El análisis de *Gene Expression Omnibus database GIST* confirma que imatinib reduce la expresión de PD-L1 e IRF1 a través de la inhibición de KIT y PDGFRA, contribuyendo por tanto a contrarrestar la respuesta inmune adaptativa en el GIST. La presencia abundante de células inmunes en el GIST sugiere un beneficio de la combinación de la inmunoterapia e inhibidores de tirosin kinasa, lo cual está siendo evaluado en ensayos clínicos (Panteleo *et al.*, 2019).

Combinaciones de inhibidores de *checkpoint*.

Los diferentes anticuerpos inhibidores de *checkpoint* comparten una serie de funciones inhibitorias, si bien, cada anticuerpo tiene algunas funciones propias. Los ratones *knockout* para CTLA-4 se caracterizan por un fenotipo autoinmune letal lo que sugiere su papel predominante en la tolerancia a autoantígenos. Por otro lado, los ratones *knockout* para PD-1 desarrollan un fenotipo autoinmune más tardío y menos severo que el fenotipo *knockout*. El fenotipo autoinmune más suave fue para los ratones *knockout* para TIGIT, LAG-3 o TIM-3 (Rotte *et al.*, 2018).

El bloqueo farmacológico de la interacción inhibitoria de PD-1 con PD-L1 se ha convertido en una de las estrategias de inmunoterapia más exitosas al evitar la inhibición periférica de células T. El bloqueo de CTLA-4 actúa principalmente aumentando la activación de células T en los ganglios linfáticos, lo cual es probablemente la causa de los efectos secundarios autoinmunes severos, si bien no es suficiente para estimular la respuesta inmune antitumoral en muchos de los pacientes. La combinación de ambas estrategias de bloqueo aumenta la activación inmune en ganglios linfáticos y tejidos periféricos (Rotte *et al.*, 2018). En

un ensayo clínico fase III con pacientes con melanoma avanzado la tasa de respuestas con la combinación de nivolumab e ipilimumab (57%) era mayor que con nivolumab (44%) o ipilimumab en monoterapia (19%) (Rotte *et al.*, 2019).

Sin embargo, no se alcanzan los mismos resultados en distintos tipos tumorales como melanoma o pulmón. En análisis de muestras tumorales de pacientes con cáncer de pulmón mostró que las células T CD8 que expresaban PD-1 tenían una presencia menor de otros receptores inhibitorios como CTLA-4 en comparación con muestras de pacientes con melanoma. Esta diferencia en la expresión de receptores inhibitorios explicaría la mayor sensibilidad del melanoma a la inhibición de PD-1 y la doble inhibición PD-1-CTLA-4 respecto al cáncer de pulmón. Por otro lado, se ha correlacionado la expresión de TIGIT con la de PD-1 en muestras de pacientes con cáncer de pulmón y modelos murinos sugieren sinergismo entre anticuerpos anti-TIGIT y anti-PD-1. Por otro lado, la expresión de TIM-3 y CTLA-4 en células T CD8 aumenta tras el tratamiento con anticuerpos anti-PD-1 lo que sugiere un beneficio de combinar diferentes inhibidores de *checkpoint* (Huang *et al.*, 2017) (Rotte *et al.*, 2018).

Nuevas estrategias de tratamiento para los tumores sólidos.

Virus oncolíticos.

Los virus oncolíticos son virus atenuados que infectan células tumorales y activan la respuesta inmune contra las mismas. Estos virus están modificados genéticamente para aumentar su tropismo por las células tumorales y reducir su virulencia contra las células del huésped. Son capaces de favorecer la liberación antigénica y su reconocimiento por las células inmunes. Además, aprovechan los fenómenos de tolerancia inmune tumoral para facilitar la infección viral y la destrucción de la célula huésped, que no se encuentra protegida por el sistema inmune. Esto favorece la transferencia viral entre células neoplásicas y una mayor activación inmune. La administración de estos virus debe ser mediante la inoculación tumoral directa y así evitar la degradación inmune por los macrófagos esplénicos y hepáticos tras una administración sistémica. A pesar de la administración local de esta inmunoterapia se ha descrito un efecto abscopal sobre las metástasis, probablemente secundario a la activación del sistema inmunitario. Un ejemplo de terapia oncolítica viral en el talimogene laherparepvec (T-Vec), aprobada por la FDA para el tratamiento del melanoma metastásico.

Se trata de un herpes virus tipo I adherido a un factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) (Breitbach *et al.*, 2016) (Raja *et al.*, 2018).

Anticuerpos biespecíficos.

La función de los anticuerpos biespecíficos es la de dirigir la actividad inmune del huésped contra el tumor a través de la unión a antígenos expresados en las células T, como CD3, y a antígenos expresados en las células tumorales (HER2, CEA, PSMA, etc). Sin embargo, uno de los principales mecanismos de refractariedad a la terapia de anticuerpos biespecíficos es la anergia de células T derivada de la interacción de los distintos receptores de *checkpoint*. Estudios preliminares sugieren que la combinación de atezolizumab (anti-PD-L1) con un anticuerpo biespecífico anti-CD3 y anti-CEA en cáncer colorrectal aumenta la actividad antitumoral (Kobold *et al.*, 2018) (Meric-Bernstam *et al.*, 2021).

Vacunas antitumorales.

El objetivo de las vacunas antitumorales es estimular al sistema inmune contra neoantígenos tumorales específicos de cada paciente o antígenos tumorales comunes como las mutaciones de KRAS. Se está estudiando la combinación de las vacunas con inhibidores de *checkpoint* para contrarrestar el microambiente tumoral inmunosupresor y con quimioterapia. Un estudio muestra que una vacuna de células dendríticas cargadas con lisados de células tumorales aumenta la tasa de respuestas cuando se administra con quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama (Solans *et al.*, 2019) (Zhuang *et al.*, 2020).

Terapia celular adoptiva.

La terapia celular adoptiva consiste en la infusión de grandes cantidades de linfocitos T específicos para un antígeno tumoral en el paciente tras un precondicionamiento con una quimioterapia linfodeplecionante. Las células CAR-T son linfocitos T autólogos modificados genéticamente a través de vectores virales o ARN para expresar un receptor quimérico contra un antígeno tumoral de superficie concreto. La mayor evidencia de la terapia con células CAR-T se ha desarrollado en neoplasias hematológicas como leucemia linfoblástica aguda y linfomas de células B. Sin embargo, el desarrollo de esta terapia en tumores sólidos es menos eficaz por la heterogeneidad intratumoral, con la consiguiente expresión policlonal de diferentes antígenos de membrana; la producción

de señales inmunosupresoras desde el tumor y su microambiente, y la presencia de barreras físicas constituidas por los fibroblastos asociados al tumor y una vasculatura tumoral aberrante. Todo ello dificulta el acceso de las células CAR-T al tumor y su acción contra un antígeno de superficie único. Actualmente se está explorando la combinación de terapia CAR-T con inhibidores de *checkpoint* para favorecer la infiltración tumoral de las células CART-T (Meric-Bernstam *et al.*, 2021) (Rath *et al.*, 2020).

Conclusiones: perspectivas futuras.

Las posibilidades teóricas de combinaciones farmacológicas en oncología son muy amplias. Sin embargo, solo unas pocas van a ser capaces de demostrar beneficio clínico en ensayos clínicos prospectivos. Conocer con profundidad el mecanismo de acción de los fármacos que utilizamos, así como el racional biológico que explica la sinergia de las diferentes terapias de combinación farmacológica, ayudaría a identificar marcadores clínicos, analíticos o moleculares de respuesta y a seleccionar el nicho correcto para su desarrollo clínico posterior. Es por ello que la investigación básica y translacional aporta un conocimiento esencial en el desarrollo de una combinación farmacológica con el fin de seleccionar mejor a los pacientes que van a obtener mayor beneficio clínico y con menos efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA

- Boehm S, Rothermundt C, Hess D, Joerger M. Antiangiogenic drugs in oncology: a focus on drug safety and the elderly - a mini-review. *Gerontology*. 2010;56(3):303-9. PMID: 19940466.
- Breitbart CJ, Lichty BD, Bell JC. Oncolytic Viruses: Therapeutics With an Identity Crisis. *EBioMedicine*. 2016 Jul;9:31-36. PMID: 27407036.
- Ceci C, Lacal PM, Graziani G. Antibody-drug conjugates: Resurgent anticancer agents with multi-targeted therapeutic potential. *Pharmacol Ther*. 2022 Aug;236:108106. PMID: 34990642.
- Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bours MT, Zurawski B, Oyervides Juárez VM, Hsieh JJ, Basso U, Shah AY, Suárez C, Hamzaj A, Goh JC, Barrios C, Richardet M, Porta C, Kowalyszyn R, Feregrino JP, Żolnierek J, Pook D, Kessler ER, Tomita Y, Mizuno R, Bedke J, Zhang J, Maurer MA, Simsek B, Ejzykowicz F, Schwab GM, Apolo AB, Motzer RJ; CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):829-841. PMID: 33657295.
- Deken MA, Gadiot J, Jordanova ES, Lacroix R, van Gool M, Kroon P, Pineda C, Geukes Foppen MH, Scolyer R, Song JY, Verbruggen I, Hoeller C, Dummer R, Haanen JB, Long GV, Blank CU. Targeting the MAPK and PI3K pathways in combination with PD1 blockade in melanoma. *Oncoimmunology*. 2016 Oct 14;5(12):e1238557. PMID: 28123875.
- Ferrucci PF, Di Giacomo AM, Del Vecchio M, Atkinson V, Schmidt H, Schachter J, Queirolo P, Long GV, Stephens R, Svane IM, Lotem M, Abu-Amna M, Gasal E, Ghorri R, Dieder SJ, Croydon ES, Ribas A, Ascierto PA; KEYNOTE-022 international team. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. *J Immunother Cancer*. 2020 Dec;8(2):e001806. PMID: 33361337.
- Giugliano F, Corti C, Tarantino P, Michelini F, Curigliano G. Bystander effect of antibody-drug conjugates: fact or fiction? *Curr Oncol Rep*. 2022 Jul;24(7):809-817. PMID: 35305211.
- Gunda V, Gigliotti B, Ashry T, Ndishabandi D, McCarthy M, Zhou Z, Amin S, Lee KE, Stork T, Wirth L, Freeman GJ, Alessandrini A, Parangi S. Anti-PD-1/PD-L1 therapy augments lenvatinib's efficacy by favorably altering the immune microenvironment of murine anaplastic thyroid cancer. *Int J Cancer*. 2019 May 1;144(9):2266-2278. PMID: 30515783.
- Huang AC, Postow MA, Orlowski RJ, Mick R, Bengsch B, Manne S, Xu W, Harmon S, Giles JR, Wenz B, Adamow M, Kuk D, Panageas KS, Carrera C, Wong P, Quagliarello F, Wubbenhorst B, D'Andrea K, Pauken KE, Herati RS, Staupe RP, Schenkel JM, McGettigan S, Kothari S, George SM, Vonderheide RH, Amaravadi RK, Karakousis GC, Schuchter LM, Xu X, Nathanson KL, Wolchok JD, Gangadhar TC, Wherry EJ. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response. *Nature*. 2017 May 4;545(7652):60-65. PMID: 28397821.
- Imamura M, Morimoto T, Egawa C, Fukui R, Bun A, Ozawa H, Miyagawa Y, Fujimoto Y, Higuchi T, Miyoshi Y. Significance of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio for progression-free survival of patients with HER2-positive breast cancer treated with trastuzumab emtansine. *Sci Rep*. 2019 Feb 12;9(1):1811. PMID: 30755651.
- Kobold S, Pantelyushin S, Rataj F, Vom Berg J. Rationale for Combining Bispecific T Cell Activating Antibodies With Checkpoint Blockade for Cancer Therapy. *Front Oncol*. 2018 Jul 25;8:285. PMID: 30090763.
- Machiels JP, Reilly RT, Emens LA, Ercolini AM, Lei RY, Weintraub D, Okoye FI, Jaffee EM. Cyclophosphamide, doxorubicin, and paclitaxel enhance the antitumor immune response of granulocyte/macrophage-colony stimulating factor-secreting whole-cell vaccines in HER-2/neu tolerized mice. *Cancer Res*. 2001 May 1;61(9):3689-97. PMID: 11325840.
- Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, Fujiwara K, Pignata S, Baron-Hay S, Ray-Coquard I, Shapira-Frommer R, Ushijima K, Sakata J, Yonemori K, Kim YM,

- Guerra EM, Sanli UA, McCormack MM, Smith AD, Keefe S, Bird S, Dutta L, Orlowski RJ, Lorusso D; Study 309–KEYNOTE-775 Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Feb 3;386(5):437-448. PMID: 35045221.
14. Meric-Bernstam F, Larkin J, Tabernero J, Bonini C. Enhancing anti-tumour efficacy with immunotherapy combinations. *Lancet*. 2021 Mar 13;397(10278):1010-1022. PMID: 33285141.
 15. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, Grünwald V, Hutson TE, Kopyltsov E, Méndez-Vidal MJ, Kozlov V, Alyasova A, Hong SH, Kapoor A, Alonso Gordoa T, Merchan JR, Winquist E, Maroto P, Goh JC, Kim M, Gurney H, Patel V, Peer A, Procopio G, Takagi T, Melichar B, Rolland F, De Giorgi U, Wong S, Bedke J, Schmidinger M, Dutcus CE, Smith AD, Dutta L, Mody K, Perini RF, Xing D, Choueiri TK; CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Apr 8;384(14):1289-1300. PMID: 33616314.
 16. Müller P, Kreuzaler M, Khan T, Thommen DS, Martin K, Glatz K, Savic S, Harbeck N, Nitz U, Gluz O, von Bergwelt-Baildon M, Kreipe H, Reddy S, Christgen M, Zippelius A. Trastuzumab emtansine (T-DM1) renders HER2+ breast cancer highly susceptible to CTLA-4/PD-1 blockade. *Sci Transl Med*. 2015 Nov 25;7(315):315ra188. PMID: 26606967.
 17. Pantaleo MA, Tarantino G, Agostinelli C, Urbini M, Nannini M, Saponara M, Castelli C, Stacchiotti S, Fumagalli E, Gatto L, Santini D, De Leo A, Marafioti T, Akarca A, Sabattini E, Pession A, Ardizzoni A, Indio V, Astolfi A. Immune microenvironment profiling of gastrointestinal stromal tumors (GIST) shows gene expression patterns associated to immune checkpoint inhibitors response. *Oncoimmunology*. 2019 Jun 4;8(9):e1617588. PMID: 31428517.
 18. Raja J, Ludwig JM, Gettinger SN, Schalper KA, Kim HS. Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology. *J Immunother Cancer*. 2018 Dec 4;6(1):140. PMID: 30514385.
 19. Rath JA, Arber C. Engineering Strategies to Enhance TCR-Based Adoptive T Cell Therapy. *Cells*. 2020 Jun 18;9(6):1485. PMID: 32570906.
 20. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, Szczylik C, Markus M, McDermott RS, Bedke J, Tartas S, Chang YH, Tamada S, Shou Q, Perini RF, Chen M, Atkins MB, Powles T; KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127. PMID: 30779529.
 21. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsova I, Hauschild A, Lorigan P, Wolter P, Long GV, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Martin AM, Sun P, Crist W, Legos J, Rubin SD, Little SM, Schadendorf D. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):30-9. PMID: 25399551.
 22. Roland CL, Dineen SP, Lynn KD, Sullivan LA, Dellinger MT, Sadegh L, Sullivan JP, Shames DS, Brekken RA. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces angiogenesis and modulates immune cell infiltration of orthotopic breast cancer xenografts. *Mol Cancer Ther*. 2009 Jul;8(7):1761-71. PMID: 19567820.
 23. Rotte A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019 Jun 13;38(1):255. PMID: 31196207.
 24. Rotte A, Jin JY, Lemaire V. Mechanistic overview of immune checkpoints to support the rational design of their combinations in cancer immunotherapy. *Ann Oncol*. 2018 Jan 1;29(1):71-83. PMID: 29069302.
 25. Rozková D, Tiserová H, Fucíková J, Last'ovicka J, Podrazil M, Ulcová H, Budínský V, Prausová J, Linke Z, Minárik I, Sedivá A, Spísek R, Bartůňková J. FOCUS on FOCIS: combined chemo-immunotherapy for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Clin Immunol*. 2009 Apr;131(1):1-10. PMID: 19201656.
 26. Shojaei F, Wu X, Malik AK, Zhong C, Baldwin ME, Schanz S, Fuh G, Gerber HP, Ferrara N. Tumor refractoriness to anti-VEGF treatment is mediated by CD11b+Gr1+ myeloid cells. *Nat Biotechnol*. 2007 Aug;25(8):911-20. PMID: 17664940.
 27. nogés S, Espinós J, Salgado E, Mejías LD, Trocóniz IF, Santisteban M. Assessing the impact of the addition of dendritic cell vaccination to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A model-based characterization approach. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Aug;85(8):1670-1683. PMID: 30933365.
 28. Talmadge JE, Donkor M, Scholar E. Inflammatory cell infiltration of tumors: Jekyll or Hyde. *Cancer Metastasis Rev*. 2007 Dec;26(3-4):373-400. PMID: 17717638.
 29. Taylor BC, Balko JM. Mechanisms of MHC-I Downregulation and Role in Immunotherapy Response. *Front Immunol*. 2022 Feb 28;13:844866. PMID: 35296095.
 30. Vallilas C, Sarantis P, Kyriazoglou A, Koustas E, Theocharis S, Papavassiliou AG, Karamouzis MV. Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs): Novel Therapeutic Strategies with Immunotherapy and Small Molecules. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 6;22(2):493. PMID: 33419029.
 31. Waller CF. Imatinib Mesylate. *Recent Results Cancer Res*. 2018;212:1-27. PMID: 30069623.
 32. Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, Sznol M, Korski K, Jones S, Hernandez G, Mier J, He X, Hodi FS, Denker M, Leveque V, Cañamero M, Babitski G, Koeppen H, Ziai J, Sharma N, Gaire F, Chen DS, Waterkamp D, Hegde PS, McDermott DF. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun*. 2016 Aug 30;7:12624. PMID: 27571927.
 33. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2008 Jan;8(1):59-73. PMID: 18097448.
 34. Zhang Y, Ma JA, Zhang HX, Jiang YN, Luo WH. Cancer vaccines: Targeting KRAS-driven cancers. *Expert Rev Vaccines*. 2020 Feb;19(2):163-173. PMID: 32174221.

PÍLDORA DE INFORMACIÓN

ESTUDIO ABIERTO

Se dice de un ensayo clínico aleatorizado y controlado (con un segundo fármaco activo o con placebo) que es abierto, cuando los investigadores y los participantes conocen el tratamiento que se les está administrando. Algunos estudios se diseñan con una primera fase cegada y, dependiendo del resultado, sobre todo si es positivo en el grupo tratado con el fármaco problema, se continúa el estudio con un periodo adicional en abierto.

Residuos medicamentosos de diclofenaco y su impacto en los buitres del género Gyps.

Fernando González^{1,2}; Elisa Villén-Molina¹; Irene López¹; Virginia Moraleda¹; Laura Suárez^{1,4}; Samanta Waxman³; Casilda Rodríguez².

¹ GREFA Grupo de Rehabilitación de la Fauna Autóctona y su Hábitat. Ctra. Monte del Pilar s/n, 28220, Majadahonda, Madrid, España.

² Sección Departamental de Farmacología y Toxicología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, España.

³ Departamento de Anestesiología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

⁴ Sección Departamental de Anatomía y Embriología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, España.

Existe una preocupación creciente sobre los efectos de los residuos medicamentosos en el medio ambiente. Concretamente, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), el diclofenaco ha sido el responsable del grave declive poblacional que han sufrido los buitres en el continente asiático al consumir los cadáveres de animales tratados con este AINE. El diclofenaco tiene un amplio uso veterinario por lo que es importante conocer tanto el peligro como el riesgo que supone para estas carroñeras, esenciales para el equilibrio del ecosistema y excelentes centinelas de nuestro medio ambiente. El problema se sitúa en la interfase entre la salud animal y la medioambiental, por lo que presenta una clara orientación “One Health”.

1. INTRODUCCIÓN

Existe una preocupación creciente sobre los efectos de los residuos medicamentosos en el medio ambiente. Entre ellos se encuentra el diclofenaco, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) ampliamente utilizado tanto en medicina humana como veterinaria. El diclofenaco está incluido en la Primera Lista de Observación establecida en la Directiva Marco Europea del Agua (Decisión UE 2015/495 y Decisión UE 2018/840], ya que es uno de los residuos medicamentosos más detectados. Aunque las concentraciones suelen ser bajas, cuando son superiores a 1 µg/L pueden alterar el ADN, la respuesta inmune y la reproducción (Boneffille *et al.*, 2018). Hasta el momento, el efecto medioambiental más destacable está relacionado con el consumo por las aves rapaces de la carroña procedente de animales tratados con este AINE. En 2004 se detectó que el fuerte declive poblacional en el sursureste asiático de 3 especies de aves del género Gyps (*Gyps indicus*, *Gyps tenuirostris* y *Gyps bengalensis*) estaba produciéndose por gota visceral aguda que se relacionó con la ingestión de residuos de diclofenaco presente en la carroña (Oaks *et al.*, 2004). Los buitres son aves necrófagas longevas, que tienen una importancia vital en el funcionamiento y en el equilibrio sanitario de los ecosistemas. En España e Italia se encuentran las poblaciones más importantes de buitres de Europa (95% de total de animales censados) y existe preocupación por la existencia de especialidades de uso veterinario conteniendo diclofenaco (Bean *et al.*, 2023). El objetivo de este trabajo es el de revisar la información existente sobre el peligro y riesgo que supone este AINE en aves carroñeras, analizando el riesgo que puede existir con otros AINEs, el porqué de la mayor sensibilidad a los efectos nefrotóxicos en los buitres y sus repercusiones ecológicas.

2. TAXONOMÍA Y SITUACIÓN POBLACIONAL DE LOS BUITRES: ESTATUS DE RIESGO

Los buitres se categorizan en dos linajes filogenéticos que representan una convergencia evolutiva: los buitres del Nuevo Mundo (Fam. *Cathartidae*, 7 especies) y buitres del Viejo Mundo (Fam. *Accipitridae*, 16 especies). Actualmente se les considera uno de los grupos de aves más amenazados, estando 9 especies de buitres en peligro crítico (incluidas las afectadas por los residuos medioambientales del diclofenaco) (IUCN 2023; Ogada 2012; Overvelt *et al.*, 2020). Aunque en Europa y en Norteamérica, tras una larga disminución histórica, actualmente están estables o incluso hay un incremento poblacional, en otras zonas del planeta donde existía una gran población, como es el caso de Asia y África, se está evidenciando un importante declive (Ogada *et al.*, 2012; IUNC, 2023; SEO/BirdLife, 2021). Existen muchas razones para esta disminución, pero las relacionadas con la actividad humana son las más relevantes. Las causas antrópicas pueden ser intencionadas como el envenenamiento y los disparos, o accidentales como la intoxicación por contaminantes ambientales, electrocuciones, ... Además, en el continente africano también influye la caza furtiva de los buitres tanto para elaborar remedios terapéuticos a partir de ciertas partes de su cuerpo (llega a causar el 29% de los fallecimientos) (Boakye *et al.*, 2019) como para servir de alimento (Ogada *et al.*, 2012).

Un punto clave en este descenso poblacional son las intoxicaciones. El envenenamiento de carnívoros, tanto para proteger al ganado como con fines estrictamente cinegéticos, puede terminar intoxicando de forma accidental a especies no diana, como las aves necrófagas, y suponer un riesgo para la salud pública (Ogada *et al.*, 2012). La presencia de estos tóxicos puede originar una intoxicación aguda con una clara sintomatología clínica o bien una exposición crónica a bajas concentraciones, no menos peligrosa, ya que puede terminar originando efectos subletales. Éstos no producen una mortalidad ni morbilidad directa, pero sí pueden ser responsables de una disminución de la supervivencia pues de forma larvada pueden alterar el comportamiento, la respuesta inmune o el éxito reproductivo (González *et al.*, 2017; Nethathe, 2019; Ogada *et al.*, 2012).

3. CARACTERÍSTICAS ECOFISIOLÓGICAS DE LOS BUITRES Y SU REPERCUSIÓN MEDIOAMBIENTAL

Los buitres son uno de los grupos de vertebrados que mayor éxito adaptativo ha tenido en el aprovechamiento de la carroña, ya que son el único grupo terrestre de carroñeros estrictos. Destacan por su eficiencia, en términos de su capacidad para consumir un elevado volumen de carroña a gran velocidad. Los buitres llegan muy rápido y en grandes grupos a las zonas donde se encuentran los animales muertos, logrando consumir el 84% de los cadáveres antes de que aparezca cualquier mamífero carroñero (Ogada *et al.*, 2012).

Su capacidad de recorrer grandes distancias aprovechando las corrientes de aire (más de 100 Km abarcando un área superior a los 10.000 km²), a un coste energético mínimo, y de avistar los cadáveres desde el aire favorecen su elevada eficiencia necrófaga (Moleón *et al.*, 2014). Los buitres localizan fácilmente los cadáveres gracias a un sentido de la vista muy desarrollado, la observación de otros animales, y en algunos casos, como es el de los buitres del Nuevo Mundo, por su gran olfato. A diferencia de las rapaces “cazadoras”, las aves necrófagas tienen los ojos más pequeños, una única fóvea central y un campo visual ampliado que les permiten ver a largas distancias los cadáveres y obtener información de su grupo social (Potier *et al.*, 2020).

La necrofagia es una estrategia ampliamente extendida para mantener el equilibrio medioambiental (Figura 1). Los buitres representan un método efectivo, rápido y barato de eliminar los cadáveres del medio ambiente. En 30 minutos pueden reducir un cadáver hasta los huesos, ayudando al control de la diseminación de enfermedades infecciosas a partir de los tejidos en descomposición (Ogada *et al.*, 2012; Vicente y VerCauteren, 2019). Además, evitan la aparición de otros carnívoros oportunistas. En zonas donde los buitres están prácticamente extinguidos, se aprecia un incremento de especies oportunistas como las ratas y perros asilvestrados, que pueden ser portadores de enfermedades y reservorios primarios de zoonosis. Además, los buitres son menos susceptibles a los efectos potencialmente letales de las toxinas y los patógenos presentes en la materia en descomposición debido a una serie de adaptaciones fisiológicas e inmunológicas, incluido un pH digestivo extremadamente ácido (pH= 1-2) (Ogada *et al.*, 2012; Moleón *et al.*, 2014). El papel de estas especies estaría englobado dentro del concepto “One Health”, ya que limitarían la diseminación de

enfermedades tanto a seres humanos como a especies animales domésticas y salvajes. En algunos países como la India o Nepal, se habla incluso de un impacto sobre la economía local, debido al coste producido por los problemas sanitarios que ocasiona su declive (Nethathe, 2019).

La reducción de la población de buitres en los países del sur asiático tiene también otras connotaciones al haberse limitado el “Entierro del Cielo”, una costumbre de la religión parsi (también practicada por los budistas tibetanos), consistente en un ritual funerario expositorio en el que se deja a los muertos en partes elevadas de la montaña o en la zona abierta de las “Torres de Silencio” a disposición de los carroñeros, especialmente a los buitres que tienen un carácter sagrado en Tíbet, para que se preserven los elementos que conforman el universo (Sanz Mínguez y Rodríguez Gutiérrez, 2013). También tiene un impacto económico en zonas extremadamente pobres de India, ya que usan los huesos de las carcasas consumidas por los buitres para fabricar fertilizantes (Nethathe, 2019).



Figura 1. Buitres comiendo en un muladar (Fotografía cedida por Virginia Moraleda).

4. CARACTERÍSTICAS ADAPTATIVAS QUE PUEDEN INFLUIR EN LA MAYOR SUSCEPTIBILIDAD DEL GÉNERO *GYPS* AL DICLOFENACO

Los buitres son especies longevas, ubicadas en la parte superior de la cadena trófica, especialmente vulnerables a los contaminantes por sus hábitos alimentarios y características anatómo-fisiológicas, lo que les hace altamente sensibles a su acumulación. Los buitres resisten largos periodos de ayuno en comparación con otras aves, ya que tienen un elevado peso y baja tasa metabólica, por lo que consumen una mayor cantidad de carroña por ingesta. Esto incrementa el riesgo de consumir una mayor cantidad de diclofenaco con cada comida. Aunque su comportamiento puede variar, suelen alimentarse de forma grupal, lo que tiende a provocar la intoxicación de varios animales a la vez (Ogada *et al.*, 2012; Overveld *et al.*, 2020).

Un aspecto importante que puede influir en la diferente susceptibilidad de las especies necrófagas a residuos medioambientales es qué y cómo comen. Entre las distintas especies englobadas en las aves carroñeras, la competencia interespecífica se ha reducido debido a caracteres ecomorfológicos divergentes y jerarquías de dominancia interespecíficas que dan como resultado una partición ordenada de los recursos (Moleón *et al.*, 2014). Los buitres del género *Gyps*, como el buitre leonado, son carroñeros estrictos, que consumen tanto cadáveres frescos como en descomposición. Poseen un cuello largo altamente flexible cubierto de plumas cortas que les permite meter la cabeza fácilmente dentro del cadáver, un pico de borde muy afilado capaz de cortar los tejidos blandos con movimiento rápidos y de extraer el tejido muscular adherido al hueso, y una especie de púas en la lengua que facilitan la ingestión de piezas resbaladizas. Gracias a estas peculiaridades comen

principalmente músculos y vísceras de mamíferos de tamaño medio/grande. Esta preferencia alimenticia les da acceso a órganos de eliminación como el hígado y el riñón que, junto con el punto de inyección, son los tejidos donde se observan los mayores niveles de residuos de diclofenaco (EMA, 2003). Otras aves necrófagas que aparentemente son menos sensibles, presentan hábitos alimenticios que tal vez les predispongan a una menor exposición: los milanos (*Milvus spp.*) son carroñeros facultativos que se alimentan tanto de las presas que cazan como de animales muertos según disponibilidad, el alimoche común (*Neophron pernocterus*), que al tener un pico más débil que los leonados consume partes más blandas y fácilmente accesibles como el músculo, o el quebrantahuesos (*Gypaetus barbatus*) que alrededor del 75% de su dieta es ósea (Belver, 2010).

5. PELIGRO Y RIESGO DE LA EXPOSICIÓN AL DICLOFENACO Y OTROS AINE

La amplia presencia de residuos de diclofenaco en los cadáveres de animales tratados con este antiinflamatorio ha sido la responsable de un declive poblacional que ha llevado casi a la extinción a tres especies de buitres del género *Gyps* endémicas del sur y sureste de Asia. Este problema comenzó a notificarse en la década de los noventa del siglo pasado, pero no fue hasta el año 2004 cuando se identificó la relación que existía entre los buitres muertos y este residuo medicamentoso. Tras observar que todos los buitres que habían muerto por gota visceral presentaban residuos de diclofenaco, se reprodujo experimentalmente la muerte por fallo renal asociado a gota visceral en buitres en cautividad alimentados con animales muertos tratados con dosis terapéuticas de este AINE. Hay que tener en consideración que la pauta terapéutica aprobada en vacuno y porcino (2.5 mg/kg/d durante 1-3 d) es entre 11-25 veces más elevada que la DL_{50} en buitres ($DL_{50} = 0.1-0.22$ mg/kg; incluso la dosis de 0.8 mg/kg provoca una alta letalidad) (Swan *et al.*, 2006). En un análisis realizado en 2011, el diclofenaco ocupaba el tercer puesto dentro de los AINE usados a nivel mundial (Rinde, 2019). Este fármaco es peligroso para estas necrófagas, pero es importante conocer el riesgo de exposición.

Escenario asiático

Si nos centramos en analizar el riesgo en el subcontinente indio, en los años en los que comenzó el declive de estos buitres este fármaco era un AINE libre de patente fabricado en India, lo cual abarataba los costes. Se usaba en ungulados domésticos y permitía a

los grupos menos favorecidos económicamente realizar un tratamiento antiinflamatorio y analgésico, haciendo que sus animales pudieran seguir trabajando (Culberth *et al.*, 2011; Oaks y Meteyer, 2012; Rinde, 2019). Además, siguiendo creencias religiosas, los cadáveres de estos animales se dejaban expuestos en la naturaleza (Nethathe, 2019; Sanz Mínguez y Rodríguez Gutiérrez, 2013). En este escenario un AINE, con un alto riesgo de exposición, colocó a las tres especies de buitres del género *Gyps* en peligro crítico de extinción. Se estima que el marcado declive poblacional podría haber sido causado por la contaminación de solo una pequeña proporción de los cadáveres de ungulados a disposición de los buitres (entre 1:130-1:760) (Green *et al.*, 2004).

Con el fin de reducir el riesgo de exposición los gobiernos de India, Pakistán y Nepal prohibieron el uso veterinario de diclofenaco en mayo de 2006 (Cuthbert *et al.*, 2011; Galligan *et al.*, 2020). En los años siguientes a la prohibición, los residuos del diclofenaco todavía eran detectables en el 11% de las carcasas analizadas en el norte de la India (Taggart *et al.*, 2009) y, aunque resultaba alentador el número creciente de especialidades y la elevada disponibilidad del meloxicam para su empleo en veterinaria, resultaba preocupante la continua disponibilidad del diclofenaco. Al parecer, se había logrado saltar la prohibición del uso veterinario del diclofenaco mediante su venta para uso humano y la fabricación ilegal de especialidades veterinarias en bolos para administración oral (Cuthbert *et al.*, 2011). Para evitar el uso fraudulento de estas formulaciones, en 2015 se restringió el volumen máximo de vial para uso humano. Además, conscientes de que la prohibición por sí sola no era suficiente para revertir el problema, se crearon Zonas Santuario y planes de sensibilización de la sociedad (haciendo énfasis en la disponibilidad de una alternativa sostenible para veterinaria como el meloxicam) combinados con un suministro de fuentes de alimento seguras para los buitres (Galligan *et al.*, 2020).

A pesar de que los resultados obtenidos en seguimientos más recientes sobre poblaciones de buitres del Nepal e India pueden ser esperanzadores, ya que muchas áreas han recuperado su población, no se han alcanzado los niveles que existían antes de la crisis. Además, en zonas donde la recuperación es aparentemente total, los cambios de población pueden atribuirse a la migración más que a la recuperación, ya que el éxito de los programas de cría ha sido relativo por el bajo número de pollos y la dificultad de adaptación de las aves criadas en cautividad al ser liberadas (Galligan *et al.*, 2020; Bean *et al.*, 2023).

Además, existen otros AINE disponibles en ese subcontinente que pueden ser peligrosos para el género *Gyps*, como la nimesulida (Galligan *et al.*, 2022) o el aceclofenaco, que en los búfalos tratados se transforma en diclofenaco (Chandramohan *et al.*, 2022). Todo ello podría ocasionar un grave problema, ya que se parte de una densidad demográfica mucho menor que la que existía al final de los años 90 del pasado siglo (Galligan *et al.*, 2020).

Escenario europeo

El diclofenaco está aprobado por la UE desde el 2003 [European Medicine Agency (EMA), 2003]. En España se comercializan dos especialidades desde el 2013 para administración intramuscular en porcino, bovino y equino no destinado a consumo humano. En su ficha técnica se especifica que *“El diclofenaco es tóxico para las aves necrófagas, aunque la baja exposición prevista hace que los riesgos sean bajos” y en relación con las precauciones de uso en animales se indica “No administrar a animales susceptibles de entrar en la cadena alimentaria de la fauna salvaje. En caso de muerte o sacrificio de los animales tratados, asegurarse de que no son puestos a disposición de la fauna salvaje”* [Centro de Información de Medicamentos para Veterinaria (CIMAvet), 2022]. El escenario de riesgo en Europa, en principio, parece que no es comparable al asiático. El problema puede derivar de situaciones que se alejen de las condiciones de uso marcadas. Tras la comercialización del diclofenaco en España, Herrero-Villar y colaboradores (2020) han evaluado el riesgo de exposición en la península ibérica analizando diclofenaco y otros AINE tanto en las carcasas de animales de producción que han sido depositados en muladares (cerdos y ovejas, principalmente) como en los cadáveres de casi 400 aves carroñeras estrictas (principalmente buitre leonado) y algunas facultativas. La presencia de residuos detectables de AINE en los cadáveres muestreados en los muladares fue relativamente baja (4% y 3% para ovejas y cerdos, respectivamente), siendo el flunixin el detectado con mayor frecuencia (1.75%) frente a valores de 0.44% para ketoprofeno, meloxicam y diclofenaco. El 3.60% de las aves necrófagas presentaron residuos en hígado y riñón, estando el flunixin en el 1.03% de los casos y el meloxicam, un AINE considerado seguro para buitres, en el 2.57% restante. Esta presencia destacada del flunixin no carece de importancia, dado que es un AINE de uso muy extendido en animales de producción y que también es peligroso para estas carroñeras (Herrero-Villar *et al.*, 2020). En 2014, se relacionó la muerte de un buitre leonado por gota visceral con

la presencia de flunixin en el cadáver (Zorrilla *et al.*, 2014), y en un estudio más reciente también se ha observado la presencia de flunixin compatible con gota visceral y/o daño renal en los cadáveres de tres buitres (0.98% de las aves muestreadas) (Herrero-Villar *et al.*, 2020). Este cuadro se ha reproducido en un zoológico italiano, en el que accidentalmente los buitres alojados fueron alimentados con cadáveres de animales tratados previamente con flunixin (Eleni *et al.*, 2019). Actualmente, en España está autorizado el flunixin meglumine en bovino, equino y porcino, existiendo 13 especialidades para administración intramuscular y 1 en aplicación pour-on para administración transdérmica (CIMAvet, 2022). Cabe señalar por otra parte que no existen especialidades en España, aprobadas para el uso veterinario del aceclofenaco y que otro AINE que también se debería tener en consideración es el carprofeno (Naidoo *et al.*, 2018).

En cuanto al diclofenaco, desgraciadamente en 2020 se ha reportado el primer caso de una necrófaga, un volantón de buitre negro (*Aegypius monachus*), muerta en el nido con gota generalizada y la presencia de diclofenaco en hígado y riñón. El caso fue detectado gracias a que el animal formaba parte de un programa de reintroducción y estaba siendo monitorizado mediante GPS (Herrero-Villar *et al.*, 2021), por lo que otros casos similares podrían pasar desapercibidos. Debemos tener presente que en el último informe publicado por la EFSA (“European Food Safety Authority”) sobre la monitorización de residuos de medicamentos veterinarios realizado en 2020 en muestras de animales vivos o en productos de origen animal, se describe la presencia de niveles de diclofenaco por encima del límite máximo de residuos (LMR) en muestras de vacuno de carne y de leche, de caballos, de porcino y de pollos en varios países de la UE (llegando a afectar al 33% de las muestras en uno de los países evaluados) (Brocca y Salvatore, 2022). Aunque en este informe no se han detectado niveles de este AINE por encima de lo permitido en España, los resultados obtenidos para el conjunto europeo hacen necesaria una vigilancia estrecha de este problema y la implementación de una serie de medidas reguladoras que aseguren en el futuro también en nuestro país la ausencia de casos de intoxicación (Herrero Villar *et al.*, 2021).

6. FARMACOLOGÍA, USO TERAPÉUTICO Y SEGURIDAD DE LOS AINE EN AVES

Las acciones farmacológicas de los AINE se deben principalmente a la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), lo que altera la síntesis de prostaglandinas (PG). Principalmente, existen dos isoformas de esta enzima, COX-1 y COX-2. La primera es una enzima con actividad constitutiva y está implicada en procesos fisiológicos clave. La COX-2 es una enzima inducible que en condiciones basales presenta concentraciones muy bajas en la mayoría de los tejidos. En respuesta a mediadores asociados a la inflamación (citocinas, endotoxinas, etc.) su actividad se regula rápidamente al alza, jugando un papel clave en la inflamación, el dolor, la fiebre y la proliferación celular normal y patológica (Oaks y Meteyer, 2012; Brenner y Stevens, 2019). Hay que destacar que la COX-2 también se expresa de forma constitutiva en otros tejidos como el cerebro, el pulmón, el timo y el riñón (Bindu *et al.*, 2020). La mayoría de los AINE usados en medicina aviar son no selectivos, si bien el meloxicam y el carprofeno son más potentes frente a la COX-2 que a la COX-1 (Hawkins *et al.*, 2018). En el ser humano, los AINE se usan a dosis que originan una inhibición de la COX-2 mayor del 50% (Bindu *et al.*, 2020). Por ello hay que tener presente que el porcentaje de inhibición de la COX-1, cuando la COX-2 está inhibida al 80%, no alcanza el 20% en el caso de los coxib, es menor del 30 % para el meloxicam y supera el 60% en el caso del diclofenaco (Gan *et al.*, 2010; Bindu *et al.*, 2020). De todas formas, hay que tener en cuenta que el grado de selectividad puede variar entre especies, existiendo un gran vacío de conocimientos al respecto en el caso de las aves. Además, hay que destacar que el efecto adverso más relevante en aves es la nefrotoxicidad y que ambos grupos pueden desencadenarla (Oaks y Meteyer, 2012). Los AINE usados en medicina de aves salvajes/exóticas son carprofeno, celecoxib, diclofenaco, metamizol, flunixin, ibuprofeno, ketoprofeno, meloxicam, fenilbutazona y piroxicam.

En buitres se debe evitar el uso del diclofenaco y, también, de otros AINE como el carprofeno, el flunixin, el ibuprofeno y la fenilbutazona por su potencial nefrotoxicidad. El meloxicam es considerado actualmente el más seguro para todas las especies aviares, destacando como reacciones adversas la congestión glomerular y la degeneración tubular leves y reversibles en periquitos (*Melopsittacus undulatus*), la lipidosis hepática a dosis elevadas en cernícalos (*Falco sparverius*) y úlceras gástricas casi en el 20% de los animales tratados. Incluso dentro de las aves

carroñeras la sensibilidad a los efectos tóxicos por la exposición a residuos de diclofenaco varía. Destaca el caso de los jotes (*Cathartes aura*), buitres del Nuevo Mundo que no manifiestan signos de toxicidad tras la administración de dosis que oscilan entre 0.08 y 25 mg/kg (Rattner *et al.*, 2008). Entre los carroñeros facultativos existe una ausencia de toxicidad a dosis que oscilan entre 0.8 y 10 mg/kg en el cuervo pío (*Corvus albus*) (Naido *et al.*, 2011); sin embargo, otras especies de la Familia Accipitridae, como el águila esteparia (*Aquila nipalensis*), han fallecido tras la exposición a residuos medioambientales del diclofenaco (Sharma *et al.*, 2014). Otros grupos aviares que no son necrófagos, como las gallinas, las palomas, las codornices y los minás (*Acridotheres tristis*), muestran una sensibilidad variable a este AINE. La codorniz y el miná son especies más resistentes a la administración oral de diclofenaco ($DT_{min}=10$ mg/kg: 10% mortalidad para ambos; siendo DL_{50} de 405 mg/kg para la codorniz) que la gallina ($DT_{min}=2.5$ mg/kg: 30% mortalidad) (Hussain *et al.*, 2008). Aparentemente las palomas son las que manifiestan un comportamiento más errático, bien más cercanas a los buitres ($DT_{min}=0.25$ mg/kg: 20% mortalidad) (Hussain *et al.*, 2008) o muy resistentes, ya que ninguna paloma doméstica falleció con las dosis administradas (Hassan *et al.*, 2018). Posiblemente influyó la regurgitación del contenido digestivo descrita tras el sondaje oral ya que las palomas regurgitan el contenido del buche para alimentar a sus pichones (Rodríguez *et al.*, 2017). Los patos de producción aparentemente son resistentes ($DL_{50}=190$ mg/kg) (Hassan *et al.*, 2018).

7. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA RENAL EN LAS AVES

El riñón de las aves es aplanado, sin distinción clara entre la zona cortical y medular, y presenta tres divisiones (craneal, media y caudal). Las aves carecen de vejiga de la orina por lo que el fluido formado en los riñones se vierte directamente en la zona de la cloaca denominada urodeo (Rodríguez *et al.*, 2017). En los mamíferos, el único órgano de osmorregulación es el riñón; sin embargo, las aves, al tener un riñón con una menor capacidad para concentrar la orina (cociente osmolar orina/plasma: aves =2.0-2.5; mamíferos = 25-30) recurren al intestino grueso y, en algunas especies, a las glándulas salinas para regular el volumen de agua corporal (Braun, 2015). Así, cuando existe una privación de agua, el fluido que llega a la cloaca pasa mediante movimientos retroperistálticos hacia los tramos finales del intestino, donde se realiza la reabsorción de agua y sales (Braun, 2015; Rodríguez *et al.*, 2017).

En mamíferos la urea es el producto principal con el que se excretan los compuestos nitrogenados y la cantidad de ácido úrico (AU) que producen es mucho menor. En general, consiguen el mantenimiento de la homeostasis de los uratos gracias a la secreción y reabsorción que se produce en el túbulo contorneado proximal (TCP) mediante numerosos transportadores. Sin embargo, las aves presentan unos niveles de AU muy elevados, que se producen principalmente en el hígado como producto final del metabolismo de las purinas y se excretan por el riñón mediante secreción tubular (80%) y en menor medida mediante filtración. En estas especies, la necesidad de eliminar grandes cantidades de ácido úrico, que superan las obtenidas mediante filtración, justifica la **ausencia de reabsorción** (carecen del transportador URAT1) de AU a nivel tubular (Rodríguez *et al.*, 2017; Nethathe *et al.*, 2021b). La secreción unidireccional de uratos de las células tubulares renales aviares se lleva a cabo gracias al esfuerzo coordinado de los transportadores de aniones (OAT) localizados en la membrana basolateral y el transportador de membrana dependiente de ATP (MRP4), localizado en la porción apical de la membrana, que facilitan la salida de los uratos a la luz tubular (Bataille *et al.*, 2008; Barik *et al.*, 2019; Nethathe *et al.*, 2020). Como el AU y su sal pueden precipitar fácilmente en un medio acuoso y las concentraciones que alcanzan en el TCP superan el límite de solubilidad, para evitar la formación de cristales a nivel luminal se unen los uratos a la albúmina formando unos elementos esféricos (compuestos en un 65% por uratos). La orina ureteral aviar contiene una concentración de proteínas en orina 100 veces mayor que los mamíferos domésticos, debido a que la barrera de filtrado glomerular tiene un epitelio fenestrado con mayor tamaño de poro y una carga aniónica menor (Braun, 2015). El AU, además de necesitar un menor aporte de agua para su excreción (la orina de las aves es blanquecina y de consistencia cremosa), tiene una menor toxicidad para el embrión aviar que la urea y representa una eficaz defensa antioxidante pudiendo actuar como agente quelante y neuroprotector (Settle *et al.*, 2012).

Nefronas de tipo reptiliano y mamífero. Las aves tienen dos tipos de nefronas: reptilianas y mamíferas. En la región cortical se encuentran un gran número de nefronas pequeñas reptilianas, que son las que carecen de asa de Henle. Las otras nefronas son las de tipo mamífero, su porcentaje es minoritario (15%) y comprende dos variedades: las de asa corta y de asa larga. Están localizadas más profundamente en el córtex y llegan a la zona medular. La zona medular del riñón está formada por los conos medulares que contienen

las asas de Henle, tubos colectores y los vasos rectos renales (Frazier *et al.*, 1995; Braun, 2015).

Vascularización renal arterial. Depende de tres ramas separadas que proceden de la aorta y terminan irrigando cada lóbulo renal. Hay ramas de la arteria renal que dan lugar a las arterias interlobulares, que se dividen en diferentes arteriolas aferentes que entran en la cápsula de Bowman (Frazier *et al.*, 1995). El ovillo o penacho glomerular del riñón aviar difiere de forma importante del de los mamíferos. El típico glomérulo de los mamíferos es una red de capilares altamente anastomótica; en cambio, en las nefronas reptilianas generalmente hay una única rama capilar plegada en el interior de la cápsula de Bowman. Después de formar los capilares glomerulares, los vasos salen de la cápsula como arteriolas eferentes, y forman una red capilar alrededor del túbulo renal (capilares peritubulares) (Braun, 2015; Rodríguez *et al.*, 2017).

Los capilares de las aves que forman los penachos glomerulares tienen un diámetro interior mayor que los de los mamíferos, en consonancia con el mayor tamaño de los glóbulos rojos que, además, son de forma oval/fusiforme, nucleados y de menor longevidad que los de mamíferos, posiblemente debido a su mayor metabolismo (Matos y Morrissey, 2022). La tasa de filtración glomerular (TFG) es menor en las nefronas de tipo reptiliano por lo que si se compara con la de mamíferos de masa corporal similar, las aves tienen una menor TFG individual; sin embargo, esto se compensa con un mayor número de nefronas de forma que la tasa glomerular renal total es similar. La filtración glomerular en aves es variable e intermitente y depende del estado de hidratación. Cuando existe privación de agua o el ave está expuesta a factores estresantes, la TFG se reduce hasta un 65% (Braun, 2015). En esas circunstancias el sistema porta renal es el que se encarga de mantener la perfusión de los túbulos renales tratando de evitar una necrosis isquémica (Dzialowski y Crossley, 2015).

Sistema porta renal. Al igual que otras especies no mamíferas, el riñón de las aves también es perfundido por **sangre venosa** del sistema porta renal. Las venas porta renales surgen de las venas iliaca externa o isquiática, la caudal, la coccígea y la mesentérica (Figura 2). Los capilares de la vena porta renal rodean los túbulos de las nefronas reptilianas y se anastomosan con las arteriolas eferentes (Braun, 2015). Por ello, el riñón de las aves recibe una irrigación sanguínea aferente dual, vía arteria renal y vía porta renal (Blackburn y Prashad, 1990). El flujo de sangre al riñón desde los vasos porta renales está controlado por una válvula de músculo liso

ubicada en la vena íliaca común y regulada por el sistema nervioso autónomo. Se acepta que bajo influencia adrenérgica la válvula permanece abierta y permite el paso de la sangre hacia el resto del organismo a través de la vena cava caudal, evitando su paso por el riñón; en cambio, el estímulo colinérgico induce el cierre de la válvula, de manera que la sangre se dirige hacia el parénquima renal por las venas porta renales (Oelofsen, 1971; Frazier *et al.*, 1995; Meteyer *et al.*, 2005; Oaks y Meteyer, 2012; Rodríguez *et al.*, 2017).

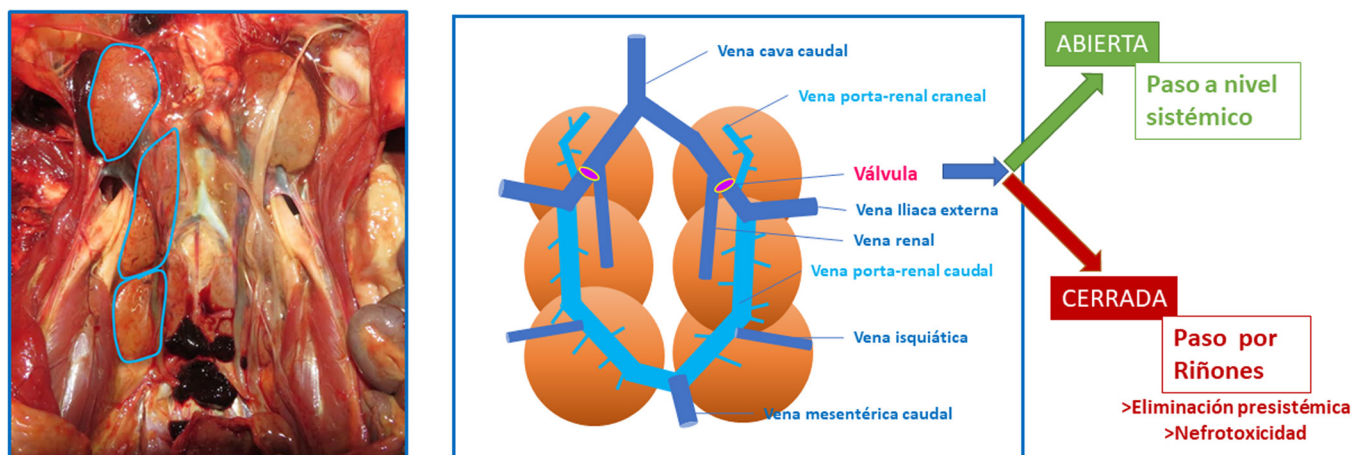


Figura 2. Disposición de los tres lóbulos renales en un cadáver de buitre leonado y esquema de la perfusión venosa del riñón con la participación del sistema porta renal en la distribución de la sangre (ver el texto).

Sistema Renina Angiotensina. En la hemodinámica renal de muchas especies de vertebrados tiene una gran relevancia el sistema renina angiotensina (SRA), que ha evolucionado de forma cercana en los mamíferos, las aves y los reptiles. Este sistema se activa cuando existe una depleción de volumen; sin embargo, en las aves existe una menor activación de SRA en presencia de hipovolemia o hipotensión (Butt-Hussaim y Manitiús, 2021). La angiotensina II (AGTII) causa un incremento de la presión sanguínea en las especies vertebradas más representativas, bien directamente por producir vasoconstricción o indirectamente estimulando la secreción de catecolaminas de las terminaciones nerviosas adrenérgicas y las células cromafines de la médula adrenal (Butt-Hussaim y Manitiús, 2021). En las aves **los efectos vasopresores de la AGTII se atribuyen únicamente a la estimulación de la secreción de catecolaminas** (Butt-Hussaim y Manitiús, 2021; Dzialowski y Crossley, 2015). La vasoconstricción mediada por la activación simpática se produce en ambas arteriolas, pero el efecto vasoconstrictor sobre la arteriola eferente es superior al producido sobre la aferente, debido a que en esta última está amortiguado por el aumento compensatorio de las PGE_2 e I_2 y óxido nítrico (Braun, 2015; Dzialowski y Crossley, 2015).

8. PATOLOGÍA PRODUCIDA POR EL DICLOFENACO EN BUITRES

La exposición al diclofenaco origina un proceso agudo y grave. En los buitres silvestres fallecidos tras la ingesta de diclofenaco se observan depósitos de uratos en las vísceras de la cavidad celómica, especialmente en el riñón, el corazón, el hígado y el bazo (Figura 3). A nivel renal se aprecia una necrosis tubular aguda, que afecta a los TCP del córtex renal (Oaks y Meteyer, 2012; Oaks *et al.*, 2004; Meteyer *et al.*, 2005). Por el contrario, los túbulos contorneados distales (TCD) y los colectores están relativamente intactos en los estadios iniciales de la exposición; sin embargo, según avanza el proceso, las lesiones se agravan y terminan alterando toda la estructura renal debido a la formación de grandes depósitos de agregados de uratos. Esto puede deberse a que la necrosis que se produce en los túbulos va acompañada de la precipitación de uratos en forma de cristales. El incremento del tamaño, el número y la distribución de esos agregados amorfos (tofós gotosos), son un reflejo de la progresión de la enfermedad. Por otra parte, en lesiones avanzadas se aprecia que los TCD y los colectores están dilatados y contienen detritus y material eosinófilo. La respuesta inflamatoria que se

observa en las carroñeras fallecidas es mínima y suele asociarse a la presencia de tofos gotosos (Meteyer *et al.*, 2005). La necrosis del TCP origina una disminución del aclaramiento tanto del diclofenaco como del ácido úrico, lo que termina conduciendo a fallo renal, acidosis, hiperkalemia y fallo cardíaco, letal para el buitre (Oaks y Meteyer, 2012). El diclofenaco también puede producir a dosis muy elevadas la muerte en pocos minutos, sin estas evidencias histológicas, como se ha descrito en gallináceas (Locke *et al.*, 2022).

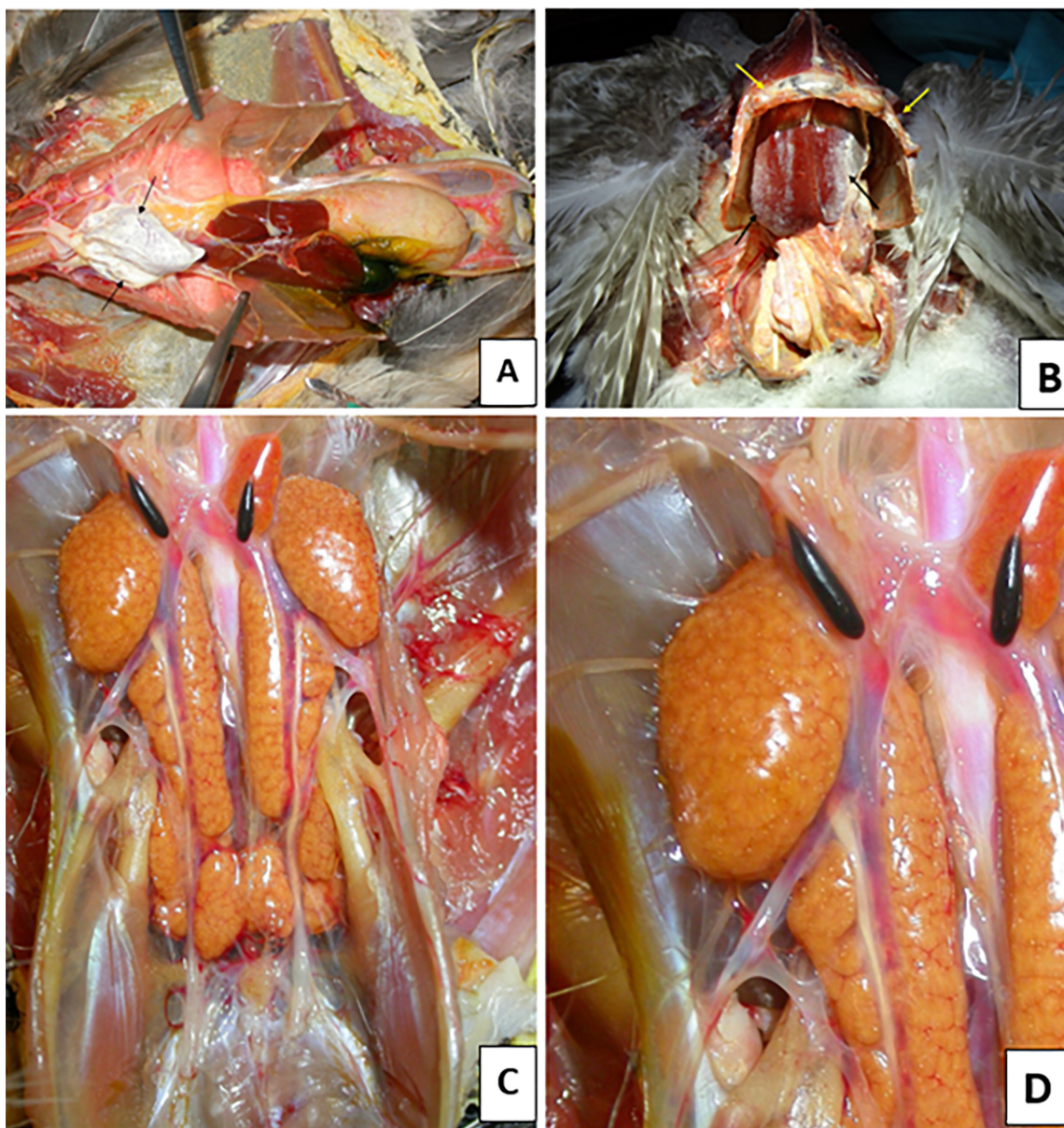


Figura 3. Lesiones asociadas a la gota visceral en diferentes especies de aves. (A) Pericardio engrosado y muy adherido al miocardio debido a los depósitos de cristales de ácido úrico (flechas negras). (B) Depósitos de ácido úrico en la parte externa de la quilla (flechas amarillas) y superficie hepática (flechas negras). (C y D) Imágenes de los riñones y detalle del parénquima renal donde se aprecia un punteado blanquecino sobre toda su superficie, ocasionado por la precipitación de los uratos. (Fotografías cedidas por GREFA).

9. MECANISMOS DE TOXICIDAD DE LA EXPOSICIÓN AL DICLOFENACO EN LOS BUITRES

Son varias las hipótesis que se han planteado para tratar de explicar por qué el diclofenaco produce estas alteraciones en los buitres del género *Gyps* y por qué estas aves tienen una susceptibilidad mayor que otras especies. Cabe pensar además que sean varios los mecanismos implicados y los factores predisponentes que de forma combinada terminen originando los efectos tóxicos (Figura 4).

• MECANISMO VASCULAR CON LA PARTICIPACIÓN DEL SISTEMA PORTA RENAL

Se ha propuesto que la inhibición del efecto modulador de PG sobre la estimulación adrenérgica mediada por AGTII estaría en el origen de la toxicidad renal del diclofenaco (Meteyer *et al.*, 2005). La vasoconstricción mediada por AGTII en mamíferos es modulada por la liberación compensatoria de PGE_2 y PGI_2 a nivel renal, que **actúan favoreciendo la vasodilatación de la arteriola AFERENTE** y por tanto disminuyen la resistencia preglomerular para que se mantenga la TFG, especialmente cuando existe una depleción de fluidos (Meteyer *et al.*, 2005; Cavalcanti *et al.*, 2019; Bindu *et al.*, 2020). Al ser el diclofenaco un potente inhibidor de la síntesis de PG, podría anularse ese efecto protector, lo que favorecería la vasoconstricción y la consecuente reducción de la perfusión del córtex renal, conduciendo a la isquemia y la necrosis tubular observada en buitres (Meteyer *et al.*, 2005; Nethathe *et al.*, 2021a).

Como la afectación renal por el diclofenaco comienza con una necrosis selectiva de los túbulos renales a nivel cortical, una de las primeras hipótesis planteó la implicación del **sistema porta renal**, que es responsable de su irrigación junto con la sangre que procede del glomérulo a través de la arteriola eferente. Mas concretamente, la apertura de la **válvula** del sistema porta renal en respuesta a una estimulación adrenérgica secundaria al aumento de AGTII podría contribuir a la reducción de la perfusión renal (Meteyer *et al.*, 2005; Oaks y Meteyer, 2012).

• ESTRÉS OXIDATIVO MITOCONDRIAL Y CITOTOXICIDAD

Otra de las teorías patogénicas está relacionada con el incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Oaks y Meteyer, 2012). Los AINE pueden producir estrés oxidativo mitocondrial, al actuar sobre el complejo I de la cadena de transporte electrónico, comprometiendo la

síntesis de ATP. En consecuencia, el diclofenaco puede inducir apoptosis de las células renales y la regulación al alza de citocinas proinflamatorias, lo que favorecería la aparición de un fallo renal agudo (Bindu *et al.*, 2020). En cultivos de células renales de mamíferos el diclofenaco es más tóxico que el meloxicam y las células del TCP son más sensibles a los efectos tóxicos de ambos AINE que las del TCD (Ng *et al.*, 2008). Estas observaciones podrían dar cuenta de la diferente toxicidad de estos dos AINE y de la zona en la que predominantemente se producen las lesiones, pero no las posibles diferencias entre mamíferos y aves. Para poder contestar esta pregunta se realizó un estudio comparativo de ambos AINE sobre cultivos de células tubulares renales establecidos a partir de riñones extraídos de cadáveres de gallina y de buitre (Naido y Swan, 2009a). La citotoxicidad de los dos AINE es mayor (> de 100 veces) sobre las células renales de gallina que sobre las de mamíferos; sin embargo, inesperadamente, el meloxicam fue más tóxico que el diclofenaco. Sí resulta más acorde con los efectos clínicos de ambos fármacos la influencia del tiempo de exposición, ya que tras 2h de exposición sólo es tóxico el diclofenaco, siendo necesarias 12h de incubación para que se produzca el incremento de ROS (Naido y Swan, 2009a).

• ALTA ACTIVIDAD METABÓLICA DEL TCP

Las células del TCP, en comparación con las del TCD o del colector, poseen una tasa metabólica elevada ya que son las principales encargadas de la reabsorción de solutos en la nefrona. Por ello, presentan una gran abundancia de mitocondrias, que forman el ATP necesario para que funcionen adecuadamente los transportadores, y un alto requerimiento de oxígeno (Gewin, 2021). Ello condicionaría que las células del TCP sean especialmente vulnerables a la hipoxia y, consiguientemente, más susceptibles de experimentar la necrosis isquémica y/o citotóxica.

• TRANSPORTE Y PRECIPITACIÓN DE URATOS

Tras la necrosis de las células del TCP se produce rápidamente la precipitación de los uratos, ya que es la zona donde se excreta la mayor parte del AU que se origina en el organismo. Las aves, al ser organismos uricotélicos, producen concentraciones de uratos muy elevadas (Braun, 2015), por lo que un déficit en su eliminación agravaría la respuesta tóxica originada por este AINE. El importante papel del AU en este proceso ha servido también de punto de partida de otra de las hipótesis, que se ha centrado en las posibles diferencias que pueden existir en los transportadores de aniones

que participan en la excreción del AU (Nethathe, 2019; Nethathe *et al.*, 2021b). Recientemente se ha realizado la caracterización molecular del transportador OAT2 en *Gyps africanus* y determinado su interacción con el diclofenaco, habiéndose propuesto que la toxicidad que induce podría deberse a la unión alostérica con este transportador (Nethathe *et al.*, 2021b).

Es de señalar que la secuencia genética del transportador de aniones orgánicos OAT1 y OAT2 del *Gyps africanus* presentan una semejanza del 98% con los del águila calva (*Haliaeetus leucocephalus*), posiblemente debido a su cercanía taxonómica, ya que ambas especies pertenecen a la familia *Accipitridae*. En base a esta analogía y a que el águila esteparia es

la única especie no carroñera estricta que ha padecido los efectos tóxicos medioambientales del diclofenaco (Sharma *et al.*, 2014), se sospecha que otras aves de esta familia pueden ser también susceptibles a su toxicidad. Si se realiza una comparación con gallináceas, parece que existe una ligera diferencia en la expresión del transportador OAT2, que según los autores podría influir en la diferente sensibilidad al diclofenaco entre gallináceas y buitres. Adicionalmente se ha descrito variantes en buitres (*Gyps himalayensis*) de otro transportador de aniones del túbulo renal, el MRP4, que podría también estar implicado en una menor excreción de diclofenaco y consiguientemente en la acumulación y mayor toxicidad del mismo en estas necrófagas (véase el epígrafe siguiente) (Barik *et al.*, 2019).

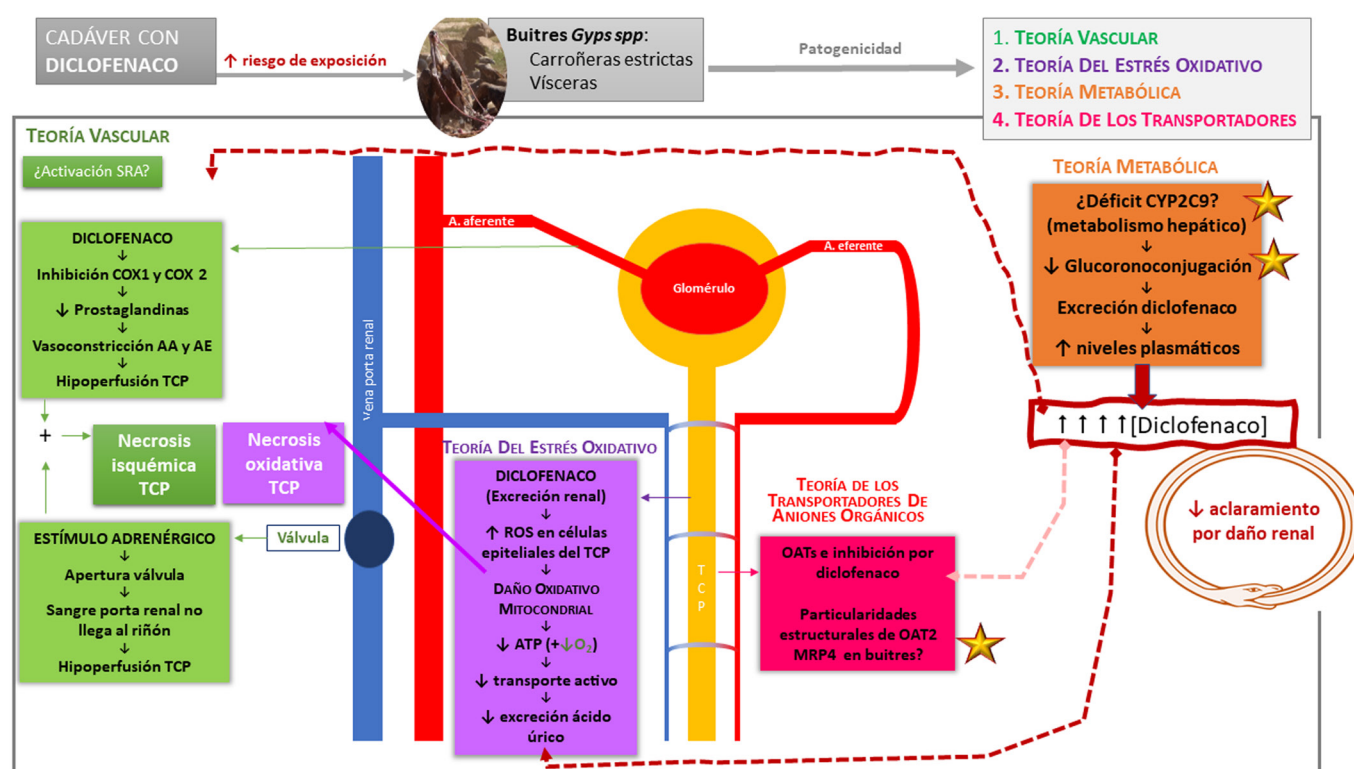


Figura 4. Mecanismos y factores posiblemente implicados en la patogenia de la lesión renal inducida por diclofenaco en buitres del género *Gyps*. Las estrellas marcan las particularidades que pueden contribuir a la sensibilidad mostrada por los buitres (ver el texto).

- FARMACOCINÉTICA COMPARADA: DIFERENCIAS EN EL METABOLISMO

Es muy escasa la información de tipo farmacocinético sobre el diclofenaco en aves. Concretamente, sólo se ha realizado un estudio en dos especies de buitres africanos, con dos ejemplares de buitre del cabo (*Gyps coprotheres*) en los que se empleó la vía IV y dos ejemplares de buitre dorsiblanco (*Gyps africanus*) a los que se les administró PO. Evidentemente, la elevada toxicidad potencial del compuesto y el valor ecológico de estas especies explica el uso de una muestra tan pequeña. Si comparamos con la gallina, en buitre se aprecia una mayor biodisponibilidad, con un aclaramiento mucho menor y mayor semivida de eliminación [carroñeras: *Gyps coprotheres* (0.8 mg/kg,

IV), $t_{1/2e} = 12.24$ h y *Gyps africanus* (0.8 mg/kg; PO), $t_{1/2e} = 17$ h; *Gallus gallus* (0.8 mg/kg, PO), $t_{1/2e} = 0.9$ h)] (Naidoo *et al.*, 2007; Naidoo *et al.*, 2009b; Swan *et al.*, 2006). Un comportamiento farmacocinético similar al de la gallina se observa en otra carroñera facultativa, el cuervo pío, que presentan una semivida de eliminación de unas 3 h cuando el diclofenaco se administra PO a la dosis de 10 mg/kg (Naidoo *et al.*, 2011). En otros estudios realizados en codornices, patos y palomas se observan permanencias de 6.7h, 1.6h y 3.5h, respectivamente, sin que su comportamiento farmacocinético se relacione con la DL_{50} obtenida en esas especies (Hussain *et al.*, 2008), que en todas ellas es muy superior a la observada en buitres. La eliminación también es mucho más rápida en la oveja (1 mg/kg, IV: $t_{1/2e} = 2$ h). Todo ello condiciona una mayor permanencia en el organismo y concentraciones más elevadas en las aves carroñeras que en otras especies aviares o mamíferas. Estas diferencias también se reflejan en los residuos tisulares de diclofenaco, que estaban presentes en la mayoría de los órganos de los buitres y casi completamente ausentes en las gallinas (Naidoo *et al.*, 2007).

En humanos, al igual que en otras especies mamíferas, el diclofenaco se metaboliza de forma significativa en el hígado y se elimina bien biotransformándose directamente a metabolitos conjugados (glucurónico y sulfato principalmente) o bien originando metabolitos de fase I mediante la participación de enzimas de la familia CYP (hidroxilados y carboxilados), que posteriormente se conjugan (Bindu *et al.*, 2020). En la mayoría de las especies mamíferas, posee una gran importancia la excreción urinaria del diclofenaco, aunque principalmente en forma de metabolitos (EMA 2003), lo que puede resultar en una elevada exposición de este tejido a este AINE (Oaks y Meteyer, 2012).

En los buitres podría existir un déficit enzimático que origine un metabolismo de orden cero para el diclofenaco, que justifique su lenta eliminación en carroñeras (Naidoo *et al.*, 2010). El buitre del cabo (*Gyps coprotheres*) tiene una concentración de enzimas CYP hepáticas menor que los mamíferos (<11-55%); sin embargo, es similar a la observada en aves de los órdenes Passeriformes, Galliformes, Pelecaniformes y Charadriiformes (Adawaren *et al.*, 2018). Una de las **enzimas del citocromo P450 (CYP)** que es relevante en el metabolismo del diclofenaco en personas es la **CYP2C9**. Su inhibición con fluconazol, potente inhibidor de esta enzima humana, aparentemente no modifica ni la respuesta tóxica ni los parámetros farmacocinéticos del diclofenaco en gallinas. Pero sí se aprecia que hay una menor cantidad de metabolitos hidroxilados

en el grupo con inhibición metabólica, especialmente en las aves que han fallecido (Locke *et al.*, 2022), lo que determinaría una mayor exposición al diclofenaco (mayor AUC y C_{max}). También se ha argumentado un déficit de **conjugación con glucurónico como causante de** la toxicidad del diclofenaco en el buitre. Sin embargo, se ha demostrado que sí pueden hacerlo con el meloxicam (Naidoo *et al.*, 2008).

• REFLEXIÓN GLOBAL

El diclofenaco, al igual que otros AINE, es potencialmente nefrotóxico tanto en mamíferos como en aves. No obstante, la relación beneficio/riesgo es asumible para los mamíferos, dado que la dosis a la que produce toxicidad permite un margen de seguridad adecuado para su uso terapéutico. No ocurre lo mismo para muchas especies aviares. En general, la mayor sensibilidad a los fármacos nefrotóxicos en aves que en los mamíferos es más fácil de explicar por las diferencias anatómo-fisiológicas entre ambas clases de animales, que las diferencias en sensibilidad entre los distintos taxones de la clase Aves, debido a una gran falta de información.

En la patogénesis de la intoxicación por diclofenaco podría estar implicado un evento inicial, que actuando como desencadenante, produjese el cuadro que se observa en los buitres al asociarse con múltiples factores concomitantes. Entre estos podría encontrarse un déficit metabólico que reduzca la eliminación de diclofenaco, lo que produciría niveles más elevados y persistentes del fármaco en el organismo. En seres humanos, la exposición a dosis elevadas, supratrapéuticas, causa fallo renal agudo (Bindu *et al.*, 2020). Sin embargo, las concentraciones alcanzadas con dosis subterapéuticas de mamíferos son claramente tóxicas para estas carroñeras. Estas altas concentraciones de diclofenaco en el organismo posiblemente causen una fuerte inhibición tanto de la COX1 como de la COX2, ambas constitutivas en el riñón. Las PG son fundamentales en la regulación de la hemodinámica renal y la TFG. Se ha pensado que además podría existir una situación o mecanismo que induzca la activación del SRA, con la consecuente vasoconstricción renal. La deshidratación, aunque puede no desempeñar un papel causal, es claramente un factor agravante de la lesión renal al favorecer la precipitación de los uratos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el tratamiento con diclofenaco puede producir nefrotoxicidad incluso en pacientes con una función renal adecuada (Douro *et al.*, 2018), hecho que también se produce en buitres aparentemente sanos expuestos a diclofenaco.

Es probable que la lesión renal se deba a una necrosis tanto isquémica (por vasoconstricción) como oxidativa en el TCP, zona altamente vulnerable por sus elevados requerimientos de oxígeno. Inmediatamente, tras la lesión de las células del TCP (esenciales en la eliminación del AU) se produce hiperuricemia y precipitación de uratos.

Podemos plantearnos **por qué el diclofenaco y otros AINE** como el flunixin (Zorrilla *et al.*, 2014), el ketoprofeno (Naidoo *et al.*, 2010) o la nimesulida (Galligan *et al.*, 2022) pueden ser lesivos en los buitres y no el meloxicam. Un factor a tener en cuenta sería la selectividad COX-1/COX-2, dado que el diclofenaco es un AINE no selectivo, a diferencia del meloxicam que posee una capacidad 5-50 veces mayor para inhibir la COX2. Sin embargo, esta menor selectividad sobre la COX-2 también se aprecia para el flunixin y el ketoprofeno (Warner *et al.*, 1999; Beretta *et al.*, 2005; Bindu *et al.*, 2020) pero no para la nimesulida, lo que determinaría que este factor no tuviera una importancia determinante de la toxicidad renal.

El porqué de la **mayor sensibilidad de los buitres del género *Gyps***, seguramente esté relacionada con una mayor exposición de las células renales debido a la lenta eliminación del fármaco, pudiendo estar implicada las enzimas CYP como la CYP2C9 y/o ciertas particularidades en los transportadores y en la producción de ROS. Como cabe deducir de las anteriores consideraciones, queda todavía un largo camino por recorrer para establecer el peso relativo que tiene cada uno de esos factores en la especial susceptibilidad de los buitres.

CONCLUSIÓN

Los efectos de un residuo medicamentoso de diclofenaco han producido un daño medioambiental importante en los buitres del género *Gyps*, que son extremadamente sensibles a los efectos tóxicos de este AINE. Aunque está demostrada su peligrosidad para los buitres, persiste la incertidumbre sobre el riesgo asociado al uso de otros AINE de uso veterinario que pueden acabar disponibles en la cadena alimentaria de las mayores necrófagas terrestres, especies aviares fundamentales para el equilibrio del ecosistema en el escenario europeo. A este respecto, España es un referente “poblacional” de los buitres del Viejo Mundo y, consiguientemente, debe serlo también en la monitorización de los efectos medioambientales de estos medicamentos veterinarios. Se hace por tanto necesario mantener el esfuerzo por controlar el riesgo asociado a los mismos al tiempo que se avanza en la comprensión del mecanismo de toxicidad del diclofenaco para evitar que se produzcan problemas similares por fármacos nuevos o antiguos.

REFERENCIAS

1. Adawaren EO, Du Plessis M, Suleman E, Kindler D, Oosthuizen AO, Mukandiwa L, Naidoo V. The complete mitochondrial genome of *Gyps coprotheres* (Aves, Accipitridae, Accipitriformes): phylogenetic analysis of mitogenome among raptors. *Peer J*, 2020; 8: e10034
2. Barik S, Saini M, Rana M, Gupta PK. Multidrug resistance protein 4 (MRP4) is expressed as transcript variants in both *Gallus domesticus* and *Gyps himalayensis* *Gene*, 2019; 689:172-182.
3. Bataille AM, Goldmeyer J, Renfro JL. Avian renal proximal tubule epithelium urate secretion is mediated by MRP4. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008; 295: R2024-33.
4. Bean TG, Chadwick EA, Herrero-Villar M, Mateo R, Naidoo V, Rattner BA. Do Pharmaceuticals in the Environment Pose a Risk to Wildlife? *Environ Toxicol Chem*, 2023; 00: 1-16.
5. Belver Mateo, A. 2010. Construcción de un punto de alimentación de aves necrófagas con equipamiento de observación en el término municipal de Loporzano (Huesca). Colección Escuela Técnica Forestal Universidad de Lleida. Acceso 15 de mayo de 2022. <https://repositori.udl.cat/bitstream/handle/10459.1/45897/Belver.pdf?sequence=1>

6. **Beretta C, Garavaglia G, Cavalli M.** COX-1 and COX-2 inhibition in horse blood by phenylbutazone, flunixin, carprofen and meloxicam: an in vitro analysis. *Pharmacol Res*, 2005; 52: 302-6.
7. **Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*, 2020; 180: 114147.
8. **Blackburn R, Prashad D.** The avian renal portal system: a model for studying nephrotoxicity of xenobiotics. *Toxicol Letters*, 1990; 53: 219-221.
9. **Boakye MK, Wiafe ED, Ziekah MY.** Ethnomedicinal use of vultures by traditional medicinal practitioners in Ghana. *J African Ornithol*, 2019; 90: 111-118.
10. **Bonnefille B, Gomez E, Courant F, Escande A, Fenet H.** Diclofenac in the marine environment: A review of its occurrence and effects. *Mar Pollut Bull*, 2018; 131(Pt A): 496-506.
11. **Braun EJ.** Osmoregulatory system of birds. En: Scanes CG (ed.) *Sturkie's Avian Physiology* Sexta edición, Elsevier Academic Press, 2015, pp. 285-299.
12. **Brenner GM, Stevens CW.** Fármacos para el dolor, la inflamación y los trastornos artríticos - Brenner. En: Brenner. *Farmacología básica*, 5ª Edición Elsevier España, S.L.U. Capítulo 30, 2019, pp. 343-356.
13. **Brocca D, Salvatore S.** Report for 2020 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in live animals and animal products. Technical Report European Food Safety Authority. supporting publication 2022: EN-7143. 91.
14. **Butt-Hussaim N, Manitius J.** The evolutionary development of the renin angiotensin aldosterone system and its importance for the survival of the human species. *Arterial Hypertens*, 2021; 25: 1-6.
15. **Cavalcanti GN, Carneiro AC, Lima Alencar L, Fagundes Xavier RM, De Francesco Daher E, Bezerra da Silva, G.** Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol*, 2019; 41: 124-130.
16. **Chandramohan S, Mathesh K, Mallord JW, Naidoo V, Mahendran K, Kesavan M, Gaur GK, Pawde AM, Prakash N, Ranade S, Saikia D, Sharma AK, Shringarpure R, Green RE, Prakash VM.** Metabolism of aceclofenac to diclofenac in the domestic water buffalo *Bubalus bubalis* confirms it as a threat to Critically Endangered Gyps vultures in South Asia. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2022; 96: 103984.
17. **CIMAvet.** Centro de Información online de Medicamentos Veterinarios de la AEMPS. Acceso 18 de diciembre de 2022. <https://cimavet.aemps.es/cimavet/publico/home.html>
18. **Cuthbert R, Dave R, Sunder S, Kumar S, Prakash S, Ranade SP, Prakash V.** Assessing the ongoing threat from veterinary non-steroidal anti-inflammatory drugs to Critically Endangered Gyps vultures in India. *Oryx*, 2011; 45: 420-426.
19. **Douros A, Bronder E, Klimpel A, Erley C, Garbe E, Kreutz, R.** Drug-induced kidney injury: A large case series from the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Clin Nephrol*, 2018; 89: 18-26.
20. **Dzialowski E, Crossley DA.** The Cardiovascular system. En: Scanes CG (ed.) *Sturkie's Avian Physiology*, Sexta edición, Elsevier Academic Press, 2015, pp 193-271.
21. **Eleni C, Neri B, Giannetti L, Grifoni G, Meoli R, Stravino F, Friedrich KG, Scholl F, Di Cerbo P, Battisti A.** Death of captive-bred vultures caused by flunixin poisoning in Italy. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2019; 68: 91-93.
22. **EMA** Diclofenac Summary Report. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. EMEA/MRL/885/03-FINAL. 2003.
23. **Frazier DL, Michael PJ, Orosz, SE.** Pharmacokinetic Considerations of the Renal System in Birds: Part I. Anatomic and Physiologic Principles of Allometric Scaling *J Avian Med Surg*, 1995; 9: 92-103.
24. **Galligan TH, Green RE, Wolter K, Taggart MA, Duncan N, Mallord JW, Alderson D, Li Y, Naidoo V.** The non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide kills Gyps vultures at concentrations found in the muscle of treated cattle. *Sci Total Environ*, 2022; 807(Pt 2): 150788.
25. **Galligan TH, Bhusal KP, Paude K, Chapagain D, Joshi AB, Chaudhary IP, Chaudhary A, Baral HS, Cuthbert RJ, Green RE.** Partial recovery of Critically Endangered Gyps vulture populations in Nepal. *Bird Conser Int*, 2020; 30: 87-102.
26. **Gan TJ.** Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin*, 2010; 26:1715-31.
27. **Gewin LS.** Sugar or Fat? Renal Tubular Metabolism Reviewed in Health and Disease. *Nutrients*, 2021; 13: 1580
28. **González F, López I, Suárez L, Moraleda V, Rodríguez C.** Levels of blood lead in Griffon vultures from a Wildlife Rehabilitation Center in Spain. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2017; 143: 143-150.
29. **Green RE, Newton I, Shultz S, Cunningham AA, Gilbert M, Pain DJ, Prakash V.** Diclofenac poisoning as a cause of vulture population declines across the Indian subcontinent. *J Appl Ecol*, 2004; 41: 793-800.
30. **Hassan IZ, Duncan N, Adawaren EO, Naidoo V.** Could the environmental toxicity of diclofenac in vultures been predictable if preclinical testing methodology were applied? *Environ Toxicol Pharmacol*, 2018; 64: 181-186.
31. **Hawkins MG, Sanchez-Migallon Guzman D, Beaufrère H, Lennox A, Carpenter JW.** Nonsteroidal Antiinflammatory Agents Used in Birds. In: *Exotic Animal Formulary*, 5th ed.; Carpenter, J.W., Ed.; Elsevier Saunders: St. Louis, MO, USA, 2018, pp. 236-239.
32. **Herrero-Villar M, Velarde R, Camarero PR, Taggart MA, Bandeira V, Fonseca C, Marco I, Mateo R.** NSAIDs detected in Iberian avian scavengers and carrion after diclofenac registration for veterinary use in Spain. *Environ Pollut*, 2020; 266(Pt 2): 115157.
33. **Herrero-Villar M, Suárez-Regalado L, Solano-Manrique C, Juan-Sallés C, Iglesias-Lebrija JJ, Camarero PR, González F, Álvarez E, Mateo R.** First diclofenac intoxication in a wild avian scavenger in Europe. *Sci Total Environ*, 2021; 782: 146890.
34. **Hussain I, Khan MZ, Khan A, Javed I, Saleemi MK.** Toxicological effects of diclofenac in four avian species. *Avian Pathol*, 2008; 37: 315-21.
35. **IUCN** <https://www.iucnredlist.org/search?query=vulture&searchType=species> Acceso 25 abril 2022.
36. **Locke S, Naidoo V, Hassan I, Duncan N.** Effect of cytochrome P450 inhibition on toxicity of diclofenac in chickens: Unravelling toxicity in Gyps vultures. *Onderstepoort J Vet Res*, 2022; 89: e1-e8.
37. **Matos R, Morrissey JK.** Erythrocytes. In: *Comparative Veterinary Anatomy A Clinical Approach*, 2022, pp 1355-1363.
38. **Meteyer CU, Rideout BA, Gilbert M, Shivaprasad HL, Oaks JL.** Pathology and proposed pathophysiology of diclofenac poisoning in free-living and experimentally exposed oriental white-backed vultures (*Gyps bengalensis*). *J Wildl Dis*, 2005; 41: 707-16.
39. **Moleón M, Sánchez-Zapata JA, Selva N, Donázar JA, Owen-Smith N.** Inter-specific interactions linking predation and scavenging in terrestrial vertebrate assemblages. *Biol Rev Camb*

- Philos Soc, 2014; 89: 1042-54.
40. **Naidoo V, Duncan N, Bekker L, Swan G.** Validating the domestic fowl as a model to investigate the pathophysiology of diclofenac in Gyps vultures. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2007; 24: 260-6.
 41. **Naidoo V, Mompoti KF, Duncan N, Taggart MA.** The Pied Crow (*Corvus albus*) is insensitive to diclofenac at concentrations present in carrion. *J Wildl Dis*, 2011; 47: 936-44.
 42. **Naidoo V, Swan GE.** Diclofenac toxicity in Gyps vulture is associated with decreased uric acid excretion and not renal portal vasoconstriction. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2009a; 149:269-74.
 43. **Naidoo V, Taggart MA, Duncan N, Wolter K, Chipangura, J, Green RE, Galligan TH.** The use of toxicokinetics and exposure studies to show that carprofen in cattle tissue could lead to secondary toxicity and death in wild vultures. *Chemosphere*, 2018; 190: 80-89.
 44. **Naidoo V, Wolter K, Cromarty AD, Bartels P, Bekker L, McGaw L, Taggart MA, Cuthbert R, Swan GE.** The pharmacokinetics of meloxicam in vultures. *J Vet Pharmacol Ther*, 2008; 31: 128-34.
 45. **Naidoo V, Wolter K, Cromarty D, Diekmann M, Duncan N, Meharg AA, Taggart MA, Venter L, Cuthbert R.** Toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs to Gyps vultures: a new threat from ketoprofen. *Biol Lett*, 2010; 6: 339-41.
 46. **Naidoo V, Wolter K, Cuthbert R, Duncan N.** Veterinary diclofenac threatens Africa's endangered vulture species. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2009b; 3:205-8.
 47. **Nethathe B, Abera A, Naidoo V.** Expression and phylogeny of multidrug resistance protein 2 and 4 in African white backed vulture (*Gyps africanus*). *Peer J*, 2020; 8: e10422.
 48. **Nethathe B, Chipangura J, Hassan IZ, Duncan N, Adawaren EO, Havenga L, Naidoo V.** Diclofenac toxicity in susceptible bird species results from a combination of reduced glomerular filtration and plasma flow with subsequent renal tubular necrosis. *Peer J*, 2021a; 9: e12002.
 49. **Nethathe B, Phaswane R, Abera A, Naidoo V.** Molecular characterization of *Gyps africanus* (African white-backed vulture) organic anion transporter 1 and 2 expressed in the kidney. *PLoS One*, 2021b; 16: e0250408.
 50. **Nethathe B.** 2019. Pathophysiology of diclofenac-associated hyperuricemia in Gyps spp. Vultures. Tesis Doctoral. Universidad de Pretoria. Sudáfrica.
 51. **Ng LE, Halliwell B, Wong KP.** Nephrotoxic cell death by diclofenac and meloxicam. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008; 369: 873-7.
 52. **Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ, Watson RT, Meteyer CU, Rideout BA, Shivaprasad HL, Ahmed S, Chaudhry MJ, Arshad M, Mahmood S, Ali A, Khan AA.** Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature*, 2004; 427: 630-3.
 53. **Oaks JL, Meteyer CU.** Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Raptors. En: Miller, RE, Fowler, ME. (ed.): *Fowlers Zoo and Wild Animal Medicine Current Therapy*, Volumen 7, Capítulo 46, Saunders, USA, 2012, pp. 349-355.
 54. **Oelofsen BW.** Renal function in the penguin (*Spheniscus demersus*) With special reference to the role of the renal Portal system and renal portal valves. *Zool Afric*, 1971, 8: 41-62.
 55. **Ogada DL, Keesing F, Virani MZ.** Dropping dead: causes and consequences of vulture population declines worldwide. *Ann N Y Acad Sci*, 2012; 1249: 57-71.
 56. **Overveld T, Blanco G, Moleón M, Margalida A, Sánchez-Zapata JA, de la Riva M, Donazar JA.** Integrating vulture social behavior into conservation practice. *Condor*, 2020; 122: 35.
 57. **Potier S.** Visual Adaptations in Predatory and Scavenging Diurnal Raptors. *Diversity*, 2020, 12: 400.
 58. **Rattner BA, Whitehead MA, Gasper G, Meteyer CU, Link WA, Taggart MA, Meharg AA, Pattee OH, Pain DJ.** Apparent tolerance of turkey vultures (*Cathartes aura*) to the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Environ Toxicol Chem*, 2008; 27: 2341-5.
 59. **Rinde M.** 2019. Poison Pill: The Mysterious Die-Off of India's Vultures Acceso el 20 de julio de 2022. <https://www.sciencehistory.org/distillations/poison-pill-the-mysterious-die-off-of-indias-vultures>
 60. **Rodríguez C, Waxman S, de Lucas JJ.** Particularidades anatómicas, fisiológicas y etológicas con repercusión terapéutica, en medicina aviar (I): órganos de los sentidos, aparato respiratorio y urinario. *Pan Act Med*, 2017; 41: 121-131.
 61. **Sanz Mínguez C, Rodríguez Gutiérrez E.** Entierros en el cielo. *Vacca*, 2013; 6: 74-80.
 62. **SEO/BirdLife.** Libro Rojo de las aves de España. Ed López Jiménez, N Sociedad Española de Orinología 2021.
 63. **Settle T, Carro M, Klandorf H.** The role of uric acid in the avian species. *Uric Acid: Biol Funct Dis*, 2012; 1-30.
 64. **Sharma AK, Saini M, Singh SD, Prakash V, Das A, Dasan RB, Pandey S, Bohara D, Galligan TH, Green RE.** Diclofenac is toxic to the Steppe Eagle *Aquila nipalensis*: widening the diversity of raptors threatened by NSAID misuse in South Asia. *Bird Conserv Int*, 2014; 24: 282286.
 65. **Swan GE, Cuthbert R, Quevedo M, Green RE, Pain DJ, Bartels P, Cunningham AA, Duncan N, Meharg AA, Oaks JL, Parry-Jones J, Shultz S, Taggart MA, Verdoorn G, Wolter K.** Toxicity of diclofenac to Gyps vultures. *Biol Lett*, 2006; 2: 279-82.
 66. **Taggart MA, Senacha K, Green RE, Cuthbert R, Jhala Y, Meharg AA, Mateo R, Pain DJ.** Analysis of nine NSAIDs in ungulate tissues available to Critically Endangered vultures in India. *Environ Sci Tech*, 2009; 43:4561-4566.
 67. **Vicente J, VerCauteren K.** The Role of Scavenging in Disease Dynamics En: *Carrion Ecology and Management*, Wildlife Research Springer Nature P. P. Olea *et al.* (eds.), Switzerland Monographs 2, 2019, pp 161-178.
 68. **Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR.** Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999; 96: 7563-8.
 69. **Zorrilla I, Martinez R, Taggart MA, Richards N.** Suspected flunixin poisoning of a wild Eurasian Griffon Vulture from Spain. *Conserv Biol*, 2015; 29: 587-92.

What quality of information is found on the Brazilian internet about breast and prostate cancer treatment?

Vinícius de Sousa Abreu¹; Alana da Silva Couto¹; Thais Ribeiro Pinto Bravo²; Patrícia Kaiser Pedroso Cava²; Rafaela Gomes da Silva Teixeira¹; Sabrina Calil Elias^{2,3}; Thaísa Amorim Nogueira³.

¹ Graduação em Farmácia. Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, Niterói (RJ), Brasil.

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

³ Programa de Pós Graduação em Gestão da Assistência Farmacêutica. Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, Niterói (RJ), Brasil.

Resumen

Introducción: Internet es una herramienta de consulta de información sobre salud, concretamente sobre enfermedades, síntomas y tratamientos, como el cáncer. Diferentes tecnologías digitales, como websites, proporcionan contenidos instantáneos sobre salud. **Objetivo:** Evaluar la calidad de información sobre tratamiento del cáncer de mama y de próstata en websites brasileños. **Método:** Estudio epidemiológico analítico transversal. Se seleccionaron websites, verificando los criterios de inclusión y exclusión. Para el análisis se utilizaron dos herramientas: evaluación global de la información y otra para evaluar la calidad de la información específica sobre tratamiento del cáncer. **Resultados:** Sobre cáncer de mama, tanto en la dimensión de contenido como técnica la calidad fue mala, mientras que en la dimensión de tratamiento fue muy mala. En websites relacionados con cáncer de próstata, predominó mala calidad en las tres dimensiones. Complicaciones relacionadas con tratamiento de ambos tipos de cáncer estaban presentes en 14% de los websites. Sobre cáncer de próstata, 66% utilizaba jerga o palabras técnicas y 2% informaba sobre eliminación de los fármacos de quimioterapia. **Conclusión:** Así, información sobre tratamiento del cáncer de mama y de próstata en websites brasileños es de baja calidad y puede causar daño a los pacientes que buscan este tipo de información en internet.

Palabras claves: Servicios de información; Internet; Cáncer de Mama; Cáncer de Próstata.

Abstract

Introduction: Internet become an instrument to search for health information, as diseases, symptoms and treatments, like cancer. Thus, different digital technologies, like websites, provide instantaneous health-related content. **Objective:** The study aimed to evaluate the quality of information about breast and prostate cancer treatment on Brazilian websites. **Method:** This is a cross-sectional analytical epidemiological study. Websites were selected, verifying the inclusion and exclusion criteria. Two tools were used for analysis: global evaluation of the information and another to evaluate the quality of the specific information on cancer. **Result:** In websites related to breast cancer, both in the content and technical dimensions, the quality was poor, while for the treatment dimension, the quality very poor. In the websites related to prostate cancer treatment, poor quality was predominant in the three dimensions evaluated. Treatment-related complications for both types of cancer were present in 14% of the websites. Of the websites about prostate cancer, 66% used jargon or technical words, and 2% informed about the disposal of chemotherapy drugs. **Conclusion:** Therefore, it was observed that information about breast and prostate cancer treatment on Brazilian websites is of low quality, which can cause harm to patients who seek this type of information on the internet.

Keywords: Information Services; Internet; Breast Neoplasms; Prostatic Neoplasms.

What quality of information is found on the Brazilian internet about breast and prostate cancer treatment?

Cancer is characterized by the proliferation of cells that have managed to escape the central endogenous control mechanisms. There are many types of cancer and the most frequent in women and men are breast and prostate cancer, respectively. Due to its diversity of treatment, the Internet has established itself in modern society as a tool for the dissemination and acquisition of health information. However, it should be noted that in the digital environment, information is not always of good quality and correct.

INTRODUCTION

According to the International Agency for Research on Cancer associated with the World Health Organization (WHO), in 2020, about 19.3 million people worldwide were living with cancer. It is worth mentioning that WHO estimates that in 2040, 30.2 million people may have some type of the disease¹. In Brazil, according to the Global Cancer Observatory (OGC) report, in 2020 there were 592,212 new cases, 16.4% of which were prostate cancer and 14.9% breast cancer².

Breast cancer presents a hundred times more cases in women than in men³. The diagnosis can be made through self-examination or routine examinations that should be performed annually, as recommended by the International Gynecological Cancer Society⁴.

Prostate cancer is the second most common malignant cancer affecting men, second only to lung cancer⁵. The prostate enlargement may cause obstruction of the urethra, reducing the urinary flow, promoting urinary retention and difficulty to start and stop urination⁶. The diagnosis is made with the support of some tests, the main ones being the blood test for prostate-specific antigen (PSA) and the rectal examination⁷.

In the context of treatment, the most commonly used for both types of cancer are surgery, radiotherapy, hormone therapy, chemotherapy, immunotherapy, and active surveillance^{8,9}. The choice of treatment is made by analyzing each case individually, taking into account the tumor stage, age, symptoms, and comorbidities that the patient has¹⁰.

Upon diagnosis and confirmation of the cancer, the patient is surrounded by questions and information that can confuse and complicate the treatment process. Thus, they use alternative resources to professional counseling, such as the Internet, to quickly obtain

information about signs, symptoms, and treatments that can later be confirmed or not with the health care professional who is assisting them¹¹.

With the development, modernization, and connection of digital technologies such as websites and social media, these have become widely used tools in the search for health information¹². However, it is explicit that, because there is no control or regulation of what is found on the networks, the content about health can be incomplete, sometimes incorrect, and unreliable¹³. Thus, tools were created based on criteria and indicators to evaluate the quality of health information on the Internet, such as the HONcode, the Discern Questionnaire, and the AMA Guideline¹⁴.

In Brazil, the study by Mendonça and Neto (2015) proposed some criteria for evaluating the quality of information found on Brazilian health websites, based on international instruments. The tool proposed in the study is based on the use of three distinct dimensions - content, technique, and design¹⁵. For example, Neto and collaborators (2017) adapted the tool to evaluate the quality of Brazilian websites about dengue and observed that 70% were not in accordance with the quality criteria¹⁶.

As cancer is a multifactorial disease and is related, by the general population, to a negative prognosis with various problems associated with chemotherapy, it is to be expected that patients with a confirmed diagnosis, as well as their families, seek information through various vehicles of information and not just through health professionals. In this sense, the internet stands out as a source of search for health information, considering that access to websites is currently in the palm of the hands through "smartphones"¹¹. Therefore, it is necessary to evaluate the quality of information on breast and prostate cancer treatment on Brazilian websites.

METHODS

This is a cross-sectional analytical epidemiological study that was based on the analysis of the quality of information on Brazilian websites that provide information regarding the treatment of breast and prostate cancer.

Two tools were used to evaluate the websites, namely: Assessment of the quality of global health information on websites" (QIG) and "Assessment of the quality of specific information on cancer treatment" (QIC).

The first (QIG) was adapted from the tool described by Mendonça and Neto (2015)¹⁵, which is divided into three dimensions: content that encompasses the scope, accuracy and intelligibility of the disclosed data; technique which involves the criteria for guaranteeing the credibility, security and privacy of the information of the individuals who access it, representing their level of transparency; and design, which considers usability and accessibility criteria for users, involving layout features, navigation, speed, compatibility with browsers, in addition to guaranteeing easy access for people with some type of disability.

The QIG tool used in the present study was adapted, after consensus among the authors, considering the technical capacity of health professionals to analyze the websites. This adaptation occurred through the elimination of some criteria and indicators of the original tool, such as the design dimension, judged with a certain degree of difficulty for analysis by professionals who are not in the area of technology and information, in addition to the sentences not being relevant to the objective of the study.

The second instrument (QIC) for assessing the quality of specific information about cancer treatment was developed for this study, as no tool for this purpose was found in the literature. For this, the Delphi method was performed. Initially, the instrument was elaborated based on the information contained in clinical protocols that guide the treatment of both types of tumors. Subsequently, this tool was sent to 20 specialists in the field of cancer. The Delphi method is an investigation technique that groups the opinions of experts, generating results that serve to better understand a certain phenomenon and guide decision-making. The method has three essential components: the anonymity of the experts, statistical analysis of the results and the feedback of the results of the answers to the experts.

The minimum requirements for the selection of professionals were: to have at least one specialization and experience in activities related to cancer treatment. The invitation to the specialists was carried out by e-mail. The email addresses of the guests were obtained through the contact network of the authors of this study. The emails sent contained a link that gave access to the Google Forms page, where the specialist confirmed participation through the Informed Consent Form (TCLE) and answered the form with the sentences on the subject of the study. This study was approved by the Ethics Committee of the institution under registration CAAE 12134919.0.0000.5243.

The evaluated websites were selected using the search tools Google (<http://www.google.com.br>) and Yahoo (<http://www.yahoo.com.br>), applying the following filters: "Advanced Search" mode, option "pages in Portuguese" and country "Brazil".

Two searches were performed for each type of cancer in each search engine with the following combinations of words and Boolean operators: "câncer de próstata AND medicamentos OR remédios" and "tratamento câncer de próstata" and "câncer de mama AND medicamentos OR remédios" and "tratamento câncer de mama". Searches were carried out only in Brazilian Portuguese, as the objective was to analyze only Brazilian websites.

The first 75 Uniform Resource Locator (URL) obtained from each search (two searches on Google and two on Yahoo) were collected, making a total of 300 URLs. After excluding duplicates, the first URL of each search was selected to form a list of 50 websites for analysis. To minimize possible influence on the results by personalized search, the entire period of navigation data was cleaned.

Excluded from the study were websites that redirected to files in ".pdf" (Adobe Acrobat) and ".doc" or ".docx" (Microsoft Word) formats, weblogs, those whose content was not related to the treatment of breast cancer or prostate and websites with access problems.

To assess the final quality of the information contained on the websites, the QIG and QIC tools were used, containing 31 and 26 sentences, respectively. Considering the evaluation reference established by Charnock *et al.* (1999), each question on the forms could have three response options: (0) for absence of a certain item; (1) partial presence of a certain item and (2) total presence of the assessed item¹⁷. It should be noted that some judgments could also be imputed "NA"

= not applicable due to the non-possibility of partial presence of the judged item. The quality of the websites was determined by the final score converted into a percentage: $75\% \leq \Sigma \leq 100\%$ indicates good quality; $50\% \leq \Sigma \leq 74\%$ regular quality; $25\% \leq \Sigma \leq 49\%$ poor quality and $0\% \leq \Sigma \leq 24\%$ very poor quality.

RESULTS

With the construction of the QIG tool, analyzes were made of the quality of the global information of the websites referring to breast and prostate cancer, based on the content and technical dimensions. In the content dimension, it was observed that 56% and 62% of the websites contained full information on treatment possibilities for breast and prostate cancer, respectively. Only 14% of the websites made reference to possible treatment complications for both cancers. Treatment benefits were reported on 4% of breast cancer websites and 40% of prostate cancer websites. In 52% and 74% of websites for breast and prostate cancer, respectively, it was not stated whether the analyzed content was scientifically based. It is noteworthy that 66% of websites about prostate cancer used jargon or technical words (Table 1).

Table 1. Assessment of the quality of global information on the websites referring to the content dimension of the QIG instrument.

QUESTIONS	QIG					
	BREAST <i>n</i> =50			PROSTATE <i>n</i> =50		
	Total presence	Partial presence	Absence	Total presence	Partial presence	Absence
	(2)	(1)	(0)	(2)	(1)	(0)
1. Does the website present diagnostic information?	48% (<i>n</i> =24)	16% (<i>n</i> =8)	36% (<i>n</i> =18)	40% (<i>n</i> =20)	58% (<i>n</i> =29)	2% (<i>n</i> =1)
2. Does the website present information about treatment possibilities (chemotherapy, radiotherapy, hormone therapy, surgery)?	56% (<i>n</i> =28)	36% (<i>n</i> =18)	8% (<i>n</i> =4)	62% (<i>n</i> =31)	38% (<i>n</i> =19)	0% (<i>n</i> =0)
3. Does the website present information about possible treatment complications?	14% (<i>n</i> =7)	12% (<i>n</i> =6)	74% (<i>n</i> =37)	14% (<i>n</i> =7)	52% (<i>n</i> =26)	34% (<i>n</i> =17)
4. Does the website present the benefits and performance of treatments and/or products?	4% (<i>n</i> =2)	18% (<i>n</i> =9)	78% (<i>n</i> =39)	40% (<i>n</i> =20)	8% (<i>n</i> =4)	52% (<i>n</i> =26)
5. Does the website have contact details for more information about diagnosis, treatment and prevention?	16% (<i>n</i> =8)	2% (<i>n</i> =1)	82% (<i>n</i> =41)	14% (<i>n</i> =7)	0% (<i>n</i> =0)	86% (<i>n</i> =43)
6. Is the content scientifically based on studies, research, protocols, consensus or clinical practice?	48% (<i>n</i> =24)	N/A	52% (<i>n</i> =26)	26% (<i>n</i> =13)	N/A	74% (<i>n</i> =37)
7. Does the website present the sources that support the available information?	26% (<i>n</i> =13)	N/A	74% (<i>n</i> =37)	26% (<i>n</i> =13)	N/A	74% (<i>n</i> =37)
8. Are the sources widely recognized and reputable?	30% (<i>n</i> =15)	N/A	70% (<i>n</i> =35)	20% (<i>n</i> =10)	N/A	80% (<i>n</i> =40)
9. Is the language appropriate for the target audience?	82% (<i>n</i> =41)	18% (<i>n</i> =9)	0% (<i>n</i> =0)	84% (<i>n</i> =42)	0% (<i>n</i> =0)	16% (<i>n</i> =8)
10. Does the website use technical words or jargon unfamiliar to the general public?	2% (<i>n</i> =1)	24% (<i>n</i> =12)	74% (<i>n</i> =37)	66% (<i>n</i> =33)	0% (<i>n</i> =0)	34% (<i>n</i> =17)

Regarding the technical dimension of the QIG tool, 56% and 8% of the websites for breast cancer and 26% and 24% for prostate cancer contained information about the person in charge and date of update, respectively. Only prostate cancer websites (54%) mentioned the audience for whom the information is intended. Certification was present in 8% and 22% of websites about breast cancer and prostate cancer, respectively. Information regarding the importance of medical consultation for patient follow-up was predominant on websites related to prostate cancer (80%) when compared to breast cancer (28%) (Table 2).

Table 2. Evaluation of the quality of the global information on the websites referring to the technical dimension of the QIG instrument.

QUESTIONS	QIG					
	BREAST <i>n</i> =50			PROSTATE <i>n</i> =50		
	Total presence	Partial presence	Absence	Total presence	Partial presence	Absence
	(2)	(1)	(0)	(2)	(1)	(0)
1. Is there the author of the information?	50% (<i>n</i> =25)	0% (<i>n</i> =0)	50% (<i>n</i> =25)	44% (<i>n</i> =22)	0% (<i>n</i> =0)	56% (<i>n</i> =28)
2. Were the authors' credentials provided?	18% (<i>n</i> =9)	2% (<i>n</i> =1)	80% (<i>n</i> =40)	28% (<i>n</i> =14)	0% (<i>n</i> =0)	72% (<i>n</i> =36)
3. Does the website provide contact addresses for the author?	4% (<i>n</i> =2)	N/A	96% (<i>n</i> =48)	12% (<i>n</i> =6)	N/A	88% (<i>n</i> =44)
4. Is there information about the person responsible for the website?	56% (<i>n</i> =28)	N/A	44% (<i>n</i> =22)	26% (<i>n</i> =13)	N/A	74% (<i>n</i> =37)
5. Were the credentials of those responsible provided?	30% (<i>n</i> =15)	4% (<i>n</i> =2)	66% (<i>n</i> =33)	16% (<i>n</i> =8)	0% (<i>n</i> =0)	84% (<i>n</i> =42)
6. Is there the date of creation of the website?	4% (<i>n</i> =2)	N/A	96% (<i>n</i> =48)	20% (<i>n</i> =10)	N/A	80% (<i>n</i> =40)
7. Is the website updated date?	8% (<i>n</i> =4)	N/A	92% (<i>n</i> =46)	24% (<i>n</i> =12)	N/A	76% (<i>n</i> =38)
8. Does the content creation date appear?	22% (<i>n</i> =11)	N/A	78% (<i>n</i> =39)	26% (<i>n</i> =13)	N/A	74% (<i>n</i> =37)
9. Does the update date appear on all pages/contents on the site?	32% (<i>n</i> =16)	N/A	68% (<i>n</i> =34)	20% (<i>n</i> =10)	N/A	80% (<i>n</i> =40)
10. Is the purpose of the website clear?	70% (<i>n</i> =35)	26% (<i>n</i> =13)	4% (<i>n</i> =2)	90% (<i>n</i> =45)	0% (<i>n</i> =0)	10% (<i>n</i> =5)
11. Does the website mention the audience for which the information is intended?	0% (<i>n</i> =0)	N/A	100% (<i>n</i> =50)	54% (<i>n</i> =27)	N/A	46% (<i>n</i> =23)
12. Is the website certified by any accrediting institution?	8% (<i>n</i> =4)	N/A	92% (<i>n</i> =46)	22% (<i>n</i> =11)	N/A	78% (<i>n</i> =39)
13. Is financial support and partnership mentioned?	12% (<i>n</i> =6)	N/A	88% (<i>n</i> =44)	18% (<i>n</i> =9)	N/A	82% (<i>n</i> =41)
14. Are advertisements clearly identified/Do you have advertisements?	66% (<i>n</i> =33)	N/A	34% (<i>n</i> =17)	40% (<i>n</i> =20)	N/A	60% (<i>n</i> =30)
15. Is there a difference between advertisements and content?	92% (<i>n</i> =46)	N/A	8% (<i>n</i> =4)	18% (<i>n</i> =9)	N/A	82% (<i>n</i> =41)
16. Is health counseling provided by qualified professionals?	24% (<i>n</i> =12)	6% (<i>n</i> =3)	70% (<i>n</i> =35)	40% (<i>n</i> =20)	0% (<i>n</i> =0)	60% (<i>n</i> =30)
17. Does the website notify the need for medical consultation?	28% (<i>n</i> =14)	22% (<i>n</i> =11)	50% (<i>n</i> =25)	80% (<i>n</i> =40)	0% (<i>n</i> =0)	20% (<i>n</i> =10)
18. Does the website have interactive tools (forum, blog, chat, social media, comments)?	18% (<i>n</i> =9)	64% (<i>n</i> =32)	18% (<i>n</i> =9)	84% (<i>n</i> =42)	0% (<i>n</i> =0)	16% (<i>n</i> =8)
19. Does the website offer FAQ (Frequently Asked Questions) for users?	8% (<i>n</i> =4)	2% (<i>n</i> =1)	90% (<i>n</i> =45)	26% (<i>n</i> =13)	0% (<i>n</i> =0)	74% (<i>n</i> =37)
20. Does the website offer user help tutorials?	2% (<i>n</i> =1)	0% (<i>n</i> =0)	98% (<i>n</i> =49)	0% (<i>n</i> =0)	0% (<i>n</i> =0)	100% (<i>n</i> =50)
21. Does the website have "contact us"?	58% (<i>n</i> =29)	2% (<i>n</i> =1)	40% (<i>n</i> =20)	74% (<i>n</i> =37)	0% (<i>n</i> =0)	26% (<i>n</i> =13)

The quality of specific information on cancer treatment was performed by applying the QIC tool. Of the 32 initial sentences of the tool, 24 had suggestions for modifications, thus requiring two rounds of analysis with the specialists. Thus, in the end, the QIC tool was built with 26 sentences. Information about diagnostic exams for tumors, as well as the ages at which they should be performed, were present in 48% and 22% of websites for breast cancer and 42% and 78% for prostate cancer, respectively. As for the effects after performing tumor removal surgery, only 6% of breast cancer websites contained this information, contrasting with 50% of websites referring to prostate cancer. Both websites referring to breast and prostate cancer presented, respectively, 8% and 14% of information on integrative and complementary practices (Table 3).

Table 3. Quality assessment of specific information on pharmacological treatment of breast and prostate cancer using the QIC tool.

QUESTIONS	QIC					
	TREATMENT					
	BREAST <i>n</i> =50			PROSTATE <i>n</i> =50		
	Total presence (2)	Partial presence (1)	Absence (0)	Total presence (2)	Partial presence (1)	Absence (0)
1. Does it mention the pathophysiology of cancer?	28% (<i>n</i> =14)	14% (<i>n</i> =7)	58% (<i>n</i> =29)	48% (<i>n</i> =24)	0% (<i>n</i> =0)	52% (<i>n</i> =26)
2. Does it specifically describe the origin of the cancer?	28% (<i>n</i> =14)	18% (<i>n</i> =1)	54% (<i>n</i> =27)	88% (<i>n</i> =44)	0% (<i>n</i> =0)	12% (<i>n</i> =6)
3. Does it describe risk factors for the specifically analyzed cancer (age, family history, overweight)?	50% (<i>n</i> =25)	0% (<i>n</i> =0)	50% (<i>n</i> =25)	54% (<i>n</i> =27)	42% (<i>n</i> =21)	4% (<i>n</i> =2)
4. Does it report the genetic risk involved in the occurrence of cancer?	20% (<i>n</i> =10)	20% (<i>n</i> =10)	60% (<i>n</i> =30)	90% (<i>n</i> =45)	0% (<i>n</i> =0)	10% (<i>n</i> =5)
5. Does it mention which specific exam should be performed for early diagnosis of the investigated cancer?	48% (<i>n</i> =24)	8% (<i>n</i> =4)	44% (<i>n</i> =22)	42% (<i>n</i> =21)	54% (<i>n</i> =27)	4% (<i>n</i> =2)
6. Does it mention at what age should a specific exam be performed to prevent the evaluated cancer?	22% (<i>n</i> =11)	6% (<i>n</i> =3)	72% (<i>n</i> =36)	78% (<i>n</i> =39)	0% (<i>n</i> =0)	22% (<i>n</i> =11)
7. Does it describe specific first signs and symptoms for the analyzed cancer?	48% (<i>n</i> =24)	4% (<i>n</i> =2)	48% (<i>n</i> =24)	90% (<i>n</i> =45)	8% (<i>n</i> =4)	2% (<i>n</i> =1)
8. Does it mention the possible effects after surgery to remove the tumor?	6% (<i>n</i> =3)	6% (<i>n</i> =3)	88% (<i>n</i> =44)	50% (<i>n</i> =25)	0% (<i>n</i> =0)	50% (<i>n</i> =25)
9. Does it mention treatment with integrative and complementary practices in health (acupuncture, meditation, aromatherapy, among others)?	8% (<i>n</i> =4)	0% (<i>n</i> =0)	92% (<i>n</i> =46)	14% (<i>n</i> =7)	0% (<i>n</i> =0)	86% (<i>n</i> =43)
10. Does it describe the possible stages/staging for the analyzed cancer?	30% (<i>n</i> =15)	0% (<i>n</i> =0)	70% (<i>n</i> =35)	52% (<i>n</i> =26)	0% (<i>n</i> =0)	48% (<i>n</i> =24)
11. Does it mention what is metastasis?	32% (<i>n</i> =16)	12% (<i>n</i> =6)	56% (<i>n</i> =28)	46% (<i>n</i> =23)	0% (<i>n</i> =0)	54% (<i>n</i> =27)
12. Does it describe the pharmacological treatment options for cancer (adjuvant, neoadjuvant and palliative)?	16% (<i>n</i> =8)	8% (<i>n</i> =8)	76% (<i>n</i> =38)	6% (<i>n</i> =3)	22% (<i>n</i> =11)	72% (<i>n</i> =36)
13. Does it describe what hormone therapy is?	26% (<i>n</i> =13)	6% (<i>n</i> =3)	68% (<i>n</i> =34)	54% (<i>n</i> =27)	0% (<i>n</i> =0)	46% (<i>n</i> =23)
14. Does it describe when the use of hormone therapy is indicated?	36% (<i>n</i> =18)	12% (<i>n</i> =6)	32% (<i>n</i> =26)	58% (<i>n</i> =29)	0% (<i>n</i> =0)	24% (<i>n</i> =21)
15. Does it mention the possible adverse effects of hormone therapy for the indicated cancer?	10% (<i>n</i> =5)	4% (<i>n</i> =2)	86% (<i>n</i> =43)	24% (<i>n</i> =12)	0% (<i>n</i> =0)	76% (<i>n</i> =38)
16. Does it describe the possible adverse effects related to chemotherapy?	16% (<i>n</i> =8)	6% (<i>n</i> =3)	78% (<i>n</i> =39)	22% (<i>n</i> =11)	0% (<i>n</i> =0)	78% (<i>n</i> =39)
17. Does it describe the risks of abrupt discontinuation of chemotherapy drugs?	2% (<i>n</i> =1)	2% (<i>n</i> =1)	96% (<i>n</i> =48)	0% (<i>n</i> =0)	0% (<i>n</i> =0)	100% (<i>n</i> =50)
18. Does it describe the contraindications for the use of chemotherapy?	0% (<i>n</i> =0)	0% (<i>n</i> =0)	100% (<i>n</i> =50)	0% (<i>n</i> =0)	0% (<i>n</i> =0)	100% (<i>n</i> =50)
19. Does it describe care during chemotherapy (hydration, sun protection, nutritional guidance, etc.)?	10% (<i>n</i> =5)	0% (<i>n</i> =0)	90% (<i>n</i> =45)	8% (<i>n</i> =4)	0% (<i>n</i> =0)	92% (<i>n</i> =46)
20. Does it mention the use of herbal medicines for the analyzed cancer?	2% (<i>n</i> =1)	0% (<i>n</i> =0)	98% (<i>n</i> =49)	18% (<i>n</i> =9)	0% (<i>n</i> =0)	82% (<i>n</i> =41)
21. Does it mention the contraindicated herbal medicines for the analyzed cancer?	0% (<i>n</i> =0)	0% (<i>n</i> =0)	100% (<i>n</i> =50)	0% (<i>n</i> =0)	0% (<i>n</i> =0)	100% (<i>n</i> =50)
22. Does it mention the use of alcohol concomitantly with the treatment?	2% (<i>n</i> =1)	0% (<i>n</i> =0)	98% (<i>n</i> =49)	4% (<i>n</i> =2)	0% (<i>n</i> =0)	96% (<i>n</i> =48)
23. Does it mention the use of tobacco concomitantly with the treatment?	0% (<i>n</i> =0)	0% (<i>n</i> =0)	100% (<i>n</i> =50)	0% (<i>n</i> =0)	0% (<i>n</i> =0)	100% (<i>n</i> =50)
24. Does it mention requesting professional guidance for compliance with the treatment or modification during treatment?	24% (<i>n</i> =12)	24% (<i>n</i> =12)	52% (<i>n</i> =26)	32% (<i>n</i> =16)	0% (<i>n</i> =0)	68% (<i>n</i> =34)
25. Does it mention another type of cancer other than the one involved in the search?	4% (<i>n</i> =2)	2% (<i>n</i> =1)	94% (<i>n</i> =47)	36% (<i>n</i> =18)	0% (<i>n</i> =0)	64% (<i>n</i> =32)
26. Does it mention the disposal of chemotherapy drugs, if used at home?	0% (<i>n</i> =0)	0% (<i>n</i> =0)	100% (<i>n</i> =50)	2% (<i>n</i> =1)	0% (<i>n</i> =0)	98% (<i>n</i> =49)

Treatment options and information about the description of hormone therapy were present in 16% and 26% of websites for breast cancer and 6% and 54% for prostate cancer, respectively. Regarding the adverse effects of hormone therapy, only 10% of websites about breast cancer and 24% of those about prostate cancer contained this information. It is worth mentioning that a similar proportion was observed for the presence of information on the adverse effects of chemotherapy (16% and 22% of breast and prostate websites, respectively). With regard to care during therapy, only 10% of websites about breast cancer and 8% of those about prostate cancer contained this information. With regard to the indication of consultation with a health professional, 24% of the breast cancer websites and 32% of the prostate cancer ones presented such data and regarding the disposal of chemotherapy, only 2% of the prostate cancer websites contained such information (Table 3).

It was observed that for websites related to breast cancer, both in terms of content and technique, the quality of information was predominantly poor. On the other hand, for the treatment dimension, the quality was very poor. Websites related to prostate cancer treatment had a similar evaluation profile (Table 4).

Table 4. Final quality of the websites selected from the dimensions analyzed by the QIG and QIC instruments.

QUESTIONS	PERCENTAGE RANGE	BREAST			PROSTATE		
		QIG		QIC	QIG		QIC
		Content dimension <i>n</i> =50	Technical dimension <i>n</i> =50	Treatment dimension <i>n</i> =50	Content dimension <i>n</i> =50	Technical dimension <i>n</i> =50	Treatment dimension <i>n</i> =50
GOOD	$75 \leq \Sigma \leq 100\%$	10% (<i>n</i> =5)	0% (<i>n</i> =0)	0% (<i>n</i> =0)	4% (<i>n</i> =2)	18% (<i>n</i> =9)	2% (<i>n</i> =1)
REGULAR	$50 \leq \Sigma \leq 74\%$	32% (<i>n</i> =16)	10% (<i>n</i> =5)	2% (<i>n</i> =1)	20% (<i>n</i> =10)	18% (<i>n</i> =9)	14% (<i>n</i> =7)
POOR	$25 \leq \Sigma \leq 49\%$	54% (<i>n</i> =27)	60% (<i>n</i> =30)	28% (<i>n</i> =14)	46% (<i>n</i> =23)	56% (<i>n</i> =28)	66% (<i>n</i> =33)
VERY POOR	$0 \leq \Sigma \leq 24\%$	4% (<i>n</i> =2)	30% (<i>n</i> =15)	70% (<i>n</i> =35)	30% (<i>n</i> =15)	8% (<i>n</i> =4)	18% (<i>n</i> =9)

DISCUSSION

The present study aimed to evaluate the quality of information on breast and prostate cancer treatment on Brazilian websites. It was observed that most of the evaluated websites had information quality far below the desired level, thus not being reliable sources of information. It is noteworthy that the websites related to the treatment of prostate cancer had a slightly better quality than those referring to the treatment of breast cancer. It is worth noting that evaluations similar to this one were carried out in other countries such as the United Kingdom^{18,19} and the United Arab Emirates²⁰ and the results were heterogeneous.

In the United Kingdom, Nghiem *et al.* (2016) demonstrated that English websites had good quality information on breast cancer¹⁸. In contrast, the work by Narif and Ghezzi (2018) analyzed the quality of information on treatment options for breast cancer present on English websites and revealed that only 40% of these contained reliable information¹⁹. For the same type of cancer, Alnaim *et al.* (2019), in the United Arab Emirates concluded that only 6.6% of the websites were of good quality²⁰.

The work by Chang *et al.* (2018) regarding the quality of information about prostate cancer on English-speaking websites revealed that only 10.5% were quality certified through the HONcode seal²¹. On the other hand, Janssen *et al.* (2019) in Germany evaluated the quality of information on radiotherapy for prostate cancer on English-language websites and revealed that the majority had good quality²².

It is noteworthy that providing low-quality information about health can impact the lives of people who seek guidance and help from digital technologies. Ribeiro *et al.* (2021) demonstrated, in Brazil, that when assessing the quality of information about analgesic drugs on Brazilian websites, 100% mentioned treatment possibilities²³. Comparing this to the present study, in which, for both breast and prostate cancer, more than half of the evaluated websites contained this information.

By providing information on treatment possibilities, having data on their benefits and performance becomes relevant. Gibson *et al.* (2019) when assessing the quality of information on anticoagulants and antiplatelet agents on UK websites, realized that they only provided partial information on the benefits of treatments²⁴. This data is

in line with the present study, in which less than half of the websites had such content.

Among the possibilities of treatments that can provide benefits to users, antineoplastic agents stand out since some are available to be used orally. The present study revealed that no website on breast cancer and only one on prostate cancer provided data on the disposal of chemotherapy drugs. Constantino *et al.* (2020) pointed out in a systematic review that, in households, the disposal of medicines in the common garbage and in the sewage system still predominates²⁵. The lack of guidance and information can impact the environment, with contamination of water and the environment. soil and reinforce the need to create public policies aimed at the disposal of drugs.

Appropriate guidance involves the use of safe and quality sources to provide more recent and up-to-date data on a given topic. Li *et al.* (2021) when assessing the quality of information about breast cancer on Chinese websites, showed that only half revealed the source used²⁶. This fact corroborates the present study in which less than a third of the websites contained this information.

It is noteworthy that the lack of this information does not only occur on websites with information about breast cancer. Perra *et al.* (2021) showed that only 44% of the websites in English presented the sources used on weight loss drugs²⁷; Kuter *et al.* (2021) demonstrated that most of the websites evaluated on restorative treatments in pediatrics did not contain such data²⁸, similar to the data obtained by Reynolds *et al.* (2018) on lupus erythematosus²⁹. This fact reinforces that the presence of sources that support the content is directly linked to the assistance given to the user of the information, allowing him to consult the original sources and become more integrated about his health and treatment.

The foundation of the content and presentation of the information sources is relevant, as well as the way in which health communication is carried out. In this context, accessible language facilitates understanding about the disease and treatment, enabling increased adherence to drug therapy. In addition, it guarantees the autonomy of the individual in the face of the condition he presents. Therefore, the use of medical jargon or technical language, as seen in about two thirds of the websites related to prostate cancer, can impair the understanding of the disease, symptoms and treatment³⁰.

In short, good communication, guidance, limitations of each individual and knowledge of patients are important factors when passing on health data. With regard to information, not only pharmacological treatment stands out, but also integrative and complementary practices. The present study pointed out that less than one fifth of the websites referring to breast and prostate cancer had complete information on integrative practices. Integrative and complementary practices are non-invasive techniques that expand the diversity of treatment, seek to insert the individual in the environment in which he

lives in his health condition and are inserted in the context of the Unified Health System (SUS)³¹.

In cancer patients, taking advantage of these practices can result in improved well-being and quality of life. Lima *et al.* (2015) demonstrated that homeopathy, phytotherapy and medicinal plants increased the feeling of well-being and positive bonds between patients and health professionals³². Thus, the presence of information about this content becomes essential for the patient to ensure well-being and quality of life in the face of the various cancer treatments.

CONCLUSION

The websites evaluated in this study had low quality information on breast and prostate cancer treatment. Therefore, reinforcing greater health education based on improving the quality of information on disease treatment available in digital technologies is necessary in order to promote access to good quality information.

REFERENCES

1. Agência Internacional de Pesquisa em Câncer. Cancer Tomorrow. A tool that predicts the future cancer incidence and mortality burden worldwide from the current estimates in 2020 up until 2040. [Internet]. IARC; 2020. [acesso 2021 Nov 29]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>
2. Agência Internacional de Pesquisa em Câncer. Brazil fact sheets. [Internet]. IARC; 2020. [acesso 2021 Nov 29]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheets.pdf>
3. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, *et al.* Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017 Nov 1;13(11):1387-1397. doi: <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>.
4. Wöckel A, Albert US, Janni W, *et al.* The Screening, Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Breast Cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2018 May 4;115(18):316-323. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0316>.
5. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol.* 2019 Apr;10(2):63-89. doi: <https://doi.org/10.14740/wjon1191>.
6. Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther.* 2018 Sep;35(9):1285-1294. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0766-1>.
7. Descotes JL. Diagnosis of prostate cancer. *Asian J Urol.* 2019 Apr;6(2):129-136. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.11.007>.
8. Nounou MI, ElAmrawy F, Ahmed N, *et al.* Breast Cancer: Conventional Diagnosis and Treatment Modalities and Recent Patents and Technologies. *Breast Cancer (Auckl).* 2015 Sep 27;9(Suppl 2):17-34. doi: <https://doi.org/10.4137/BCBCR.S29420>.
9. Debela DT, Muzazu SG, Heraro KD, *et al.* New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE Open Med.* 2021 Aug 12;9:20503121211034366. doi: <https://doi.org/10.1177/205031212111034366>.
10. Lancee M, Tikkinen KAO, de Reijke TM, *et al.* Guideline of guidelines: primary monotherapies for localised or locally advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2018 Oct;122(4):535-548. doi: <https://doi.org/10.1111/bju.14237>.
11. Lu X, Zhang R, Wu W, *et al.* Relationship Between Internet Health Information and Patient Compliance Based on Trust: Empirical Study. *J Med Internet Res.* 2018 Aug 17;20(8):e253. doi: <https://doi.org/10.2196/jmir.9364>.
12. Zhou L, Zhang D, Yang C, *et al.* HARNESSING SOCIAL MEDIA FOR HEALTH INFORMATION MANAGEMENT. *Electron Commer Res Appl.* 2018 Jan-Feb;27:139-151. doi: <https://doi.org/10.1016/j.elerap.2017.12.003>.
13. Sun Y, Zhang Y, Gwizdka J, *et al.* Consumer Evaluation of the Quality of Online Health Information: Systematic Literature Review of Relevant Criteria and Indicators. *J Med Internet Res.* 2019 May 2;21(5):e12522. doi: <https://doi.org/10.2196/12522>.
14. Al-Ak'hali MS, Fageeh HN, Halboub E, *et al.* Quality and readability of web-based Arabic health information on periodontal disease. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2021 Feb 4;21(1):41. doi: <https://doi.org/10.1186/s12911-021-01413-0>.
15. Mendonça APB, Neto AP. Criteria to evaluate quality of information on health sites: a proposal. – *Rev Eletron de Comun Inf Inov Saúde.* 2015 jan-mar; 9(1). doi: <https://doi.org/10.29397/reciis.v9i1.930>
16. Pereira Neto A, Souza Valls de, R, Dumas, RP *et al.* Avaliação participativa da qualidade da informação de saúde na internet: O caso de sites de dengue.. *Cien Saude Colet.* 2017. doi: <https://doi.org/10.1590/1413-81232017226.04412016>.
17. Charnock D, Shepperd S, Needham G, *et al.* DISCERN: an instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. *J Epidemiol Community Health.* 1999 Feb;53(2):105-11. doi: <https://doi.org/10.1136/jech.53.2.105>.
18. Nghiem AZ, Mahmoud Y, Som R. Evaluating the quality of internet information for breast cancer. *Breast.* 2016 Feb;25:34-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.10.001>.
19. Arif N, Ghezzi P. Quality of online information on breast cancer treatment options. *Breast.* 2018 Feb;37:6-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.10.004>.
20. Alnaim L. Evaluation Breast Cancer Information on The Internet in Arabic. *J Cancer Educ.* 2019 Aug;34(4):810-818. doi: <https://doi.org/10.1007/s13187-018-1378-9>.
21. Chang DTS, Abouassaly R, Lawrentschuk N. Quality of Health Information on the Internet for Prostate Cancer. *Adv Urol.* 2018 Dec 4;2018:6705152. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/6705152>.
22. Janssen S, Fahlbusch FB, Käsmann L, *et al.* Radiotherapy for prostate cancer: DISCERN quality assessment of patient-oriented websites in 2018. *BMC Urol.* 2019 May 28;19(1):42. doi: <https://doi.org/10.1186/s12894-019-0474-4>.
23. Ribeiro AAR, Melo GLM, Costa MS *et al.* Analgesic drugs: What quality of information is present on the Internet? *Res,Soci and Devel.*2021. 10, 8, e25810817157. doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i8.17157> .
24. Gibson J, Ellis R, Jones S. 'Dr Google' Will See You Now! A Review of Online Consumer Information about Anticoagulant and Antithrombotic Medication for Prevention of Recurrent Stroke. *J Cons Health Int.* 23. 1-12. doi: <https://doi.org/10.1080/15398285.2019.1570800>
25. Constantino VM, Fregonesi BM, Tonani KAA, *et al.* Storage and disposal of pharmaceuticals at home: a systematic review. *Cien Saude Colet.* 2020 Feb;25(2):585-594. doi: <https://doi.org/10.1590/1413-81232020252.10882018>.
26. Li Y, Zhou X, Zhou Y, *et al.* Evaluation of the quality and readability of online information about breast cancer in China. *Patient Educ Couns.* 2021 Apr;104(4):858-864. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pec.2020.09.012>.
27. Perra A, Preti A, De Lorenzo V, *et al.* Quality of information of websites dedicated to obesity: a systematic search to promote high level of information for Internet users and professionals. *Eat Weight Disord.* 2021 Mar 4. doi: [10.1007/s40519-020-01089-x](https://doi.org/10.1007/s40519-020-01089-x).
28. Kuter B, Atesci AA, Eden E. Quality and reliability of web-based information regarding restorative treatment in pediatric patients. *Eur Oral Res.* 2021;55(3):104-109. doi: <https://doi.org/10.26650/eor.2021812053>
29. Reynolds M, Hoi A, Buchanan RRC. Assessing the quality, reliability and readability of online health information regarding systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018 Oct;27(12):1911-1917. doi: [10.1177/0961203318793213](https://doi.org/10.1177/0961203318793213).
30. Tiwary A, Rimal A, Paudyal B, *et al.* Poor communication by health care professionals may lead to life-threatening complications: examples from two case reports. *Wellcome Open Res.* 2019 Jan 22;4:7. doi: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15042.1>.
31. Takeshita IM, Sousa LCS, Wingester ELC, *et al.* The implementation of integrative and complementary practices in SUS: an integrative review. *B J Health Rer.* 4;(2)7848-7861. doi: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n2-319>.
32. Felipette JL, Ceolin S, K Bruna *et al.* Uso de terapias integrativas e complementares por pacientes em quimioterapia. *Avances en Enfermería.* 2015; 33(3), 372-380. <https://doi.org/10.15446/av.enferm.v33n3.53363>

Deucravacitinib, un nuevo tratamiento oral para la psoriasis en placas de moderada a grave.

Eva Tudurí

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

Recientemente aprobado por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento, el deucravacitinib, comercializado como Sotyktu® se presenta como el primer inhibidor selectivo de TYK2 de administración oral para el tratamiento de la psoriasis en placas; una única dosis diaria que alivia muchos de los síntomas.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología autoinmune, caracterizada por hiperplasia epidérmica, que presenta una prevalencia a nivel mundial del 2% con alta variabilidad entre regiones (1). De los distintos tipos de psoriasis identificados, la psoriasis en placas es la más común y afecta a 9 de cada 10 pacientes con psoriasis (1). Diversos estudios sugieren que la vía de señalización TNF α -IL-23/Th-17 juega un papel crucial en esta patología (2,3), por lo que muchas estrategias terapéuticas han sido dirigidas hacia esta vía con la finalidad de inhibir la patogénesis de las lesiones psoriásicas.

La tirosina cinasa 2 (TYK2) media la señalización de diversas interleucinas entre las que se incluye la interleucina 23 (IL-23). Una de las moléculas más recientemente diseñada para inhibir selectivamente la TYK2 es el deucravacitinib, de nombre comercial Sotyktu, desarrollado por Bristol Myers Squibb. El deucravacitinib fue aprobado el 9 de septiembre de 2022 por la agencia americana para la administración de medicamentos y alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave (4), y el 28 de marzo de 2023 la compañía anunciaba la aprobación del mismo por la Agencia Europea de Medicamento (EMA)

(5). A diferencia de otros inhibidores de TYK2 que actúan por inhibición competitiva, el deucravacitinib actúa a través de un mecanismo alostérico al unirse al dominio pseudocinasa (dominio regulador de la TYK2) en vez de al dominio catalítico activo de la enzima (6).

La eficacia y seguridad de Sotyktu fueron inicialmente evaluadas en los ensayos clínicos POETYK PSO-1 (NCT03624127) y POETYK PSO-2 (NCT03611751); ambos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y con doble simulación, en los que se comparó el efecto del deucravacitinib (6 mg, una vez al día) frente a placebo y apremilast (30 mg, dos veces al día, un tratamiento previamente aprobado para la psoriasis). Los pacientes seleccionados en ambos ensayos eran mayores de 18 años y presentaban psoriasis en placas de moderada a grave, caracterizada por presentar $\geq 10\%$ de superficie de área corporal afectada, índice de gravedad del área de psoriasis (PASI) ≥ 12 , y evaluación global en un momento específico (sPGA) ≥ 3 , y además eran candidatos para fototerapia o terapia sistémica. La fase III de POETYK PSO-1 contó con un total de 666 pacientes, aleatoriamente distribuidos en los grupos deucravacitinib (n=332), placebo (n=166) y apremilast (n=168), y tuvo una duración de 52 semanas (7). Posteriormente se llevó

a cabo el estudio en fase III POETYK PSO-2, al cual se inscribieron 1020 pacientes, también aleatoriamente distribuidos 2:1:1 en los grupos deucravacitinib, placebo y apremilast, y mantuvo la misma duración; a diferencia del primer estudio, POETYK PSO-2 incluyó una retirada aleatorizada y un período de retratamiento con deucravacitinib en aquellos pacientes del grupo deucravacitinib que alcanzaron PASI 75 tras las primeras 24 semanas (8). A la semana 16 de tratamiento, la dosis oral diaria de 6 mg de deucravacitinib había producido una mejora significativa de PASI 75 y sPGA en ambos ensayos clínicos, alcanzando así los criterios de valoración coprimarios establecidos y superando la eficacia observada en el grupo apremilast. Otros efectos observados incluyeron mejoras en el cuero cabelludo, aclaramiento de la piel y reducción de otros síntomas de psoriasis. Los beneficios del tratamiento continuado con deucravacitinib persistieron hasta la semana 52 (7,8). En base a los resultados satisfactorios, en agosto de 2019 se inició el estudio a largo plazo POETYK PSO-LTE (NCT04036435), cuyos resultados preliminares de 1221 pacientes confirmaron la eficacia del tratamiento y el buen perfil de seguridad del compuesto durante dos años (9).

Este fármaco fue bien tolerado, con una incidencia de efectos adversos muy baja, y similar entre el grupo deucravacitinib y los grupos placebo y apremilast. Las reacciones adversas más comunes entre los pacientes que recibieron deucravacitinib fueron infecciones de las vías respiratorias superiores y nasofaringitis. A nivel epidérmico se observó acné, herpes simple y foliculitis, en muy bajo porcentaje (7,8).

Además de POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2, Bristol Myers Squibb evaluó el deucravacitinib en los ensayos en fase III POETYK PSO-3 (NCT04167462) y POETYK PSO-4 (NCT03924427). Actualmente se encuentran activos o reclutando pacientes varios ensayos clínicos multinacionales en fase III con el objetivo de evaluar el efecto de deucravacitinib no sólo sobre la psoriasis en placas, sino también sobre la artrosis psoriásica y otras patologías inmunomediadas como la enfermedad de Crohn, el lupus sistémico eritematoso o la colitis ulcerosa (10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. Vol. 20, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2019.
2. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke WH, *et al.* The role of IL-23 and the IL-23/TH17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. Vol. 31, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 1616–26.
3. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. The Journal of Immunology [Internet]. 2018 Sep 15;201(6):1605–13. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800013>
4. Bristol Myers Squibb. U.S. Food and Drug Administration Approves Sotyktu™ (deucravacitinib), Oral Treatment for Adults with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2022/U.S.-Food-and-Drug-Administration-Approves-Sotyktu-deucravacitinib-Oral-Treatment-for-Adults-with-Moderate-to-Severe-Plaque-Psoriasis/default.aspx>. 2022.
5. Bristol Myers Squibb. Bristol Myers Squibb Receives European Commission Approval of Sotyktu (deucravacitinib), a Once-Daily Oral Treatment for Adults With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2023/Bristol-Myers-Squibb-Receives-European-Commission-Approval-of-Sotyktu-deucravacitinib-a-Once-Daily-Oral-Treatment-for-Adults-With-Moderate-to-Severe-Plaque-Psoriasis/default.aspx>. 2023.
6. Wroblewski ST, Moslin R, Lin S, Zhang Y, Spergel S, Kempson J, *et al.* Highly Selective Inhibition of Tyrosine Kinase 2 (TYK2) for the Treatment of Autoimmune Diseases: Discovery of the Allosteric Inhibitor BMS-986165. J Med Chem. 2019 Oct 24;62(20):8973–95.
7. Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, Papp KA, Strober B, Thaçi D, *et al.* Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. J Am Acad Dermatol. 2023 Jan 1;88(1):29–39.
8. Strober B, Thaçi D, Sofen H, Kircik L, Gordon KB, Foley P, *et al.* Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program for Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. J Am Acad Dermatol. 2023 Jan 1;88(1):40–51.
9. Warren R, Sofen H, Imafuku S, Szejnietowski J, Blauvelt A, Spelman L, *et al.* Deucravacitinib Long-term Efficacy and Safety in Plaque Psoriasis: 2-Year Results from the Phase 3 POETYK PSO Program [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2022;74 (suppl 9).
10. Hoy SM. Deucravacitinib: First Approval. Drugs. 2022 Nov 1;82(17):1671–9.

Leniolisib, primer fármaco para el tratamiento del síndrome de fosfoinositida 3-quinasa δ activada.

Lorena Vidal Gil

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

El leniolisib (CDZ173), primer y único tratamiento para el síndrome de fosfoinositida 3-quinasa δ activada, APDS por sus singlas en inglés (activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome), fue aprobado el pasado 24 de marzo de 2023 por la agencia estadounidense del medicamento (Food and Drug Administration, FDA) bajo el nombre de Joenja® (1,2). Actualmente el fármaco está siendo evaluado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (3).

El leniolisib, es un inhibidor selectivo de la enzima de fosfoinositida 3-quinasa δ (PI3K δ) (2,4) y su uso está indicado para el tratamiento oral de pacientes adultos y pediátricos a partir de 12 años (1,2). El APDS es una inmunodeficiencia primaria hereditaria autosómica dominante (5,6) causada por mutaciones, de ganancia o pérdida de función, de los genes que codifican la enzima heterodimérica PI3K δ . Estas variantes patogénicas pueden producirse en el gen PIK3CD (APDS1) que codifica la subunidad catalítica p110 δ de la enzima o, en el gen PIK3R1 (APDS2) que codifica la subunidad reguladora p85 α (5-7). La primera mutación da lugar a una hiperactivación de la ruta AKT/mTOR/pS6K (4) – crítica en la regulación del ciclo celular-mientras que la segunda, causa la pérdida de la inhibición que la subunidad p85 α ejerce sobre la subunidad p110 δ (10). Ambas mutaciones se traducen en una hiperactivación enzimática de la proteína PI3K δ (6,7), cuyo correcto funcionamiento resulta esencial para el desarrollo de las células B y T del sistema inmune (7). Esta hiperactivación da lugar a un cuadro clínico heterogéneo que se caracteriza por infecciones recurrentes, linfoproliferación, hepatomegalia, citopenias y linfoma

(5,7). Además, los estudios demuestran que este síndrome causa retraso en el desarrollo neurológico entre el 20-30% de los pacientes. Hasta el momento, el tratamiento del APDS incluía fármacos inmunomoduladores, antimicrobianos, terapia de reemplazo de inmunoglobulina y, en los casos más graves, trasplante de células madre hematopoyéticas (7).

El leniolisib, es una pequeña molécula que inhibe selectivamente la subunidad catalítica p110 δ de la enzima PI3K δ , bloqueando su centro activo (4,8,9). Estudios in vitro realizados en líneas celulares que sobreexpresan la subunidad p110 δ y en cultivos celulares primarios de células inmunes de pacientes con APDS, indican que el leniolisib reduce los niveles de pAKT de manera dosis-dependiente, disminuyendo por tanto la actividad aberrante de la vía PI3K/AKT (9).

El ensayo clínico multicéntrico en fase II/III (NCT02435173), con una duración de 12 semanas, fue dividido en dos subapartados. La primera parte del estudio (n=6), no aleatorizado, se centró en el análisis de ajuste de la dosis del fármaco. La dosis inicial fue de 10 mg incrementándose después

a 30 mg y 70 mg (4,10). El fármaco se administró por vía oral, dos veces al día, durante 4 semanas en cada una de las dosis (10). Este estudio demostró que esta molécula es un fármaco de rápida absorción ($T_{max} \sim 1h$) (4,3) con una vida media de entre 5-7 horas (4). Alrededor del 60% del leniolisib es metabolizado por el hígado (2,8); otras rutas de excreción sugeridas en el estudio incluyen la secreción intestinal por BCRP y metabolismo extrahepático mediado por CYP1A1 (9). Además, su farmacocinética no se encuentra afectada por la ingesta de comida (9). En general, el fármaco fue bien tolerado, por lo que estudio continuó con la administración de leniolisib 70 mg durante 12 semanas consecutivas (10).

La segunda parte del estudio incluyó 31 pacientes de Estados Unidos, Europa y Rusia de entre 12 y 75 años, con un peso superior a 45 Kg, con clínica APD y uno o más nodos linfáticos. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 recibiendo 70 mg de leniolisib o placebo dos veces al día ($n=21$ y $n=10$ respectivamente) (1,7,10). Tras 12 semanas de tratamiento, se evaluaron tanto el tamaño de los ganglios linfáticos como el porcentaje de células B naïve. Los resultados mostraron una reducción de la linfadenopatía de un 0,25 en pacientes tratados con el fármaco ($n=19$) frente al grupo placebo ($n=9$) (1,7,10). La mejora de la inmunodeficiencia, representada por el aumento del porcentaje de células B naïve, fue del 27,94 % en el grupo tratado ($n=13$) frente al grupo control ($n=8$). También se observó una disminución en el tamaño del bazo en los pacientes tratados con leniolisib así como una disminución en el aumento de la senescencia de las células T, típica de la actividad patogénica de PI3K δ . Además, los pacientes tratados con leniolisib presentaron un aumento de tolerancia a la actividad física y disminución de la fatiga comparado con el grupo control, aunque estos cambios no fueron estadísticamente significativos^{7,10}. Los efectos adversos reportados fueron considerados como leves, incluyendo dolor de cabeza, sinusitis y dermatitis atópica (2,7). Sin embargo, el fármaco está contraindicado en pacientes embarazadas, ya que puede provocar daño fetal, y en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (2,8).

El ensayo clínico concluye que la toma oral de leniolisib 70 mg, dos veces al día, disminuye la linfadenopatía y aumenta el porcentaje de células B naïve comparado con el grupo placebo en pacientes de APDS. Sin embargo, cabe destacar que este estudio no es lo suficientemente prolongado como para evaluar el impacto en una enfermedad crónica con complicaciones infecciosas y autoinmunes (7). Por ello, actualmente se está llevando

a cabo un análisis de evaluación de seguridad y eficacia del tratamiento a largo plazo (NCT02859727) (11). Además, al tratarse de un fármaco frente a la activación patológica de la vía PI3K δ , el leniolisib se postula como un posible tratamiento para enfermedades como neoplasias malignas de células B y trastornos autoinmunes (4).

REFERENCIAS

1. FDA News: FDA approves first treatment for activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome.
2. FDA Approved Drug Products: JOENJA (leniolisib) tablets, for oral use.
3. Pharming (2023.Mayo). Pharming provides update on EMA regulatory review of leniolisib for APDS in Europe. <https://www.pharming.com/news/pharming-provides-update-ema-regulatory-review-leniolisib-apds-europe>
4. Rao VK, Webster S, Dalm VASH, Šedivá A, van Hagen PM, Holland S, Rosenzweig SD, Christ AD, Sloth B, Cabanski M, Joshi AD, de Buck S, Doucet J, Guerini D, Kalis C, Pylvaenäinen I, Soldermann N, Kashyap A, Uzel G, Lenardo MJ, Patel DD, Lucas CL, Burkhart C. Effective "activated PI3K δ syndrome"-targeted therapy with the PI3K δ inhibitor leniolisib. *Blood*. 2017 Nov 23;130(21):2307-2316. doi: 10.1182/blood-2017-08-801191. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28972011; PMCID: PMC5701526.
5. Jamee M, Moniri S, Zaki-Dizaji M, Olbrich P, Yazdani R, Jadidi-Niaragh F, Aghamahdi F, Abolhassani H, Condliffe AM, Aghamohammadi A, Azizi G. Clinical, Immunological, and Genetic Features in Patients with Activated PI3K δ Syndrome (APDS): a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020 Dec;59(3):323-333. doi: 10.1007/s12016-019-08738-9. PMID: 31111319.
6. Michalovich D, Nejentsev S. Activated PI3 Kinase Delta Syndrome: From Genetics to Therapy. *Front Immunol*. 2018 Feb 27;9:369. doi: 10.3389/fimmu.2018.00369. PMID: 29535736; PMCID: PMC5835040.
7. Newman H, Teachey DT. PI3king apart a rare disease with targeted therapy. *Blood*. 2023 Mar 2;141(9):963-964. doi: 10.1182/blood.2022019105. PMID: 36862438.
8. Drugbank (2023, Mayo). <https://go.drugbank.com/drugs/DB16217>.
9. Rao VK, Webster S, Šedivá A, Plebani A, Schuetz C, Shcherbina A, Conlon N, Coulter T, Dalm VA, Trizzino A, Zharankova Y, Kulm E, Körholz J, Lougaris V, Rodina Y, Radford K, Bradt J, Kucher K, Relan A, Holland SM, Lenardo MJ, Uzel G. A randomized, placebo-controlled phase 3 trial of the PI3K δ inhibitor leniolisib for activated PI3K δ syndrome. *Blood*. 2023 Mar 2;141(9):971-983. doi: 10.1182/blood.2022018546. PMID: 36399712; PMCID: PMC10163280.
10. National Library of Medicine (U.S.). Study of Efficacy of CDZ173 in Patients With APDS/PASLI. Identifier NCT02435173 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02435173>.
11. National Library of Medicine (U.S.). Extension to the Study of Efficacy of CDZ173 in Patients With APDS/PASLI. Identifier NCT02859727. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02859727>.

La FDA aprueba el primer tratamiento para la ataxia de Friedreich.

Paula Romero Navarro

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

En febrero de este año, la agencia estadounidense del medicamento (FDA) ha aprobado el uso de omaveloxolona para el tratamiento de la ataxia de Friedreich, una enfermedad hereditaria y degenerativa que afecta al sistema nervioso, para la que actualmente no existe cura.

La ataxia de Friedreich es una enfermedad degenerativa que afecta a la médula espinal, los nervios periféricos y el cerebro, provocando, entre otros efectos, dificultad de movimiento, problemas de habla o debilidad muscular. En la Unión Europea, esta enfermedad, afecta a 0,5 personas de cada 10000, por lo que se encuentra dentro de las enfermedades denominadas como raras de acuerdo con lo establecido por el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (1).

La omaveloxolona es un triterpenoide sintético derivado del oleanano, que actúa activando la proteína Nrf2, un factor de transcripción que reduce el estrés oxidativo. En condiciones normales, los niveles de Nrf2 están regulados por la proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch (KEAP1), que se une a Nrf2, impidiendo la translocación de Nrf2 al núcleo y la subsiguiente degradación por ubiquitinación. En la ataxia de Friedreich la vía Nrf2 se encuentra alterada y la actividad de Nrf2 es menor, por lo que la omaveloxolona representa ventajas terapéuticas gracias a su efecto sobre esta vía. Además, se ha demostrado que la omaveloxolona se une a KEAP1 en el citoplasma. Esto provoca que Nrf2 se disocie

de KEAP1, induciendo así la translocación de Nrf2 al núcleo. Además de activar Nrf2, la omaveloxolona también inhibe la vía de señalización de NF- κ B, por lo que puede presentar propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiapoptóticas (2-4).

La omaveloxolona fue aprobada en base a los resultados del ensayo clínico de fase II MOXIe, llevado a cabo con 103 pacientes, a los que se asignó al azar al grupo que recibió el fármaco (51 pacientes, que recibieron 150 mg de omaveloxolona al día administrada por vía oral en forma de cápsulas) o el placebo. Se evaluaron los resultados según la puntuación de la escala de calificación de ataxia de Friedreich modificada (mFARS), una medida de función física de 99 puntos, a las 48 semanas en una "población de análisis completo" preespecificada, diseñada para evaluar el avance de la enfermedad, en las que se miden factores como la coordinación de las extremidades superiores e inferiores o la capacidad de habla. La mejora en la puntuación obtenida por los pacientes que recibieron tratamiento fue de 1,94 puntos sobre los que recibieron placebo (5,6).

Los efectos secundarios más habituales de la omaveloxolona fueron aumentos en los niveles de alanina transaminasa y de aspartato aminotransferasa, dolor de cabeza, dolor abdominal y musculoesquelético, náuseas, fatiga y diarrea (1).

La omaveloxolona tiene una vida media de 57 horas. Es metabolizada principalmente por CYP3A, aunque de forma minoritaria también lo hacen CYP2C8 y CYP2J2. Esta se excreta principalmente en las heces, recuperando entre un 92% y 0,1% de la dosis administrada en las heces y la orina respectivamente. Aproximadamente el 91% de la omaveloxolona encontrada en las heces se recuperó dentro de las 96 horas posteriores a la administración (5). Respecto a la toxicidad, los pacientes que experimentan una sobredosis tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves, como elevación de las transaminasas hepáticas y del péptido natriurético tipo B (BNP), así como alteraciones de los lípidos, por lo que se recomiendan medidas sintomáticas y de apoyo (5).

Dado que se estima que aproximadamente, 5000 personas tienen ataxia de Friedreich en Estados Unidos, los analistas pronostican ventas potenciales del medicamento, valoradas en \$635 millones para 2028 (1).

BIBLIOGRAFÍA

1. FDA approves first treatment for Friedreich's ataxia. News release. FDA. February 28, 2023. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-first-treatment-friedreichs-ataxia>.
2. Reisman, S. A., Gahir, S. S., Lee, C. I., Proksch, J. W., Sakamoto, M., & Ward, K. W. (2019).
3. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel Nrf2 activator omaveloxolone in primates. Drug design, development and therapy, <https://doi.org/10.2147/DDDT.S193889>
4. Jiang Z, Qi G, Lu W, Wang H, Li D, Chen W, Ding L, Yang X, Yuan H, Zeng Q (2022) Omaveloxolone inhibits IL-1beta-induced chondrocyte apoptosis through the Nrf2/ARE and NF-kappaB signalling pathways in vitro and attenuates osteoarthritis in vivo. *Frontiers in Pharmacology*, 13:952950 doi: 10.3389/fphar.2022.952950
5. Probst BL, Trevino I, McCauley L, Bumeister R, Dulubova I, Wigley WC, Ferguson DA (2015) RTA 408, A Novel Synthetic Triterpenoid with Broad Anticancer and Anti-Inflammatory Activity. *PLoS One*, 10(4):e0122942. doi: 10.1371/journal.pone.0122942.
6. FDA Approved Drug Products: SKYCLARYS (omaveloxolone) capsules for oral use (February 2023)
7. Mullard A. (2023). FDA approves first Friedreich's ataxia drug. *Nature reviews. Drug discovery*, doi: 10.1038/d41573-023-00041-9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/d41573-023-00041-9>

La ivermectina es ineficaz para el tratamiento del COVID-19.

Oksana Kutsyr

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

La ivermectina ha sido utilizada como fármaco antiparasitario de amplio espectro durante los últimos 40 años. Al comienzo de la pandemia por la enfermedad por coronavirus (COVID-19), la ivermectina fue probada en experimentos in vitro, mostrando una reducción significativa del ARN viral a las 48 horas (1). Sin embargo, este fármaco no ha sido aprobado por las autoridades competentes para su uso en el tratamiento del COVID-19 (2,3).

Hasta la fecha, 14 ensayos clínicos controlados y aleatorizados han evaluado la seguridad y la eficacia de la Ivermectina para la prevención y el tratamiento del COVID-19, llegando todos ellos a la conclusión de que este fármaco no presenta ningún efecto beneficioso para las personas con COVID-19 (4,5). El tratamiento tanto con dosis moderadas de ivermectina (400 $\mu\text{g/kg/día}$) como dosis más altas (600 $\mu\text{g/kg/día}$) y tiempos de tratamiento más prolongados no resultaron en una menor incidencia de hospitalizaciones ni en una recuperación más rápida de los pacientes con COVID-19 (4).

Aunque el tratamiento con ivermectina es relativamente seguro y generalmente bien tolerado, cabe destacar que las dosis y duraciones analizadas en los diferentes ensayos clínicos son superiores a las aprobadas por la FDA para su uso como antiparasitario en humanos, lo que podría derivar en efectos adversos graves (3-5). A pesar de su extendido uso durante la pandemia contra el COVID-19, el uso de una terapia que carece de eficacia resulta especialmente peligroso ya que puede derivar en que los pacientes renuncien a otros tratamientos de eficacia probada o a la vacunación contra el virus SARS-CoV-2 (4).

Por tanto, resulta necesario continuar la búsqueda de nuevos tratamientos eficaces para la prevención y el tratamiento del COVID-19, así como difundir apropiadamente este conocimiento entre los especialistas sanitarios, los pacientes y la población en general. Ello resulta evidente en el contexto de nuevas epidemias, con el fin de mitigar con medicaciones eficaces, el tremendo impacto sanitario y social que tuvo el COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schwartz E. Does ivermectin have a place in the treatment of mild Covid-19? *New Microbes New Infect.* 2022 Mar;46:100985. doi: 10.1016/j.nmni.2022.100985. Epub 2022 May 27. Erratum in: *New Microbes New Infect.* 2022 Jul;48:101000. PMID: 35664917; PMCID: PMC9135450.
2. Ivermectin. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Updated 6 March 2023.
3. "Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19." Food and Drug Administration. Update 12 Oct 2021.
4. Bibbins-Domingo K, Malani PN. At a Higher Dose and Longer Duration, Ivermectin Still Not Effective Against COVID-19. *JAMA.* 2023;329(11):897–898. doi:10.1001/jama.2023.1922
5. Popp M, Reis S, Schießer S, Hausinger Rllona, Stegemann M, Metzendorf M-I, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, Weibel S. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 6. Art. No.: CD015017. DOI: 10.1002/14651858.CD015017.pub3.

PÍLDORA DE INFORMACIÓN

LABERINTO ACUÁTICO DE MORRIS

Esta prueba es una herramienta de gran aceptación para esclarecer la participación del hipocampo en una tarea de comportamiento. El laberinto acuático de Morris evalúa la memoria espacial, la memoria de trabajo y el aprendizaje. Consiste en una piscina con agua de color opaco (polvo de leche sin grasa) en la que los ratones deben nadar hasta encontrar (sin verla) una plataforma de escape. Generalmente se evalúa el tiempo que tarda el ratón en encontrar la plataforma, así como el patrón de búsqueda de la misma. Esta prueba goza de gran predicamento entre los investigadores que trabajan con fármacos con potencial para mejorar la memoria, por ejemplo, en ratones transgénicos portadores de una mutación de pacientes con enfermedad de Alzheimer.

La FDA aprueba el primer medicamento de administración intranasal para el tratamiento de la migraña.

José Antonio Níguez Elena

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

La agencia americana del medicamento (FDA) aprueba el uso de zavegepant intranasal para el tratamiento de la migraña. Esta aprobación marca un avance significativo para las personas con migraña

La migraña es un trastorno neurológico crónico, caracterizado por ataques de dolor de cabeza que duran entre cuatro y 72 horas que por lo general presentan múltiples síntomas como dolor unilateral, punzante acompañado de náuseas o alta sensibilidad a luz (fotofobia) y sonido (fonofobia) (1). La migraña afecta al 14% de la población mundial, y aproximadamente tres cuartas partes de las personas afectadas son mujeres (2). Durante los ataques de migraña, la mayoría de los pacientes reduce su productividad y su participación en actividades sociales.

El zavegepant es una molécula pequeña estructuralmente única, un antagonista de tercera generación con alta afinidad y selectividad por el receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (4). Es el único antagonista del receptor CGRP en desarrollo clínico con ambas formulaciones, intranasal y oral. Durante los últimos 30 años, los medicamentos contra la migraña se han basado en agonistas del receptor de serotonina (triptanes), que consiguen reducir el dolor en el 20-40% de pacientes (5). Debido a la falta de eficacia y al riesgo de efectos adversos, se ha investigado en alternativas, como las basadas en antagonistas del receptor CGRP, las cuales constituyen una nueva clase de fármacos para tratar la migraña cuyas terapias de bloqueo de señal no han presentado efectos secundarios como el dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos o dolor de cabeza de rebote (6,7).

La aprobación de la FDA está basada en dos ensayos clínicos pivotaes aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en los que se reclutaron adultos con un historial de dos a ocho ataques moderados o graves de migraña al mes. A los participantes se les asignó aleatoriamente (1:1) al grupo tratado con aerosol nasal de 10 mg de zavegepant o de placebo equivalente y se observó un único ataque moderado o grave de migraña. En dichos estudios, participaron 1405 pacientes y se incluyeron 1269 en el conjunto de análisis de eficacia; dos horas después del tratamiento, más participantes en los grupos de zavegepant que en los de placebo presentaban disminución de dolor (24% frente a 15%, 95%CI, $p<0,0001$) y del síntoma más molesto (40% frente a 31%, $p=0,0012$) (8).

Los eventos adversos más comunes en cualquiera de los grupos de tratamiento observados ($>2\%$) fueron disgeusia y ageusia (21% frente al 5% en el grupo placebo), malestar nasal (4% frente a 1%), náuseas (3% frente a 1%) y vómitos (2% frente a 1%) además de algunos efectos aislados de sudoración facial y/o urticaria.

En cuanto a las interacciones con otros medicamentos, el tratamiento de zavegepant debe evitar combinarse con fármacos que inhiban o induzcan los transportadores OATP1B3 o NTCP, además del uso de descongestionantes intranasales. Se debe evitar el uso de zavegepant en pacientes con insuficiencia hepática grave y en pacientes con $CL_{Cr}<30$ mL/min.

La dosis recomendada de zavegepant es de 10 mg los cuales se proporcionan en una sola pulverización en una fosa nasal, siendo esta la dosis máxima en un periodo de 24 horas. La seguridad del tratamiento de más de ocho migrañas en un periodo de 30 días no ha sido establecida ni estudiada.

Está previsto que zavegepant, comercializado como Zavzpret® esté disponible en farmacias en EE. UU. en julio de 2023.

BIBLIOGRAFÍA

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38: 1–211.
2. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, *et al.* Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol 2018; 17: 954–76
3. Ha DK, Kim MJ, Han N, Kwak JH, Baek IH. Comparative efficacy of oral calcitonin-gene-related peptide antagonists for the treatment of acute migraine: updated meta-analysis. Clin Drug Investig 2021; 41: 119–32.
4. Croop R, Madonia J, Stock DA, Thiry A, Forshaw M, Murphy A, Coric V, Lipton RB. Zavegepant nasal spray for the acute treatment of migraine: A Phase 2/3 double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. Headache 2022; 62:1153–1163
5. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012; 2012: CD008615.
6. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol 1990; 28: 183–87.
7. Ha DK, Kim MJ, Han N, Kwak JH, Baek IH. Comparative efficacy of oral calcitonin-gene-related peptide antagonists in patients with acute migraine: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 2022; 78: 1365–76.
8. Lipton RB, Croop R, Stock DA, Madonia J, Forshaw M, Lovegren M, Mosher L, Coric V, Goadsby PJ. Safety, tolerability, and efficacy of zavegepant 10 mg nasal spray for the acute treatment of migraine in the USA: a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled multicentre trial. Lancet Neurol 2023; 22: 209–17

Daprodustat para el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica.

Xavier Sánchez Sáez

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

El día 1 de febrero de este año, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) aprobó el uso del daprodustat, como tratamiento para la anemia causada por enfermedad renal crónica en adultos sometidos a diálisis (1). Tras superar las preocupaciones previas en cuanto a la seguridad asociada a esta clase de medicamentos, esta aprobación supone un avance significativo en el manejo de esta enfermedad.

La anemia es una complicación frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica que se someten a terapia de diálisis. Hasta ahora, el tratamiento estándar ha consistido en la administración de eritropoyetina, sin embargo, algunos pacientes no responden adecuadamente a este enfoque terapéutico, lo que ha llevado a la necesidad de buscar alternativas efectivas.

El daprodustat es el primer inhibidor oral de las prolin hidroxilasas PHD1, PHD2 y PHD3 encargadas de la proteólisis de las subunidades alfa de factores inducibles por hipoxia (HIF) (1). Concretamente, las enzimas PHD1, PHD2 y PHD3 proteolizan la subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia (HIF1A) y la subunidad alfa del factor 2 inducible por hipoxia (HIF2A) (2). Dichas subunidades forman heterodímeros junto con su subunidad beta, formando un factor de transcripción que permite dar una respuesta celular y sistémica a las situaciones de hipoxia (2). La regulación de esta respuesta mediante el daprodustat es especialmente relevante en la enfermedad renal crónica, ya que dichos pacientes no producen eritropoyetina en respuesta a la hipoxia o anemia. Cuando se administra daprodustat, esta pequeña molécula inhibe las prolin hidroxilasas que degradan HIF1A y HIF2A por lo que los niveles de estas proteínas se mantienen estables y pueden actuar como factores de transcripción induciendo la eritropoyesis (3).

La biodisponibilidad oral de este compuesto es del 65%, siendo compatible con dietas altas en grasa o hipercalóricas. Su semivida de eliminación es de una a cuatro horas. Su volumen de distribución es de 14.3 l. El daprodustat se metaboliza mediante el Citocromo P450 2C8 (CYP2C8) en diferentes metabolitos, de los cuales se han podido describir seis, aunque no se conoce la contribución farmacológica de cada uno de ellos (4). El 74% del fármaco se elimina por heces y el 21% en la orina, prácticamente en su totalidad en forma de metabolitos oxidados. La concentración plasmática en equilibrio del daprodustat se alcanza a las 24 horas tras su administración.

El daprodustat fue desarrollado por la empresa farmacéutica Glaxo SmithKline y se ha demostrado eficaz en un ensayo clínico de fase 3 (NCT02879305) en pacientes con enfermedad renal crónica que han recibido diálisis (5). En el ensayo se le suministró aleatoriamente a un grupo de entre un total de 2.964 pacientes daprodustat por vía oral y a otro grupo, agentes estimulantes de la eritropoyesis, mediante inyección. Como resultado se observó que en los pacientes tratados con daprodustat, los niveles de hemoglobina no fueron inferiores a los que presentaron los pacientes tratados con estimulantes de la eritropoyesis. Además, lo mismo ocurrió con la primera aparición de un evento cardiovascular adverso.

Cronológicamente, el daprodustat fue aprobado primero en Japón (junio de 2020) para el tratamiento de la anemia renal (3). Tras esto, en octubre del 2022 el Comité Asesor de Medicamentos Cardiovasculares y Renales (CRDAC) de la FDA lo propuso para el tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica, y más adelante fue totalmente aprobado por el mismo organismo debido a sus efectos beneficiosos similares a los agentes estimulantes de la eritropoyesis (aunque en este caso pudiéndose administrar de forma oral), siempre y cuando fuera para pacientes a los que se les hubiera sometido a diálisis. Esto es debido a que los pacientes a los que sin diálisis presentan un mayor riesgo de sufrir eventos cardíacos adversos y aun no se demostrado la seguridad de este tratamiento en este grupo de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mullard, A. (2023). FDA approves first hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor. *Nature reviews. Drug Discovery*.
2. Appelhoff, R. J., Tian, Y. M., Raval, R. R., Turley, H., Harris, A. L., Pugh, C. W., ... & Gleadle, J. M. (2004). Differential function of the prolyl hydroxylases PHD1, PHD2, and PHD3 in the regulation of hypoxia-inducible factor. *Journal of Biological Chemistry*, 279(37), 38458-38465.
3. Dhillon, S. (2020). Daprodustat: first approval. *Drugs*, 80(14), 1491-1497.
4. Mahar, K. M., Caltabiano, S., Andrews, S., Ramanjineyulu, B., Chen, L., Young, G., ... & Cobitz, A. R. (2021). Clinical Pharmacokinetics of Daprodustat: Results of an Absorption, Distribution, and Excretion Study With Intravenous Microtracer and Concomitant Oral Doses for Bioavailability Determination. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 10(12), 1419-1431.
5. Singh, A. K., Carroll, K., Perkovic, V., Solomon, S., Jha, V., Johansen, K. L., ... & McMurray, J. J. (2021). Daprodustat for the treatment of anemia in patients undergoing dialysis. *New England Journal of Medicine*, 385(25), 2325-2335.

Una experiencia sobre la utilización de una plantilla basada en el método Canvas para el aprendizaje semipresencial en un máster de desarrollo de medicamentos.

Antón L. Martínez^{1,2,3(*)}, José Brea^{1,2,3}, Marián Castro^{1,2,3}, Ángel García^{1,2,3}, Eduardo Santamaría^{1,2}, Óscar Lestón^{1,2}, María Isabel Loza^{1,2,3}

¹ Grupo de Investigación BioFarma, Edificio CIMUS, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Galicia, España.

² Instituto de Investigaciones Sanitarias (IDIS), Santiago de Compostela, Galicia, España.

³ Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Galicia, España.

En este trabajo presentamos una experiencia docente innovadora, basada en un aprendizaje colaborativo, en la que los alumnos de un máster de investigación tuvieron que diseñar las fases iniciales del desarrollo de un nuevo fármaco para cubrir una necesidad terapéutica no resuelta. El trabajo se realizó durante la pandemia de la COVID-19 por lo que, como consecuencia de las medidas sanitarias impuestas, tuvo que utilizarse una metodología combinada con sesiones presenciales y telemáticas. Para promover la participación de los alumnos, utilizamos una plantilla basada en el método Canvas, habitualmente empleada en economía para el diseño de nuevos modelos de negocio, adaptándola al descubrimiento de medicamentos.

Resumen

El desarrollo de nuevos medicamentos es un proceso largo y complejo que requiere de un abordaje multidisciplinar. En este contexto, los métodos de aprendizaje basado en la resolución de problemas son útiles para formar a los futuros profesionales dedicados al desarrollo de medicamentos en entornos multidisciplinarios. La finalidad de la experiencia aquí descrita fue comprobar que el método Canvas, una plantilla empleada en escuelas de negocios pero que no se ha utilizado en Ciencias de la Salud, puede ser adaptado para la formación semipresencial de profesionales dedicados al desarrollo de fármacos. Se planteó un trabajo en equipo con los alumnos de un máster de investigación para que desarrollasen un nuevo fármaco para cubrir una necesidad terapéutica no resuelta, empleando la plantilla basada en el método Canvas a modo de soporte de las discusiones entre los miembros del grupo, combinando sesiones telemáticas y presenciales. La metodología ayudó a los estudiantes a aprender sobre el desarrollo de fármacos, a pesar del régimen semipresencial de las clases. La mayor parte de los estudiantes consideraron que el método propuesto favoreció su participación en el seno del grupo y les ayudó a enfocar mejor sus discusiones, evidenciando que el empleo de este método es útil para superar algunos de los inconvenientes que tiene el aprendizaje basado en la resolución de problemas.

(*)Dirección de correspondencia:

Antón L. Martínez
antonioleandro.martinez@usc.es

Abstract

Drug development is a complex process that requires multidisciplinary teamwork to overcome the uncertainty associated to the process. From this point, problem-based learning (PBL) methodologies are helpful to train future professionals dedicated to drug development in multidisciplinary environments. One of the strategies developed to design novel business models is Business Model Canvas (BMC), a strategy that has been widely employed in business schools, but not in scientific education. Thus, we wanted to verify if a BMC-like template was suitable for a PBL experience in the field of drug development using a blended-learning approach. The students of a research master subject were asked to create a joint project plan for the development of a novel drug for an unmet clinical need by making use of a BMC-like template as support for discussions on the project strategy, while combining online and face-to-face sessions. The methodology helped the students to learn about drug development, even in a blended-learning format. Most students considered that this methodology enhanced their participation in the working group and helped them to focus their arguments, proving that the employment of BMC-like templates is helpful to overcome the disadvantages of PBL experiences.

Introducción

El desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo que puede durar más de diez años y cuyo coste excede los mil millones de dólares (Moore y Furberg 2014; Morgan y cols. 2011). Una de las claves para afrontar con éxito la complejidad del proceso es identificar previamente las fortalezas y las debilidades del proyecto. Esta identificación ha de hacerse a partir de las evidencias recogidas en la bibliografía y de la experiencia de los miembros del grupo de trabajo multidisciplinar (Chuang-Stein y Kirby 2017). Resulta por ello fundamental tener toda esa información adecuadamente presentada en una reunión del equipo multidisciplinar antes de plantear qué pasos se van a dar para desarrollar ese medicamento. Un ejemplo de esto lo constituyó el caso de las vacunas para la COVID-19, puesto que el conocimiento previo acerca de las bases científicas y de los requisitos legales y financieros fue clave para que su desarrollo culminase exitosamente (Wouters y cols. 2020). Por todo ello, los alumnos que se están formando para ser profesionales dedicados al desarrollo de medicamentos deben ser conscientes de la importancia que tiene trabajar en entornos multidisciplinarios, pudiendo ser de gran utilidad para lograrlo el aprendizaje cruzado y las técnicas docentes innovadoras.

El aprendizaje basado en la resolución de problemas (ABRP) es una metodología docente que se centra en los alumnos y que les permite, bajo la supervisión de un tutor, trabajar y discutir en equipo las posibles soluciones a problemas relacionados con la actividad profesional para la que se están formando (Günter 2020). El ABRP ha sido utilizado ampliamente en Ciencias Farmacéuticas (Galvao y cols. 2014). Esta metodología presenta varias ventajas, como son una mayor motivación de los alumnos y el fomento de su participación en el aula (Al-Dahir y cols. 2014; Kandakatta y cols. 2020), aunque también presenta inconvenientes, como la dificultad para que los estudiantes planteen adecuadamente sus discusiones (Azer 2005).

El ABRP se basa en el trabajo en equipo, que se vio severamente obstaculizado durante la pandemia de la COVID-19 (Almusharraf y Khahro 2020). A partir de marzo de 2020, se generalizó la enseñanza por vía telemática, no siendo posible llevar a cabo reuniones presenciales, viéndose obligados los alumnos a utilizar herramientas informáticas para hacer trabajos en grupo, lo que supuso un obstáculo para su comunicación (Alawamleh y cols. 2020; Roy 2010).

Los alumnos que se están formando para ser profesionales dedicados al desarrollo de medicamentos deben ser conscientes de la importancia que tiene trabajar en entornos multidisciplinarios.

El máster en Investigación y Desarrollo de Medicamentos de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela presenta una orientación investigadora que habilita a alumnos de grado para realizar el doctorado. Cada año lo cursan de quince a veinte estudiantes que proceden de distintos ámbitos de conocimiento (biólogos, bioquímicos, médicos, farmacéuticos, ingenieros...). Consta de un único curso académico con veintiún créditos ECTS obligatorios, quince créditos optativos y un Trabajo de Fin de Máster (TFM) de veinticuatro créditos. La experiencia aquí referida se desarrolló en la asignatura obligatoria de seis créditos Screening Farmacológico y Dianas Terapéuticas en Fases Tempranas del Descubrimiento de Fármacos. Debido a las restricciones impuestas por la pandemia de la COVID-19, durante el curso académico 2020/2021 la Universidad de Santiago de Compostela adoptó un formato de aprendizaje en régimen semipresencial, conjugando clases presenciales y sesiones telemáticas.

El método Canvas es una plantilla visual de gestión estratégica. Consiste en una amplia superficie dividida en nueve módulos donde se reflejan las ideas que surgen durante una discusión o tormenta de ideas previa al desarrollo del modelo de negocio, utilizando rotuladores o notas adhesivas (Osterwalder y cols. 2010). Inicialmente, el método Canvas se destinó a la identificación de las propuestas de valor de una nueva empresa, los clientes, la infraestructura y las finanzas (Rytönen y Nenonen 2014). Posteriormente se ha descrito este mismo método para evaluar la efectividad de la implantación de un currículo (Csik y cols. 2016), en actividades de formación en emprendimiento o en matemáticas (Crotty y cols. 2017). Nosotros proponemos su utilización por primera vez para la formación en Ciencias Farmacéuticas en la organización de las ideas que surgen en una tormenta de ideas para el diseño del proceso de descubrimiento y desarrollo temprano de medicamentos.

Nuestra hipótesis de trabajo fue que el método Canvas podría ser adaptado para el aprendizaje semipresencial de alumnos de un máster de desarrollo de medicamentos durante el curso 2020/2021, haciendo partícipes a los estudiantes de la importancia de trabajar en entornos multidisciplinares para desarrollar nuevos medicamentos. Así pues, pusimos en práctica esta experiencia innovadora en metodología docente en los tiempos de pandemia. Nuestro objetivo fue el desarrollo y la evaluación del empleo de una plantilla basada en el método Canvas para potenciar la participación de los estudiantes y ayudarles a trabajar en grupos multidisciplinares para el desarrollo de un nuevo fármaco, a pesar del régimen semipresencial de las clases.

Métodos

La experiencia se llevó a cabo durante el primer cuatrimestre del curso 2020/2021 del Máster de Investigación y Desarrollo de Medicamentos de la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela.

La asignatura Screening Farmacológico y Dianas Terapéuticas en Fases Tempranas del Descubrimiento de Fármacos consta de dos partes diferenciadas (**Figura 1**): la primera es una parte teórico-práctica, durante la cual los estudiantes asisten a clases magistrales impartidas por profesores expertos en descubrimiento de fármacos y participan en una sesión práctica breve en la Plataforma Innopharma de Descubrimiento de Fármacos de la Universidad de Santiago de Compostela. En la segunda parte, los estudiantes diseñan, en grupos multidisciplinares de cinco o seis alumnos, el programa de investigación y desarrollo inicial de un fármaco que cubra una necesidad terapéutica no resuelta. Durante el curso 2020/2021, el planteamiento del diseño del fármaco se llevó a cabo en un formato telemático y la presentación del proyecto, de manera presencial ante los profesores de la asignatura.

1. Sesiones teórico-prácticas sobre descubrimiento de fármacos e investigación farmacológica
2. Diseño del plan de desarrollo de un fármaco
 - a) Propuesta y selección del tema para el programa de desarrollo del fármaco
 - b) Búsqueda individual de información y tormenta de ideas telemática
 - c) Puesta en común y defensa telemática de las ideas
 - d) Presentación presencial de proyectos

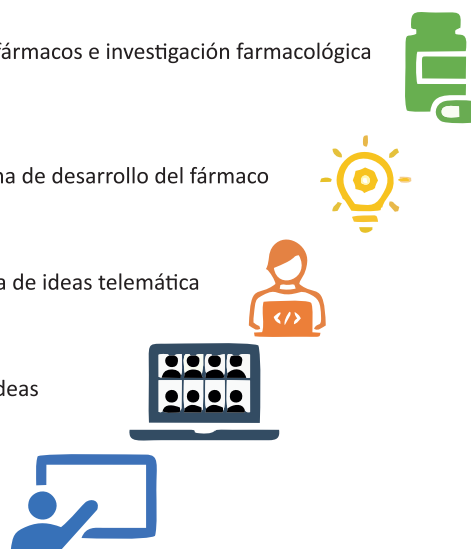


Figura 1: Diagrama del proceso de aprendizaje semipresencial realizado en la asignatura de máster en el curso 2020/2021.

A cada grupo se le pidió que identificase una necesidad terapéutica no resuelta y que diseñase un plan de acción para el proceso de desarrollo temprano de un fármaco que cubriese esa necesidad.

Para llevar a cabo la tarea, los dieciséis alumnos matriculados en el curso 2020/2021 fueron distribuidos en tres grupos de cinco y seis miembros teniendo en cuenta su experiencia educativa y laboral para lograr un cierto grado de multidisciplinariedad. A cada grupo se le pidió que identificase una necesidad terapéutica no resuelta y que diseñase un plan de acción para el proceso de desarrollo temprano de un fármaco que cubriese esa necesidad.

La sesión de tormenta de ideas se llevó a cabo en formato telemático, empleando las herramientas Microsoft Teams y Microsoft Whiteboard incluidas en el paquete Office 365 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). A los alumnos se les proporcionó una plantilla basada en el método Canvas mediante la aplicación Microsoft Whiteboard como la que se recoge en la **Figura 2**. Esta plantilla consta de nueve módulos para que los estudiantes distribuyan sus ideas. En el centro de la plantilla se encuentra el módulo *propuesta de valor*, donde deben explicar la diana en la que el fármaco ejerce su efecto y las bases científicas de la idea. Asimismo, en el centro también se encuentra el epígrafe *fortalezas del proyecto*, para referir las fortalezas de la idea propuesta. El área derecha de la plantilla se destina al *perfil del fármaco*, tanto desde el punto de vista farmacocinético como farmacodinámico, así como las *características de los pacientes* a los que se va a destinar el nuevo medicamento. La zona izquierda de la plantilla se reserva para que los alumnos detallen la *cascada de cribado y la hoja de ruta*, *puntos críticos y cronograma*, así como los *recursos clave y socios*, es decir, los ensayos necesarios para explorar la afinidad, potencia y selectividad del fármaco sobre la diana, los ensayos para evaluar la eficacia, toxicidad y farmacocinética, unos plazos aproximados para abordar cada tarea y los recursos materiales y humanos necesarios para ello. En la parte inferior de la plantilla hay dos módulos para detallar las fuentes de *financiación* y el *análisis de los competidores y de la patentabilidad* del nuevo fármaco.

Recursos claves y socios	Cascada de cribado	Propuesta de valor	Perfil del fármaco	Características de los pacientes
	Hoja de ruta, puntos críticos y conograma	Fortalezas del proyecto		
Fuentes de financiación			Análisis de los competidores y patentabilidad del proyecto	

Figura 2: Plantilla basada en el método Canvas utilizada en la experiencia reseñada.

Los estudiantes dispusieron de una hora para trabajar de manera individual, consultando las fuentes de información desde sus domicilios, escribiendo sus ideas en las etiquetas adhesivas virtuales proporcionadas por el programa, con un color distinto asignado a cada miembro del grupo, y colocándolas en el módulo correspondiente de la plantilla (**Figura 3**).

A cada grupo se le pidió que identificase una necesidad terapéutica no resuelta y que diseñase un plan de acción para el proceso de desarrollo temprano de un fármaco que cubriese esa necesidad.

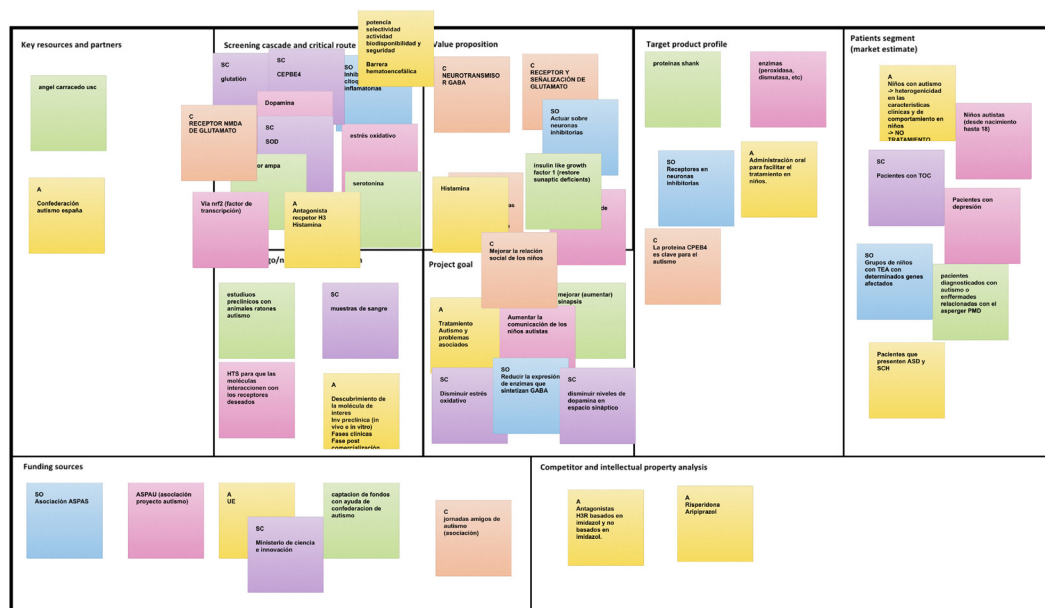


Figura 3: A cada miembro del grupo se le asignó un color distinto de etiqueta para que colocase sus ideas en la plantilla basada en el método Canvas.

Tras la actividad individual, los alumnos de cada grupo dispusieron de treinta minutos para poner en común sus ideas, discutir las y defenderlas utilizando Microsoft Teams. En cada grupo se designó un portavoz para que comunicase un resumen de las ideas consensuadas.

Las ideas aportadas por cada miembro del grupo y las conclusiones tras la tormenta de ideas constituyeron la base de la presentación del proyecto que fue expuesta por todos los miembros del grupo ante sus compañeros y los profesores.

La evaluación de los estudiantes se llevó a cabo empleando la rúbrica recogida en la **Tabla 1**, teniendo en cuenta tanto la participación de cada alumno en la tormenta de ideas y en la elaboración de la presentación, como la calidad global de la exposición.

Alumno			
Formato de la presentación		Máx. 1 punto	
Presentación oral		Máx. 1 punto	
Habilidades conceptuales	Empleo de la plantilla	Máx. 1 punto	
	Innovación y sentido crítico	Máx. 1 punto	
Abordaje de los desafíos	Cascada de cribado	Máx. 1 punto	
	Selección y optimización de leads	Máx. 1 punto	
Participación de los estudiantes	Aportación de ideas	Máx. 2 puntos	
	Portavocía	Máx. 1 punto	
	Participación en tutorías	Máx. 1 punto	
Nota final		Máx. 10 puntos	

Tabla 1: Rúbrica de evaluación de los alumnos.

La nota media fue de 9,4 sobre 10, lo que denota un rendimiento satisfactorio en esos tiempos de pandemia.

Posteriormente, se distribuyó una encuesta entre los estudiantes para recabar su opinión acerca de la utilidad de la metodología en su aprendizaje y en la mejora de su rendimiento. La encuesta se difundió utilizando el programa Microsoft Forms (Microsoft Corporation) y catorce de los dieciséis estudiantes participaron en la misma. La cumplimentaron valorando numéricamente su grado de acuerdo con cuatro enunciados, correspondiendo el 1 con el máximo desacuerdo y el 5 con el máximo acuerdo. Asimismo, se les proporcionó una pregunta para elegir entre dos opciones y un apartado para que expresasen cuáles eran, en su opinión, las fortalezas y debilidades del método.

Resultados y discusión

Después de la formación teórico-práctica, cada grupo seleccionó un tema para su trabajo. Los escogidos fueron: el tratamiento del autismo a través de la modulación del receptor H3, el tratamiento del Alzheimer mediante la inhibición de la β -secretasa y una terapia génica para tratar la hemofilia.

Para evaluar el rendimiento de cada estudiante en la tormenta de ideas se tuvo en cuenta tanto el número como la calidad de sus contribuciones siguiendo la rúbrica de puntuación. La contribución media de cada estudiante fue de cinco aportaciones. Los estudiantes que aportaron más de siete adhesivos virtuales con contribuciones significativas recibieron la máxima nota de acuerdo con la rúbrica. Después de la sesión telemática, diez estudiantes acudieron a las tutorías, logrando la máxima calificación en ese apartado.

Posteriormente, en la sesión presencial, cada uno de los grupos tuvo que defender el proyecto y la hoja de ruta del desarrollo del medicamento, así como responder a las preguntas del resto de sus compañeros y de los profesores. Se evaluó la calidad de la presentación de cada uno de los alumnos considerando diversos criterios, entre ellos, la terminología científica empleada, la actitud durante la presentación y las respuestas a las preguntas.

La nota media fue de 9,4 sobre 10, lo que denota un rendimiento satisfactorio en esos tiempos de pandemia.

Al final de la asignatura, se pidió a los alumnos una valoración sobre las fortalezas y debilidades del método. La mayor parte de ellos (11/14) manifestaron que la mayor fortaleza del método era que fomentaba su participación en la tormenta de ideas. Asimismo, una gran parte de los alumnos (8/14) indicaron que el método les ayudaba a integrar las ideas de los diferentes miembros del grupo, favoreciendo un punto de vista amplio y multidisciplinar sobre el tema propuesto. La mayor debilidad de la metodología propuesta fue la falta de tiempo para buscar la información antes de la sesión de tormenta de ideas.

Con respecto a la encuesta, los alumnos otorgaron una puntuación de 4,36 sobre 5 a su acuerdo acerca de que el método había sido de ayuda para enfocar sus argumentos (**Fig. 4A**); un 4,14 a que les había facilitado trabajar en grupo (**Fig. 4B**); un 4,21 a que el método les había ayudado a participar en las discusiones (**Fig. 4C**), y un 3,79 a que les había permitido aprender sobre descubrimiento de fármacos (**Fig. 4D**). Estos resultados demuestran la utilidad del método propuesto en esta experiencia.

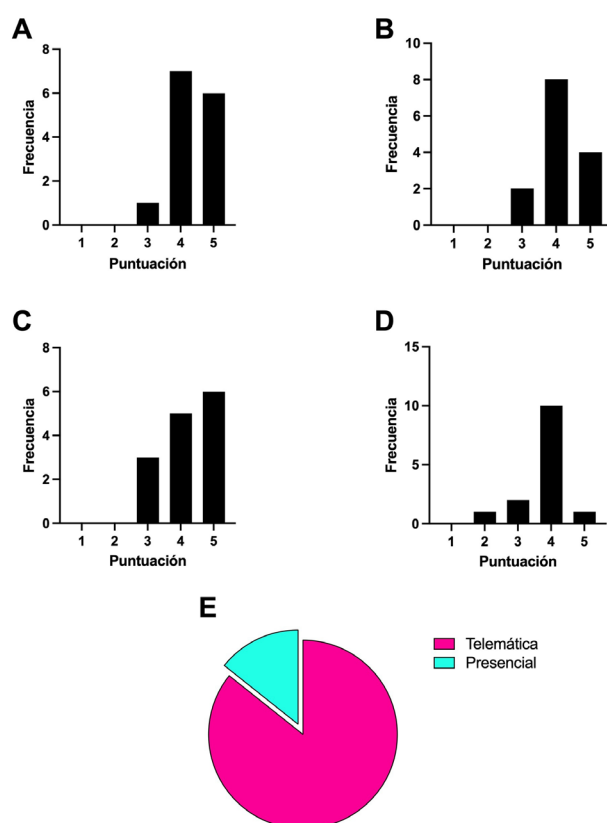


Figura 4: La mayor parte de los alumnos consideraron que el método empleado había sido útil. Los siguientes gráficos muestran la conformidad de los estudiantes con las siguientes afirmaciones: **(A)** Considero que la metodología utilizada en la tormenta de ideas me ha servido para ayudarme a enfocar mis argumentos; **(B)** Considero que la metodología propuesta fomenta que trabajemos en grupo; **(C)** Considero que la metodología propuesta me ha ayudado a participar en las discusiones; **(D)** Considero que la metodología propuesta me ha ayudado a aprender sobre el proceso de descubrimiento de fármacos. **(E)** Opinión de los estudiantes acerca de su preferencia de que la sesión de tormenta de ideas hubiera sido presencial o telemática..

La metodología aplicada promovió la participación de los alumnos en las sesiones grupales, favoreciendo su aportación de ideas para colaborar con el grupo y fomentando la multidisciplinariedad y la creatividad de los estudiantes.

En cuanto a su preferencia acerca de realizar la sesión de tormenta de ideas de manera telemática o presencial, doce estudiantes (85,7 %) (**Fig. 4E**) se decantaron por la modalidad telemática. Cuando se les preguntó la razón de su elección, en su mayor parte (9/12) indicaron que esta metodología fomentaba su participación, ayudándoles a sobreponerse al miedo a hacer el ridículo y a buscar información en bases de datos científicas. Además, consideraron que, si se realizasen sesiones de tormenta de ideas presenciales, sería interesante que se les facilitase la realización de búsquedas en la bibliografía como en las sesiones telemáticas.

A pesar de esta visión general, una fracción significativa de los alumnos (6/14) opinó que la presencialidad favorece en mayor medida la comunicación entre los distintos miembros del grupo.

También se recabó la opinión de los profesores implicados en la asignatura durante el desarrollo de las sesiones y tras su finalización. Los profesores estuvieron de acuerdo en que la metodología aplicada promovió la participación de los alumnos en las sesiones grupales, favoreciendo su aportación de ideas para colaborar con el grupo y fomentando la multidisciplinariedad y la creatividad de los estudiantes. Además, la experiencia propuesta ayudó a los alumnos a mejorar algunas competencias como la habilidad para trabajar en grupos multidisciplinarios, la de analizar y filtrar información con sentido crítico y la de evaluar diferentes criterios y de proponer nuevos enfoques en el proceso de descubrimiento de fármacos.

Mediante la experiencia aquí descrita, se observó que el empleo de esta adaptación del método Canvas con un abordaje semipresencial permitió a los alumnos fomentar su participación y superar las dificultades inherentes al aprendizaje basado en la resolución de problemas.

Conclusión

En este trabajo hemos referido el desarrollo y la evaluación de una metodología novedosa para un aprendizaje en régimen de semipresencialidad. El método ha permitido estimular el aprendizaje y la creatividad de un grupo de dieciséis alumnos de máster en una asignatura sobre descubrimiento de fármacos. Los resultados muestran que la metodología propuesta mejoró el rendimiento y fomentó el trabajo en equipo

de los estudiantes en los tiempos de pandemia, y respaldó la evaluación objetiva del rendimiento individual del estudiante en un contexto de aprendizaje semipresencial. El empleo de esta adaptación del método Canvas durante las sesiones de tormenta de ideas en ABRP fue útil no solo para remplazar el aprendizaje presencial, sino para superar las desventajas inherentes al ABRP, permitiendo la obtención de datos cuantitativos para evaluar la participación del alumno y evitando que los alumnos más participativos monopolizasen la discusión

Agradecimientos

Queremos agradecer a los estudiantes su participación en esta experiencia. Además, queremos dar las gracias a la coordinadora del Máster en I+D de Medicamentos y a la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores firmantes declaran que no existen potenciales conflictos de interés relacionados con el artículo.

En este trabajo hemos referido el desarrollo y la evaluación de una metodología novedosa para un aprendizaje en régimen de semipresencialidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Dahir S, Bryant K, Kennedy KB, Robinson DS. Online virtual-patient cases versus traditional problem-based learning in advanced pharmacy practice experiences. *Am. J. Pharm. Educ.* 2014;78(4):1–8.
2. Alawamleh M, Al-Twait LM, Al-Saht GR. The effect of online learning on communication between instructors and students during Covid-19 pandemic. *Asian Educ. Dev. Stud.* 2020;11(2):380-400.
3. Almusharraf N, Khahro S. Students Satisfaction with Online Learning Experiences during the COVID-19 Pandemic. *Int. J. Emerg. Technol. Learn.* 2020;15(21):246.
4. Azer SA. Facilitation of students' discussion in problem-based learning tutorials to create mechanisms: The use of five key questions. *Ann. Acad. Med. Singapore.* 2005;34(8):492–8.
5. Chuang-Stein C, Kirby S. Incorporating Information from Completed Trials in Future Trial Planning. *Quant. Decis. Drug Dev. Cham: Springer International Publishing;* 2017. p. 53–67.
6. Crotty Y, Kinney T, Farren M. Using the Business Model Canvas (BMC) strategy tool to support the Play4Guidance online entrepreneurial game. *Int. J. Transform. Res.* 2017;4(1):34–41.
7. Csik O, Horvath L, Helga M, Nagy K, Verderber É. The Business Model Canvas as a tool for assessing curriculum implementation effectiveness in a Hungarian private secondary school. In: Karlovith TJ, Torgyik J, editors. *Some Issues Pedagog. Methodol. International Research Institute;* 2016. p. 141–52.
8. Galvao TF, Silva MT, Neiva CS, Ribeiro LM, Pereira MG. Problem-Based Learning in Pharmaceutical Education: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci. World J.* 2014;2014:1–7.
9. Günter T. Effectiveness of a Problem-Based Learning (PBL) Scenario for Enhancing Academic Achievement of Energy Metabolism. *Res. Sci. Educ.* 2020;50(5):1713–37.
10. Kandakatla R, Berger EJ, Rhoads JF, DeBoer J. Student Perspectives on the Learning Resources in an Active, Blended, and Collaborative (ABC) Pedagogical Environment. *Int. J. Eng. Pedagog.* 2020;10(2):7.
11. Moore TJ, Furberg CD. Development times, clinical testing, postmarket follow-up, and safety risks for the new drugs approved by the US food and drug administration the class of 2008. *JAMA Intern. Med.* 2014;174(1):90–5.
12. Morgan S, Grootendorst P, Lexchin J, Cunningham C, Greyson D. The cost of drug development: A systematic review. *Health Policy (New. York).* 2011;100(1):4–17.
13. Osterwalder A, Pigneur Y, Smith A. *Business Model Generation - A Handbook for Visionaries, Game Changers and Challengers.* Hoboken, NJ: John Wiley and Sons Inc.; 2010.
14. Roy A. SMEs: How to Make a Successful Transition From Conventional Training Towards e-Learning. *Int. J. Adv. Corp. Learn.* 2010;3(2):21.
15. Rytönen E, Nenonen S. The Business Model Canvas in university campus management. *Intell. Build. Int.* 2014;6(3):138–54.
16. Wouters OJ, McKee M, Luyten J. Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. *JAMA.* 2020;323(9):844–53.

Innovación docente en farmacología: relato de nuestra experiencia en el aprendizaje basado en artefactos (ABA).

Manuel Gómez-Guzmán¹, María Elena Rodríguez-Cabezas¹, Julio Gálvez-Peralta¹, María Ángeles Ocete-Dorronsoro¹, María José Zarzuelo², Manuel Sánchez-Santos¹.

¹ Departamento de Farmacología. Universidad de Granada.

² Departamento de Tecnología Farmacéutica. Universidad de Granada.

*El aprendizaje basado en artefactos (ABA), una adaptación del Aprendizaje basado en Proyectos (ABPy) y en problemas (ABP), ha resultado ser una herramienta didáctica útil y eficaz que hemos incorporado de manera permanente en la práctica docente de una de nuestras asignaturas optativas. En este artículo explicamos cómo lo llevamos a cabo y qué tipo de mini-proyectos (artefactos) elaboran los estudiantes. Entre los artefactos realizados y presentados por nuestros alumnos destacan las flashcards o tarjetas de memorización, prospectos, role playing o interpretaciones, podcast, Exámenes Clínicos Objetivos Estructurados (ECOEs) así como relatos propios de la medicina narrativa, que nosotros hemos decidido denominar **narrativa sanitaria**.*

Resumen

En la cima del aprendizaje centrado en el alumnado, los profesores nos enfrentamos al desafío constante de incorporar estrategias en las que los estudiantes deben ser los protagonistas del proceso de enseñanza-aprendizaje y no unos meros receptores de información. En este sentido, los objetivos principales de la estrategia docente llevada a cabo durante los últimos años en una de nuestras asignaturas optativas son facilitar el aprendizaje de la Farmacología, favorecer el trabajo autónomo y propiciar el trabajo colaborativo entre nuestro alumnado.

Con este propósito, esta propuesta de innovación docente consiste en utilizar una adaptación y mezcla del Aprendizaje basado en problemas (ABP) y el Aprendizaje basado en proyectos (ABPy), de manera que los alumnos trabajan, en cada tema, unos objetivos propuestos por ellos mismo en coordinación con el profesorado y luego los exponen mediante mini-proyectos (artefactos).

La ventaja de utilizar esta metodología, en comparación con un método tradicional centrado en la lección magistral, es que la implicación del alumnado es mayor a lo largo de todo el curso, asistiendo y trabajando en todas las clases, interactuando con los compañeros y el profesorado de manera continua y aprendiendo a buscar y gestionar información en fuentes bibliográficas fiables.

Dirección de correspondencia:

Manuel Gómez-Guzmán

mgguzman@ugr.es

Palabras clave

Farmacología, innovación docente universitaria, Aprendizaje basado en proyectos (ABPy), artefactos, *flashcards*, ECOE, medicina narrativa, narrativa sanitaria.

Summary

Pioneering the approach of student-focused education, educators constantly grapple with the task of weaving in cutting-edge, interactive, fluid, and frequently artistic teaching techniques where students take center stage in the process of learning, instead of merely being passive receivers of knowledge. In this context, encouraging students to create their own learning resources can augment their educational experience, invigorating their engagement, diligence, and enthusiasm. The main objectives of the teaching strategy carried out in recent years in one of our elective subjects are to promote students' autonomous work, facilitate the learning of Pharmacology, and encourage collaborative work among our students.

For this purpose, this educational innovation proposal consists of using an adaptation and blend of Problem-Based Learning (PBL) and Project-Based Learning (PjBL), so that students work on objectives proposed by themselves in coordination with the teaching staff and then present them through a mini-project we have called artifacts.

The advantages of implementing this methodology, in contrast to a traditional approach reliant on conventional lectures, include heightened student engagement throughout the entirety of the course. Students attend and participate actively in all classes, continually interact with peers and faculty, and learn to critically seek out information from reliable bibliographic sources.

Keywords

Pharmacology, university teaching innovation, Project-Based Learning, artifacts, flashcards, OSCE.

INTRODUCCIÓN

En numerosas ocasiones, la docencia universitaria se limita a metodologías de enseñanza clásica en las que el estudiante es un sujeto pasivo del grupo que recibe la información a través de conferencias magistrales impartidas por los profesores y estudios de casos prácticos que los estudiantes deben resolver, siempre bajo la dirección del docente. De esta manera, la responsabilidad de la enseñanza actual de la Farmacología en la mayoría de nuestras asignaturas recae en gran medida en el profesor y el estudiante desempeña un papel subordinado y poco activo.

Desde hace años hemos intentado cambiar esta situación en varias de nuestras asignaturas mediante la implementación de diferentes metodologías. En marzo de 2011, tuvimos la oportunidad de adentrarnos en el mundo del Aprendizaje Basado en Problemas (ABP) gracias a un curso impartido por la Fundación Dr. Antoni Esteve. Esta jornada nos proporcionó un conjunto de herramientas y técnicas innovadoras para llevar a nuestras clases este enfoque pedagógico. Ante el potencial

que observamos en esta metodología, decidimos incluir el ABP en nuestras clases de Farmacia Clínica, buscando mejorar la participación de los estudiantes y fomentar su pensamiento crítico. Para ello, utilizamos situaciones o «escenarios» propios de la farmacia comunitaria u hospitalaria, planteando problemas, generalmente en forma de casos clínicos, para fomentar el autoaprendizaje de los estudiantes y el desarrollo de habilidades y competencias. A pesar de que resultó una experiencia enriquecedora y gratificante en muchos aspectos, la consideramos fallida por diferentes razones: (1) Los alumnos se mostraron estresados y estuvieron preocupados a lo largo de todo el curso por ser una metodología totalmente diferente a la que estaban acostumbrados. (2) Las evaluaciones en las encuestas realizadas a los estudiantes al concluir el curso fueron poco alentadoras, ya que indicaron que había sido muy complicado y les había demandado gran esfuerzo y trabajo. (3) Para los docentes, la labor fue igualmente desafiante y exigente en términos de tiempo, esfuerzo y dedicación. Después de ese curso, concluimos que aplicar

tal metodología en grupos numerosos (más de 80 alumnos) no era viable, por lo que se optó por retomar enfoques más tradicionales. Sin embargo, identificamos múltiples ventajas y resultados prometedores durante la implementación de esta orientación docente, lo cual nos animó a seguir investigando al respecto e intentar aplicarla en asignaturas con menos alumnos.

EL APRENDIZAJE BASADO EN PROBLEMAS (ABP) Y EL APRENDIZAJE BASADO EN PROYECTOS (ABPy)

El aprendizaje basado en problemas y el aprendizaje basado en proyectos son dos enfoques pedagógicos que se centran en la resolución de problemas y la participación activa del estudiante en el proceso de aprendizaje.

La metodología de **aprendizaje basado en problemas** se originó en el campo de las Ciencias de la Salud. Nació en la Universidad McMaster (Hamilton, Ontario, Canadá) al final de la década de 1960. Este enfoque consiste en plantear un problema abierto, alentando a los estudiantes a investigar y recurrir a diversas fuentes de información. En general, no hay una solución única y correcta; en su lugar, se fomenta la mejora de habilidades y la creación de respuestas originales. La prioridad de este método radica en la aplicación de los conocimientos obtenidos y en el desarrollo de habilidades y competencias (Barrows, 1996; Hmelo-Silver *et al.*, 2004).

El **aprendizaje basado en proyectos**, por otro lado, guarda similitudes con el aprendizaje basado en problemas, ya que las actividades de aprendizaje se organizan en torno a la consecución de un objetivo compartido (proyecto). Este enfoque educativo fue descrito por Kilpatrick (1921) como el Método de Proyecto y fue ampliado por varios investigadores, incluidos Blumenfeld, Soloway, Marx, Krajcik, Guzdial y Palinscar (1991). En esta metodología, el profesor es un instructor o un entrenador (en lugar de tutor) que brinda orientación experta, proporcionando especificaciones para que los alumnos realicen un producto final como puede ser programar un videojuego, diseñar un sitio web, construir una bicicleta sin cadena, etc. (Lehman *et al.*, 2006; Saveri *et al.*, 2006).

El aprendizaje basado en problemas a menudo se confunde con el aprendizaje basado en proyectos. Una clara razón de confusión es que ambos comparten la misma sigla, ABP. Y, por ello, para diferenciarlos en este texto, hemos decidido, de manera libre, referirnos al **aprendizaje basado en proyectos** con las siglas **ABPy** (aunque no sea algo reconocido en la bibliografía especializada). El ABP y el ABPy tienen similitudes, pero también presentan diferencias significativas en términos de enfoque, estructura y resultados. Una forma sencilla de diferenciarlos es analizar el resultado. Mientras que en el ABP los estudiantes deben presentar una solución a un problema auténtico claramente definido, en el ABPy deben crear un proyecto o prototipo para demostrar su dominio del contenido. Esta definición, como decimos, es simplista, pero permite distinguir entre los dos conceptos. Además, se ha argumentado que el ABP es,

	Aprendizaje basado en problemas (ABP)	Aprendizaje basado en proyectos (ABPy)	Aprendizaje basado en artefactos (ABA)
Aprendizaje	El alumnado adquiere conocimientos a través del aprendizaje autodirigido con problemas diseñados por los docentes.	El alumnado construye su conocimiento a través de una tarea específica. Éste se aplica en la elaboración de un proyecto final.	Previamente se definen las propias metas pedagógicas. El aprendizaje es autodirigido. Los conocimientos se refuerzan al realizar un artefacto y exponerlo ante sus compañeros.
Modo de trabajo	El estudiantado trabaja en pequeños grupos para analizar un problema, buscar información relevante, generar soluciones y compartir hallazgos.	El estudiantado trabaja de forma colaborativa para conseguir un producto o resultado final. Esta metodología se presta más fácilmente a trabajos individuales.	El estudiantado trabaja en pequeños grupos o de manera individual, analiza sus necesidades docentes, busca información relevante, genera soluciones y comparte sus hallazgos.
Enfoque	Centrado en la resolución de problemas específicos, generalmente en forma de casos o situaciones reales y complejas.	Centrado en la realización de proyectos a largo plazo. Estos suelen ser interdisciplinarios y requieren que el estudiantado aplique conocimientos y habilidades de diversas áreas.	Centrado en la propia detección de sus necesidades de aprendizaje, búsqueda crítica de información, elaboración de respuestas a esas y realización de artefactos como presentación de sus hallazgos.
Objetivos	Desarrollar las habilidades de pensamiento crítico, solución de problemas y favorecer el trabajo en equipo.	Desarrollar las habilidades de planificación, investigación, creatividad y comunicación.	Desarrollar habilidades de pensamiento crítico y solución de problemas, favorecer el trabajo en equipo y fomentar la creatividad mediante la elaboración de los artefactos.
Producto	El propio proceso de aprendizaje. La solución planteada al final del proceso.	Un informe, una presentación, un prototipo o la ejecución de la solución propuesta.	La elaboración de objetivos de aprendizaje y de un artefacto en cada tema que permita la exposición y explicación.
Proceso y tiempo	Tiene una estructura guiada, los problemas se presentan al inicio para que trabajen en su resolución. Los facilitadores brindan apoyo y orientación, pero no soluciones directas. Suele ser de corta duración, variando desde unas horas a unas pocas semanas.	Tiene una estructura más flexible, con autonomía por parte del alumnado para seleccionar temas, definir objetivos y gestionar el proceso de trabajo. Los proyectos suelen ser extensos, durando desde varias semanas hasta un semestre o incluso más.	Tiene una estructura perfectamente definida en la que cada día del calendario lectivo está destinado a una actividad. Se mantiene la misma distribución de tareas a realizar en cada tema de la asignatura.
Evaluación	Se centra en el proceso para la resolución de los problemas, la participación activa del estudiantado y las habilidades adquiridas a lo largo de este proceso. Puede ser formativa (con retroalimentación continua), o sumativa (al finalizar).	Se centra en el producto o resultado final del proyecto, así como en el proceso de trabajo y las habilidades adquiridas. Pueden incluirse criterios de desempeño individuales y grupales. Puede ser tanto formativa como sumativa.	Se centra en la información encontrada y descrita, así como en el aprendizaje de ésta. También en la valoración del artefacto final, que permite resumir dicha información y presentarla al resto del alumnado.
Rol del profesor	Facilitador, guía o tutor	Facilitador y administrador de proyectos	Facilitador, guía, administrador y/o tutor

Tabla 1. Diferencias entre el Aprendizaje basado en problemas (ABP), el Aprendizaje basado en proyectos (ABPy) y el Aprendizaje basado en artefactos (ABA).

de hecho, un subconjunto del ABPy, en el sentido de que un docente puede enmarcar un proyecto pidiendo a los estudiantes que resuelvan uno o varios problemas (Saveri *et al.*, 2006). En la Tabla 1 están resumidas las principales diferencias entre ambas metodologías.

En nuestro caso particular, notamos que tanto la implementación como la evaluación del ABP resultaban sumamente intrincados y subjetivos para nosotros. Además, numerosos estudiantes divagaban en sus investigaciones y soluciones, lo que generaba incertidumbre acerca de si se había producido un aprendizaje real y cuantificable. Por otro lado, aunque los casos y proyectos constituyen excelentes metodologías de enseñanza centradas en el alumno, percibimos que tienden a reducir la participación activa del estudiante en la definición de objetivos y resultados del “problema” propuesto. De igual modo, cuando aplicamos el ABPy en nuestras aulas, constatamos que los alumnos lograban completar el proyecto, pero persistía la duda sobre si realmente habían adquirido todos los conocimientos necesarios a lo largo del proceso. Desde nuestra perspectiva, la metodología del ABPy puede no ser la estrategia más apropiada para aquellas disciplinas en las que la creación de proyectos, prototipos o máquinas no es intrínseca a su naturaleza. Este enfoque, de hecho, parece encontrar su máxima eficacia en carreras tales como las ingenierías y otras disciplinas técnicas, donde la ejecución práctica de proyectos es un componente esencial de la formación. En estos grados, la teoría se traduce directamente en la práctica, haciendo que esta metodología sea especialmente relevante. Por lo tanto, es fundamental adaptar las metodologías de enseñanza al contexto específico de cada disciplina para garantizar un aprendizaje efectivo y pertinente. Por todo ello, decidimos realizar una adaptación de ambas metodologías a nuestras necesidades docentes, de manera que los estudiantes debían plantear los objetivos en cada tema, buscar información en bases de datos con información fiable, resumirla y exponérsela a sus compañeros mediante miniproyectos (artefactos digitales o analógicos).

Como indicamos, este planteamiento no es original y supone una apropiación de lo que consideramos más útil para nosotros de enfoques docentes como el ABP, el ABPy, el aprendizaje basado en retos (Agüero Pérez *et al.*, 2019) y la producción de artefactos digitales (Trujillo *et al.*, 2014).

APRENDIZAJE BASADO EN ARTEFACTOS (ABA)

Hoy en día, disponemos de un vasto arsenal de recursos para crear y modificar contenido de varios tipos, desde texto básico hasta imágenes, videos, audios, presentaciones e infografías. Esto ha permitido dar verdadero significado al término «aprender haciendo» (Trujillo *et al.*, 2014; Trujillo *et al.*, 2017). Así, podemos proponer a los estudiantes una amplia variedad de actividades que generen un producto final en forma de artefactos digitales o analógicos utilizando una gran cantidad de herramientas. Dentro de este escenario,

la creación de materiales didácticos por los propios estudiantes es una estrategia que puede potenciar el aprendizaje al despertar su curiosidad, dedicación y motivación.

El ABA que proponemos supone un amplio aprendizaje que no se limita al problema planteado, sino que puede tratar otras áreas que no son el problema, como ocurre en el ABPy (Martí *et al.*, 2010). En nuestro caso, y al aplicarlo en una asignatura donde se enseñan las especialidades farmacéuticas de libre dispensación, susceptibles de ser publicitadas, los planteamientos de partida son anuncios de televisión y radio y artículos de prensa no científica. Los alumnos de Farmacia de cuarto curso pronto estarán de cara al público dispensado y resolviendo dudas a sus pacientes sobre medicamentos. Sabemos que muchas de las consultas planteadas en la oficina de farmacia surgen cuando los pacientes descubren estos mismos anuncios en los medios de comunicación; por ello, queremos dotar a nuestros alumnos de las aptitudes y actitudes necesarias para resolver estas situaciones. Una vez que los alumnos han conocido el «problema», serán ellos mismos quienes establezcan, mediante un debate por grupos, cuáles serán los objetivos que hay que trabajar. El planteamiento que le hacemos a nuestro alumnado es sencillo y sería del tipo «cuando un paciente vea esa publicidad y acuda a la farmacia para su compra, ¿qué se debe saber como profesional sanitario para hacer una correcta dispensación de esa especialidad farmacéutica u otras similares?». Una vez planteado, discutido y finalizado el debate entre pares, las conclusiones obtenidas hasta ese momento se ponen en común para que, con el consejo y guía del tutor, se definan claramente dichos objetivos y se repartan para el trabajo grupal. Cada grupo deberá trabajar uno o dos objetivos, para lo cual hemos elaborado una plantilla (un Word donde están definidas las características de forma del documento: tipo de letra, tamaño, palabras máximas y mínimas, apartado de bibliografía y cómo se debe citar). Con ello pretendemos facilitar y focalizar el trabajo de nuestros alumnos. Una vez elaborados los objetivos por cada grupo se envían al profesorado para su corrección y visto bueno. Tras los consejos y cambios oportunos, los mismos grupos que han trabajado los objetivos comienzan la elaboración de **artefactos digitales y/o analógicos** que les permiten resumir y exponer a sus compañeros los objetivos trabajados.

Conecta 13 (Conecta13, Educación y Desarrollo Profesional S.L.) es una empresa basada en el conocimiento que nace como *spin-off* de la Universidad de Granada (UGR). La idea de presentar los objetivos trabajados de esta manera surge tras asistir a diferentes cursos organizados por la UGR en los que sus miembros participaron como ponentes. Tal y como exponen ellos en su web: «Los docentes somos diseñadores: creamos situaciones de aprendizaje en las cuales nuestros estudiantes generan con nosotros “artefactos” (murales, periódicos, esquemas, colecciones de fotografías, etc.) a través de los cuales desarrollan sus competencias básicas y sus conocimientos». «En el siglo XXI, la clave de estas situaciones de aprendizaje puede ser

estos «artefactos digitales», creaciones vinculadas a proyectos que requieren el manejo de herramientas propias de las TIC como las animaciones y los *podcasts*, la geolocalización o los robots, entre muchas otras» (www.conecta13.com; Trujillo, 2014).

En nuestro caso particular, no nos limitamos a lo digital y ampliamos las opciones de nuestros estudiantes a cualquier recurso que les facilite la exposición de los temas tratados por cada grupo. Les proponemos, por ejemplo, representaciones, que pueden ser teatrales (*role playing* farmacéutico-paciente), *performances*, vídeos o animaciones. Asimismo, pueden realizar presentaciones utilizando Power-Point (aunque se insiste en que sea la última opción debido a su uso tan extendido), Prezi, infografías, murales digitales o en formato físico. Además del material informativo tradicional, como infografías, dípticos, trípticos, carteles, mapas mentales, informes, *flyers* y pósteres, también se fomenta la creación de contenido en plataformas como Twitter, TikTok e Instagram a través de hilos, videos cortos y publicaciones visuales.

Con el objetivo de brindar aún más libertad a los alumnos, se les informa sobre otras posibilidades creativas, tales como cómics, blogs, reportajes fotográficos, líneas del tiempo, tutoriales, aplicaciones móviles, videojuegos, juegos de mesa, canciones, wikis y cualquier otro formato que el grupo de alumnos decida. Antes de elegir un formato, se les pide que consulten previamente al tutor, quien evaluará la propuesta y dará su visto bueno. De entre todos ellos, en la Tabla 2 se resumen los artefactos que han llevado a cabo nuestros alumnos a lo largo de estos años.

Una vez elaborados, los alumnos presentan su artefacto de modo grupal. En ese momento, los tutores debemos generar debates y fomentar que se hagan y resuelvan preguntas sobre lo expuesto. Además, todo aquello que no queda claro, o si se pretende resaltar algún aspecto, se resuelve de manera expositiva por el profesor en esa misma sesión.

PLAN DE TRABAJO SEGUIDO CON EL ABA

De esta manera, la ruta de trabajo que hemos configurado en esta asignatura ha quedado establecida por las secuencias de actividades organizadas en sesiones (cada sesión corresponde a una hora de clase presencial), siendo similar a la utilizada en la metodología ABP. A lo largo de los diferentes cursos se ha seguido el siguiente esquema de trabajo y, dado que el calendario académico era plenamente conocido, se ha mantenido esta metodología de forma ininterrumpida y sin incidentes a lo largo de los diferentes periodos lectivos:

ARTEFACTOS	Herramientas (digitales o analógicas)	Obligatorios en nuestras clases
Animaciones	Domo Animate, PowToon, Stop Motion Pro, Stop Motion Lite, Story Jumper, Linux Stop Motion	No
Blogs	Blogger, Wordpress	No
Cómics	Pixton, Phrase.it, Storyboardthat	No
Dípticos, trípticos y <i>flyers</i>	Canva, Genially, Google Drive, Power-Point, Word	Sí
ECOE	Plantillas ya elaboradas en Word y <i>role playing</i>	Sí
Flashcards	Plantilla de Power-Point ya elaborada	Sí
Infografías, carteles y pósteres	Word, Power-Point, Prezi, Canva, Genially, Google Drive	No
Información (listas) en la red	Twitter, Tik-Tok, Instagram	Sí
Mapas mentales	Bubblus, Cmap, Coggle, Mind42, Mindomo	No
Música (canciones)	Audacity, Chrome Music Lab, GarageBand, Scratch, Voloco	No
Narrativa sanitaria (Medicina narrativa)	Plantilla ya preparada en Word	Sí
Podcasts	Anchor.fm, Audacity, GarageBand, Podcast Generator, Spreker	Sí
Presentaciones	Power-Point, Prezi, Canva, Genially, Emaze, Google Drive	No
Prospectos de medicamentos	Cualquier herramienta que huya de los formatos similares al papel	Sí
Representaciones	Teatros, <i>role playing</i> , <i>performances</i> , videos	No
Videos	iMovie, Open Broadcaster, Pinnacle, Youtube, WeVideo	No

Tabla 2. Principales artefactos que han realizado nuestros alumnos. Los artefactos obligatorios se van alternando en los diferentes cursos y suponen que, en un determinado tema, todos los alumnos realizarán el mismo tipo de artefacto.

PRIMERA SESIÓN

Paso 1.- Presentación de la situación que desencadena el aprendizaje a la clase (10 minutos).

Los alumnos se dividen en unos 7-10 grupos de 3-6 personas cada uno. Los primeros años fueron grupos más grandes porque se matriculaban entre 50-55 alumnos. Los últimos tres años son 30 los alumnos que forman parte de la asignatura, lo que ha simplificado y facilitado el trabajo.

La asignatura está compuesta por ocho bloques. En cada uno de esos bloques se trabaja sobre una o varias enfermedades leves autolimitadas que permiten tratamientos con medicamentos OTC (*over the counter*). Por ello, en cada bloque se presentan entre tres y 6 anuncios (de prensa, radio o televisión) en los que se publicitan diferentes medicamentos de libre dispensación de diferentes grupos farmacológicos.

Esto supone que 2-3 grupos trabajarán sobre el mismo anuncio.

La presentación de los anuncios es un potente estímulo para aprender, ya que consideramos que permite a los estudiantes comprender la actualidad y la relevancia del conocimiento científico subyacente. Además, los alumnos son conscientes de que esos anuncios llegan a toda la población y que, como futuros farmacéuticos, serán numerosas las cuestiones que los pacientes les plantearán. Si en esta asignatura han realizado un trabajo de estudio crítico y de investigación previo, el día de mañana no tendrán problema alguno en realizar un proceso similar y podrán solventar esas dudas o problemas.

Paso 2.- Identificación de las necesidades de aprendizaje (25 minutos).

Cada grupo se reúne por separado para analizar la situación y establecer lo que les interesa aprender sobre cada anuncio. Cada grupo elige un portavoz que hace una lista de lo que los alumnos consideran que deben aprender (necesidades de aprendizaje).

Paso 3.- Formulación de los objetivos (25 minutos).

Supone la reunión y puesta en común de todos los grupos. Bajo la supervisión y guía del tutor, el representante de cada grupo informa de sus conclusiones (necesidades de aprendizaje definidas) y se establecen los objetivos comunes de aprendizaje más relevantes, en relación a la situación planteada, para todos los grupos.

SEGUNDA SESIÓN

(60 minutos): Aprendizaje centrado en los objetivos

Cada grupo se dedica a uno o dos objetivos, recabando la información relativa a los aspectos que les tocó estudiar en el reparto de la sesión anterior. Esta búsqueda y concreción correspondiente al trabajo autónomo se realiza en clase bajo la tutela del profesor, que explica de manera conceptual, no expositiva, las dudas o necesidades que el alumnado requiere. Igualmente, se les enseña en estas sesiones cómo buscar información fiable y se les orienta hacia las fuentes más apropiadas para su obtención.

TERCERA SESIÓN

(60 minutos): Elaboración del artefacto

Los objetivos desarrollados por cada grupo se entregan en formato Word. El docente los corrige y cuando tienen el visto bueno, los grupos pueden elaborar el artefacto. En este mini-proyecto deben quedar concretados y explicados los resultados de cada grupo, de manera que sea una manera efectiva de exponerlos a la clase.

CUARTA SESIÓN

(60 minutos): Puesta en común de cada grupo

Paso 1.- Presentación de los resultados a la clase (60 minutos)

Cada grupo explica a sus compañeros cuáles eran sus objetivos, qué micro-proyecto han elegido y por qué y exponen su tema haciendo uso de ese artefacto finalizado.

Paso 2.- Evaluación del proceso

El docente evalúa a cada estudiante por su participación en las sesiones de trabajo y, además, como se explicará a continuación, se pide una evaluación de sus compañeros de grupo (autoevaluación) y una evaluación a los trabajos entregados y expuestos de sus compañeros (coevaluación).

QUINTA SESIÓN

(60 minutos): Evaluación

Por regla general, nos limitamos a cuatro sesiones, pero cuando fue necesario, el profesor impartió una clase para aclarar las dudas que quedaron sin resolver en las sesiones anteriores. Esto sólo ha ocurrido un par de veces y solo supone unos 10-15 minutos de la quinta sesión.

En la quinta sesión examinamos a todos los alumnos de ese bloque. La materia sobre la que se les examina son los objetivos elaborados por cada grupo y revisados por el tutor (que se adjuntan en formato pdf al Moodle docente de la UGR, PRADO) así como lo preguntado y lo debatido durante la exposición de los artefactos. Los exámenes son test de 10-20 preguntas por cada tema.

La metodología y el plan de trabajo que hemos realizado pueden parecer complicados en un primer momento, sobre todo para alumnos que solo están acostumbrados a escuchar y coger apuntes. Por ello, realizamos una presentación en la que se les explica todo el primer día de clase y se les proporciona dicha información en la plataforma PRADO. Además, y debido al absentismo que se está produciendo en los últimos años, resulta imperativo que el alumnado entienda esta metodología desde el principio, dado que la asistencia será requisito indispensable para llevar a cabo todas las actividades que suponen esta propuesta.

Esta planificación temporal se sigue en cada uno de los 8 bloques de la asignatura, por lo que, en cuanto los alumnos realizan el primero de ellos, todas sus dudas se disipan y les resulta muy fácil organizarse para el trabajo y el estudio a lo largo del cuatrimestre.

Durante los primeros años de implementación de esta metodología, se otorgaba plena libertad a cada grupo en la selección de los artefactos. Aunque esta completa libertad creativa ofrecía ciertos beneficios, notamos que algunos grupos simplemente replicaban lo que sus compañeros habían hecho en el bloque anterior, adaptando solamente la idea original a sus propios objetivos. Además, algunos estudiantes se veían abrumados ante el amplio abanico de opciones y tenían dificultades para decidirse por una específica. También ocurría que algunos grupos daban más peso a la producción del artefacto que a la investigación y definición de sus objetivos. Asimismo, algunos grupos presentaban artefactos tan poco detallados o tan innovadores que las calificaciones finales de ese bloque estaban exclusivamente determinadas por estas exposiciones, sin tenerse en cuenta la información comunicada.

Por las razones citadas, en los cursos recientes, aunque hemos dejado varios temas para que los estudiantes seleccionen libremente el mini-proyecto que desean elaborar, nos ha parecido oportuno que 4-5 de los bloques ya se encuentren predefinidos con artefactos perfectamente concretados. Entre los artefactos que vamos alternando en los distintos cursos, de modo que cada grupo de alumnos pueda desarrollar el mismo mini-proyecto en 4-5 de los bloques, se encuentran elementos destacados como los trípticos, prospectos de medicamentos, *podcasts*, *flashcards*, la narrativa sanitaria, la Evaluación Clínica Objetiva Estructurada (ECO) y creación de contenido sanitario en redes como Twitter, TikTok e Instagram (Tabla 2).

La **elaboración de trípticos y prospectos**, dos documentos que consideramos de gran relevancia para los futuros farmacéuticos, implica un profundo análisis y comprensión de un tema específico, así como la habilidad de transmitir esa información de manera precisa, comprensible e innovadora para un público amplio. Esta tarea desafía a los alumnos a presentar ideas complejas de una forma más accesible, lo cual es una habilidad fundamental en el ámbito sanitario donde la comunicación efectiva con los pacientes es esencial.

Por otro lado, la **creación de podcasts** ha emergido como un método de aprendizaje innovador y dinámico. Los *podcasts* ofrecen a los estudiantes la oportunidad de explorar y discutir temas sanitarios de actualidad y, al mismo tiempo, desarrollar habilidades técnicas y comunicativas. Además, este formato puede llegar a un público más amplio, extendiendo así el alcance educativo. Es relevante destacar que nuestros estudiantes han obtenido reconocimientos significativos gracias a la calidad de los *podcasts* que han elaborado. De hecho, *podcasts* elaborados por nuestros alumnos en nuestra asignatura han sido premiados en el Certamen de Radio Digital Radiolab organizado por Medialab-UGR (Laboratorio de investigación en cultura y Sociedad Digital). Esta circunstancia destaca el potencial de nuestros estudiantes para convertirse en comunicadores eficaces y creativos en el campo biosanitario.

Por su carácter novedoso y por ser métodos menos usuales y de conocimiento más limitado en el ámbito académico, a continuación, profundizamos en la explicación de cómo implementamos las *flashcards*, la narrativa sanitaria y la ECOE como ejemplos de artefactos obligatorios en nuestras clases.

1. *Flashcards* o tarjetas de memorización

Las tarjetas mnemotécnicas, también conocidas como *flashcards*, representan una herramienta educativa basada en los principios del aprendizaje por repetición espaciada y el reconocimiento activo. Estas tarjetas contienen información breve y concisa en ambas caras. Por lo general, un lado presenta una pregunta o un concepto, y el otro ofrece la respuesta o la explicación (Appleby, 2013; Senzaki *et al.* 2017). Las *flashcards* son particularmente eficaces para la memorización y el refuerzo del aprendizaje en diferentes áreas de estudio. Facilitan el repaso y la retención de información a largo plazo mediante la práctica frecuente y la autoevaluación. Este recurso pedagógico permite la individualización del aprendizaje, ya que los estudiantes pueden crear sus propias tarjetas basándose en sus necesidades particulares y revisarlas a su propio ritmo.

En el contexto de la docencia universitaria, las *flashcards* pueden ser especialmente útiles debido a su versatilidad y eficacia. Los estudiantes universitarios suelen enfrentarse a una gran cantidad de información que deben asimilar en períodos de tiempo relativamente cortos. Las tarjetas mnemotécnicas pueden facilitar la segmentación y organización de esta información, al mismo tiempo que proporcionan un medio efectivo de revisión y consolidación del conocimiento (Golding *et al.*, 2012; Wissman *et al.*, 2012; Gómez-Guzmán *et al.*, 2019).

En nuestro caso, el artefacto propuesto en este caso es una tarjeta de memorización elaborada por el propio alumno haciendo uso de una plantilla creada por nosotros. Eso supone que los propios alumnos elaboran, entre todos, el material didáctico que les facilitará el aprendizaje de los numerosos fármacos estudiados en las asignaturas impartidas por nuestro departamento. Cada estudiante elabora una única tarjeta. Eso supone que, al finalizar la actividad, habrá entre 30-70 *flashcard* (según sean asignaturas optativas u obligatorias) de un solo tema.

Tras una investigación bibliográfica sobre el tema, el análisis de las *flashcards* comercializadas en materia de Farmacología en España y el análisis de los conceptos generales que consideramos más importantes que se deben conocer de nuestra asignatura, concretamos el diseño de las cartas de memorización y determinamos los principales apartados que hay que tratar en ellas (Figura 1). Tal y como se puede observar, no se ha ideado una tarjeta típica de Concepto/Definición o Pregunta/Respuesta. En nuestro caso, las tarjetas están divididas en diferentes bloques para que el alumno busque los conceptos que se solicitan en cada apartado.

En la mayoría de los casos, no es suficiente buscar la información en un único libro de Farmacología, sino que necesitarán utilizar diversas fuentes bibliográficas médicas fiables.

Cada tarjeta de memorización se divide en dos caras o secciones. En el anverso, el estudiante debe incorporar el nombre del fármaco, una ilustración de su propia autoría o cualquier imagen auto-generada que refiera a alguna característica del principio activo, el grupo farmacológico al que pertenece, su mecanismo de acción, sus principales reacciones adversas y las interacciones con otros medicamentos. En el reverso, debe incluir una explicación concisa del fármaco, las marcas de los medicamentos que contienen ese principio activo y que se comercializan en España (para familiarizarlos con los nombres y el uso del Centro de Información *online* de Medicamentos Autorizados- CIMA) y sus principales aplicaciones terapéuticas (Figura 1A). En una plantilla inicial que creamos, se solicitaba una imagen con la estructura del fármaco, el año en que fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) y el año en que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó su uso. No obstante, estos tres aspectos resultaron ser complicados para la mayoría de los estudiantes y no proporcionaban información especialmente relevante, por lo que decidimos eliminarlos (Gómez-Guzmán *et al.*, 2019).

Uno de los atributos clave de las *flashcards* es su capacidad para apoyar técnicas de memoria, un aspecto que en nuestro proyecto se potencia en el apartado de las imágenes. Proponemos usar representaciones gráficas que dejen huella en la persona que las vea, que sean fáciles de recordar y que, en combinación con ciertas reglas mnemotécnicas, ayuden a memorizar el nombre del fármaco y algunas de sus características esenciales (memoria visual). Estos recursos didácticos se utilizan en asignaturas relacionadas con la Farmacología, un campo de suma relevancia para los estudiantes de grados biosanitarios. Los medicamentos son productos que requieren seriedad, relacionados con la enfermedad y el sufrimiento de pacientes en muchos casos, y no deben ser trivializados. Por este motivo, los docentes involucrados en este proyecto tienen opiniones divergentes acerca del tipo de imágenes que se deben emplear. Por un lado, algunos consideran que cualquier imagen (siempre y cuando no sea ofensiva en ningún aspecto) es apropiada si facilita el aprendizaje de los estudiantes (Figura 1B y Figura 2). Por otro lado, otros sostienen que la Farmacología es una disciplina científica rigurosa que no debería ser simplificada o reducida a imágenes demasiado básicas o infantiles. Aunque los principales textos de Farmacología emplean esquemas y figuras para facilitar la comprensión de los mecanismos de acción y otros aspectos científicos, las ilustraciones propuestas en esta actividad son



Figura 1. Plantillas creadas en Power-Point para realizar las *flashcards*. (A). Anverso y reverso de la plantilla de la *flashcard*. (B). *Flashcard* del bisacodilo elaborada por una alumna de Grado. (C). Plantilla utilizada para la elaboración de las *Fitocards*. (D). Adaptación de la plantilla de la *flashcard* elaborada por profesores de Farmacología de la Universidad de Valladolid.

Proponemos usar representaciones gráficas que dejen huella en la persona que las vea, que sean fáciles de recordar y que, en combinación con ciertas reglas mnemotécnicas, ayuden a memorizar el nombre del fármaco y algunas de sus características esenciales (memoria visual).

considerablemente más informales, desenfadadas y lúdicas, y pretenden constituir reglas mnemotécnicas en sí mismas para facilitar el aprendizaje (www.polimedicado.es).

Como se ha mencionado anteriormente, la creación de este artefacto es una actividad individual, lo que proporciona un alivio para los estudiantes a lo largo del curso, ya que el trabajo colaborativo puede resultar arduo y exigente en numerosas ocasiones. Una vez que los estudiantes han confeccionado sus *flashcards* en la tercera sesión del tema correspondiente, el docente las revisa para que cada estudiante pueda presentarlas de manera individual en la cuarta sesión.

Reconociendo que el aspecto gráfico puede ser el más complejo para muchos estudiantes, este año les hemos explicado varias plataformas y aplicaciones de inteligencia artificial (IA) para facilitar la creación de estas imágenes: Dreamstudio, DALL-E 2 y Lexica (Figura 3). Esta iniciativa ha generado un notable interés y aceptación por parte de los alumnos y les ha facilitado notablemente un apartado que siempre destacaban como de los más difíciles en la elaboración de las tarjetas (Fuentes-Senise *et al.*, 2022).

El recurso didáctico de las *flashcards* se ha implementado no solo en la asignatura con ABA descrita en este documento, sino también en las diferentes asignaturas de Farmacología impartidas en nuestro Departamento, gracias a su simplicidad, versatilidad, facilidad de elaboración por

parte de los estudiantes y la posibilidad de corregirse de manera objetiva y rápida. Con pequeños cambios, se pueden hacer plantillas con nuevos apartados y aplicarlas en otras asignaturas, como Farmacognosia o Fitoterapia (Figura 1C). De hecho, desde que se presentó este recurso didáctico en la Red de Innovación Docente Interuniversitaria en Farmacología, propuesta desde la Universidad de Valencia (D'Ocón-Navaza *et al.*, 2022), varios colegas farmacólogos de otras universidades nos han solicitado información, materiales y permiso para incluir esta actividad en clases de sus diferentes asignaturas y grados (Figura 1D).

Los alumnos no solo explican el trabajo realizado, sino que las mejores *flashcards* de los diferentes cursos se cuelgan en abierto en la web que se ha creado para tal efecto (www.polimedicado.es), lo que, sin duda, puede suponer una novedosa forma de transferencia del conocimiento a otros grados y universidades e incluso a la sociedad.

2. Narrativa sanitaria

Durante años, la Medicina narrativa ha sido promovida como un enfoque educativo innovador y eficiente para fomentar el crecimiento profesional de los estudiantes de medicina. Esta metodología busca enriquecer la comprensión y empatía de los estudiantes por las experiencias personales de enfermedad de sus pacientes o compañeros médicos, impulsándolos a

Polimedicado

Sobre el proyecto Flashcards Memoria visual Escribenos

CREA TU PROPIA FLASHCARD

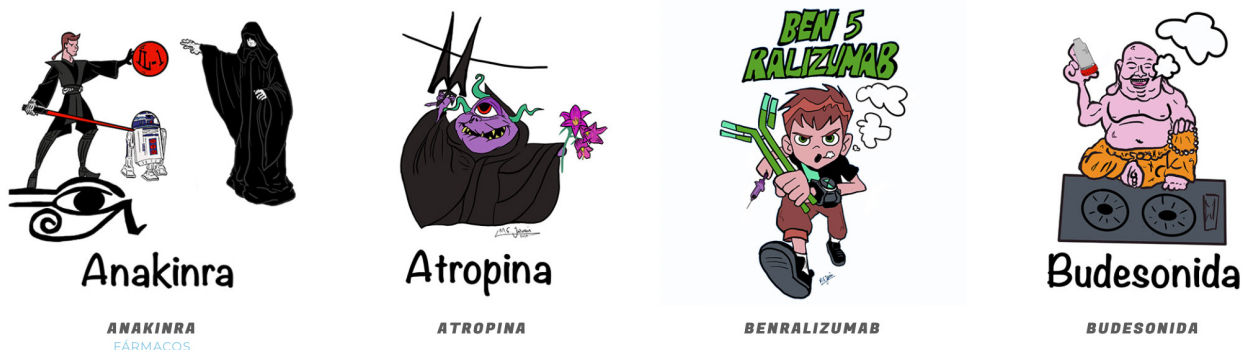


Figura 2. Ejemplos de dibujo para memorizar diferentes fármacos (*memoria visual*).

Las explicaciones de las imágenes se pueden consultar en: www.polimedicado.es

abordarlas con mayor pasión y conciencia. Dentro del contexto académico de las facultades de Medicina, la Medicina narrativa emplea la lectura atenta, la reflexión creativa y la discusión grupal como parte integral de su estrategia pedagógica (Milota *et al.*, 2019).

En nuestro contexto particular, y en nuestro papel de docentes en diversas disciplinas y grados biosanitarios, hemos introducido el término «Narrativa sanitaria». Este concepto, a nuestro juicio, representa una adaptación, inclusión y extensión de la medicina narrativa a los diferentes grados biosanitarios, que incluyen Medicina, Farmacia, Enfermería, Nutrición Humana y Dietética, Odontología, y Fisioterapia, entre otros.

La implementación de la Narrativa sanitaria en nuestras aulas se ha desarrollado mediante el diseño de una plantilla en Word en la que se explican (recuerdan) las directrices para la redacción. Al igual que el artefacto de las *flashcards*, la narrativa sanitaria se plantea como una actividad individual, tanto en su elaboración como en la presentación y evaluación. El formato propuesto requiere que cada estudiante escriba una narrativa breve, no superior a media página (alrededor de 250-300 palabras). Este relato debe tratar un tema que se esté abordando en la asignatura, lo que permite a sus compañeros de clase aprender un concepto particular relacionado con la Farmacología. Adicionalmente, durante los dos últimos cursos en los que se ha

desarrollado esta actividad, el relato debía referirse a dos de los diecisiete Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS). Estas narraciones se subieron a la plataforma educativa PRADO para su revisión y, posteriormente, se presentaron a sus compañeros en clase.

En lugar de leer los relatos públicamente, cada estudiante resumía su historia a sus compañeros utilizando un formato de presentación común en PowerPoint, explicando también por qué habían seleccionado esos ODS en particular para su narración. Este enfoque pretendía incentivar un debate en grupo sobre la relevancia de los ODS seleccionados y las posibles formas de intervención (Gómez-Guzmán *et al.*, 2022).

Esta actividad nos permite, además, aconsejar a nuestro alumnado libros para su lectura y discusión desde las diferentes perspectivas de la Medicina narrativa: (1) Ficción médica: historias inventadas acerca de médicos y pacientes (*Confesiones de un cuchillo*). (2) Autobiografía médica: el autor es el protagonista del relato desde su experiencia personal médica (*El hombre que confundió a su mujer con un sombrero*; *Ante todo no hagas daño*). (3) Historias de la práctica médica: existen secciones en ciertas revistas donde se publican relatos escritos por médicos (JAMA tiene una sección dedicada a este tipo de artículos). (4) Escritura para legos: los ensayos escritos para el público general sobre temas

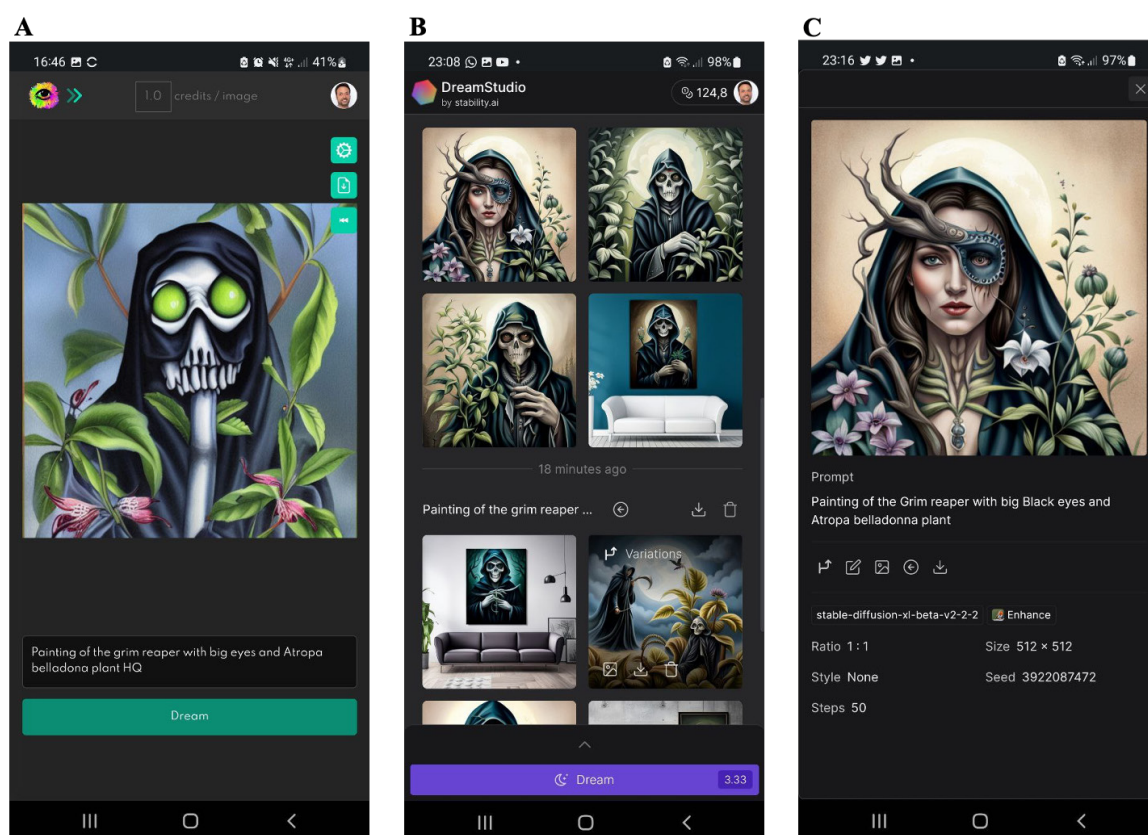


Figura 3. Ejemplos de imágenes realizadas con IA para recordar la *Atropa belladonna*. **(A).** Imagen realizada en la aplicación de Dreamstudio a finales del 2022. **3B y 3C.** Imágenes realizadas en Dreamstudio en junio del 2023. Se puede observar la evolución de la calidad de las imágenes en pocos meses.

sanitarios (*El lado oculto de la farmacia*). (5) Ejercicios escritos durante la formación: este es el enfoque elegido en este artefacto, relatos escritos por los alumnos sobre temas sanitarios (Charon, 2001).

Durante la aplicación de esta Narrativa sanitaria nos hemos enfrentado a varios retos. Fundamentalmente, hemos identificado que la escritura, dada su intrincada naturaleza, demanda una formación previa de los estudiantes para que puedan comprender la actividad y los objetivos propuestos. La persistente separación conceptual entre las ciencias y las humanidades en el imaginario colectivo representa un desafío que debemos superar con nuestros estudiantes, especialmente cuando se les solicita redactar un relato ficticio en disciplinas tan científicas como las que abordamos en nuestro departamento. Adicionalmente, como han demostrado las encuestas realizadas en los últimos dos años académicos, la mayoría de nuestros estudiantes no están familiarizados con la elaboración de textos de estas características y les resulta una actividad compleja en un principio.

Igualmente, los nuevos avances vividos en los últimos meses nos obligan a nuevos planteamientos. En noviembre de 2022, después de haber completado la actividad propuesta en este proyecto docente, se realizó una encuesta de satisfacción a los estudiantes, incluyendo preguntas acerca de su conocimiento de aplicaciones de inteligencia artificial (IA) que podrían haberles ayudado a redactar el relato con un esfuerzo reducido. En ese momento, ninguno de los estudiantes mostró estar familiarizado con herramientas como ChatGPT u otras plataformas de IA similares. Sin embargo, la situación cambió radicalmente en los meses siguientes. En abril de 2023, todos nuestros estudiantes de otras asignaturas ya estaban familiarizados con, al menos, ChatGPT y la habían utilizado. Esto supone que la creciente disponibilidad de sitios web de IA que ofrecen servicios de creación de contenido presenta un desafío novedoso en la evaluación de la originalidad y creatividad del trabajo de los estudiantes. Estos sitios web, impulsados por sofisticados modelos de aprendizaje automático, son capaces de generar relatos breves, ensayos e incluso investigaciones que se asemejan en calidad y complejidad a los trabajos del estudiantado. Como prueba, presentamos a colegas docentes los tres mejores relatos de nuestros estudiantes junto con tres relatos generados por IA y, aunque tenían ciertas sospechas, no lograron distinguir la procedencia de cada uno.

Esta circunstancia plantea un dilema ético y académico: si los estudiantes recurren a estas herramientas para la producción de sus trabajos, resulta enormemente desafiante diferenciar entre el fruto de su auténtica creatividad y lo generado por una máquina. Ante este escenario, es imperativo que los docentes reevaluemos las estrategias de evaluación y diseñemos nuevas formas de estimular la creatividad genuina de los estudiantes. Podría ser beneficioso un enfoque educativo centrado más en el proceso de aprendizaje que en el resultado final. Una posible solución podría ser la introducción de

evaluaciones formativas que incorporen discusiones interactivas y revisiones frecuentes de borradores que deben ser redactados y comentados en clase. De igual manera, es fundamental promover una cultura académica de integridad y honestidad, donde se reconozca la realidad del uso de la IA como un apoyo en el proceso, pero que su empleo indebido y excesivo, sin aporte real del estudiante, sea considerado una forma de fraude académico

Una vez superados los principales retos indicados, y en términos generales, este artefacto es bastante sencillo de llevar a cabo, tanto para los estudiantes como para los docentes. De igual modo, si se opta por no aplicar específicamente la narrativa sanitaria y/o los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), y se recurre solamente a la redacción de un relato vinculado con la disciplina de estudio pertinente, este proyecto educativo innovador podría ser extrapolado a cualquier programa o disciplina académica. Esta capacidad de adaptabilidad potencia su valor como una herramienta versátil y transversal para estimular habilidades de pensamiento crítico, capacidad de expresión escrita y lectora y creatividad en cualquier campo de estudio (Gómez-Guzmán *et al.*, 2023).

3. Evaluación Clínica Objetiva Estructurada (ECOЕ)

La Evaluación Clínica Objetiva Estructurada (ECOЕ), conocida por sus siglas en inglés como OSCE (*Objective Structured Clinical Examination*), es un método de evaluación ampliamente utilizado en la educación en ciencias de la salud. Se originó en el campo de la medicina, pero ha sido adoptado por otras disciplinas de la salud debido a su capacidad para evaluar una amplia gama de competencias. El propósito fundamental de la ECOЕ es evaluar la competencia clínica de los estudiantes, es decir, su capacidad para integrar y aplicar el conocimiento, las habilidades y las actitudes necesarias para la práctica profesional. Por lo tanto, la ECOЕ es una evaluación de rendimiento del «saber hacer», en contraste con las evaluaciones de conocimiento basadas en papel, como los exámenes escritos.

Tal y como indica su nombre, la ECOЕ se caracteriza por su estructura objetiva y estandarizada. En un escenario de ECOЕ, los estudiantes rotan a través de una serie de «estaciones» o escenarios clínicos simulados, donde deben demostrar diferentes competencias, en muchos casos frente a pacientes simulados interpretados por actores preparados para ello. Cada estación está diseñada para evaluar una o más competencias, que pueden incluir habilidades técnicas, habilidades de comunicación, habilidades de razonamiento clínico, entre otras (Austin *et al.*, 2003; Khan *et al.*, 2013).

En cada estación, un examinador, a menudo un profesional de la salud entrenado o el docente de la asignatura, evalúa el rendimiento del estudiante de acuerdo a un rúbrica predefinida y objetiva. Esta

objetividad es una de las ventajas clave de la ECOE, ya que minimiza la subjetividad y el sesgo en la evaluación. En general, la ECOE es un método de evaluación muy útil para garantizar que los estudiantes de ciencias de la salud sean competentes en una amplia gama de habilidades necesarias para la práctica profesional. Sin embargo, también es un método de evaluación que requiere una cuidadosa planificación y recursos significativos para implementar correctamente (Zarzuelo *et al.*, 2021).

En el periodo correspondiente a los últimos tres años académicos, se han realizado tres estudios pilotos en la Facultad de Farmacia de la UGR para estudiar la idoneidad de este método de evaluación. El primer año se llevó a cabo en la asignatura de grado de Atención Farmacéutica (AF) y en el máster de AF (Valverde-Merino *et al.*, 2022) en los que también somos docentes. A raíz de los resultados positivos obtenidos, se propuso integrar la ECOE como elemento de la evaluación final de las Prácticas Tuteladas, asignatura obligatoria en Farmacia que incluye las prácticas en farmacia comunitaria y/o hospital. Como consecuencia, en los dos últimos cursos académicos, se han implementado pruebas piloto con la participación de la mayoría de los departamentos de la Facultad de Farmacia para la incorporación de la ECOE en esta asignatura de final de grado (Sánchez-Polo *et al.*, 2023).

Aunque es necesario subrayar que la aplicación efectiva de este enfoque evaluativo requiere una meticulosa planificación y una inversión sustancial de recursos y tiempo, las diferentes experiencias realizadas han puesto de manifiesto que la ECOE supone un valioso instrumento de evaluación, siendo útil e idónea para valorar las competencias clínicas específicas que se esperan de un estudiante de Farmacia al culminar su grado (Zarzuelo *et al.*, 2021; Valverde-Merino *et al.*, 2022; Sánchez-Polo *et al.*, 2023). De hecho, el próximo curso 2023-2024 será una actividad obligatoria para todos los alumnos que cursen las Prácticas Tuteladas de Farmacia de la UGR.

La ECOE conlleva una transformación significativa en los métodos de evaluación a los que los estudiantes están acostumbrados, tradicionalmente basados en exámenes escritos. Tras realizar una encuesta de evaluación, numerosos estudiantes resaltaron que encontraron algunas estaciones desafiantes y que, a veces, les resultó difícil entender exactamente qué se esperaba de ellos. Los estudiantes sugirieron que se deberían incorporar más evaluaciones o simulaciones de este tipo a lo largo de su formación para prepararse mejor para el día de la ECOE oficial. Este es precisamente el enfoque que hemos adoptado este curso 2022-2023 en nuestra asignatura de FEF.

Como estrategia pedagógica, se ha sugerido que los propios estudiantes elaboren situaciones y casos clínicos que emulen el formato de la ECOE, que en este contexto actuarían como los artefactos de aprendizaje. Como docentes, hemos preparado tres

plantillas en Word similares a las que utilizamos al organizar la ECOE oficial: (1) la ficha de estación, que es un resumen que incluye el título de la estación, sus objetivos y la ponderación exacta de cada sección; (2) un guion para el paciente-actor y el evaluador, que es un documento detallado que especifica todo lo que necesita saber tanto el paciente simulado como el docente que actúa como evaluador para asegurar que la estación sea lo más objetiva y reproducible posible; y (3) una rúbrica, checklist o lista evaluativa en la que el docente-evaluador marcará los ítems que el estudiante resuelve correctamente en su papel de farmacéutico durante la estación.

Para llevar a cabo este artefacto, una vez que los estudiantes trabajaron en sus objetivos del tema, procedieron a realizar una estación de ECOE en la que se presentaba un caso basado en la información recogida por ellos en las sesiones 1 y 2. Tras completar las tres plantillas, en el día de la presentación realizaron una simulación de cómo sería dicha estación, con cada miembro del grupo asumiendo el papel (rol) de evaluador-docente, paciente-actor o farmacéutico-estudiante. El caso podía ser resuelto correctamente o no en esa actuación (*role-playing*), pero luego debían explicar a sus compañeros las razones por las que la resolución del caso había sido adecuada o incorrecta.

Como nos ha ocurrido con todos los artefactos, al principio, los estudiantes se sintieron abrumados por el trabajo que tenían que realizar. Sin embargo, con las instrucciones adecuadas durante las diferentes sesiones, todos los trabajos fueron entregados puntualmente y de manera adecuada. Al finalizar la actividad, los estudiantes nos manifestaron lo mucho que habían apreciado la experiencia, su utilidad y el beneficio que consideran que les proporcionará para afrontar con mayor facilidad la ECOE oficial que tendrán que realizar en la asignatura de Prácticas Tuteladas en próximos años.

CONCLUSIONES DE LA EXPERIENCIA

Los autores de esta propuesta de innovación docente consideramos que la metodología basada en el ABA, que comprende la elección de los objetivos de estudio por parte de los alumnos, su desarrollo y la creación y presentación de estos a través de un artefacto, promueve el trabajo, el estudio, la memorización, la participación individual y en grupo, el compromiso sostenido y la motivación en la asignatura optativa donde se ha implementado.

Este proceso culmina en la generación de numerosos artefactos elaborados por los propios alumnos, que tendrán un marcado carácter docente. Dichos artefactos resumirán los aspectos clave de los principales fármacos explicados en las asignaturas troncales del departamento de Farmacología, avanzando aún más al incluir la información recabada a través de su propia iniciativa de investigación.

Sin embargo, no debemos obviar que incorporar el ABA en grupos no habituados a este enfoque conlleva ciertos desafíos. Uno de los principales es que los estudiantes, acostumbrados a un modelo de enseñanza más tradicional y dirigido, pueden inicialmente resistirse a asumir la responsabilidad de su propio aprendizaje. Además, la estructura más abierta y flexible del ABA puede resultar desconcertante para algunos estudiantes, que podrían sentirse inseguros o abrumados. Asimismo, el ABA requiere una considerable inversión de tiempo y recursos por parte del profesorado para diseñar problemas efectivos y pertinentes y para guiar a los estudiantes en su proceso de resolución. Igualmente, la evaluación en el ABA puede ser más compleja que en los métodos de enseñanza más tradicionales, ya que requiere la valoración de habilidades y competencias más allá del simple conocimiento de contenido. Por todo ello, consideramos que experiencias como el ABA, en nuestro caso, solo se pueden llevar a cabo en grupos pequeños como los de las asignaturas optativas.

Igualmente, consideramos que la adquisición y retención de conocimientos por memorización y comprensión son aspectos fundamentales para la formación académica; por consiguiente, los exámenes escritos, que conforman el 50% de la calificación de cada tema, se mantienen como componentes esenciales de nuestro programa. Además, prestamos especial atención a la implementación de actividades pedagógicas que sean genuinamente significativas y estimulantes para el estudiante universitario. Nuestro objetivo es evitar enfoques que puedan resultar condescendientes o que infantilicen a nuestro alumnado; en su lugar, intentamos fomentar actividades que contribuyan a su crecimiento y maduración como futuros profesionales sanitarios.

Teniendo en cuenta las ventajas y desventajas expuestas, consideramos que el planteamiento docente explicado en este artículo es apropiado y ofrece beneficios considerables para la docencia universitaria. En primer lugar, el ABA fomenta una profunda comprensión de los conceptos y habilidades que se enseñan, ya que los estudiantes deben aplicar activamente su conocimiento para resolver problemas prácticos. Asimismo, este método promueve el desarrollo de habilidades críticas como el pensamiento analítico, la resolución de problemas y el trabajo en equipo. Además, el ABA puede ser especialmente motivador para los estudiantes, ya que proporciona un contexto realista para el aprendizaje y pone a los alumnos en el centro de su proceso de formación, favoreciendo su implicación, el compromiso con la tarea y su autopercepción y conciencia como futuros profesionales sanitarios.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Unidad de Calidad, Innovación y Prospectiva de la Universidad de Granada por su competente asistencia técnica, apoyo y por la financiación proporcionada para los proyectos de innovación docente que se exponen en este trabajo: **(PID 11-292)** «Aplicación del aprendizaje basado en problemas (ABP) en la Docencia de la Farmacia Clínica»; **(PIDB 17-39)** «Aprendizaje basado en proyectos (ABP), publicidad y artefactos aplicados en la docencia de Farmacología»; **(PIDB BII 19-46)** «Elaboración de flashcards de fármacos para facilitar la memorización, la participación y la motivación del alumnado de Farmacia»; **(PID 19-531)** «Diseño y pilotaje de una prueba ECOE (Evaluación Clínica Objetiva Estructurada) como método de evaluación de la asignatura de Atención Farmacéutica del grado de Farmacia»; **(PID 22-07)** «Medicina narrativa como herramienta docente aplicada en carreras biosanitarias para incentivar una comunidad universitaria comprometida con los ODS».

Igualmente, queremos agradecer a la Dra. Marta Martín Fernández, al Dr. Francisco Javier Álvarez González, al Dr. Ignacio Ayestarán Martínez y al Dr. Eduardo Gutiérrez Abejón, profesores de Farmacología de la Universidad de Valladolid, por el interés mostrado por nuestras *flashcards*, adaptando la actividad a su alumnado y cediéndonos la imagen de la Figura 1C utilizada en este artículo.

Gracias a Hanxing Jiang, alumna del Grado de Farmacia de la Universidad de Granada, por permitirnos mostrar su trabajo en la Figura 1B.

Para cualquier sugerencia, comentario o petición se pueden dirigir a:

mgguzman@ugr.es

BIBLIOGRAFÍA

- Agüero Pérez MM, López Fraile LA, Pérez Expósito J. Challenge Based Learning como modelo de aprendizaje profesionalizante. Caso del programa Universidad Europea con Comunica +A. Vivat Academia. Revista De Comunicación. 2019;(149):1-24.
- Appleby DC. A flashcard strategy to help students prepare for three types of multiple-choice questions commonly found on introductory psychology tests. Society for the Teaching of Psychology's Office of Teaching Resources. 2013.
- Austin Z, O'Byrne CC, Pugsley J, Munoz LQ. Development and validation processes for an objective structured clinical examination (OSCE) for entry- to-practice certification in pharmacy: The Canadian experience. American Journal of Pharmaceutical Education. 2003;67(3):76.
- Barrows HS. Problem-based learning in medicine and beyond: A brief overview. New Directions for Teaching and Learning. 1996;1996(68):3-12.
- Charon R. Narrative medicine: form, function, and ethics. Ann Intern Med. 2001;134(1):83-7.
- D'Ocón Navaza P, Ferrándiz Manglano M, Ivorra Insa D. Red de innovación docente interuniversitaria en farmacología: Un espacio común para mejorar el aprendizaje. Actualidad en farmacología y terapéutica. 2022;20(3-4):214-220.
- Fuentes Senise C, González Correa C, Moleón Moya J, Miñano Meneres S, Gómez Guzmán M. Arte creado a través de plataformas de Inteligencia artificial como herramienta para favorecer la Memoria visual y facilitar el aprendizaje de Nutracéuticos y Fitoterapia [poster]. I Congreso hispano-brasileño de innovación docente en el área de la Ciencia y tecnología de los alimentos, Nutrición y Salud. Granada (España), 2022.
- Golding JM, Wasarhaley NE, Fletcher B. The use of flashcards in an introduction to psychology class. Teaching of Psychology. 2012;39(3):199-202.
- Gómez-Guzmán M, González-Correa C, Moleón-Moya J, Miñano-Meneres S, Fuentes-Senise C, Sánchez-Santos M. Memoria Final del Proyecto de Innovación y Buenas Prácticas Docentes. Medicina narrativa como herramienta docente aplicada en carreras biosanitarias para incentivar una comunidad universitaria comprometida con los ODS (Código 22-07). Digibug. Universidad de Granada, 2023, pp.1-7.
- Gómez Guzmán M, Sánchez Santos M. Narrativa sanitaria como herramienta docente aplicada para incentivar una comunidad universitaria comprometida con los ODS. En: Cruz Carvajal I, Mateu Gordon JL, Méndez Domínguez C. (Coord.). Innovación educativa para el desarrollo sostenible, la economía y la empresa. Madrid: Editorial Aula Magna. McGraw-Hill Interamericana de España S.L., 2022, pp. 201-218.
- Gómez-Guzmán M, Verley S, Sánchez-Santos M, Romero M, Díaz-Castro J, Duarte J. Developing flashcards as an innovative teaching tool for the pharmacology classes. ICERI2019 Proceedings, 2019, pp.10133-10141.
- Hmelo-Silver CE. Problem-based learning: What and how do students learn? Educational Psychology Review. 2004;16(3):235-266.
- Khan KZ, Ramachandran S, Gaunt K, Pushkar P. The Objective Structured Clinical Examination (OSCE): AMEE Guide No. 81. Part I: An historical and theoretical perspective. Medical Teacher. 2013;35(9):e1437-46.
- Lehman JD, George M, Buchanan P, Rush M. Preparing Teachers to Use Problem-centered, Inquiry-based Science: Lessons from a Four-Year Professional Development Project. Interdisciplinary Journal of Problem-Based Learning. 2006;1(1).
- Martí JA, Heydrich M, Rojas M, Hernández A. Aprendizaje basado en proyectos: una experiencia de innovación docente. Revista Universidad EAFIT. 2010;46(158):11-21.
- Milota MM, van Thiel G, van Delden J. Narrative medicine as a medical education tool: A systematic review. Medical teacher. 2019;41(7):802-810.
- Sánchez Polo M, Valverde-Merino MI, Graham EL, Martínez-Martínez F, Viseras Iborra C, Gómez-Guzmán M, et al. Launching an Objective Structured Clinical Examination (OSCE) for the Evaluation of Pharmacy Training Placements. Results of the First Pilot Study at the University of Granada [poster]. European Association of Faculties of Pharmacy Conference (EAFP)-2023. Valencia, Spain, 2023.
- Savery JR. Overview of problem-based learning: Definitions and distinctions. Interdisciplinary Journal of Problem-based Learning. 2006;1(1):9-20.
- Senzaki S, Hackathorn J, Appleby DC, Gurung RAR. Reinventing Flashcards to Increase Student Learning. Psychology Learning & Teaching. 2017;16(3):353-368.
- Trujillo F, coord., Conecta13. Artefactos digitales. Una escuela digital para la educación de hoy. Barcelona: Grao, 2014.
- Trujillo F. Aprendizaje basado en proyectos. Educación infantil, educación primaria y educación secundaria. Madrid: Ministerios de educación, cultura y deporte, 2017.
- Valverde-Merino MI, Zarzuelo Romero MJ, Gómez-Guzmán M, Fernandez-Rodriguez M, Amador-Fernandez N, Uribe-Sanchez A, Martínez Martínez F. Un nuevo camino en la Atención Farmacéutica: la idoneidad de la Evaluación Clínica Objetiva Estructurada. Ars Pharm. 2022;63(3):222-33.
- Wissman K, Rawson L, Pyc M. How and when do students use flashcards? Memory. 2012;20(6):568-579.
- Zarzuelo MJ, Valverde-Merino MI, Fernandez-Rodriguez M, Amador-Fernandez N, Uribe-Sanchez A, Gomez-Guzman M, Martinez-Martinez F. Results of development and application of an Objective Structured Clinical Examination: A pioneering experience in Pharmaceutical Care. Indian J of Pharmaceutical Education and Research. 2021;55(2):1-8.

“Riéndose hacia la buena salud: cómo el humor puede mejorar tu bienestar”.

(con viñetas divertidas para animar tu día).

Juan Díaz-Laviada Marturet y Jesús Miguel Hernández Guijo

Por humor entendemos a la capacidad humana de percibir de forma gratificante y apreciar lo divertido, lo gracioso y lo absurdo en la vida cotidiana. Es esa sensación de alegría o diversión que experimentamos ante lo que consideramos gracioso o cómico, desde chistes a bromas, pasando por juegos de palabras, situaciones inesperadas... Y manifestamos este humor de muy diversas maneras, desde una simple sonrisa hasta una carcajada más o menos intensa.

El humor también puede ser una herramienta para aliviar el estrés, mejorar el estado de ánimo y fortalecer las relaciones interpersonales, es por ello que un poderoso aliado para mejorar nuestra calidad de vida. A través de la risa y el juego, el humor puede tener beneficios tanto para nuestra salud. El uso del humor con fines terapéuticos, también conocido como “terapia del humor” o “terapia de la risa”, puede tener varios beneficios para la salud mental y física de las personas. Algunas de las ventajas terapéuticas del humor son:



-El humor puede ayudar a reducir el estrés y la ansiedad al liberar tensiones y disminuir los niveles de cortisol, una hormona relacionada con el estrés.

-Cuando reímos, nuestro cuerpo libera endorfinas, las cuales actúan como analgésicos naturales, aliviando el dolor y reduciendo el estrés. Además de mejora el estado de ánimo por la producción de dichas endorfinas, las “hormonas de la felicidad”.

-La risa y el humor pueden fortalecer el sistema inmunológico, lo que ayuda a prevenir enfermedades y a combatir infecciones.

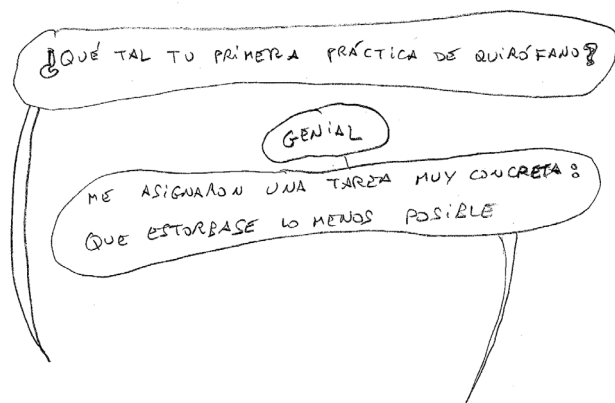
-La risa y el juego pueden reducir los niveles de ansiedad y depresión, mejorando nuestro estado de ánimo y nuestra autoestima.

-El humor también puede ayudarnos a enfrentar situaciones difíciles con una actitud más positiva y constructiva, lo que a su vez puede mejorar nuestra capacidad para resolver los problemas y superar los obstáculos encontrados.

-Mejora de las relaciones interpersonales: El humor puede mejorar la comunicación y la empatía entre las personas, lo que puede fortalecer las relaciones interpersonales. Además, cuando compartimos un buen chiste o una situación divertida con alguien, creamos un vínculo emocional que puede mejorar nuestra capacidad para relacionarnos con los demás.

-El humor también puede estimular la cognición y el pensamiento creativo, lo que puede ser útil en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

-Igualmente, el humor también puede ayudarnos a reducir la tensión en situaciones de conflicto, proporcionando un espacio para el diálogo y la resolución pacífica de problemas.



Por último, el humor, siempre que sea respetuoso, oportuno, y no hiera a nadie, no significa falta de respeto ni desprecio hacia la situación concreta. Al contrario, solo se hacen bromas sobre aquello que nos importa, no sobre lo que nos es indiferente. Y, al final, es un mecanismo de defensa frente a los momentos duros de la vida.

En resumen, aunque la evidencia científica sobre los efectos terapéuticos del humor es todavía limitada, el uso del humor parece ser una herramienta muy efectiva para mejorar la salud tanto física como mental, dando beneficios significativos especialmente en situaciones de estrés y dolor. Al incorporar el humor en nuestras vidas, podemos mejorar nuestra capacidad para afrontar los desafíos de la vida y crear un sentido de bienestar y felicidad duradero.



REFERENCIAS

1. Martin, R. A. (2001). Humor, laughter, and physical health: Methodological issues and research findings. *Psychological Bulletin*, 127(4), 504-519.
2. Berk, R. A., & Tan, S. (2013). The neurochemistry of humor: From social bonding to stress relief. *Journal of Neuroscience Research*, 91(10), 1311-1318.
3. Bennett, M. P., & Lengacher, C. A. (2008). Humor and laughter may influence health: III. Laughter and health outcomes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 5(1), 37-40.
4. McCreaddie, M., & Payne, S. (2011). The use of humor in palliative care: A literature review. *Palliative Medicine*, 25(5), 405-418.
5. Wooten, P. G. (2018). Therapeutic humor: A concept analysis. *Journal of Advanced Nursing*, 74(5), 1035-1046

Hazte Socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA	
DATOS PERSONALES	
NOMBRE	
DOMICILIO	
LICENCIATURA/GRADO:	AÑO DOCTORADO:
POBLACIÓN	CÓDIGO POSTAL
TELÉFONO	CORREO-E
FIRMA	FECHA

DATOS BANCARIOS PARA EL COBRO DE LA CUOTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA			
(para la Secretaría de la SEF)			
BANCO O CAJA DE AHORROS			
ENTIDAD	OFICINA	D.C.	Nº CUENTA
AGENCIA		CALLE	
Nº	C.P.	POBLACIÓN	
PROVINCIA	TITULAR DE LA CUENTA		
DNI			
Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que hasta nuevo aviso deberán adeudar a mi cuenta en esta entidad el recibo que anualmente a mi nombre les sea presentado para su cobro por la SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA . Les saluda atentamente:			
NOMBRE	FIRMADO		
FECHA			

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF
- Enviar al Secretario solicitud por escrito acompañada de un breve "curriculum vitae" o certificado acreditativo y avalada por dos Numerarios y/o de Honor. En caso de no contar con los mencionados avales, nosotros mismos te avalamos. - Ser aceptado por la Junta Directiva.
Cuotas anuales: Socio 40 euros. Socio joven (hasta 35 años) 20 euros
Remitir a: socesfar@socesfar.es
PROTECCIÓN DE DATOS: Le informamos que sus datos están incorporados en bases de datos titularidad de la Sociedad Española de Farmacología. Asimismo, puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión y oposición, así como limitación del tratamiento, portabilidad o a no ser objeto de decisiones automatizadas, dirigiéndose por correo postal a nuestra sede social de la Sociedad Española de Farmacología, en la Facultad de Medicina, UCM, Pza. Ramón y Cajal, s/n, 28040 de Madrid, junto con su fotocopia del DNI o enviando un correo a la siguiente dirección derechosdatos@socesfar.es .

Nueva normas para los autores (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 sustenten.

- La extensión de los artículos será de 10.000 palabras y no más de 5 figuras o tablas.

- **Portada:** Contendrá el título del trabajo en letras mayúsculas, el nombre de cada autor seguido del o de los apellidos; departamento, servicio y centro en el que se ha realizado.

- **Presentación:** Consistirá en una corta frase de no más de ocho líneas mecanografiadas, distinta del resumen, que resaltará el interés del trabajo e inducirá a su lectura. Se escribirá en hoja aparte.

- **Resumen:** Se iniciará su redacción en hoja aparte y su extensión no será superior a las 200 palabras. Esta página debe ir al principio. El resumen se redactará en español e inglés.

- **Texto:** El texto del trabajo debe iniciarse en hoja aparte y redactarse siguiendo una secuencia lógica en hojas consecutivas. Se organizará con epígrafes y subtítulos que faciliten su lectura.

- **Bibliografía:** Se citará en el texto mediante el primer apellido y año de publicación (en paréntesis); por ejemplo, (Alonso *et al.*, 1961). En la relación bibliográfica, que se ubicará al final del texto principal, las referencias aparecerán, por orden alfabético. Las citas bibliográficas deben seleccionarse escrupulosamente sin que la necesaria limitación (por razones de espacio) merme la calidad y el rigor científico de los trabajos.

- **Las referencias de artículos y revistas seguirán el estilo Vancouver e incluirán:** apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, publicación (con abreviaturas), año, volumen, primera y última página. Ejemplo:

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

- **Las referencias de libros incluirán:** apellidos e inicial del

nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, editor/es la (si lo hay), editorial, lugar y año de publicación y páginas. Ejemplo:

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

- **Frases para entresacar:** En otra hoja aparte se reseñarán cinco frases entresacadas del texto, que resalten los aspectos más relevantes del mismo.

- **Iconografía:** Las tablas, figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas, fotografías, etc., deben numerarse con números ordinales, utilizando, tanto en el texto como en su título, la palabra completa "sin abreviaturas" (V.G.: tabla 1, figura 3). Las tablas, en formato Word, llevarán su título (a continuación del número correspondiente) en su parte superior. Las figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas y fotografías portarán su título, a continuación del número correspondiente en su parte inferior. Cada uno de estos materiales iconográficos se remitirá en formato digital (jpeg, tiff, eps), separados del artículo, en un archivo de imagen con una resolución de 300 ppp (puntos por pulgadas).

- **Nota importante:** no pegar las imágenes en un documento de Word, puesto que reduce notablemente su calidad. Enviar siempre en los formatos anteriormente especificados.

Remisión de las colaboraciones

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

Redacción

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

La secretaria del 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.

XL National Meeting of the Spanish Society of Pharmacology

**6- 8 September
Toledo - 2023**

