

EN EUROPA

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

VOLUMEN 91. NUMERO 2 (2025)
ABRIL - JUNIO
ACCESO ABIERTO

REGLAMENTOS (UE)
2017/745 Y 2017/746

SEGURIDAD



VIGILANCIA



ANALES RANF

REAL ACADEMIA
NACIONAL DE FARMACIA

REVISTA CIENTÍFICA

VOLUMEN 90 · AÑO 2025 · NÚMERO 02
DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf>
ISSN-L: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X

VOLUMEN 91. NÚMERO 2 (2025) · ABRIL - JUNIO

SUMARIO

IN MEMORIAM

CARTA A PACO

ASCENSIÓN MARCOS SÁNCHEZ

ARTÍCULOS

LAS CIENCIAS REGULATORIAS AL SERVICIO DE LA SALUD PÚBLICA

MARÍA JESÚS LAMAS

TRATAMIENTO DIETÉTICO DE LA OBESIDAD PERSONALIZADO Y DE PRECISIÓN: REVISIÓN NARRATIVA

FERNANDO VIDAL-OSTOS; JULIA ÁLVAREZ ET AL.

LA VACUNA NO REPLICATIVA DE ADN, PPAL-S + PPAL-N, LIBRE DE GENES DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS, CONFIERE PROTECCIÓN COMPLETA EN RATONES FRENTE AL SARS-COV-2

PEDRO J. ALCOLEA, JAIME LARRAGA, ET AL.

INMUNOSENSOR ELECTROQUÍMICO LIBRE DE MARCAJE PARA LA DETECCIÓN DE METALOPROTEINASA 9

IRENE CHARNECO, MARTA SÁNCHEZ ET AL.

PUESTA EN VALOR DE LA DIMENSIÓN SOCIAL DEL FARMACÉUTICO COMO SANITARIO MÁS CERCANO

RAFAELA DOMÍNGUEZ, M^a CARMEN GONZÁLEZ

HIERRO CARBOXIMALTOSA PARA EL MANEJO DE LA ANEMIA PREOPERATORIA EN PACIENTES QUIRÚRGICOS: RESULTADOS DE UN ESTUDIO DE COHORTES

ANGEL MANUEL YUSTE

NOTICIAS

FÁRMACOS NOVEDOSOS AUTORIZADOS RECIENTEMENTE POR EMA Y FDA (2º TRIMESTRE DE 2025)

SANTIAGO CUÉLLAR RODRÍGUEZ



Revista editada por:

REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA
Calle de la Farmacia, 9-11 (Madrid)
Teléfonos: 91 531 65 51
I.S.S.N 1697-428X
I.S.S.N-L 1697-4271
DOI:https://doi.org/10.53519/analesranf.

Esta publicación está subvencionada por el Ministerio
de Ciencia, Innovación y Universidades.



Comité Editorial

Presidente

Doadrio Villarejo, Antonio L.
Universidad Complutense de Madrid.

Directora Ejecutiva

Salaices Sánchez, Mercedes.
Universidad Autónoma de Madrid.

Editor Científico

Menéndez Ramos, José Carlos
Universidad Complutense de Madrid.

Editor Adjunto

Manuel Tirado Juárez
RANF

Consejo Editorial

Avendaño López, Carmen.
RANF
Ribas Ozonas, Bartolomé.
RANF
Villar del Fresno, Ángel María.
RANF
Lacadena Calero, Juan Ramón.
RANF
González Bueno, Antonio I.
UCM
Salinas Sánchez, Antonio J.
UCM
Cuéllar Rodríguez, Santiago
RANF

Consejo Asesor

Abelló Gallo, Juan. Alcaliber
Adolfo Pérez Miravete. Inst. Pol. Nac. (México)
Alonso Fernández, María José. USC
Arancibia Orrego, Aquiles. U. de Chile (Chile)
Badimon Maestro, Lina. U. Barcelona
Badimon, Juan José. Mount Sinai. School Medicine (USA)
Barcina Angulo, Yolanda. U. Navarra
Basante Pol, Rosa. UCM
Blasco Marhuenda, María. CNIO
Cabezas Fernández del Campo, J. Antonio. RANF
Cuervo, Ana María. Albert Einstein Institute (USA)
Sánchez Mata, Daniel P. UCM
del Castillo García, Benito. RANF
Domínguez-Gil Hurlé, Alfonso. RANF
Elguero Bertolini, José. RACEFyN
Esteban Rodríguez, Mariano. CNB-CSIC
Ganellín, Robin. Univ. Coll. London (UK)
García Asuero, Agustín. U. Sevilla
García Sacristán, Albino. UCM
García Sastre, Adolfo. Icahn - Mount Sinai (USA)
Girbes Juan, Tomás. U. Valladolid
Gómez-Serranillos Cuadrado, M^a Pilar. UCM
González Bueno, Antonio I. UCM
Imai, Kazuhiro. U. Musashino (JAPAN)
Izpisúa Belmonte, J.C. San Diego Institute of Science
Ley, Steven. U. Cambridge (UK)
Manzanares Robles, Jorge. U. Alicante
Marcos Sánchez, Ascensión. ICTAN-CSIC
Martínez Fernández, Antonio Ramón. RANF
Martínez Hernández, José Alfredo. IMDEA
Martínez Lanao, José. U. Salamanca
Martínez, Jean. U. Montpellier (France)
Medina Jiménez, José M^a. RANF
Molina Martín, María. UCM
Moro Sánchez, M^a Ángeles. CNIC
Ortega Ortiz de Apodaca, Fidel. U. de Alcalá
Ortiz Melón, José Miguel. U. Cantabria
Pace, Vittorio. U. Torino (Italy)
Pedraz Muñoz, José Luis. U. País Vasco
Portha, Bernard. Paris Diderot Univ. (France)
Puerto Sarmiento, Javier. RANF - RAH
Ribeiro, J. Alexandre. U. de Lisboa (PT)
Rodríguez Artalejo, Antonio. UCM
Sanz Pérez, Bernabé. RANF
Simmonsén, Ulf. U. Aarhus (Denmark)
Tamargo Menéndez, Juan. UCM
Vallet Regí, María. UCM
Zimmermann, Herbert. U. Frankfurt (Germany)

ÍNDICE

Carta a Paco.....	131
Ascensión Marcos Sánchez	
Las ciencias regulatorias al servicio de la salud pública	137
María Jesús Lamas	
Tratamiento dietético de la obesidad personalizado y de precisión: Revisión narrativa	151
Fernando Vidal-Ostos de Lara ¹ ; Julia Álvarez Hernández; Pilar María Martín; Daniel de Luis Román; Francisco José Sánchez-Muniz; J. Alfredo Martínez.	
La vacuna no replicativa de ADN, pPal-S + pPal-N, libre de genes de resistencia a antibióticos, confiere protección completa en ratones frente al SARS-COV-2	173
Pedro J. Alcolea, Jaime Larraga, Ana Alonso, Francisco J. Loayza, Noemí Sevilla, Vicente Larraga	
Inmunosensor electroquímico libre de marcaje para la detección de metaloproteínasa 9 ...	193
Irene Charneco-Peña, Marta Sánchez-Paniagua, Esther Sánchez-Tirado, Araceli González-Cortés, Paloma Yañez-Sedeño y Beatriz López-Ruiz.	
Puesta en valor de la dimensión social del farmacéutico como sanitario más cercano	207
Rafaela Domínguez Vilaplana y M ^a Carmen González Leonor	
Hierro carboximaltosa para el manejo de la anemia preoperatoria en pacientes quirúrgicos: resultados de un estudio de cohortes	217
Angel Manuel Yuste Gutiérrez	
Fármacos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (2º trimestre de 2025)	227
Santiago Cuéllar Rodríguez	



IN MEMORIAM

Carta a Paco
Letter to Paco

Ascensión Marcos Sánchez

Académica de número de la Real Academia Nacional de Farmacia.

e-mail: amarcos@ictan.csic.es

Recibido el 24 de junio de 2025; aceptado el 25 de junio de 2025
Disponible en Internet el 30 de junio de 2025DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf>.

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2025 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto



Queridísimo amigo Paco, ¡qué malas noticias nos da a veces el azar! Estabas viviendo un momento culminante en tu vida, dedicado a tus excepcionales y delicados poemas. A tus proyectos de investigación, con tus seguidores y colaboradores a quienes dirigías con tu saber seductor, tu ánimo y tu perseverancia, tal y como lo hacías cuando enseñabas.

No se me olvida que te conocí un día que visité por casualidad la entonces cátedra de Fisiología Animal hacia el año 1976. Estabas a punto de comenzar una estancia en uno de los centros más importantes de la alimentación, la Universidad Agrícola de Wageningen (Holanda), para trabajar en un estudio dirigido por el profesor Hauvast, en colaboración con los Dres. Hermus y Katan. Enseguida me di cuenta de que estaba con alguien muy especial, muy valioso e inteligente, que podía con todo y a quien no le asustaban los cambios. Había mucha distancia entre tú y yo en aquel momento, pues yo empezaba mis trabajos en el laboratorio con mi tesina y tú ya habías leído tu tesis doctoral. Para mí, el tiempo fue pasando; yo te tenía de ejemplo en casi todas las actividades, eras como un hermano mayor. Así, yo aprendía de tu saber, entrega y dedicación a la docencia y a la investigación. Sé que todo el alumnado que ha pasado por tus clases, en las Licenciaturas de Farmacia, de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y de Nutrición Humana y Dietética, admiraba la facilidad con la que enseñabas temas a veces bastante complicados, pero siempre con tu carisma de excelente pedagogo, brillante en tus explicaciones y, por encima de todo, abierto a las sugerencias de todos, tanto estudiantes como colaboradores, la mayoría de las veces fuera del horario de clase. Recuerdo que muy a menudo, en los cursos que hemos llevado conjuntamente estos últimos años en la Real Academia Nacional de Farmacia de España, hemos superado el horario establecido debido a tu gran interés por el debate con el alumnado de posgrado y el profesorado, sacando el máximo jugo de todas las temáticas que estaban incorporadas en el programa. Todos los

que te hemos conocido, hemos admirado siempre tu capacidad organizativa y tu gran aptitud para las relaciones públicas, tan importantes en todo momento y que siempre ha sido una de tus grandes virtudes. Querido Paco, además de todo lo anterior, no puedo dejar de mencionar otra de las características de tu persona, y es tu buena fe, pecando incluso de demasiado bondadoso ante algunos que quizá no se lo merecían; tu constante ayuda a todo el que te la pedía, y por supuesto, ese buen hacer que tiene la “buena gente”, como se dice por Andalucía, tu tierra natal. ¿Cuántos chistes de “leperos” te hemos podido escuchar durante todos estos años, chistes que siempre estabas dispuesto a repetir cuando te los pedíamos; y hemos pasado así ratos inolvidables? Para los que no te conocieron lo suficiente y no entienden la razón de tu buena disposición para con todos, intentaré relatar algunos datos de tu vida. Comentaré tus orígenes, comenzando por tu nacimiento.

Naciste un 19 de marzo de 1950 en Huelva. Cuántos cambios ha habido en el mundo desde entonces y cómo hemos ido adaptándonos a todos ellos, aunque a veces no sea tan fácil, como hoy ante la pérdida que sentimos en nuestro interior al darnos cuenta de que tu persona ya no está con nosotros. Creciste en el seno de una familia de clase media, universitaria. Tu padre, don Francisco, era también farmacéutico y, hasta su jubilación, dirigió una oficina de farmacia y un laboratorio de análisis clínicos. Tu madre, doña Alejandrina, fue apoyo y consuelo de todos hasta su fallecimiento. Tuviste dos hermanos, Alejandro, el mayor, que estudió Arquitectura, y Fernando, que optó por la carrera de Medicina. Después de realizar tus estudios primarios y todo el Bachillerato en el Colegio Cristóbal Colón de los Hermanos Maristas de Huelva, cursaste el preuniversitario en Madrid en la Academia Krahe. De pequeño ya mostrabas inclinación por las ciencias naturales, por ello decidiste seguir el sendero de tu padre, por quien, me habías comentado, sentías una gran admiración, ya que era una persona sencilla, afable



y estrechamente ligada a su profesión. Finalmente decidiste matricularte en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid. Pero dado tu interés en la experimentación, no solo te quedaste con el aprendizaje de los tubos de ensayo y los matraces en los laboratorios a los que acudías para las prácticas obligatorias, sino que decidiste también participar en otras actividades alejadas de la farmacia, como era la Tuna de la Facultad de Farmacia. De hecho, esa afición que has tenido por la música siempre ha estado presente en ti. Es conocido que en tu época de tuno organizaste con otros compañeros estudiantes la Agrupación Musical Arcipreste de Hita.

Todavía cada jueves, aunque fuera tarde, a la salida de las conferencias de la RANF, hacías una “escapada” para reunirte con compañeros de tu edad, ilusionados por hacer de la música vuestro espacio de especial disfrute, y provocarnos a muchos de nosotros esos cantos alegres de espíritus jóvenes, como los momentos que vivimos en el congreso que celebré en 2017 en las instalaciones del CSIC, algo inédito por las características serias y científicas que tiene esta institución, que es la marca de la casa y, por qué no decirlo, el orgullo de nuestro país.

En 1973 defendiste tu memoria de licenciatura titulada “Alteraciones enzimáticas por estimulación del sistema inmunológico”, dirigida por la Dra Muñoz Martínez, obteniendo la calificación de sobresaliente. Nombrado ayudante de clases prácticas adscrito a la cátedra de Fisiología Animal, pudiste compaginar tus obligaciones en la cátedra con la realización de una serie de cursos de especialización (Análisis Clínicos, Óptica Oftálmica, Acústica Audiométrica, y Técnico Bromatólogo), mejorando así tu formación y ampliando tu visión de la Farmacia. Tu interés por el conocimiento y la investigación te llevó a realizar tu tesis doctoral, dirigida también por la Dra. Muñoz Martínez y titulada “Contribución al estudio in vivo de la inmunidad celular”, defendida en el curso 1975-76, alcanzando la calificación de

Sobresaliente cum laude. Durante un curso académico desempeñaste interinamente la Adjuntía de Fisiología Animal, siendo nombrado a continuación Profesor Adjunto Contratado de Fisiología, cargo que ocupaste durante 5 cursos académicos en los que seguiste trabajando en tus líneas de investigación, que fueron cambiando a medida que se instauraba el campo de la Nutrición en la cátedra, ya en aquel entonces a cargo del Prof. Gregorio Varela; y así en 1983 solicitaste oficialmente tu pertenencia al Área de Conocimiento de Nutrición y Bromatología, ya que empezabas a estar más inmerso en el estudio del aceite de oliva, alimento clave de nuestra dieta mediterránea. Así, pudiste acceder a la plaza de profesor titular de universidad hasta que en el curso 2003-2004 conseguiste la cátedra de Nutrición de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid. Una vez acabada tu tesis, encontraste “tu media naranja” sentimental, Sara Bastida, también farmacéutica, que será además una fiel colaboradora en tus proyectos en el Departamento de Nutrición de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid. Fruto de vuestro amor vinieron al mundo dos hijos, Francisco, licenciado en Ciencias de la Educación, y Miguel, que cursó la carrera de Bellas Artes. Y aquí tengo que admirar tu gran dedicación a la familia, hasta el último momento, siempre pendiente de todos y siendo un gran pilar sobre el que apoyarse, ante todas las adversidades.

Querido amigo, por último, quiero decirte que los que hemos tenido la gran suerte de conocerte, de compartir contigo debates y discusiones ante cómo llevar a cabo nuestra investigación, definir qué biomarcadores eran los más aceptables para establecer una determinada situación metabólica y multitud de otros interrogantes, te vamos a echar mucho de menos. De hecho, es algo que ya lo estamos sintiendo desde el primer momento. Cuántas veces vienes a nuestra memoria en el día a día para preguntarte alguna duda, o para consultarte o proponerte tu colaboración tan apre-



ciada en muchos de nuestros proyectos. Vamos a tener que acostumbrarnos a esta nueva situación, aunque sea muy dolorosa. Incluso ya echamos de menos no tener tus poemas cada día, pues éramos muchos los que esperábamos tus escritos para evadirnos por un instante de la realidad, ya que nos llevabas a otro mundo que todos apreciábamos. Sumado a ello, esa alegría que tenías siempre, y que aún en tus quejas había un halo de humanidad, apareciendo alguna muletilla graciosa o algún chiste con acento andaluz. Y permíteme que, ya que no poseo tus aptitudes para escribir en verso, tenga el honor de incluir en estas líneas el poema que me dedicaste con motivo de mi entrada como académica de número en la RANF, algo que guardo con orgullo, emoción y gran cariño:

He abierto la noche de los tiempos

Recordando y recordando.

*Es tal el marasmo de emociones,
Que es imposible que el silencio
Siga queriendo ser silencio*

*Tan despacio y acaso tan deprisa,
Han roto los campos primaveras,
la brisa trajo calor, trajo veranos,
los otoños llovieron en mil campos,
los inviernos no fueron tan inviernos.*

*He buscado en tu chat noticias,
Canto de amistad, mil alegrías,
Y te he encontrado muchas veces
Con el alma abierta, compañera,
¡Ha sido fácil, tanto tiempo!*

*Fácil saber que siempre allí estabas,
Por eso a la década en que entras
No me cabe otra cosa que pedirte
Que la vida a tus sueños nunca cambie,
Que los días no borren tu alto empeño*

*Y ya que dicen que la luna,
Desde que sale hasta su ocaso,
Busca caras relucientes
Ojos muy vivos, chispeantes,
Que llenen el mundo de armonía*

*Pedirte, un extra yo quisiera:
Que noche tras noche en tu vida
Se llene de estrellas tu horizonte
Y que sigas siendo luna llena
De aquellos que te quieren*

Y no podría dejar de incluir otro poema tuyo también que parece que escribiste con cierta premonición en 2023, sobresaliendo colores, aromas que tanto apreciabas, de las flores, el mar y todo lo que te hacía sentir.

Cuando yo falte

¡Ay! Cuando yo falte y te llegue la brisa cada tarde,

*mira al horizonte, allí donde tú sabes,
rondando las siete, no lo olvides,
columpiándote entre tus nubes,
al son que un día nos marcamos.*

*Sí, cuando yo falte, respira profundo en la mañana y encontrarás aromas de naranjos,
sabor de fresas y limones,
cantos de amapolas por fandangos
y un beso que sabrá a mar y a viento.*

*Sí, cuando yo falte, visita el pinar que ya pisamos,
recuerda allí el andar de nuestros pasos
y lo que tan pocas veces nos dijimos,
pero que llenó el universo de esmeraldas,
de narcisos, tulipanes y de rosas,*

¡Ay! Cuando yo falte coge el teléfono y llama.

*estaré mirando al sol mientras se pone.
tengo tanto que decirte que se apuntará
también la luna
para oír narrar nuestras historias
y saber lo mucho que ardieron nuestras vidas.*



RESUMEN DEL CURRICULUM VITAE DE FRANCISCO J. SANCHEZ MUNIZ

Formación Académica

Catedrático de Nutrición y Bromatología/Profesor Emérito de la Universidad Complutense de Madrid.

Licenciado en Farmacia con Tesina de Licenciatura 1973.

Doctor en Farmacia 1976.

Especialista en Óptica Oftálmica y Acústica Audiométrica 1974.

Técnico Bromatólogo 1977.

Especialista en Análisis Clínicos 1978.

Experiencia Docente

Medalla de Honor de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid por méritos docentes.

50 años de docencia reglada en la Universidad (15 trienios). 8 quinquenios de docencia acreditados (máximo).

Director/Tutor de 30 Tesis Doctorales y 58 Memorias Fin de Carrera/Fin Masters/DEA.

97 Cursos de Formación Impartidos.

20 Promociones de Masters.

3 Proyectos de Innovación docentes.

Codirector de los Cursos I y II Avanzados sobre Obesidad de la Real Academia Nacional de Farmacia.

Director de los Cursos III a VII Avanzados sobre Obesidad y Síndrome Metabólico de la Real Academia Nacional de Farmacia. Codirector de los Cursos I a IV Avanzados sobre Inmunonutrición de la Real Academia Nacional de Farmacia.

Experiencia y Gestión en Investigación

Dirección y Participación en 36 Proyectos y Contratos de Investigación.

Responsable del Grupo de Investigación “Nutrición y Salud Cardiovascular” de la Universidad Complutense de Madrid.

Fundador del grupo AFUSAN, Miembro de la Fundación Investigación Biomédica Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid

7 sexenios de Investigación acreditados (42

años) por Comisión Nacional Evaluadora de la Actividad Investigadora (CNEAI).

Autor de 532 Publicaciones especializadas tanto Nacionales como Internacionales, 10 Libros; 72 Capítulos de libros; 257 publicaciones en revistas indexadas en el ISI Web JCR; 96 abstracts en revistas indexadas; 100 publicaciones en revistas no indexadas.

Autor de 102 Ponencias, 162 Comunicaciones Orales/Posters en Congresos Nacionales y 180 en internacionales (total 443).

Índice H según Google Scholar de 57; índice i10 225. Citas 12369;

ORCID iD orcid.org/0000-0002-2660-5126

25 Proyectos I+D nacionales e internacionales financiados en Convocatorias Públicas.

11 Contratos de investigación con Empresas Privadas.

Estancia postdoctoral en Universidad de Wageningen. Holanda 1977-78.

Visiting Scientist. United States Department of Agriculture. Human Nutrition Research Center on Aging. Tufts University Boston. Estados Unidos 2000-01.

Experiencia en Asociaciones Científicas. Actividad Institucional

Académico de Número (medalla nº 19) de la Real Academia Nacional de Farmacia 2013.

Académico Corresponsal de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid. 1975.

Académico Correspondiente de la Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas de México 2021.

Vicesecretario de la Real Academia Nacional de Farmacia.

Secretario de la sección 5 “Salud Pública, Alimentación y Medio ambiente” de la Real Academia Nacional de Farmacia de España.

Coordinador de la Cátedra Novo Nordisk-Real Academia Nacional de Farmacia sobre Obesidad 2021.

Coordinador de las actividades de Formación Continua en la Real Academia Nacional de Farmacia en los Cursos Avanzados sobre Obesidad



y Síndrome metabólico y Cursos Avanzados sobre Inmunonutrición.

Miembro de la Junta de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Madrid y de su Comisión de Investigación y Asuntos Internos.

Coordinador de Docencia y de 9 Planes de estudios.

Socio Fundador y Miembro de la Sociedad Española de Nutrición.

Miembro de la Sociedad del Mediterráneo Latino.

Editor de Zona de la Revista Nutrición Hospitalaria.

Editor Asociado de la Revista Journal of Negative and No Positive Results.

Revisor de Revistas Internacionales indexadas en JCR.

Premios y Distinciones

Distinguido con 18 Premios y menciones

The International Agency for Standards and Ratings en 2019 le concedió el World championship 2019 in Alzheimer's Disease y el título de Fellow at Directorate of Alzheimer's Disease .

Se le considera entre los 500 científicos más influyentes en el Área de Nutrición.

Onubense Ilustre. <https://onubensesilustres.blogspot.com/2022/06/francisco-jose-sanchez-muniz.html>

Líneas de Investigación

reciente actual se centraba en la búsqueda de marcadores precoces de enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico. Estudia el papel de cárnicos funcionales conteniendo diferentes ingredientes en la prevención y tratamiento del síndrome metabólico, Diabetes Mellitus tipo 2 e hígado graso.

También investiga sobre los beneficios del consumo de aceite de oliva y de la dieta mediterránea.

Realiza estudios nutrigenómicos para conocer los mecanismos de acción de los alimentos funcionales.

Ha estudiado el papel protector del silicio y la cerveza frente a los efectos neurodegenerativos de la intoxicación con nitrato de aluminio.

Otras Actividades

Miembro activo de la Agrupación Arcipreste de Hita de antiguos tunos de la Universidad Complutense de Madrid.

Miembro de la Sociedad de Escritores Alfareros del Lenguaje.

Miembro del grupo de escritores Bremenautas.

Miembro de la Asociación Española de Farmacéuticos de Letras y Artes (AEFLA)

Autor de varios libros no científicos.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Las ciencias regulatorias al servicio de la salud pública Regulatory sciences at the service of public health

María Jesús Lamas

Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

e-mail: mjlamas@aemps.es

Discurso de ingreso como Académica correspondiente institucional de la RANFE

Recibido el 5 de junio de 2025; aceptado el 12 de junio de 2025

Disponible en internet el 30 de junio de 2025

PALABRAS CLAVE

Seguridad
Eficacia
Calidad
Medicamentos
Productos sanitarios
Ciencias regulatorias

RESUMEN

De las muchas disciplinas que constituyen las ciencias farmacéuticas, las ciencias regulatorias tienen categoría propia como aquellas que se aplican para evaluar la seguridad, eficacia, y calidad de los medicamentos y productos sanitarios. Los avances en las ciencias regulatorias son fundamentales para traducir los descubrimientos científicos y tecnológicos en productos médicos seguros y eficaces. Las ciencias regulatorias se nutren de los descubrimientos en el resto de áreas científico-tecnológicas y se asientan en el consenso internacional entre los desarrolladores, industria y agencias reguladoras. Su labor en la protección de la salud pública es esencial.

KEYWORDS

Safety
Efficacy
Quality
Medicines
Medical devices
Regulatory sciences

ABSTRACT

Of the many disciplines that make up the pharmaceutical sciences, the regulatory sciences have their own category as those that are applied to evaluate the safety, efficacy, and quality of medicines and medical devices. Advances in regulatory science are critical to translating scientific and technological discoveries into safe and effective medical products. Regulatory sciences are nourished by discoveries in the rest of the scientific-technological areas and are based on the international consensus among developers, industry and regulatory agencies. Their work in protecting public health is essential.

DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf>.

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2025 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto



1. EL ORIGEN DE LAS AGENCIAS REGULATORIAS Y SU PAPEL EN LA SEGURIDAD DE LOS PACIENTES

Para comprender la importancia de las ciencias regulatorias, debemos mirar al pasado, hacia el nacimiento de las agencias reguladoras de medicamentos, y cómo estas instituciones se han consolidado como garantes de la seguridad de los pacientes. En 1906 se creó la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), una institución pionera que surgió con la misión de proteger al público de productos falsificados, adulterados o peligrosos.

La FDA se convirtió en la primera agencia reguladora de medicamentos, y su labor se impulsó por una serie de tragedias sanitarias, como la intoxicación masiva provocada por un medicamento mal formulado, el elixir de sulfanilamida con sabor a frambuesa en 1937, introducido en el mercado por la compañía S. E. Massengill Company sin las pruebas correspondientes. Alrededor del 70% del elixir era dietilenglicol, producto altamente tóxico. Este producto causó más de 100 muertes. Este suceso puso de manifiesto la necesidad de contar con un sistema regulador que salvaguardara la salud pública y garantizara la seguridad de los medicamentos. En consecuencia, se promulgó la “Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de Estados Unidos” (*Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*) de 1938, que asignaba a la FDA la capacidad de examinar todos los nuevos medicamentos antes de ser introducidos en el mercado interestatal.

Otro hito negativo fue el desgraciado incidente Cutter en 1955. En la década de los 50, la poliomielitis causaba entre 13.000 y 20.000 casos anuales de parálisis, según los Centros de Control de Enfermedades (CDC) de EE.UU. La autorización de la primera vacuna de polio inactivada, la vacuna de Salk, se probó exitosamente en ensayos clínicos en 1954 con una efectividad de entre 80 y 90%. Se autorizó en 1955, sin embargo, solo un mes

después de iniciar la vacunación, empezaron a aparecer brotes en niños vacunados. La vacunación causó 40.000 casos de polio, 200 niños con secuelas y 10 fallecidos. Se comprobó que uno de los laboratorios fabricantes, Cutter, además de haber usado la cepa más agresiva del poliovirus para fabricar la vacuna, había utilizado filtros defectuosos para separar el virus del tejido de los monos en los que se cultivaba y el tiempo de desactivación con formaldehído fue insuficiente. Se mostró que las pruebas de seguridad exigidas eran inadecuadas. Este incidente condujo a introducir estándares más exigentes y mejoras en la inspección de la fabricación de productos biológicos.

Uno de los casos más trágicos que marcó un antes y un después en la regulación de medicamentos fue el de la talidomida, un medicamento inicialmente comercializado en la década de los 50 como sedante y para tratar el insomnio, pero que adquirió notoriedad mundial cuando se descubrió que causaba graves malformaciones congénitas en miles de bebés nacidos de mujeres que lo habían tomado durante el embarazo.

La talidomida fue introducida en el mercado sin haber pasado por los rigurosos ensayos clínicos que hoy en día conocemos, y la agencia regulatoria de medicamentos de muchos países, incluida la FDA, no había exigido pruebas que evaluaran su seguridad en las etapas tempranas del embarazo, ni su posible toxicidad a largo plazo. Como consecuencia, se produjo la conocida tragedia: más de 10.000 niños nacieron con malformaciones como resultado del consumo de este medicamento, lo que alteró profundamente la percepción pública de la industria farmacéutica y la necesidad de una regulación más estricta. Este caso expuso la falta de pruebas adecuadas sobre eficacia y seguridad antes de la comercialización, lo que llevó a una reforma completa en los procedimientos de aprobación de medicamentos.



En 1962, se promulgó la Ley Kefauver-Harris en EE.UU. que exigía, por primera vez, que todos los medicamentos nuevos demostraran no solo su seguridad, sino también su eficacia a través de ensayos clínicos controlados y bien documentados antes de su autorización para el mercado.

A partir de la década de los 60, las autoridades nacionales asumen la necesidad de dotarse de sistemas más rigurosos que aseguren la eficacia y seguridad de los medicamentos.

Hasta mediados del siglo XX, España tenía una regulación dispersa y centrada en aspectos administrativos, más que científicos. En España, en 1973 se crea el Registro de Especialidades Farmacéuticas por el Decreto 1416/1973, de 10 de mayo. Este decreto estableció las normas para el registro de especialidades farmacéuticas, con el objetivo de asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos disponibles en el mercado. En este Real Decreto ya encontramos aspectos como la definición y clasificación de los medicamentos, documentación técnica a presentar, medidas que garanticen la calidad y también sobre publicidad y etiquetado, evitando información engañosa o imprecisa.

En 1973 se publica una Orden del Ministerio de la Gobernación, en la que se establece por primera vez el marco de la farmacovigilancia en España. Se establece la obligación de notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) para los laboratorios farmacéuticos titulares de los medicamentos. Igualmente, se obligaba a notificar las sospechas de RAM a todos los profesionales sanitarios. En 1983 se establece el Sistema de Farmacovigilancia en España por una Orden ministerial. Nace con el objetivo de recoger, evaluar y prevenir los riesgos asociados al uso de medicamentos y se articula como una red de centros autonómicos coordinados por el Ministerio de Sanidad.

En 1986, se avanza con el Real Decreto 767/1986, de 21 de marzo, que estableció las bases para la regulación de los medicamentos

y productos sanitarios, incluyendo a estos productos por vez primera en el mismo marco regulatorio. En general, introducía medidas más rigurosas y detalladas para el control de calidad y seguridad tanto de medicamentos como de productos sanitarios.

La ley del medicamento de 1990 marcó un hito en la regulación y prestación farmacéutica en España. Fue la primera norma que articuló de forma moderna y sistemática todo el ciclo del medicamento, desde su investigación hasta su uso por los pacientes.

- Introduce un marco legal claro para la investigación clínica con medicamentos en humanos. Exige la aprobación por comités éticos de investigación clínica (CEIC). Asegura el consentimiento informado de los participantes.
- En cuanto a la etapa de fabricación: obliga a cumplir las normas de correcta fabricación (GMPs por sus siglas en inglés) y regula la autorización y control de laboratorios farmacéuticos.
- Se establece que ningún medicamento puede ser comercializado sin autorización expresa del Ministerio de Sanidad (o autoridades competentes).
- Consolida la farmacovigilancia. Se institucionaliza un sistema de seguimiento y control de los efectos adversos de los medicamentos. Se exige a los laboratorios notificar los efectos secundarios. Reafirma la necesidad de que todos los medicamentos sean monitorizados tras su comercialización.
- Y muy significativo: prevé la necesidad de contar con un organismo especializado para gestionar todo el ciclo del medicamento.

De este modo llegamos a La Ley 66/1997, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social, crea el Organismo autónomo Agencia Española del Medicamento. Con ello se dotaba a España de una agencia reguladora nacional independiente y técnica (AGEMED), similar a las ya existentes en otros países europeos que



se convierte en la autoridad nacional competente para medicamentos de uso humano. En 1998 se amplía las competencias de la Agencia incorporando las relativas al medicamento de uso veterinario, y finalmente el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo aprueba su estatuto. Más tarde, la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del sistema nacional de salud, le añadió las competencias en materia de productos sanitarios, cosméticos, productos de higiene y biocidas de uso clínico y personal, y adquiere su nombre actual de Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

En paralelo, y desde 1965 con La Directiva 65/65/CEE del Consejo, se ha venido desarrollando normativa europea hasta llegar a las vigentes Directivas y Reglamentos con los objetivos generales de:

- salvaguardia de la salud pública.
- consolidar el mercado interior, mediante una legislación armonizada que promueva la innovación y la libre circulación de medicamentos y productos sanitarios en la UE.

En el ámbito de los medicamentos, se establece entre otras cosas, que los conceptos de nocividad y de efecto terapéutico sólo pueden entenderse en su relación recíproca y su significación relativa está en función del desarrollo de la ciencia y del uso al que se destine el medicamento. Los documentos e informes que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización deben demostrar que el beneficio vinculado a la eficacia supera a los riesgos potenciales. Un balance beneficio-riesgo positivo es, por tanto, el producto final de la evaluación de un medicamento para su autorización.

Con la creación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) en 1995 se establecen las vías de autorización de medicamentos:

- bien por vía centralizada a través de los comités de la EMA y con una autorización final por parte de la Comisión y que será vinculante para todos los estados miembros.

- bien por vía nacional o por procedimientos coordinados entre los diferentes estados miembros.

Como ejemplo del impacto de ambas vías, en 2024, España autorizó 1.253 medicamentos de uso humano y 111 de uso veterinario, de los que 114 y 25 respectivamente fueron por procedimiento centralizado.

La AEMPS tiene como misión proteger la salud humana y animal proporcionando garantías a la sociedad sobre medicamentos, productos sanitarios, cosméticos, productos de cuidado personal y biocidas, y promover el conocimiento científico-técnico poniéndolo al servicio de la sociedad para su beneficio y progreso. Está integrada, junto al resto de agencias nacionales, la EMA y la Comisión Europea en la Red europea de regulación de medicamentos, un entorno altamente cualificado, armonizado y vanguardista. Algunas de las regulaciones europeas han servido de inspiración a otras jurisdicciones, por el nivel científico y el enfoque pragmático como, por ejemplo:

- criterios de autorización de medicamentos fuera de periodo de patente: genéricos y biosimilares.
 - Reglamento de Medicamentos huérfanos.
 - Reglamento de Terapias avanzadas.
- Volveremos sobre el caso de las terapias avanzadas más adelante.

2. ARMONIZACION REGULATORIA GLOBAL

Como se ha dicho, el entorno europeo garantiza una armonización en los criterios científico-técnicos que aplican a medicamentos y productos sanitarios que permiten garantizar elevados e iguales estándares de calidad a los productos en cualquier estado. Pero en un mundo globalizado, es necesario asegurar que existen vías de armonización a nivel internacional. Esto permite que el desarrollo de innovaciones

terapéuticas siga requisitos equivalentes y eventualmente puedan ser reconocidos en distintos ámbitos jurisdiccionales. En gran medida esto es posible gracias a distintos organismos de armonización como el International Council for Harmonisation (ICH) para medicamentos de uso humano, la *International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products* (VICH) o el *International Medical Device Regulators Forum* (IMDRF) que desarrollan guías técnicas comunes y principios regulatorios armonizados que cubren todo el ciclo de vida de los productos.

2.1 Introducción a ICH

El *International Council for Harmonisation* (ICH) es una organización internacional que se dedica a la armonización de las normas y directrices técnicas para la evaluación y el registro de productos farmacéuticos. Su objetivo principal es promover un enfoque común entre las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica para asegurar que los medicamentos sean de alta calidad, seguros y eficaces para su uso en seres humanos, en todo el mundo. ICH, con la participación de personal técnico de las agencias, de la AEMPS en particular, edita guías armonizadas que cubren todo el ciclo de vida de los medicamentos: la fabricación, la investigación pre-clínica, los ensayos clínicos y la evaluación post-autorización de los medicamentos. Gracias a este enfoque global, las directrices y guías de la FDA, la EMA y otras agencias regulatorias se alinean para garantizar que los medicamentos sigan requisitos equiparables.

2.2 Principales Directrices

El ICH desarrolla y publica directrices, conocidas como “Guías ICH”, que abordan diferentes aspectos del ciclo de vida de un medica-

mento. Se agrupan en 4 grupos - calidad, eficacia, seguridad, multidisciplinarios- y dentro de cada uno se subclasifican en una jerarquía por temas.

2.2.1 Calidad (ICH Qx)

Incluyen hitos fundamentales como la realización de estudios de estabilidad, la definición de umbrales pertinentes para las pruebas de impurezas o un planteamiento más flexible de la calidad farmacéutica basado en la gestión de riesgos de las buenas prácticas de fabricación (BPF).

2.2.2 Seguridad (ICH Sx)

ICH ha elaborado un amplio conjunto de directrices para evaluar la seguridad de los medicamentos antes de su investigación en humanos. El objetivo de estos estudios es descubrir riesgos potenciales como la carcinogenicidad (ICH S1A-1C), la genotoxicidad (S2) o la reprotoxicidad (S5). Otra guía relevante de este tipo sería la destinada a ensayos no clínicos para evaluar el riesgo de prolongación del intervalo QT y *torsades de pointes*, por ejemplo, que llegó a ser la causa más importante de retirada de fármacos entre los 90 y 2010. En este caso, la guía ICH S7B se enfoca sobre modelos *in vivo* e *in vitro* tales como ensayos de canales multi-iónicos, modelos *in silico*, ensayos *in vitro* de cardiomiocitos humanos primarios y pluripotentes inducidos.

2.2.3 Eficacia (ICH Ex)

Estas guías se ocupan del diseño, la realización, la seguridad y la notificación de ensayos clínicos. También abarca nuevos tipos de medicamentos derivados de procesos biotecnológicos y el uso de técnicas de farmacogenética /farmacogenómica para producir medicamentos de precisión o terapias dirigidas. Como ejemplo relevante, en enero de 2025 se adoptó la guía ICH E6(R3) -tercera revisión- de Buenas Prácticas Clínicas (BPC). Sus principales novedades se centran en incorporar los nuevos modelos de ensayos clínicos, inclu-



yendo el uso de tecnologías digitales, asegurando un enfoque flexible y de gestión de riesgos proporcionada, pero garantizando la seguridad e integridad de los datos. Esta guía incluye consideraciones para ensayos descentralizados apoyados en el uso de tecnologías de salud digital que permiten favorecer el acceso a los ensayos y mejora la experiencia general del ensayo, lo que lleva a datos más robustos y generalizables.

2.2.4 Multidisciplinares (ICH Mx)

Este cuarto bloque de guías ICH incluye temas transversales que no encajan únicamente en una de las categorías de Calidad, Seguridad y Eficacia. Incluye, por ejemplo, la guía ICH M1, de terminología médica (MedDRA - *Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology* -) que se usa como estándar en todos los sistemas de información a lo largo del ciclo de vida del medicamento. Y además, incluye guías de carácter eminentemente científico como las ICH M6 de terapias génicas, o las ICH M7 de impurezas mutagénicas.

3. DE LAS DIRECTRICES ICH A LAS GUIAS DE BUENAS PRACTICAS

Las guías ICH se actualizan con el último conocimiento científico y en algunos casos sirven de base para las Guías de obligado cumplimiento en el marco regulatorio europeo que cubren el ciclo de vida completo del medicamento, las llamadas Guías de Buena Práctica. Los inspectores de las agencias nacionales realizan inspecciones para verificar su cumplimiento, de manera que un medicamento autorizado en la UE, no importa donde se haya fabricado o realizado los ensayos, habrá sido supervisado por alguna autoridad competente de la UE.

3.1 Fabricación

Tras la aprobación de las ICH Q en ICH, la Comisión Europea, en coordinación con la EMA y las agencias nacionales, evalúa si deben ser adoptadas tal cual o adaptadas al marco

normativo de la UE que las hace de obligado cumplimiento. Algunas guías ICH se incorporan directamente o son referenciadas como parte de los anexos o capítulos de las Guías Europeas de Buena Práctica de Fabricación (EU GMP Guide).

3.2 Investigación pre-clínica, seguridad

Los estudios preclínicos tienen como objetivo obtener la máxima información necesaria sobre un medicamento antes de probarse en personas o animales. De estos estudios, se obtiene una confirmación del mecanismo de acción, farmacodinamia y farmacocinética; datos sobre carcinogenicidad o genotoxicidad; una orientación sobre las dosis clínicamente eficaces o sobre las dosis tóxicas.

Es obligatorio que los estudios preclínicos que soporten decisiones regulatorias (autorización de ensayos clínicos o de autorización de medicamentos), cumplan las Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP por sus siglas en inglés) elaboradas por la OCDE. Estas normas están legalmente integradas en el ordenamiento jurídico europeo y aseguran que los datos preclínicos son trazables, reproducibles y auditables. Las guías ICH y las GLP de la OCDE se relacionan de forma complementaria: las primeras definen qué estudios deben realizarse y por qué, mientras que las segundas determinan cómo deben realizarse técnicamente los estudios no clínicos para que sean aceptables desde el punto de vista regulatorio.

Las GLP exigen explícitamente que los estudios con animales se realicen de acuerdo con las normas legales nacionales e internacionales sobre protección animal. Debe haber una buena justificación científica del uso de animales, deben establecerse medidas que minimicen su sufrimiento (analgesia, anestesia...) y deben usarse métodos alternativos cuando sea posible (principio de las 3Rs).

Es interesante la evolución de estos estudios

preclínicos dependientes de la experimentación en animales. Cada vez más, la experimentación preclínica abraza los principios de 3R:

- Reemplazar el uso de animales por métodos sin animales siempre que sea posible; si no es posible:
- Reducir el número de animales al mínimo necesario para obtener resultados científicamente válidos; y además:
- Refinar las prácticas para minimizar el estrés y mejorar el bienestar de los animales de estudio.

La Directiva 2010/63/UE relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos exige a los titulares de autorizaciones de comercialización que integren las 3R y las normas de bienestar para el trato de los animales en todos los aspectos del desarrollo, la fabricación y control y la experimentación de medicamentos.

La Directiva pretende proteger a los animales en la investigación científica con el objetivo final de sustituir toda la investigación con animales por métodos sin animales.

El programa de trabajo para la integración de estos principios en la UE desde 2025 a 2027 incluye, entre otras acciones:

- Apoyar la integración de métodos in silico (por ejemplo, el uso de *Big Data*).
- Apoyar la integración de herramientas basadas en inteligencia artificial (IA) relacionados con la evaluación no clínica y las 3R.
- Garantizar el seguimiento de la aplicación de las 3R en el control de calidad y las pruebas de liberación de lotes de vacunas y medicamentos biotecnológicos humanos y veterinarios.
- Cooperación internacional sobre la armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos veterinarios.

3.3 Investigación clínica

La regulación también está presente en la investigación clínica, El Reglamento (UE) 536/2014 de ensayos clínicos establece el cumplimiento obligatorio de las Guías de Buena práctica Clínica (GCP por sus siglas en inglés). Vela por la protección de los pacientes alineado con la Declaración de Helsinki: solo podrá llevarse a cabo un ensayo clínico cuando los beneficios esperados para los sujetos de ensayo justifican los riesgos y los inconvenientes previsibles.

La mejor caracterización genómica de las enfermedades en los últimos años ha permitido clasificar mejor las enfermedades en entidades homogéneas, y esto puede suponer un tamaño más limitado de población susceptible de ser reclutada. Esto, entre otras razones, ha promovido la aparición de modelos innovativos de ensayos clínicos. Igualmente, la pandemia por covid ha revelado la necesidad de contar con diseños más flexibles y adaptativos, con necesidad de enfoque metodológicos innovadores. Estos ensayos de modelos innovadores suponen un reto a los reguladores, es necesario asegurar que por complejo que sea su diseño se cumplen los principios generales: la pregunta es pertinente, el diseño debe garantizar la robustez de los datos y resultados obtenidos, y se respetan las consideraciones éticas que velan por los derechos y bienestar de los pacientes. Todo ensayo debe permitir obtener la evidencia necesaria y suficiente para concluir que el beneficio supera los riesgos. Algunos ejemplos de ensayos complejos:

A) Protocolos maestros: se trata de ensayos que incluyen subestudios y subgrupos.

- Tipo cesta (*basket*): una sola terapia dirigida a una diana terapéutica se prueba en pacientes con distintas enfermedades que comparten esa diana terapéutica.
- Tipo paraguas (*umbrella*): múltiples terapias dirigidas se prueban sobre pacientes con la misma enfermedad



(definida como entidad clínica) pero que puede tener varias potenciales dianas moleculares terapéuticas

- Un tipo mixto, plataforma: múltiples brazos y múltiples etapas para evaluar varias intervenciones frente a un grupo de control común. Estos diseños ayudan a aceptar mejor las adiciones o exclusiones de nuevas terapias o poblaciones de pacientes durante el ensayo clínico.

B) Ensayos clínicos descentralizados: es un tipo de ensayo clínico que reduce o elimina la necesidad de que los participantes visiten los centros de ensayo clínico. En su lugar, gran parte del ensayo se realiza a distancia, utilizando tecnología como la telemedicina, aplicaciones móviles de salud, dispositivos portátiles y proveedores de atención sanitaria locales.

C) Ensayos de diseño adaptativos: utilizan los resultados que surgen durante el ensayo para optar por una estrategia u otra previamente definidas. Esto puede permitir la transición de una fase a otra sin necesidad de diseñar y ejecutar un ensayo para cada fase.

La AEMPS publicó en diciembre de 2024 la Guía sobre elementos descentralizados de los ensayos clínicos: busca una digitalización integradora que ayude a los pacientes a formar parte de ensayos, mejorando sus condiciones de acceso. Algunos ejemplos de descentralización serían las visitas a domicilio y teleconsulta, el Consentimiento electrónico y Consentimiento remoto, el envío de medicamentos al domicilio del participante o la verificación remota de datos fuente.

3.4 Farmacovigilancia

Tras la evaluación de toda la documentación que avale la calidad, eficacia y seguridad de un medicamento, como se ha dicho, si el Comité científico de la EMA (CHMP o CVMP) o la AEMPS en su caso concluyen un beneficio-riesgo favorable, se procede a su autorización de comercialización. Las agencias siguen

vigilando que, en las condiciones de uso en la vida real, ese balance siga siendo positivo. Este es el propósito de la Farmacovigilancia, pero en realidad, su labor empieza antes: Durante el proceso de evaluación de autorización, en el caso de medicamentos de uso en humanos, el PRAC (Comité Europeo de Farmacovigilancia integrado en la EMA e integrado por los Estados Miembros, pacientes, profesionales y expertos independientes nominados por la Comisión Europea), emite recomendaciones sobre las acciones para caracterizar y minimizar los riesgos en el Plan de Gestión de Riesgos.

Esta es una práctica de farmacovigilancia proactiva que anticipa las incertidumbres.

Las buenas prácticas de farmacovigilancia (BPFV) en la UE establecen procesos estandarizados para la recolección, el análisis y la notificación de eventos adversos, promoviendo así la calidad y la confiabilidad de los datos. Las BPFV forman parte del marco legal establecido por el Reglamento (CE) N.º 726/2004 y la Directiva 2001/83/CE, modificados por la legislación de farmacovigilancia de 2010 (Reglamento (UE) N.º 1235/2010 y Directiva 2010/84/UE).

En nuestro país, el seguimiento de la vigilancia de la seguridad de los medicamentos corresponde a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) con la participación de Comunidades Autónomas (CCAA) a través de sus Centros Autonómicos de farmacovigilancia (juntos constituyen el Sistema Español de Farmacovigilancia) en colaboración con la red de agencias de los países de la Unión Europea coordinados por la EMA.

Las fuentes de información son:

- Notificaciones de sospechas de reacciones adversas, gestionadas en la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas)

- Informes periódicos de seguridad que deben aportar los titulares de autorización; en ellos se debe presentar de forma comprensiva, concisa y crítica el análisis de la relación

beneficio-riesgo considerando, entre otros aspectos, la exposición mundial al medicamento, los casos de notificación de sospechas de reacciones, resultados de estudios y publicaciones científicas.

- Toda la literatura científica y datos de redes de FV mundiales.

Las notificaciones de sospechas por profesionales sanitarios o pacientes, incluyendo sus cuidadores, tienen el objetivo de identificar nuevos riesgos no conocidos, a través de lo que llamamos “Generación de señales”. Estas notificaciones, ni siquiera cuando generan una señal, indican de ningún modo causalidad. Una señal sugiere una posible nueva asociación causal que se juzga suficientemente verosímil como para justificar acciones encaminadas a su verificación. Con el fin de determinar la causalidad, las señales deben confirmarse en primer lugar y evaluarse en el PRAC en último término. En caso de que haya información suficiente, se modificará la información de la ficha técnica y el prospecto incluyendo dicha información y en algunos casos incluso puede haber medidas adicionales para minimizar el riesgo.

El conocimiento sobre las posibles reacciones adversas que se obtiene de los ensayos clínicos antes de la autorización es, por naturaleza, limitado: las reacciones que aparecen con incidencia muy baja pueden no ser detectadas entre los participantes (menos de 1.000 en la mayoría de los casos, salvo la excepción de los ensayos de vacunas contra el SARS-COV-2 que se estudiaron en hasta 30.000 voluntarios), el tiempo de seguimiento es limitado, y los participantes son una población seleccionada que pueden no representar a los pacientes en vida real (pacientes de edad avanzada, medicaciones concomitantes, enfermedades subyacentes...). En ocasiones, la autorización de medicamentos, especialmente frente a necesidades médicas graves no cubiertas, asume un grado de incertidumbre mayor para acelerar la llegada del medicamento al paciente, como ocurre con las autorizaciones condicionales. Por ello, la vigilancia

en vida real es esencial y resulta fundamental reforzar los sistemas de farmacovigilancia en ciertos casos.

La potencia de cálculo de los sistemas informáticos y el acceso a datos masivos electrónicos de salud permite realizar estudios en vida real que son de enorme valor para asegurar el beneficio-riesgo de los medicamentos durante todo su ciclo de vida.

La AEMPS gestiona la base de datos BIFAP (Base de datos para la investigación farmacoepidemiológica en el ámbito público) con la participación de 12 CCAA en la que existen 22,5 millones de historias clínicas de atención primaria pseudonimizadas disponibles para realizar investigación independiente. Además, BIFAP está disponible en el modelo de datos común OMOP con terminología estandarizada (SNOMED). Esto permite que la información de BIFAP sea interoperable con otras bases de datos permitiendo su participación en DARWIN EU (Data Analysis and Real World Interrogation Network) gestionada por la EMA. DARWIN EU se creó para usar los datos de vida real para generar evidencia (Real World Evidence, en inglés) que sirva de base a decisiones reguladoras.

3.4.1 Farmacovigilancia de las vacunas COVID

Veamos el caso de la vigilancia de la seguridad de las vacunas frente a la COVID-19 como paradigma de la farmacovigilancia más avanzada.

Fue la primera vez en la historia que se puso freno a una pandemia con vacunas sin esperar a su agotamiento natural que hubiera supuesto decenas de millones de muertes más. En España, durante la pandemia, se administraron 105.872.140 dosis, más de 40 millones de personas recibieron una pauta completa, un 89,6% de la población mayor de 5 años. Según un estudio publicado en The Lancet Infectious Diseases (Watson, y otros, 2022), se estima que la vacunación había salvado 14,4 millones de muertes en 2021, y si se considera el exceso de mortalidad por



otras causas, esta cifra asciende a 19,8 millones de vidas salvadas. Pero esto también supuso que por primera se administró un medicamento a millones de personas a la vez, de manera que, de surgir un problema de seguridad, el alcance sería masivo y eventualmente catastrófico. Por otra parte, se vacunaría a población de todo tipo: sanos y enfermos, con factores de riesgo o sin ellos. Es decir, la vida seguiría su curso, y el resto de problemas de salud seguirían surgiendo. Por eso era esencial tener incidencias reales previas que pudieran ser comparadas con los acontecimientos notificados durante la vacunación. La AEMPS participó en el proyecto europeo ACCESS coordinado por la EMA. Se buscaba conocer las incidencias basales de una amplia lista de eventos adversos de especial interés (AESI por sus siglas en inglés) utilizando un grupo de bases de datos de más de 80 millones de pacientes. Estos análisis de las incidencias basales permitieron realizar análisis específicos con FEDRA para determinar los AESI notificados respecto de la población vacunada exceden a los esperados obtenidos de la población BIFAP.

Las notificaciones recogidas en España se compartieron con el resto de agencias europeas y con la OMS. La AEMPS a su vez tuvo acceso a los casos recogidos por otros países, a través de la base de datos europea (Eudra-Vigilance) y de la OMS (Vigibase). De este modo se amplificó la capacidad y la agilidad para detectar posibles nuevos riesgos. Las compañías farmacéuticas, adicionalmente a los informes periódicos de seguridad, tuvieron que presentar informes mensuales que eran revisados por el PRAC.

Se dispuso además del habitual sistema de intercambio de información urgente (*rapid alert system*) entre los países.

Se identificaron nuevos riesgos gracias a los sistemas de notificación. Algunos ejemplos significativos fueron:

- Síndrome de trombosis con trombocitopenia asociada a vacunas basadas en vectores virales de AdChx,

habitualmente en localización atípica: senos venosos cerebrales (TSVC), en abdomen (trombosis de venas esplácnicas) y trombosis arterial. Algunos casos tuvieron un desenlace fatal. La mayoría de estos casos se produjeron en las tres primeras semanas tras la vacunación. La incidencia se estimó por rango de edad y sexo, siendo mayor en mujeres entre 30-49 años, con 4.11 casos por cada 100.000 personas vacunadas. En general, el PRAC estimó un riesgo de 1.28 casos por cada 100.000 personas vacunadas, 0.46 casos en varones y 2.16 casos en mujeres de cualquier edad por cada 100.000 personas vacunadas.

- Endocarditis en varones jóvenes asociada a vacunas basadas en mRNA: se identificaron los primeros casos en mayo-junio de 2021. En julio se concluyó la primera evaluación del riesgo y se incluyó la información en la ficha técnica y prospecto de Comirnaty y Spikevax: mayor riesgo en varones jóvenes tras la segunda dosis, generalmente de buena evolución y similar a los cuadros de miocarditis y pericarditis por otras causas. Continuaron los estudios que llevaron al PRAC a concluir que la frecuencia global de estas afecciones era hasta 10 casos por 100.000 personas vacunadas.

La actividad de la FV fue inédita, extraordinaria. Se registraron en FEDRA 95.329 casos, se analizaron las señales, se evaluaron los riesgos, no se retiró ninguna vacuna porque el balance beneficio-riesgo continuaba siendo favorable, pero se adaptó la información para que las autoridades de salud pública ajustaran las campañas de vacunación con las vacunas de mejor perfil para cada grupo poblacional.

4. REGULACION E INNOVACIÓN

Las ciencias regulatorias deben de ir alineadas con los avances científicos-tecnológicos de todos los ámbitos, esto supone que las

agencias tienen que anticiparse e identificar las necesidades formativas, dotarse del conocimiento necesario, contactar con investigadores y tomar el pulso a la innovación, así como emitir guías o recomendaciones para los desarrolladores de las nuevas tecnologías.

Hemos visto como las ciencias regulatorias permiten aprovechar los avances científicos y tecnológicos de distintos ámbitos en productos al servicio de la salud pública. Como toda la regulación, tiene el reto de poner las condiciones que ofrezcan garantías a los usuarios sin que retrase la incorporación de avances innovadores. La red reguladora europea define en su planificación estratégica los principales retos y acciones para responder a ellos satisfactoriamente. La actual Estrategia de la red de agencias de medicamentos europea 2025-2028 (EMANS 2028) se despliega a través de 6 áreas estratégicas y cuenta con un enfoque integrador, de “una única salud” (*One health*), que reconoce que la salud humana y animal y el medioambiente están estrechamente interrelacionados. Una de las áreas, codirigida por la AEMPS, es Ciencia regulatoria, innovación y competitividad. Entre otros objetivos, busca adaptar el ecosistema regulatorio al futuro mediante la integración de los avances científicos y tecnológicos en el desarrollo y la fabricación de medicamentos. Para ello, es esencial disponer de un modelo de prospección del horizonte (*horizon scanning*) para identificar las áreas en las que se necesitan conocimientos especializados adicionales.

4.1 Terapias avanzadas y cláusula de exclusión hospitalaria

Un ámbito de extraordinario interés y un ejemplo de adaptación de la regulación a la innovación es el de las terapias avanzadas. El reglamento europeo 1394/2007 regula los medicamentos de terapia avanzada (células somáticas, terapia génica, ingeniería de tejidos

o medicamentos de TA combinados) destinados a ser comercializados en los Estados miembros y preparados industrialmente o fabricados mediante un método que implique un proceso industrial, pero excluye de su alcance las terapias avanzadas preparadas ocasionalmente en el ámbito hospitalario. Para cubrir este ámbito, se aprobó en España el RD 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial, que resulta de aplicación a los medicamentos de terapia avanzada de uso humano que son preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en España, en una institución hospitalaria y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente.

La autorización de uso bajo esta llamada cláusula de exclusión hospitalaria tiene una validez inicial de tres años y podrá ser renovada periódicamente.

Un caso particular de éxito en el acompañamiento a los innovadores y en la aplicación de las ciencias regulatorias es el desarrollo de terapias avanzadas en España por parte de hospitales bajo dicha cláusula de exclusión hospitalaria. Se requiere que el centro solicitante justifique datos preclínicos, clínicos y de calidad y fabricación, que cumplan normas GMP. Con la autorización de uso concedida por la AEMPS, se garantiza la calidad, eficacia, seguridad y correcta información del medicamento. El modelo español, único e inspirador para el resto de la UE, y sirve de base para un cambio de paradigma.

En este momento, en España existen 5 autorizaciones de uso:

1. NC1: células mesenquimales troncales adultas autólogas de médula ósea expandidas en suspensión en plasma autólogo. La indicación es el tratamiento de secuelas de lesión medular traumática



crónica, que presenten lesiones medulares incompletas. Autorizado para su uso en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

2. Piel: láminas de piel humana obtenida por ingeniería genética compuesta por fibroblastos y queratinocitos diferenciados adultos autólogos. Autorizado para su uso en Hospital Universitario Virgen del Rocío - Sevilla.
3. Centromcell: Condrocitos diferenciados adultos autólogos, para uso en la reparación de lesiones sintomáticas del cartílago de la rodilla (grado III o IV de la Sociedad Internacional de Reparación de Cartílago). Autorizado para su uso en Clínica Cemtro S.A., Madrid.
4. ARI 001: linfocitos T transducidos con CAR ANTI-CD19 indicado en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B CD19+ en recaída o refractaria tras un mínimo de dos líneas de tratamiento o en recaída post- trasplante en pacientes adultos mayores de 25 años. Autorizado en Hospital Clinic de Barcelona.
5. ARI 002: linfocitos T transducidos con CAR ANTI-BCMA, indicado en mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos dos líneas previas de tratamiento. Autorizado en Hospital Clinic de Barcelona.

En el caso del ARI 001, el acompañamiento regulatorio, asesorías incluidas, ha contribuido a que una idea nacida en el laboratorio de un hospital como un medicamento en investigación que recibe una autorización de uso para seguir tratando a pacientes, acabe concurriendo en la ruta regulatoria europea, camino a ser evaluado para su autorización de comercialización. Ha sido aceptado en el programa PRIME (PRiority MEdicines) de la EMA. Este programa busca potenciar el apoyo al desarrollo de medicamentos que, basándose en pruebas preliminares, se considera probable que respondan a una necesidad médica no satisfecha y se consideran

prometedoras aún en una fase temprana de desarrollo. Ofrece una mayor interacción y diálogo temprano con los promotores de medicamentos a fin de optimizar los planes de desarrollo y acelerar la evaluación para que estos medicamentos puedan llegar antes a los pacientes.

4.2 Edición génica

En el marco de la Estrategia anterior, EMANS 2025, se publicó en 2021, entre otros ejercicios de *Horizon scanning*, el informe de Edición génica. En él se identifican las áreas terapéuticas en que se están desarrollando (cáncer, terapias raras, trastornos del neurodesarrollo...); los modelos de edición en ensayo, *ex vivo* e *in vivo* (transducción, CrispR/Cas-9, TALEN -transcription activator-like effector nuclease-...); los retos a lo largo de todo el ciclo de vida, desde la fabricación, estudios pre-clínicos, estudios destinados a evaluar su seguridad y eficacia, consideraciones éticas... En aquel momento ya existían varios medicamentos considerados terapias avanzadas como los llamados CART, donde, a través de la transducción con vectores virales, se introduce *ex vivo* información genética nueva en los linfocitos T del paciente. Estos medicamentos han provocado un cambio de paradigma en el tratamiento de enfermedades oncohematológicas refractarias al conseguir en algunos casos resultados inéditos como remisiones en casos de linfomas en más del 50% de los pacientes 5 años después. Desde entonces, se ha autorizado la primera terapia de edición génica usando la tecnología CRISPR/Cas9, Casgevy, indicado para el tratamiento de la betatalasemia dependiente de transfusión y la drepanocitosis grave.

Actualmente, existen ensayos con medicamentos editados genéticamente por esta tecnología, CRISPR/Cas9 y también por el sistema TALEN. Corregir específicamente el error en una base o par de bases que causan enfermedades devastadoras sin ninguna alternativa, es como un sueño hecho realidad, pero



aún queda camino que recorrer para mejorar la eficacia y asegurar su calidad y seguridad. La tecnología precisa y correctiva CRISPR-Cas9, la edición de bases, puede abordar potencialmente más del 90% de las variantes patógenas en enfermedades genéticas que, aunque raras individualmente, afectan colectivamente a cientos de millones de personas en todo el mundo.

Hace solo un mes, investigadores del Hospital de niños de Philadelphia publicaron un caso de edición génica *in vivo* a un neonato (Musunuru, y otros, 2025). El paciente se diagnosticó al nacer de deficiencia de carbamoilfosfato sintetasa 1 (CPS1), un error congénito ultrarraro del metabolismo que afecta al ciclo de la urea. La deficiencia de CPS1 afecta a 1 de cada 1.300.000 personas y tiene una mortalidad estimada del 50% en la primera infancia. Desarrollaron un editor genético específico para el paciente que se administró en nanopartículas lipídicas, K-ABE. El paciente recibió dos infusiones de la terapia K-ABE a los 7 y 8 meses de edad. Después de la primera infusión, el paciente pudo aumentar la ingesta de proteínas y reducir la medicación sin eventos adversos graves. Se observó una reducción en los niveles de amoníaco en sangre y glutamina tras el tratamiento. La terapia fue aprobada por la FDA bajo un protocolo de acceso expandido para un solo paciente. Se habían realizado estudios preclínicos en modelos de ratón y primates no humanos para evaluar su seguridad y eficacia.

Este hito es ilusionante y fascinante. Sin embargo, no ciega a la razón que guía el desarrollo de las ciencias regulatorias. Ya hemos visto que lo que es activo no es necesariamente eficaz; que no todos los medicamentos eficaces son seguros; que la calidad de la fabricación condiciona la eficacia y seguridad del medicamento; por tanto, queda un camino por recorrer para que este hito no sea un hecho aislado, y los medicamentos de edición génica *in vivo* estén disponibles con todas las garantías de calidad, seguridad y eficacia.

Acercarse a las fronteras del conocimiento es emocionante; convertirlo en medicamentos o productos sanitarios eficaces y seguros, una enorme responsabilidad.

5. CONCLUSIONES

Nos da seguridad saber que afrontamos los desafíos de una manera colectiva, aprovechando el talento y compromiso de una comunidad reguladora bien integrada en el ecosistema innovador, con la certeza de que el conocimiento se expande cuando se comparte y que no hay mayor honor que poner remedio al sufrimiento que causan las enfermedades con nuestro saber y dedicación.

Agradecimientos

En esta vocación de servicio público nos vemos acompañados por nuestros compañeros en el Ministerio de Sanidad y por nuestros colegas de Farmacia de la Defensa; hemos pasado por momentos difíciles que resultaron abordables porque trabajamos unidos y porque contamos siempre con la implicación de los Secretarios de Estado de Sanidad, los doctores Silvia Calzón y Javier Padilla, y la confianza y respaldo de los sucesivos Ministro y Ministras de Sanidad hasta la actual, la doctora Mónica García. A todos ellos quiero mostrar mi agradecimiento. También quiero agradecer a quienes me han enseñado e iniciado en el conocimiento de las ciencias farmacéuticas, señalando particularmente a mis profesores que fueron o son académicos de esta casa: los profesores José Luis Vila Jato, José Miñones Trillo, Enrique Raviña y María José Alonso, referente por muchos motivos; así como los profesores Mabel Loza y Angel Concheiro. Tengo muy presente a mi director de tesis, guía y mentor de quien me gustaría considerarme discípula, el profesor Angel Carracedo. Siento que toda mi vida ha sido un aprendizaje y me siento deudora de muchos docentes involuntarios, como mis compañeros del servicio de farmacia, del servicio de oncología médica y oncología radioterápica del hospital de Santiago, con quienes



he aprendido el sentido de nuestra profesión. En esta última etapa de mi vida profesional al frente de la AEMPS, la más trascendente en cuanto al servicio prestado, me siento profundamente agradecida por haberla compartido al lado de personas tan sabias y admirables como los doctores Antonio Blázquez, César Hernández, Gloria Hernández, Manuel Ibarra, Antonio López, Carmen Ruiz- Villar y Consuelo Rubio. Extiendo mi reconocimiento a todos los profesionales de la AEMPS por su extraordinaria valía, a los científicos y a los gestores que comparten rigor y compromiso; querría señalar a los que hoy me acompañan: los doctores Sol Ruiz, Agustín Portela, Edurne Lázaro, Ana López de la Rica y María Luisa Suárez; así como Sandra Bentolila y Santiago Vélez.

Excelentísimos e ilustrísimas académicas y académicos, queridos asistentes: estamos en buenas manos.

Quiero finalizar con una reflexión personal; no se puede ser una buena profesional sin unos buenos pilares: la pasión por lo que haces, la humildad para seguir aprendiendo y el apoyo de quienes te rodean. He tenido el privilegio de que mis compañeros se hayan convertido en amigos y la suerte de contar con una familia que me ha inspirado, estimulado y cuidado. Cualquier reconocimiento que reciba les pertenece a ellos también, a mis padres, mis hermanos, mi marido Javier y mis hijos Alejandro y Beatriz. Sois mi faro.

6. REFERENCIAS

1. Briseno, B. S., Berry, A. M., Ahrens-Nicklas R, C. (2025). Patient-specific *in vivo* gene editing to treat a rare generic disease. The New England Journal of Medicine, 2235-2243.
2. Watson, O., G. B., J. T., Hogan, P. W., & AC, G. (2022). Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. The Lancet Infectious Diseases, 1293-302.

Si desea citar nuestro artículo:
**Las ciencias regulatorias al
servicio de la salud pública**

María Jesús Lamas

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 91. nº 2 (2025) · pp. 137-150

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.02.01>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tratamiento dietético de la obesidad personalizado y de precisión: Revisión narrativa

Personalized and precision dietary management of obesity: Narrative review

Fernando Vidal-Ostos de Lara^{1*} ; Julia Álvarez Hernández² ; Pilar María Martín³ ; Daniel de Luis Román⁴ ; Francisco José Sánchez-Muniz⁵ ; J. Alfredo Martínez⁶ .

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España.

²Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España. Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España.

³Departamento de Endocrinología y Nutrición, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), 28029 Madrid, Spain.

⁴Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición, Facultad de Medicina y Svo de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valladolid, Valladolid, España.

⁵Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia.

⁶Nutrición de Precisión y Salud Cardiometabólica, IMDEA-Food Institute, Campus de Excelencia Internacional (CEI) UAM+CSIC, 28049 Madrid, España. Centro de Investigación Biomédica en Obesidad, Fisiopatología y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), 28029 Madrid, España. Centro de Medicina y Endocrinología, Universidad de Valladolid, Grupo de Inmunonutrición Molecular, IMDEA-Food Institute, Campus de Excelencia Internacional (CEI) UAM+CSIC, 28049 Madrid, España. Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia.

e-mail: fvodlendocrino@gmail.com

Recibido el 7 de junio de 2025; aceptado el 12 de junio de 2025
Disponibile en internet el 30 de junio de 2025

PALABRAS CLAVE

Obesidad
Balance energético
Dietas hipocalóricas
Macronutrientes
Compuestos bioactivos
Nutrición personalizada
Pérdida de peso

RESUMEN

La obesidad es un síndrome crónico, reversible, recidivante y muy prevalente caracterizado por incremento de la adiposidad corporal. El acúmulo de grasa a nivel abdominal está asociado con multitud de patologías y complicaciones clínicas, de ahí la importancia de su prevención y tratamiento. Un balance energético negativo, mediante la reducción de la ingesta calórica y/o el incremento del gasto energético constituyen la piedra angular del tratamiento médico-nutricional. Las dietas bajas en calorías (LCD) y muy bajas en calorías (VLCD) han demostrado eficacia en la pérdida de peso y grasa corporal. A su vez la modificación de la proporción de macronutrientes ha permitido el diseño de dietas hipocalóricas ricas en carbohidratos y reducidas en grasa (LFD), bajas en carbohidratos (DBCa), dietas cetogénicas muy bajas en hidratos de carbono (VLCKD), dietas de bajo índice glucémico

DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf>.

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2025 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto



(LGI) y dietas con alto contenido en proteínas, cada una con impactos diferenciados sobre la composición corporal y la sensibilidad insulínica, si bien con reducciones similares ponderales a largo plazo. La crononutrición, que incluye la restricción de tiempo en la alimentación y el ayuno intermitente, suponen estrategias recientes para la obesidad y mejora de marcadores de riesgo cardiometabólicos. El impacto de los micronutrientes y compuestos bioactivos en la regulación metabólica de la obesidad sigue siendo objeto de investigación, con especial mención a frenar la oxidación e inflamación de bajo grado asociada al exceso de peso. El tratamiento dietético de la obesidad debe ser adaptado y personalizado, considerando las características individuales y la adherencia del paciente a largo plazo.

KEYWORDS

Obesity
Energy balance
Low-calorie diets-
Macronutrients-
Bioactive
compounds
Personalized nutri-
tion
Weight loss

ABSTRACT

Obesity is a chronic, reversible, recurrent and highly prevalent syndrome characterised by increased adiposity. Abdominal fat accumulation is associated with a multitude of complications diseases, hence the importance of multifocal prevention and treatment. Creating a negative energy balance by reducing calorie intake and/or increasing energy expenditure is the cornerstone of medical and nutritional management. Low-calorie diets (LCD) and very low-calorie diets (VLCD) have been shown to be effective in body weight and body fat loss. In turn, modifying the proportion of macronutrients has allowed the design of low-calorie diets rich in carbohydrates and low in fat (LFD), low-carbohydrate diets (LCD), very low-carbohydrate ketogenic diets (VLCKD), low-glycaemic index diets (LGI) and high-protein diets, each with different impacts on body composition and insulin sensitivity, although with similar long-term weight reductions. Chrononutrition, which includes time-restricted eating and intermittent fasting, are recent strategies for obesity therapies and mitigating cardiometabolic risk factors. Moreover, the impact of micronutrients and bioactive compounds on the metabolic regulation of obesity remains under investigation, with a particular focus on slowing down the low-grade oxidation and inflammation that occur. Dietary treatment of obesity should be tailored and personalized, taking into account individual characteristics and long-term patient adherence.

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad ha sido definida como un síndrome de carácter crónico reversible y recidivante, que se caracteriza por un acúmulo anormal de grasa en el organismo, que está habitualmente asociado a un peso corporal desproporcionadamente elevado respecto a la talla del paciente (1), asociada a un exceso de tejido adiposo (2,3). Actualmente se acepta la clasificación de la obesidad dependiendo de la localización del

exceso de adiposidad central, androide o con forma de manzana, con acumulación de grasa subcutánea o perivisceral en la parte superior del cuerpo, pectorales y abdomen; periférica, ginecoide o ginoide con forma de pera, con predominio de grasa subcutánea entre caderas y rodillas (glúteos y muslos); y homogénea, con distribución uniforme del exceso de grasa en todo el cuerpo (4). La adiposidad excesiva está relacionado con un incremento de la mortalidad (1-3) y mayor riesgo de complicaciones cardiometabólicas como

diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DLP), recientemente renombrada enfermedad metabólica esteatósica (5), enfermedad cardiovascular (ECV), artrosis, apnea obstructiva del sueño (AOS), síndromes psicológicos/psiquiátricos, diferentes tipos de cáncer (mama, endometrio, ovario, hígado, colon, etc.), entre otras manifestaciones y comorbilidades (2,6), mientras que la obesidad ginoide es más abundante en mujeres y se asocia con varices, y problemas osteoarticulares (7). La obesidad se ha clasificado atendiendo al índice de masa corporal (IMC: kg/m^2) en obesidad de tipo I, (30-34,9 kg/m^2 ; tipo II (35-39,9 kg/m^2); tipo III o mórbida (de 40-49,9 kg/m^2); tipo IV o extrema (>50 kg/m^2) (2); edad de diagnóstico o aparición (infantil, puberal, del adulto), evolución en el tiempo (aguda, crónica, estática dinámica, y la presencia o ausencia de ciertos marcadores lipoproteicos e inflamatorios se ha clasificado en obesidad metabólicamente sana o mórbida (8). Recientemente un grupo de expertos en obesidad han llegado al consenso de diferenciar desde el punto de vista clínico y de prevención entre obesidad clínica y preclínica, ha definido a la obesidad clínica como una enfermedad crónica y sistémica caracterizada alteraciones en la función de uno o más tejidos y órganos debido al exceso de adiposidad, insistiendo en que debe huirse del IMC como método de diagnóstico y utilizar métodos sencillos, pero más precisos y discriminantes como el perímetro de cintura o la relación del perímetro de cintura / perímetro de cadera (9), así como la bioimpedanciometría cuando sea posible.

En la actualidad más de mil millones de personas en todo el mundo padecen sobrepeso u obesidad (10). Los datos reportados por *Global Burden of Disease* (GBD) estiman que para el año 2030 el 57,8% de la población mundial padecerá exceso de peso (11). La obesidad aumenta la probabilidad de varias enfermedades y condiciones que están

vinculadas a una mayor mortalidad prematura (1,6). En 2030 los costes sanitarios debidos a patologías relacionadas con la obesidad rondarán los 57,100 millones de euros por año en EE. UU (12). En España en 2019 el impacto económico del sobrepeso y la obesidad alcanzó los 27.600 millones de euros. Este cálculo equivale al 2,1% del Producto Interior Bruto español. Los costes directos y los costes indirectos representaron el 38,9% y el 61,1% del coste total sanitario, respectivamente. Para 2060, se prevé que los impactos económicos aumenten a 58.300 millones de euros, lo que representa duplicar los costos totales derivados del sobrepeso o la obesidad (13). En 2025 un estudio español estima que una pérdida de peso del 15% en una población de 100.000 adultos con IMC 30-50 kg/m^2 podría reducir de manera significativa el riesgo relativo de diversas comorbilidades, suponiendo un ahorro acumulado de 105 millones de euros en costes sanitarios (14). Las estrategias terapéuticas disponibles para el tratamiento de la obesidad suelen seguir un orden escalonado, induciendo la pérdida de peso mediante la restricción energética e incrementando la actividad física programada como primeras pautas de tratamiento, y el tratamiento farmacológico o quirúrgico, para casos refractarios o como terapia puente (1,4). La nutrición personalizada en obesidad emplea tecnologías “ómicas” como la nutrigenética, nutrigenómica, epigenómica, metabolómica y metagenómica para comprender la relaciones que existen entre los genes, el metabolismo y el microbioma, influyendo en la respuesta a la dieta y el tratamiento (15). En cuanto al tratamiento farmacológico los análogos del *péptido similar al glucagón tipo 1* (GLP1) y los fármacos duales que asocian análogos del *polipéptido inhibidor gástrico*, también llamado *péptido insulínótropo dependiente de la glucosa* (GIP) con análogos de la GLP-1 son un grupo de fármacos con efecto incretina que están siendo una revolución en los pacientes con obesidad y sus complicaciones clínicas



asociadas. Entre ellos citaremos la liraglutida administrada por vía subcutánea (sc) 3 mg/día, semaglutida por vía sc a dosis de 2,4 mg/semana (16,17) y la tirzepatida a dosis de 5-15 mg/semana via sc (17,18). Las acciones beneficiosas basadas en la activación del “eje enteroinsular” son complejas y tienen múltiples objetivos, involucrando el intestino, cerebro, páncreas e hígado (19). En particular los efectos reductores de peso de semaglutida y tirzepatida, han modificado el paradigma del tratamiento farmacológico de la obesidad, no solo por sus efectos ponderales, sino por sus beneficios cardiometabólicos, y marcadores inflamatorios del metabolismo glucídico y lipídico que conllevan (17,18). No obstante, los efectos secundarios y las posibles interacciones con otros fármacos (p.ej. con los inhibidores de DPP4)(20), requieren mucha prudencia y la utilización inicial de las dosis más reducidas siempre en el marco de una dieta hipocalórica y ejercicio efectivos y correctos.

Dado los resultados de algunos estudios en marcha, se espera que la oferta de fármacos antiobesidad se extienda al uso de otros agonistas duales (GLP-1 y análogo de la amilina) o múltiples (análogos de la GLP-1, GIP y glucagón), con pérdidas previstas del 25% o más en el peso corporal (21,22). La cirugía bariátrica está indicada en paciente con IMC ≥ 40 kg/m² o ≥ 35 kg/m² con complicaciones metabólicas asociadas (DMT2, HTA, MetS, AOS, etc.) (1,2).

De hecho, la pérdida de peso suele ir acompañada de múltiples con reducción del riesgo cardiometabólico, como el aumento de la sensibilidad a la insulina y la mejora de los perfiles lipídicos circulantes, la reducción de la presión arterial y de marcadores de inflamación (16,23,24). Los factores fenotípicos, genéticos y ambientales pueden contribuir a las diferencias interindividuales en la respuesta a las prescripciones de estilo de vida saludable (25), lo que abre la puerta a estrategias de nutrición/medicina personalizada para el tratamiento de la

obesidad o la DMT2 y la prevención de la ECV basadas en la individualización del paciente mediante marcadores específicos y de precisión (26-28).

2. MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA Y PESO CORPORAL

La “*modificación del estilo de vida*” sigue siendo la piedra angular del tratamiento de la obesidad (1,29) pues incide en el concepto de que la obesidad es una “enfermedad de hábitos” particularmente relacionada con un ingesta calórica excesiva y un gasto energético deficitario asociado al sedentarismo. Esta modificación persigue modificar el balance energético (30) reduciendo la energía dietética derivada de los macronutrientes y el etanol y/o aumentando el gasto calórico (1,31).

El gasto total de energía se considera la suma de la tasa metabólica en reposo, el efecto termogénico de los alimentos y la utilización de energía relacionado con la actividad física, junto con la termogénesis sin actividad física (32). La pérdida de peso **corporal** y de grasa está basada generalmente en producir un déficit energético, es decir un balance calórico negativo (33).

A los pacientes con obesidad se les aconseja una pérdida de al menos un 10% del peso corporal mediante una combinación de dieta, actividad física y terapia conductual (1,4,6). Las pautas dietéticas pueden lograr una pérdida de peso significativa a corto plazo mediante el consumo de dietas con porciones controladas y bajo contenido energético(34). En muchos casos, la modificación del estilo de vida dan como resultado una pérdida drástica de peso corporal, lo que conduce a una reducción significativa del riesgo cardiovascular (35). Los resultados de la revisión sistemática de la Guía para el manejo del sobrepeso y la obesidad en adultos de la *American Heart Association/American College of Cardiology/ The Obesity Society* (AHA/ACC/TOS) mostraron que las dietas



bajas en calorías (LCD) (800-1800 kcal/día) cuando se combinaron con la modificación del estilo de vida, indujeron pérdidas de peso promedio de 5 a 8 kg en 6 meses, que se mantuvieron en 1 año con asesoramiento continuo sobre el estilo de vida (36).

Dado que las elecciones de alimentos están determinadas principalmente por el entorno de las personas, como son los hábitos familiares y sociales (1), se deben modificar las políticas comunitarias para potenciar el diseño y desarrollo de alimentos con bajo contenido de azúcar (sacarosa y fructosa), grasa saturada y sal, así como disminuir la disponibilidad de alimentos hipercalóricos consumidos preferentemente por los niños (37). Las intervenciones dirigidas a establecer hábitos de vida saludables (p.ej., educación nutricional, incentivos para una vida saludable, impuesto a los alimentos hipercalóricos/procesados, etc.), y el control de las causas responsables del exceso de peso poblacional como la Estrategia NAOS (38), enfocada en fomentar la nutrición y actividad física para invertir la tendencia de la obesidad. Incluyen también el Código PAOS, que corregula la publicidad de alimentos dirigida a menores, acuerdos de reformulación con la industria para reducir nutrientes críticos como sal, grasas y azúcares en alimentos procesados, y políticas fiscales para modificar precios incentivando opciones saludables y penalizando las menos recomendables, probablemente tengan un fuerte impacto en la lucha contra el incremento de obesidad (39-41).

2.1 Tratamiento médico-nutricional para la pérdida de peso

La base nutricional del tratamiento de la obesidad se orienta fundamentalmente a conseguir un balance negativo de energía, particularmente a través de la prescripción de dietas hipocalóricas, que provoquen reducciones del peso, del IMC y de la adiposidad, especialmente a nivel central, a

fin de mejorar los aspectos metabólicos y patológicos asociados a la obesidad. El tratamiento deberá garantizar además el mantenimiento de las pérdidas de peso y grasa a largo plazo. Dada la alta prevalencia de diabetes (42) y por ende de resistencia a la insulina en los individuos obesos el tratamiento se orientará a los cuatro aspectos que se señalan a continuación(43).

1.-Reducir el ingreso energético y/o incrementar el gasto energético.

- a) Consumo de dietas hipocalóricas
- b) Consumo adecuado de agua y otras bebidas
- c) Disminución del apetito
- d) Incremento de las señales de saciedad
- e) Aumento del efecto termogénico de los alimentos

2.-Disminuir la absorción de macronutrientes y/o energía.

- a) Incremento de la velocidad del tránsito intestinal
- b) Disminución de la digestión y absorción de lípidos, hidratos de carbono, y proteínas.

3.- Promover efectos sobre el metabolismo energético.

- a) Modificación la respuesta glucémica e insulinémica de la dieta
- b) Normalización la insulinemia
- c) Disminución de la lipogénesis en el tejido adiposo
- d) Incremento de la actividad metabólica general, con actividad mitocondrial

4.- Otras orientaciones del tratamiento dietético.

- a) Normalización o mejora del perfil de la microbiota intestinal y su relación con el hospedador
- b) Búsqueda de beneficios epigenéticos y de interacciones apropiadas entre dieta y genoma.

La oferta de pautas dietéticas frente a la obesidad presenta una amplia gama de regímenes alimenticios destinados a la reducción de peso. Sin embargo, la mayoría de ellos no logran alcanzar los resultados



Tabla 1. Tipos de tratamientos restrictivos acorde al aporte energético y posible prescripción según el grado de Obesidad y sobrepeso al que se apliquen.

Tratamiento Restrictivo	Tasa Energética	Régimen	Tipo de Obesidad
Regímenes tipo ayuno modificado	<500 kcal/día	Hospitalario	Obesidad tipo IV
Dietas hipocalóricas severas	600-800 kcal/día Restricciones mayores de 1000 kcal/día respecto a la ingesta habitual o gasto energético	Ambulatorio Control médico	Obesidades tipo III y IV y en Obesidades tipo II refractarias al tratamiento hipocalórico moderado
Dietas hipocalóricas moderadas	Restricciones de 500 a 1000 kcal/día respecto a la ingesta habitual o gasto energético*	Ambulatorio Actividad física habitual	Obesidades tipo I y II
Dietas cualitativas (Restricción de algunos alimentos y alcohol)	Prácticamente normocalórica	Semilibre	Sobrepeso*

*Se estudiará la conveniencia de aportar de 15 a 17 kcal por kg de peso pactado. Modificado de Sánchez-Muniz (29).

deseados a largo plazo, debido a la falta de garantías en cuanto a su adherencia y el mantenimiento de la pérdida de grasa, así como por los efectos negativos que conllevan, especialmente a nivel cardiometabólico (44,45), existiendo diversas aproximaciones dietéticas terapéuticas (Tabla 1).

2.1.1 Dietas tipo Ayuno modificado

Estas dietas se aconsejan para obesidades graves y extremas como pauta de partida y en periodos menores a una semana (43), debido a sus efectos indeseables (posible mortalidad incrementada, letargia, pérdida excesiva de proteínas, etc.), donde su contenido proteico varía entre 0 y <50 g/día.

2.1.2 Dieta muy baja en calorías (VLCD)

Las dietas VLCD del inglés “*Very Low Calorie Diet*” prescriben menos de 800 kcal/día manteniendo el objetivo de proporcionar nutrientes esenciales, aunque suelen estar suplementadas con vitaminas y minerales (46). Tanto la LCD como la VLCD proporcionan aproximadamente de 70 a 100 g/día de proteínas, diseñadas para controlar la pérdida de masa corporal magra (36,47). La Guía para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos de la AHA/ACC/TOS de 2013 sugirió que las VLCD se prescribieran en casos limitados, como en la preparación para una cirugía bariátrica (47). Las VLCD solo deben

usarse como parte de una intervención integral en el estilo de vida con la supervisión médica adecuada, debido a las rápidas pérdidas de peso y los posibles efectos secundarios, como por ejemplo: colelitiasis, deshidratación, entre otros (48). Cuando los pacientes alcancen los objetivos de pérdida de peso establecido, la ingesta energética debe aumentarse gradualmente hasta un nivel compatible con su nuevo peso corporal (p. ej., aumentar cada semana 100 kcal hasta estabilización del peso). En un reciente metaanálisis de ensayos clínicos, los participantes asignados al azar a VLCD junto con modificación del estilo de vida perdieron 10,3 kg (durante una media de 10 semanas) (49).

2.1.3 Dieta baja en calorías (LCD)

Las dietas bajas en calorías (LCD, por sus siglas en inglés *Low Calorie Diet*) generalmente se definen por objetivos de consumo de energía de 800 a 1.800 kcal/día (46). Estos regímenes agrupan a las Dietas hipocalóricas severas y moderadas (Tabla 1). Una prescripción común es de 1.200 a 1.500 kcal/día para personas que pesan menos de 115 kg y de 1.500 a 1.800 kcal/día para quienes pesan al menos 115 kg. Alternativamente, se puede prescribir un déficit de energía de 500 a 750 kcal/día según las estimaciones del gasto de energía, teniendo en cuenta el grado de actividad metabólica que presente el paciente (36) o también una restricción personalizada del 30% sobre el gasto energético calórico como se demostró en el proyecto NUGENOB “*Nutrient-Gene interactions in human Obesity*” (50). Las LCD prescriben un perfil equilibrado de nutrientes, similar a las recomendaciones para la población general (es decir, 45-65 % de energía proveniente de carbohidratos, 20-35 % de energía proveniente de grasas (≤ 10 % de kcal grasas saturadas] y 10-35 % de energía proveniente de proteínas) (51). Un estudio evidenció que la LCD prescritas durante un

promedio de 12,7 semanas inducen una pérdida media del 9,7 % del peso inicial en comparación con el 16,1 % de las VLCD (49).

En la actualidad existe general aceptación entre los profesionales de la salud, prescribir dietas hipocalóricas balanceadas tipo mediterráneo, dado el equilibrio entre los macronutrientes aportados, porque ayudan a reeducar nutricionalmente al paciente y por sus beneficios cardiometabólicos, donde será obligatorio el consumo preferentemente de agua en cantidades que superen los 2-2,5 litros/día. Los hidratos de carbono aportaran entre el 50 y 55% de la energía, las grasas el 30% (de las que el 55% será aportado por ácido oleico) y las proteínas el 15-20% restantes. El aporte de fibra será variado y de 20-30 gramos/día, ingiriéndose minerales y vitaminas en cantidades que cubran las recomendaciones (52).

2.1.4 Dietas con diferente distribución de macronutrientes

Las dietas con diferentes composiciones de macronutrientes se pueden prescribir mediante restricción calórica o “*ad libitum*” sin un objetivo calórico específico (bajo la teoría de que la ingesta calórica más baja se logrará mediante la restricción o eliminación de determinados alimentos). Las manipulaciones de macronutrientes más comunes determinan dietas bajas en grasas, bajas en carbohidratos y altas en proteínas (36,53). El proyecto *Diabetes, Obesity and Genes* (DIOGenes), tuvo como objetivo el análisis del efecto de la ingesta de proteínas (alta/baja) y del índice glucémico (alto/bajo), sobre el mantenimiento del peso y prevención de la recuperación del peso perdido, en una población con exceso de peso, tras prescribir una dieta baja en calorías (54). Encontrar la proporción óptima de macronutrientes para promover la pérdida de peso es uno de los objetivos de la medicina de precisión y la nutrición personalizada (15,53). Así la adaptación macronutricional y temporal



Tabla 2: Resumen esquemático de diferentes estrategias dietéticas, tiempos de duración y peso perdido.

Tipo de Dieta	Características	Duración
*VLCD	<400 kcal/día	2-4 semanas
*LCD	<1200 kcal/día	6-12 meses
Alto contenido en proteínas.	Restrictiva.	4-12 semanas
Bajo contenido de grasa (bajo en *HC).	Restrictiva.	6-10 semanas
Bajo contenido de grasa (alto en *HC).	<i>Ad libitum</i>	3-6 meses
Alto contenido en proteínas.	<i>Ad libitum</i>	3-6 meses

*VLCD: *Very Low-Calorie Diet*, LCD: *Low Calorie Diet*, HC: *Hidratos de carbono*.

Adaptado de Martínez JA, et al 2014 (27).

(horarios de comidas) tienen un impacto no sólo en la pérdida de peso, sino que también proporciona beneficios nivel cardiometabólico, como de la sensibilidad insulínica (55), a través de reducir el apetito/mayor saciedad (56) o aumento de la termogénesis, inducida por la proteína (24).

Los diferentes tipos de estrategias dietéticas, contenido en macronutrientes, tiempos de duración, así como su repercusión en cuanto a la pérdida de peso de la prescripción personalizada de dietética en cuanto a la pérdida de peso terminal (Tabla 2).

2.1.5 Papel del contenido en hidratos de carbono de la dieta

Las dietas bajas en carbohidratos (DBCa) enfatizan la restricción de carbohidratos y su reemplazo con grasas y/o proteínas (36,46). Las DBCa prescriben de 60 a 130 g de carbohidratos por día ($\leq 20\%$ al 45% de la ingesta diaria de energía). Los regímenes muy bajos en carbohidratos recomiendan menos de 60 g de carbohidratos por día (36). En comparación con las dietas bajas en grasa

(LFD), las DBCa produjeron una pérdida de peso de 3,3 a 4,0 kg mayor a los 6 meses (57). En una revisión sistemática publicada en “*The Cochrane Library*”, describieron que existía una cierta controversia en cuanto a la pérdida de peso entre los ensayos clínicos revisados, al comparar DBCa con una dieta equilibrada en carbohidratos, obteniéndose que los resultados en cuanto a la pérdida de peso variaron entre 1 y 12 kg para ambas dietas (58).

2.1.6 Dietas cetogénicas muy bajas en carbohidratos

Las dietas cetogénicas muy bajas en carbohidratos (VLCKD de su siglas en inglés “*Very Low Calorie Ketogenic Diet*”) son una de las formas más populares de LCD y se acompañan de cetosis (46,59,60). Estos regímenes restringen los carbohidratos a menos de 20 g/día durante la fase 1, que por lo general dura hasta 12 semanas, y luego lo aumentan gradualmente a 80 a 100 g/día (36). Un metaanálisis de seis estudios de VLCKD, reveló una pérdida de peso media de 10,0 kg

con un seguimiento medio de 4 semanas, así como una reducción en el colesterol total (-28 mg/dL), triglicéridos (-30 mg/dL) y una reducción en la tensión arterial de ~8 mmHg (58).

2.1.7 Índice glucémico, carga glucémica y fibra en la dieta

El índice glucémico (IG) es una medida que refleja la capacidad de un alimento para aumentar los niveles de glucosa en sangre, y se determina al comparar la variación postprandial de glucosa en sangre que produce de ese alimento con uno de referencia (pan blanco o glucosa pura) tras un periodo de ayuno (60). El valor del IG oscila entre 0 y 100, interpretándose un IG bajo como 55 o menos, un IG medio entre 56 y 69 y un IG alto como 70 o más (61). Los alimentos con IG bajo se digieren y absorben más lentamente, provocando un aumento más lento y constante de la glucemia, en cambio los alimentos con un IG alto se digieren y absorben más rápidamente, lo que provoca un aumento más rápido de los niveles de glucosa en sangre (62). El valor IG se ve afectado por el tipo de hidrato de carbono, la fibra, la proteína, la grasa y la forma del alimento, entre otros muchos factores (63). Por ejemplo, el IG de muchas frutas aumenta a medida que maduran, en las pastas de pende del tiempo de cocción de la pasta, es decir, un tiempo de cocción más largo aumentaría el valor IG (64). Las dietas de bajo índice glucémico (LGI, de sus siglas en inglés) representan otro enfoque dietético bajo en carbohidratos (36,46,65). La cantidad y el tipo de hidratos de carbono (p.ej. cereales integrales frente a cereales refinados) tienen efectos diferenciales sobre el pico de insulina después de ingesta (36). En comparación con las dietas de control isocalóricas, los LGI produjeron pérdidas de peso similares o superiores (66). Las dietas de alto y bajo índice glucémico dieron como resultado una pérdida de peso similar a los ≥ 6 meses (67). Aunque la evidencia no está clara, generalmente se estima que las LGI

suelen tener efectos más favorables sobre la glucosa (68). El ensayo multicéntrico aleatorizado controlado CARMEN (69) tuvo como objetivo estudiar el impacto de una dieta con bajo contenido en grasas y alto en carbohidratos de diferente digestibilidad (simples y complejos) en pacientes con exceso de peso (IMC: $30,4 \pm 2,7$ kg/m²), obteniendo pérdidas de peso medias de 1,7 kg para el grupo de asignado a carbohidratos simples, y de 2,4 kg para los complejos, siendo significativa la pérdida de masa grasa en ambos grupos, respecto a los valores basales. Según los datos de un metaanálisis (N=8.300) el papel de la dieta rica en fibra tiene un efecto protector cardiometabólico; en concreto, sobre el control glucémico, los lípidos en sangre, el peso corporal -0,56 kg, (IC del 95 %: -0,98 a -0,13) e inflamación, así como una reducción absoluta de la mortalidad prematura de 14 muertes/1000 participantes (IC del 95 %: 4-19) durante un seguimiento promedio de 8,8 años, al comparar una ingesta diaria de fibra dietética de 35 g con la ingesta promedio de 19 g (70). Un reciente metaanálisis concluyó la relación directa y proporcional del IG con el riesgo de presentar DMT2, presentado un RR de 1,32 (IC del 95%: 1,25-1,40) por cada 10 unidades de IG en la dieta consumida (71).

El concepto de carga glucémica (CG) fue definido para tener en cuenta la contribución a la respuesta glucémica global, no sólo del tipo de hidratos de carbono (según el índice glucémico), sino también de la cantidad de hidratos de carbono disponibles por ración. La CG de un alimento se define como el producto del valor IG del alimento y la cantidad de carbohidratos disponibles en gramos por ración de ese alimento (72). Un valor de CG de 10 o menos se considera bajo, de 11 a 19 medio y de 20 o más alto (73). El tamaño de la ración varía en función de factores dietéticos y culturales (64). Por lo tanto, se espera que un alimento con una CG más elevada aumente la respuesta de la glucosa sérica y la insulina por ración en mayor



medida que un alimento con una carga glucémica más baja (60). Los alimentos con alto IG favorecen la hiperglucemia posprandial y la hiperinsulinemia, que conducen al almacenamiento de nutrientes en grasa y al aumento de peso (63), mientras que los alimentos con bajo IG pueden ayudar a controlar el peso al promover la saciedad, regular la secreción postprandial de insulina y mantener la sensibilidad a la insulina (74). Una dieta centrada en una menor CG y mayor ingesta de proteínas se ha relacionado con una mayor pérdida de peso de las personas obesas o con sobrepeso (60). Según un reciente metaanálisis las dietas bajas en IG/CG muestran una mayor pérdida de peso en adultos con IMC ≥ 30 kg/m² (-0,93 kg; IC del 95 %: -1,73 kg a -0,12 kg), menores niveles de glucosa en ayunas (-1,97 mg/dl; IC del 95 %: -3,76 a 0,19) y mejora de los niveles insulina en ayunas (-0,55 μ U/ml; IC del 95 %: -0,95 a -0,15; $p = 0,007$), en comparación con las dietas con un IG/GL alto (75).

2.1.8 Papel del contenido en proteínas en la dieta

Las dietas moderadamente ricas en proteínas prescriben en torno a un 25% de calorías provenientes de proteínas o $\geq 1,6$ g de proteína por kg de peso corporal (36,46,65). Un mayor contenido de proteínas es típico de las dietas bajas en grasas y carbohidratos (36). El ensayo DIOGENES examinó “*ad libitum*”, dietas ricas en proteínas “*versus*” dietas bajas en proteínas. Tras un tratamiento con LCD inicial de 8 semanas, en comparación con las dietas bajas en proteínas, los participantes asignados al azar a dietas altas en proteínas recuperaron 0,93 kg menos y 2,8 kg menos de peso a las 26 semanas y al año, respectivamente (54,76). Un metaanálisis de 24 ensayos que compararon los efectos a corto plazo (duración media del ensayo de 12 semanas) de dietas con restricción energética, isocalóricas, altas en proteínas/bajas en grasas, criterio convencionales en proteínas (12-18% de energía)/bajas en grasas (<30% del total de

energía) encontró diferencias modestas en el peso entre los grupos (-0,79 kg; IC del 95 % = -1,50, -0,08) (77). Por el contrario, una revisión sistemática de 15 ensayos que compararon los efectos a largo plazo (≥ 12 meses) de una dieta baja en grasa combinada con una ingesta alta o baja de proteínas no encontró diferencias en la pérdida de peso (-0,39 kg; IC del 95 % = -1,43, 0,65) (78). Una reciente revisión sistemática y metaanálisis (79) mostró que las dietas ricas en proteínas (con una contribución al total de la energía entre el 18% y 59%) redujeron el peso corporal en 1,6 kg (IC al 95%: 1,2-2,0) en comparación con el grupo control (restricción energética balanceada). En pacientes con obesidad, puede aumentar los requerimientos de proteína, estimándose al menos 1.2 g/kg/día durante la pérdida de peso para preservar la masa muscular y evitar la sarcopenia (80). Las diferencias interindividuales pueden depender de fenotipos específicos, lo que indica la necesidad de visión más personalizada para la prevención y el tratamiento del sobrepeso/obesidad basado en dietas moderadamente altas en proteínas.

2.1.9 Papel del contenido en grasas en la dieta

Las dietas bajas en grasas (DBG, o LFD por sus siglas en inglés) son una estrategia común para perder peso y generalmente prescriben menos del 30% de las calorías provenientes de grasas (36,46,55). La mayoría de las DBG utilizadas para el tratamiento de la obesidad incluyen restricción calórica (81-83). Los estudios “*Programa de Prevención de la Diabetes*” (DPP) y Look AHEAD, ambos estudios son ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos y de gran tamaño, han demostrado la eficacia de las DBG en la pérdida peso y mejorar las condiciones comórbidas en comparación con una dieta control (81,84). Las intervenciones bajas en grasas, produjeron una pérdida de peso de 3,2 kg más que las del grupo control. El proyecto NUGENOB (50), estudio multicéntrico aleatorizado abierto a dos



brazos, con una duración de 10 semanas, tuvo como objetivo la comparación de dos dietas con diferente porcentaje de contenido graso (25% vs 40%), en una población con un IMC ≥ 30 kg/m² con un déficit energético del 30%, obteniendo una pérdida de peso media de 6,9 kg (bajo contenido de grasa) y 6,6 kg (alto contenido de grasa). Además, observaron una mejoría en el perfil lipídico en el grupo del 25% de contenido graso, aunque sin encontrar diferencias estadísticas en cuanto a la pérdida de peso.

2.1.10 Micronutrientes y compuestos bioactivos dietéticos: obesidad y tratamiento de la pérdida de peso

El calcio (Ca²⁺) es uno de los minerales con posible implicación potencial en la prevención del exceso de peso, debido a su impacto en el depósito de grasa, el metabolismo de los lípidos y la microbiota (85). Los niveles plasmáticos de magnesio (Mg²⁺) están inversamente asociados con el riesgo de complicaciones metabólicas relacionadas con la obesidad (86). Por otra parte, niveles bajos de zinc (Zn²⁺) tienen efectos adversos en las funciones fisiológicas y metabólicas de los humanos, especialmente en los procesos fisiopatológicos relacionados con el exceso de peso (87). Algunos efectos del cromo (Cr) en la dieta se han descrito sobre la homeostasis glucídica, y posibles beneficios cardiometabólicos (88). La vitamina D está estrechamente relacionada con la exposición solar, la dieta y el metabolismo del calcio (89). La evidencia de estudios observacionales sugiere que patologías asociadas a la RI (obesidad, DMT2, ECV, entre otros) se asocian a niveles bajos de vitamina D (90). Las vitaminas A y C son vitaminas con poder antiinflamatorio, cuya suplementación podría ayudar a mejorar los estados clínicos relacionados con la RI y su prevención (91,92). Algunos micronutrientes y compuestos bioactivos de la dieta, como la vitamina A, la vitamina B6, el selenio, el hierro, el silicio, y compuestos polifenólicos podrían ser de interés en el manejo de la obesidad al tener propiedades antiinfla-

matorias y/o funciones antioxidantes, además de su posible implicación sobre la modulación del metabolismo lipídico y la microbiota intestinal (88,93-95), aunque los resultados no son concluyentes en algunos casos.

2.1.11 Dietas basadas en fórmulas y sustitución de comidas

Una forma de mejorar la simplicidad y la adherencia dietética es usar porciones controladas de alimentos convencionales o sustitutos de comidas, líquidos o en barras que proporcionen nutrientes en cantidades y calorías predeterminadas (36,46,65). Las dietas prescritas de 1000-1500 kcal/día con alimentos controlados en porciones aumentaron las pérdidas de peso iniciales en 2,5-3,0 kg a los 3-6 meses, en comparación con la prescripción de una dieta autoseleccionada de alimentos convencionales con el mismo objetivo calórico (81,82). Las comidas con porciones controladas, en comparación con las dietas autoseleccionadas, continúan produciendo mayores pérdidas de peso entre los 12 y los 18 meses, aunque ambos enfoques se asocian con una recuperación gradual del peso (81,82).

2.1.12 Crononutrición: dietas intermitentes y cronorestringidas

La crononutrición considera circadianamente los procesos metabólicos involucrados en la nutrición, con el fin de establecer los momentos de la ingesta del paciente ofertados por el ritmo biológico o una necesidad médica concreta (96-98). Este tipo de dietoterapia para la obesidad tiene como objetivo la pérdida de peso y mejora cardiometabólica mediante el ajuste de la ingesta de alimentos a los ritmos biológicos (99,100), ganando cada día más la atención científica y pública. Aunque existe cierta variedad, estas pautas pueden diferenciarse en dos modelos (101):

- Alimentación con restricción de tiempo (TRF, de sus siglas en inglés “*Time-restricted feeding*”): consiste en restringir la ingesta de alimentos a períodos de tiempo específicos del día, generalmente entre 8 y 12 horas de ayuno continuado cada día.

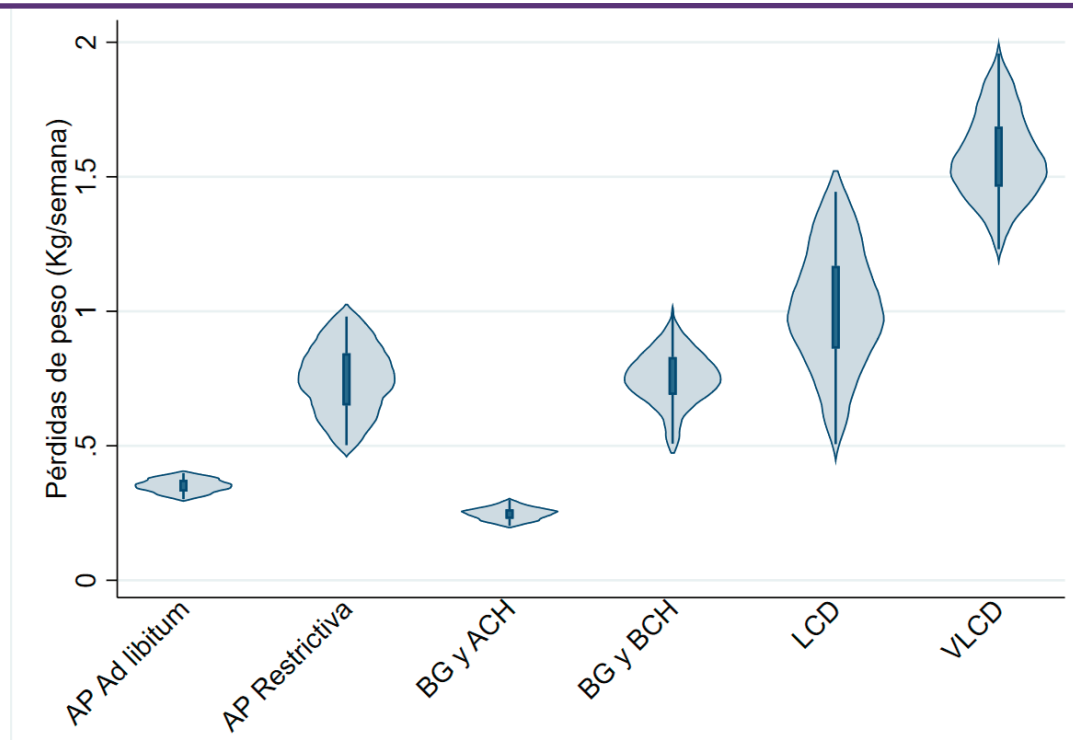


Figura 1: Pérdidas de peso en función a diferentes tipos de dietas para el tratamiento de la obesidad. AP: Alto en Proteínas. BG: Bajo en Grasas. ACH: Alto en Carbohidratos. BCH: Baja en Carbohidratos. VLCD: Very Low-Calorie Diet, LCD: Low Calorie Diet, CH: Carbohidratos. Datos simulados basados en la evidencia clínica actual. Elaboración con STATA 15 SE (StataCorp).

- Ayuno intermitente (AI): implica ayunar durante 12 horas o más, con ciclos regulares entre periodos de ayuno y de alimentación, el más conocido es el método 16/8, consistiendo en 16 horas de ayuno con 8 horas de alimentación libre.
- Ayuno periódico (AP): involucra periodos de ayunos más prolongados (entre 1 y 3 días por semana), seguidos de 4 a 6 días de alimentación normal “*ad libitum*” de a la semana.

Estas modificaciones dietéticas son capaces de reducir e incluso curar diferentes complicaciones clínicas asociadas con un IMC elevado (102), provocando pérdidas de peso de entre 5 a 9 kg, en un periodo entre 7-11 semanas, mejorando la funcionalidad insulínica y niveles glucémicos (103), aunque sus beneficios respecto a los regímenes convencionales parecen depender de características individuales. Los resultados actuales evidencian que la restricción energética inducida por estos patrones es la

que mayor responde a la reducción de la adiposidad (96).

2.1.13 Dietas populares, pintorescas, engañosas y mágicas

A lo largo de los tiempos se han ido desarrollando diversos tipos de dietas con bastante popularidad, aunque frecuentemente con riesgos asociados para la salud y poca base científica, que se pueden categorizar a grandes rasgos en los siguientes tipos (46, 104):

1) Dietas hipocalóricas nutricionalmente desequilibradas como son:

- La dieta de la clínica “Mayo”: Muy baja en calorías y rica en proteínas; restringe grupos alimenticios esenciales.
- Dieta “Toma la mitad”: Sin reglas estrictas, solo reducir a la mitad la cantidad de alimentos consumidos.
- Dieta gourmet: Basada en la reducción calórica con comidas refinadas y de alta calidad.
- Dieta cero: Restricción dietética extrema

de alimentos, promoviendo el ayuno total o casi total (104).

Estas dietas provocan un efecto rebote que se traduce en un aumento de masa grasa y pérdida de masa muscular, existiendo una adaptación metabólica a la disminución drástica de la ingesta energética, que se caracteriza fundamentalmente por una disminución del gasto energético. Estos regímenes suelen ser monótonos, además de presentar numerosos déficits en nutrientes, sobre todo si se prolongan por largos períodos de tiempo (44).

2) Dietas disociativas: dieta de Hay o disociada, que se basa en no mezclar proteínas con carbohidratos en una misma comida, como son:

- El régimen de Shelton: basado en la combinación adecuada de alimentos para mejorar su digestibilidad. D
- Dieta Hollywood: Centrada en frutas y prohíbe la combinación de ciertos macronutrientes.
- Dieta de Montignac: Clasifica alimentos según su índice glucémico y prohíbe ciertos carbohidratos.
- Antidieta: Similar a la disociada, con énfasis en el consumo de frutas en la mañana (44,104).

3) Dietas excluyentes pueden ser:

- Ricas en hidratos de carbono, sin lípidos ni proteínas.
- Dieta del Dr. Pritikin: baja en grasa y proteínas, con alto consumo de carbohidratos complejos.
- Dieta del Dr. Haas: alta en carbohidratos, con exclusión parcial de proteínas y grasas.
- Ricas en proteínas y sin hidratos de carbono: dieta de Scardale es alta en proteínas y baja en carbohidratos y grasas; restringe calorías; dieta de los astronautas: alta en proteínas y grasas, con muy pocos carbohidratos; dieta de Hollywood: basada en jugos y batidos proteicos con restricción de carbohidratos; dieta de la proteína

líquida: se basa en el consumo exclusivo de proteínas en forma líquida. Su fundamento es que los alimentos no contribuyen al aumento de peso por sí mismos, sino al consumirse según determinadas combinaciones. No limitan la ingesta de alimentos energéticos, sino que pretenden impedir su aprovechamiento como sustrato energético con la disociación (44).

Las dietas excluyentes: se basan en eliminar de la dieta algún nutriente. Estas dietas pueden ser:

- Ricas en hidratos de carbono y sin lípidos y proteínas, como la dieta del Dr. Pritikin y la dieta del Dr. Haa.
- Ricas en proteínas sin hidratos de carbono: dieta de Scardale, dieta de los astronautas, dieta de Hollywood y dieta de la proteína líquida. Producen una sobrecarga renal y hepática muy importante; Dietas solo con proteínas, por ejemplo, la dieta Dukan, en sus dos primeras fases.
- Ricas en grasa: dieta de Atkins, dieta de Lutz. Se conocen como dietas cetogénicas. Pueden ser muy peligrosas para la salud, produciendo graves alteraciones en el metabolismo (acidosis, cetosis, aumento de colesterol sanguíneo, etc.) (44).
- La dieta de la Zona es otra de las dietas populares que reza en su reclamo: “verduras de colores, pescado rico en ácidos grasos omega-3, como el salmón, y frutas” (44). El método “dieta de la zona” es un régimen hipocalórico, ligeramente hipohidrocarbonado e hiperproteico, donde las relaciones hidratos de carbono/grasa/proteínas suponen el 40%, 30% y 30% de la energía. Los resultados de una variante de esta dieta llamada RESMENA(105) revelaron que algunos marcadores bioquímicos inflamatorios mejoraron.

Aunque las propuestas son muy diferentes y hay distintas clasificaciones, presentan



Tabla 3. Contenido en energía y perfil calórico de algunos tipos de dietas restrictivas.

Tipo de Dieta	Energía (kcal/día)	Carbohidratos (%)	Grasas (%)	Proteínas (%)
Atkins	Sin límites	4	63--94	12--23
Dukan				
Fase 2	880	19	41	40
Fase 3	1262	23	38	37
Fase 4	1500	32	33	33
Disociadas*	Sin límites	10--15	50--60	25--30
Hipocalóricas balanceadas**	Restricción de 500-1000 kcal/día	45-50	30-35	15-30% En, contribución en porcentaje al total de las kcal.

*Existen diferentes tipos de dietas disociadas; se presenta una generalización del periodo de ataque de la dieta de Montignac; **Restricción respecto al gasto energético calculado para un peso pactado. Tomado de Sánchez-Muniz (44).

algunas características comunes, como son un aporte energético bajo, que consiguen que se ingieran menos kilocalorías y se intenta justificar de alguna otra forma con distintos fundamentos. No obstante, se olvidan de la ingesta de nutrientes y compuestos bioactivos y de sus consecuencias negativas y, además, no logran corregir unos hábitos alimentarios incorrectos. Los datos sobre el contenido energético de algunas dietas populares “milagro” o de “moda” de amplio seguimiento en el mundo y su comparación con dietas hipocalóricas balanceadas quedan reducidos a continuación (Tabla 3).

2.2 Actividad física y ejercicio programado

La actividad física (AF) es cualquier movimiento corporal sostenido que aumente el gasto de energía, como caminar, bailar, nadar, trabajo físico pesado, etc (106). El ejercicio es una subcategoría de la actividad física que se planifica, tiene un propósito y se

repite regularmente para mejorar o mantener la salud y el estado físico (106,107). Es decir, en la actualidad el gasto por actividad física se subdivide en a) en actividad física espontánea o no reglada (NEAT de las siglas en inglés para *Non Exercise Activity Thermogenesis*) e incluye la actividad física realizada en transporte activo (andando, subiendo escaleras, yendo en bicicleta, etc.), la actividad laboral, la doméstica y la de ocio; y b) la actividad física reglada, también denominada ejercicio físico o deporte, o EAT de las siglas en inglés para *Exercise Activity Thermogenesis*). La actividad física es la parte más variable del gasto energético total y puede oscilar entre un 10% en personas muy sedentarias a más de un 50% en individuos muy activo, siendo por tanto esencial el planteamiento de una actividad física reglada y personalizada en el tratamiento de la obesidad (31).

Los ejercicios se pueden dividir en cuatro tipos principales, aunque estos pueden superponerse incluyendo:

- Ejercicios aeróbicos, diseñados para aumentar la capacidad cardiovascular y respiratoria, como caminar o correr.
- Ejercicios de fuerza (o resistencia), diseñados para aumentar la fuerza muscular, como levantamiento de pesas o ejercicios de resistencia con el peso corporal (por ejemplo: dominadas, flexiones, sentadillas).
- Ejercicios de equilibrio diseñados para mejorar el equilibrio, como caminar de punta a punta o *tai-chi*.
- Ejercicios de movilidad (o flexibilidad) destinados a mantener o mejorar el rango de movimiento alrededor de una articulación o alargar un músculo, como estiramiento o yoga.

La intensidad del ejercicio físico y la frecuencia son factores clave en el beneficio cardiometabólico de los pacientes. Si bien se logran claramente beneficios para la salud significativos con el ejercicio de intensidad moderada, en un estudio de cohortes con un total de 403.681 participantes con una mediana de seguimiento de 10,1 años, la realización de más de un 50 % de actividad física vigorosa de la actividad física diaria total mostró un 17 % menos de mortalidad por todas las causas (HR de 0,83; IC al 95 %, 0,78-0,88), en comparación con aquellos participantes que no realizaban actividad física intensa (108). Además se ha descrito que la AF vigorosa mejora la sensibilidad a la insulina a las 2 semanas de inicio en pacientes con RI con y sin exceso de peso (109), de hecho, este tipo de AF tiene una influencia positiva sobre los parámetros asociados con el MetS, como la intolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia, la HTA y la DLP (110). Otro estudio con datos de 11 cohortes en la encuesta de salud de Inglaterra y Escocia (N= 64.913) encontró que la actividad física vigorosa se asoció con una reducción del 16 % mayor en el riesgo de mortalidad por todas las causas, en comparación con la actividad física moderada (111).

La actividad física programada (AFP) junto con la reeducación en los patrones alimenticios, suele ser la primera opción ante un paciente con sobrepeso u obesidad (1,4,6). Aunque las pautas mínimas para la AF aeróbica (150 min/semana de AF moderada o 75 min/semana de AF vigorosa) pueden reducir el riesgo de desarrollar DMT2 y ECV, estos niveles son generalmente inadecuados para una pérdida de peso clínicamente significativa o para mantener el peso sin restricción calórica (112,113). Un metaanálisis indicó que la actividad física da lugar a una pérdida de peso de 1-1,5 kg más en 12 meses que con una intervención dietética compatible con un desequilibrio energético (114). Para mantener el peso a largo plazo, pueden ser necesarios entre 60 y 90 minutos de ejercicio al día (4). En el ensayo Look AHEAD, el aumento de la actividad al año no se mantuvo a los 4 años (grupo intervención), y hubo un aumento de peso después del año 1 en el grupo de intervención, aunque se mantuvieron por debajo de su peso inicial durante un seguimiento de 8 años (114). En un programa para la prevención de DMT2 a través de la actividad física “*VP Transform for Prediabetes*”, con un total de 1095 voluntarios y un seguimiento de 12 meses, el aumento de la actividad a 90 minutos semanales, redujo un promedio de 4,9 kg (5,5% del basal) (115).

3. CONCLUSIONES

La obesidad es una enfermedad compleja y multifactorial que requiere un enfoque integral, multidisciplinar y personalizado para su manejo efectivo. Dado más del 80% recuperan el peso perdido después de dos años de iniciado el tratamiento (116), parece importante recalcar que la clave contra la obesidad está en la prevención y un arma indiscutible es comer variado, de forma prudente y simultánea como se hacía en el Mediterráneo hace 60 años, así como mantener el apoyo psicológico a largo plazo. Si presentamos exceso de peso planteémonos



unos objetivos prudentes, pérdidas de peso creíbles y lo que es más difícil seamos disciplinados de por vida en la lucha contra la ganancia de peso, comiendo aquello que pertenece a nuestro acervo gastronómico (dietas balanceadas tipo mediterráneo) y huyendo de aquello que no esté dentro de ese esquema (44).

Como es sabido, la obesidad común es una enfermedad poligénica con intervención de muchos genes y la presencia de polimorfismos que limitan o modifican sensiblemente las pérdidas de peso y la eficacia de los tratamientos. Así, por ejemplo, debemos señalar la importancia de polimorfismos de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphism* o SNP) en genes como el de la obesidad y masa grasa (FTO), receptor 4 de la melanocortina (MC4R), en los cronogenes (CLOCK y BALM-1), perilipina, etc. que modifican y limitan las pérdidas de peso y adiposidad a largo plazo, así como los factores de riesgo cardiovascular (117,118). Aparte de la genética, factores epigenéticos, metagenéticos modifican a su vez los efectos de las dietas, existiendo una variabilidad de respuesta importante de unos individuos a otros (117,119).

La nutrición personalizada basada en tecnologías “ómicas” permite identificar factores genéticos, metabólicos y microbiológicos que influyen en la respuesta individual al tratamiento dietético. La precisión en la intervención nutricional es clave para optimizar la pérdida de peso y mejorar las comorbilidades asociadas. Las dietas hipocalóricas en combinación con un aumento de la actividad física son estrategias fundamentales para la reducción de peso y la mejora del perfil cardiometabólico. Además, los tratamientos farmacológicos, como los agonistas de GLP-1 y GLP-1/GIP, han mostrado eficacia significativa en el control del peso y la reducción del riesgo metabólico en paciente con obesidad. La prescripción dietética debe considerar las diferentes manifestaciones de la obesidad, adaptando la distribución de

macronutrientes y los patrones de alimentación a cada paciente. En este contexto, la medicina de precisión aplicada a la obesidad y sus complicaciones ofrece una oportunidad para mejorar los resultados clínicos mediante intervenciones dirigidas y basadas en evidencia científica. Finalmente, la integración de herramientas “ómicas” en la evaluación y tratamiento de la obesidad permitirá desarrollar estrategias más eficaces y sostenibles en el tiempo, optimizando la respuesta terapéutica y la prevención de complicaciones a largo plazo de forma personalizada y con precisión.

En definitiva, el tratamiento de la obesidad debe considerar una nutrición individual (única y a medida), integrando factores de la historia clínica, exploración física (fenotipo), genética, conductuales, con el apoyo de criterios preventivos personalizados de precisión.

4. REFERENCIAS

1. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 6;12:706978.
2. Sánchez Muniz F. Obesity: a very serious public health problem. *An la Real Acad Nac Farm*. 2016;82(Special Issue):6-26.
3. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2017 Mar;64:15-22.
4. González-Muniesa P, Martínez-González M-A, Hu FB, Després J-P, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Prim*. 2017 Dec 15;3(1):17034.
5. Romero-Gómez M, Escalada J, Noguerol M, Pérez A, Carretero J, Crespo J, et al. Guía de práctica clínica multidisciplinar de manejo de la esteatosis hepática metabólica. *Gastroenterol Hepatol*. 2025 Apr;502442.



6. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):254-66.
7. Rosales Ricardo Y. Antropometría en el diagnóstico de pacientes obesos; una revisión. *Nutr Hosp.* 2012;27(6):1803-9.
8. García-Quismondo Fernández A, Monereo S. Metabolically healthy obese vs. metabolically unhealthy obese. *Inst España y Real Acad Nac Farm.* 2018;(IV y V Cursos Avanzados sobre Obesidad y Síndrome Metabólico. Sánchez-Muniz FJ.):293-303.
9. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen R V, Wilding JPH, Brown WA, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025 Mar;13(3):221-62.
10. Obesity [Internet]. [consultado el 2021 Feb 19]. https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1
11. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, Trogdon JG, Pan L, Sherry B, et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med.* 2012 Jun;42(6):563-70.
12. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet (London, England).* 2011;378(9793):815-25.
13. World Obesity Federation Global Obesity Observatory [Internet]. [consultado el 2022 Apr 22]. <https://data.worldobesity.org/>
14. Ballesteros-Pomar MD, Rodríguez-Urgellés E, Sastre-Belío M, Martín-Lorenzo A, Schnecke V, Segú L, et al. Assessment of the Potential Clinical and Economic Impact of Weight Loss in the Adult Population with Obesity and Associated Comorbidities in Spain. *Adv Ther.* 2025 Feb 1;42(2):1265-82.
15. Ordovás JM, Ferguson LR, Tai ES, Mathers JC. Science and Politics of Nutrition: Personalised nutrition and health. *BMJ.* 2018;361.
16. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021 Apr 1;46.
17. Rodríguez PJ, Goodwin Cartwright BM, Gratzl S, Brar R, Baker C, Gluckman TJ, et al. Semaglutide vs Tirzepatide for Weight Loss in Adults With Overweight or Obesity. *JAMA Intern Med.* 2024 Sep 1;184(9):1056.
18. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022 Jul 21;387(3):205-16.
19. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab.* 2013 Jun 4;17(6):819-37.
20. Andreasen CR, Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. Understanding the place for GLP-1RA therapy: Translating guidelines for treatment of type 2 diabetes into everyday clinical practice and patient selection. *Diabetes, Obes Metab.* 2021 Sep 14;23(S3):40-52.
21. Sánchez Muniz FJ. The “Hollywood drug”: A treatment for obesity and type 2 diabetes, not valid for everyone. *An la Real Acad Nac Farm.* 2025 Mar 31;91(01):7-15.
22. Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L, Knop FK, Lingvay I, Macura S, et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2·4 mg with once-weekly semaglutide 2·4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2023 Aug;402(10403):720-30.
23. Van Namen M, Prendergast L, Peiris C. Supervised lifestyle intervention for people with metabolic syndrome improves outcomes and reduces individual risk factors of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2019 Dec 1;101.
24. Huttunen-Lenz M, Hansen S, Christensen P, Larsen TM, Sandø-Pedersen F, Drummen M, et al. PREVIEW study—Influence of a behavior modification intervention (PREMIT) in over 2300 people with pre-diabetes: Intention, self-efficacy and outcome expectancies during the early phase of a lifestyle intervention. *Psychol Res Behav Manag.* 2018;11:383-94.
25. Verduci E, Banderali G, Di Profio E, Vizzuso S, Zuccotti G, Radaelli G. Effect of individual-versus collective-based nutritional-lifestyle intervention on the atherogenic index of plasma in children with obesity: a randomized trial. *Nutr Metab (Lond).* 2021 Dec 1;18(1).
26. Ramos-López O, Milagro FI, Riezu-Boj JI, Martínez JA. Epigenetic signatures underlying inflammation: an interplay of



- nutrition, physical activity, metabolic diseases, and environmental factors for personalized nutrition. *Inflammation Research*. 2021 Jan 1;70(1):29-49.
27. Martínez JA, Navas-Carretero S, Saris WHM, Astrup A. Personalized weight loss strategies - The role of macronutrient distribution. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(12):749-60.
28. San-Cristóbal R, Navas-Carretero S, Martínez-González MÁ, Ordovas JM, Martínez JA. Contribution of macronutrients to obesity: implications for precision nutrition. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Jun;16(6):305-20.
29. Sánchez Muniz FJ, Sanz Pérez B. Diet and hydration in obesity prevention and treatment. *An la Real Acad Nac Farm*. 2016;82(special issue):106-28.
30. Salas-Salvadó J, Díaz-López A, Ruiz-Canela M, Basora J, Fitó M, Corella D, et al. Effect of a lifestyle intervention program with energy-restricted Mediterranean diet and exercise on weight loss and cardiovascular risk factors: One-year results of the PREDIMED-Plus trial. *Diabetes Care*. 2019 May 1;42(5):777-88.
31. Escobar Toledano D, Pascual Calonge S, González-Gross M. Energy expenditure: Something more than balance. *Inst España y Real Acad Nac Farm Madrid*. 2018;(IV y V Cursos Avanzados sobre Obesidad y Síndrome Metabólico. Sánchez-Muniz FJ.):65-86.
32. Müller MJ, Enderle J, Bosy-Westphal A. Changes in Energy Expenditure with Weight Gain and Weight Loss in Humans. *Curr Obes Rep*. 2016 Dec 1;5(4):413-23.
33. Hall KD, Guo J. Obesity Energetics: Body Weight Regulation and the Effects of Diet Composition. *Gastroenterology*. 2017 May 1;152(7):1718-1727.e3.
34. Lee EY, Yoon KH. Epidemic obesity in children and adolescents: risk factors and prevention. *Front Med*. 2018 Dec 1;12(6):658-66.
35. Nguyen B, Clements J. Obesity management among patients with type 2 diabetes and prediabetes: a focus on lifestyle modifications and evidence of antiobesity medications. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2017 Sep 3;12(5):303-13.
36. Chao AM, Quigley KM, Wadden TA. Dietary interventions for obesity: clinical and mechanistic findings. *J Clin Invest*. 2021 Jan 4;131(1).
37. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364(25):2392-404.
38. Royo-Bordonada MÁ, Rodríguez-Artalejo F, Bes-Rastrollo M, Fernández-Escobar C, González CA, Rivas F, et al. Políticas alimentarias para prevenir la obesidad y las principales enfermedades no transmisibles en España: querer es poder. *Gac Sanit*. 2019 Nov;33(6):584-92.
39. Lal A, Mantilla-Herrera AM, Veerman L, Backholer K, Sacks G, Moodie M, et al. Correction: Modelled health benefits of a sugar-sweetened beverage tax across different socioeconomic groups in Australia: A cost-effectiveness and equity analysis. *PLoS Med*. 2020 Jul 1;17(7).
40. Mayor-Zaragoza F, Bastida S, Sánchez-Muniz F. El papel de los medios en la obesidad. *Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid*; 2018. 45-63. p.
41. FAO. Food-based dietary guidelines - Spain. [Internet]. Available from: <https://www.fao.org/nutrition/education/food-dietary-guidelines/regions/spain/previous-versions/zh/>
42. Pilar Vaquero M, Martínez-Suárez M, García-Quismondo Á, del Cañizo FJ, Sánchez-Muniz FJ. Diabetes negatively affects transferrin saturation and iron status. The DICARIVA study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Feb;172:108653.
43. Sánchez Muniz F. Obesity a key component of the metabolic syndrome. *Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid*; 2018. 17-44 p.
44. Sánchez-Muniz F. Dietas milagro. Ventajas e inconvenientes. *Instituto de España. Real Academia Nacional de España. Madrid*; 2015. ebook.
45. Bretón Lesmes I. Fad diets for obesity treatment: a critical review. *An la Real Acad Nac Farm*. 2016;82:195-205.
46. Marques-Lopes I, Russolillo G, Lopes-Rosado E, Bressan J. Dietas adelgazantes. *An Sist Sanit Navar*. 2002;25(SUPPL. 1):163-73.



47. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the obesity society. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 PART B):2985-3023.
48. MD J, DH R, CM A, JD A, AG C, KA D, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2).
49. Parretti HM, Jebb SA, Johns DJ, Lewis AL, Christian-Brown AM, Aveyard P. Clinical effectiveness of very-low-energy diets in the management of weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2016 Mar 1;17(3):225-34.
50. Verdich C, Barbe P, Petersen M, Grau K, Ward L, Macdonald I, et al. Changes in body composition during weight loss in obese subjects in the NUGENOB study: Comparison of bioelectrical impedance vs. dual-energy X-ray absorptiometry. *Diabetes Metab*. 2011 Jun;37(3):222-9.
51. Dietary Guidelines for Americans 2015-2020. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. . *Diet Guidel Am* 8th Ed. 2015 Dec;(8th Edition).
52. Rubio Herrera M. Dietoterapia de la obesidad. Ventajas y riesgos cardiometabólicos. *Real Acad Nac Farm*. (VIII Curso Avanzado sobre obesidad Obesidad y Cardiometabolismo. Abordaje holístico.).
53. San-Cristóbal R, Navas-Carretero S, Martínez-González MÁ, Ordovas JM, Martínez JA. Contribution of macronutrients to obesity: implications for precision nutrition. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Jun 1;16(6):305-20.
54. Larsen TM, Dalskov S-M, van Baak M, Jebb SA, Papadaki A, Pfeiffer AFH, et al. Diets with High or Low Protein Content and Glycemic Index for Weight-Loss Maintenance. *N Engl J Med*. 2010 Nov 25;363(22):2102-13.
55. Chamorro R, Kannenberg S, Wilms B, Kleinerüschkamp C, Meyhöfer S, Park SQ, et al. Meal Timing and Macronutrient Composition Modulate Human Metabolism and Reward-Related Drive to Eat. *Nutrients*. 2022 Feb 1;14(3).
56. Moon J, Koh G. Clinical Evidence and Mechanisms of High-Protein Diet-Induced Weight Loss. *J Obes Metab Syndr*. 2020 Sep 30;29(3):166-73.
57. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, Wise A, Broom J. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obes Rev*. 2009 Jan;10(1):36-50.
58. Naude CE, Brand A, Schoonees A, Nguyen KA, Chaplin M, Volmink J. Low-carbohydrate versus balanced-carbohydrate diets for reducing weight and cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jan 28;2022(1).
59. Chao A, Quigley K, Wadden T. Dietary interventions for obesity: clinical and mechanistic findings. *J Clin Invest*. 2021 Jan 4;131(1).
60. Kim D. Glycemic index. In: *Obesity*. Amsterdam: Elsevier; 2020. p. 183-9.
61. Atkinson FS, Brand-Miller JC, Foster-Powell K, Buyken AE, Goletzke J. International tables of glycemic index and glycemic load values 2021: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2021 Nov;114(5):1625-32.
62. Brouns F, Bjorck I, Frayn KN, Gibbs AL, Lang V, Slama G, et al. Glycaemic index methodology. *Nutr Res Rev*. 2005 Jun 16;18(1):145-71.
63. Björck I, Granfeldt Y, Liljeberg H, Tovar J, Asp N. Food properties affecting the digestion and absorption of carbohydrates. *Am J Clin Nutr*. 1994 Mar;59(3):699S-705S.
64. Onna Lo YM. Glycemic Index and Glycemic Load. In: *Integrative Medicine*. Elsevier; 2018. p. 863-868.e1.
65. Labayen I, Martínez JA. Distribución de macronutrientes de la dieta y regulación del peso y composición corporal: Papel de la ingesta lipídica en la obesidad. *An Sist Sanit Navar*. 2002;25(SUPPL. 1):79-90.
66. Zafar MI, Mills KE, Zheng J, Peng MM, Ye X, Chen LL. Low glycaemic index diets as an



- intervention for obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2019 Feb 1;20(2):290-315.
67. Schwingshackl L, Hoffmann G. Long-term effects of low glycemic index/load vs. high glycemic index/load diets on parameters of obesity and obesity-associated risks: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 Aug;23(8):699-706.
68. Zafar MI, Mills KE, Zheng J, Regmi A, Hu SQ, Gou L, et al. Low-glycemic index diets as an intervention for diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2019 Oct 1;110(4):891-902.
69. Raben A, Astrup A, Vasilaras TH, Prentice AM, Zunft HJF, Formiguera X, et al. CARMEN-studiet: Øget indtagelse af kulhydrater - simple eller komplekse - og nedsat fedtindtagelse giver moderat vægttab og uændrede blodlipider hos overvægtige. *Ugeskr Laeger.* 2002 Jan 28;164(5):627-31.
70. Reynolds AN, Akerman AP, Mann J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLoS Med.* 2020 Mar 1;17(3):e1003053.
71. Livesey G, Taylor R, Livesey HF, Buyken AE, Jenkins DJA, Augustin LSA, et al. Dietary Glycemic Index and Load and the Risk of Type 2 Diabetes: Assessment of Causal Relations. *Nutrients.* 2019 Jun 25;11(6):1436.
72. Foster-Powell K, Holt SHA, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):5-56.
73. Salmerón J. Dietary Fiber, Glycemic Load, and Risk of Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus in Women. *JAMA J Am Med Assoc.* 1997 Feb 12;277(6):472.
74. Brand-Miller JC, Holt SHA, Pawlak DB, McMillan J. Glycemic index and obesity. *Am J Clin Nutr.* 2002 Jul;76(1):281S-5S.
75. Perin L, Camboim IG, Lehnen AM. Low glycaemic index and glycaemic load diets in adults with excess weight: Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *J Hum Nutr Diet.* 2022 Dec;35(6):1124-35.
76. Aller EEJG, Larsen TM, Claus H, Lindroos AK, Kafatos A, Pfeiffer A, et al. Weight loss maintenance in overweight subjects on ad libitum diets with high or low protein content and glycemic index: the DIOGENES trial 12-month results. *Int J Obes (Lond).* 2014 Dec 11;38(12):1511-7.
77. Wycherley TP, Moran LJ, Clifton PM, Noakes M, Brinkworth GD. Effects of energy-restricted high-protein, low-fat compared with standard-protein, low-fat diets: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2012 Dec 1;96(6):1281-98.
78. Schwingshackl L, Hoffmann G. Long-term effects of low-fat diets either low or high in protein on cardiovascular and metabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J.* 2013;12(1).
79. Hansen TT, Astrup A, Sjödin A. Are dietary proteins the key to successful body weight management? A systematic review and meta-analysis of studies assessing body weight outcomes after interventions with increased dietary protein. *Nutrients.* 2021 Sep 1;13(9).
80. Weijs PJM. Protein requirement in obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2025;28(1).
81. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care.* 2002 Dec;25(12):2165-71.
82. Ryan D, Espeland M, Foster G, Haffner S, Hubbard V, Johnson K, et al. Look AHEAD (Action for Health in Diabetes): design and methods for a clinical trial of weight loss for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Control Clin Trials.* 2003 Oct;24(5):610-28.
83. Wadden TA. The look AHEAD study: A description of the lifestyle intervention and the evidence supporting it. *Obesity.* 2006 May;14(5):737-52.
84. Wadden TA. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring).* 2014 Jan;22(1):5-13.
85. Daley DK, Myrie SB. Extra-skeletal effects of dietary calcium: Impact on the cardiovascular system, obesity, and cancer. *Adv Food Nutr Res.* 2021 Jan 1;96:1-25.
86. Piuri G, Zocchi M, Porta M Della, Ficara V, Manoni M, Zuccotti GV, et al. Magnesium in Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. *Nutrients.* 2021 Feb 1;13(2):1-17.



87. Rios-Lugo MJ, Madrigal-Arellano C, Gaytán-Hernández D, Hernández-Mendoza H, Romero-Guzmán ET. Association of Serum Zinc Levels in Overweight and Obesity. *Biol Trace Elem Res*. 2020 Nov 1;198(1):51-7.
88. Padrón-Monedero A, Rodríguez-Artalejo F, López-García E. Dietary micronutrients intake and plasma fibrinogen levels in the general adult population. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
89. Grossman S, Porth M C. Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered Health States - Sheila Grossman. Ninth.
90. Moazzami B, Chaichian S, Kasaeian A, Djalalinia S, Akhlaghdoust M, Eslami M, et al. Metabolic risk factors and risk of Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Tan W, editor. PLoS One*. 2020 Dec 15;15(12):e0243600.
91. Di Vincenzo A, Tana C, El Hadi H, Pagano C, Vettor R, Rossato M. Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Metabolic Properties of Tocopherols and Tocotrienols: Clinical Implications for Vitamin E Supplementation in Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 2;20(20).
92. El-Aal AA, El-Ghffar EAA, Ghali AA, Zughbur MR, Sirdah MM. The effect of vitamin C and/or E supplementations on type 2 diabetic adult males under metformin treatment: A single-blinded randomized controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2018 Jul 1;12(4):483-9.
93. Macho-González A, Garcimartín A, López-Oliva M, Ruiz-Roso B, Martín de la Torre I, Bastida S, et al. Can Carob-Fruit-Extract-Enriched Meat Improve the Lipoprotein Profile, VLDL-Oxidation, and LDL Receptor Levels Induced by an Atherogenic Diet in STZ-NAD-Diabetic Rats? *Nutrients*. 2019 Feb 3;11(2):332.
94. Garcimartín A, Santos-López JA, Bastida S, Benedí J, Sánchez-Muniz FJ. Silicon-Enriched Restructured Pork Affects the Lipoprotein Profile, VLDL Oxidation, and LDL Receptor Gene Expression in Aged Rats Fed an Atherogenic Diet1-3. *J Nutr*. 2015 Sep;145(9):2039-45.
95. Garcimartín A, Merino JJ, Santos-López JA, López-Oliva ME, González MP, Sánchez-Muniz FJ, et al. Silicon as neuroprotector or neurotoxic in the human neuroblastoma SH-SY5Y cell line. *Chemosphere*. 2015 Sep;135:217-24.
96. Hawley JA, Sassone-Corsi P, Zierath JR. Chrono-nutrition for the prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes: from mice to men. *Diabetologia*. 2020 Nov 1;63(11):2253-9.
97. Kessler K, Pivovarovova-Ramich O. Meal Timing, Aging, and Metabolic Health. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 2;20(8).
98. Wehrens SMT, Christou S, Isherwood C, Middleton B, Gibbs MA, Archer SN, et al. Meal Timing Regulates the Human Circadian System. *Curr Biol*. 2017 Jun 19;27(12):1768-1775.e3.
99. Flanagan A, Bechtold DA, Pot GK, Johnston JD. Chrono-nutrition: From molecular and neuronal mechanisms to human epidemiology and timed feeding patterns. *J Neurochem*. 2021 Apr 1;157(1):53-72.
100. Katsi V, Papakonstantinou IP, Soulaïdopoulos S, Katsiki N, Tsioufis K. Chrononutrition in Cardiometabolic Health. *J Clin Med*. 2022 Jan 7;11(2).
101. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous AG, et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying Health Benefits of Fasting. *Obesity (Silver Spring)*. 2018 Feb 1;26(2):254.
102. Fanti M, Mishra A, Longo VD, Brandhorst S. Time-Restricted Eating, Intermittent Fasting, and Fasting-Mimicking Diets in Weight Loss. *Curr Obes Rep*. 2021 Jun 1;10(2):70-80.
103. Furmli S, Elmasry R, Ramos M, Fung J. Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. *BMJ Case Rep*. 2018;2018.
104. Martínez Hernández A. Nutrición saludable frente a la Obesidad. 1a edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana.; 2014.
105. De la Iglesia R, López-Legarrea P, Abete I, Bondia-Pons I, Navas-Carretero S, Forga L, et al. A new dietary strategy for long-term treatment of the metabolic syndrome is compared with the American Heart Association (AHA) guidelines: the MEtabolic Syndrome REduction in NAvarra (RESMENA) project. *Br J Nutr*. 2014 Feb 28;111(4):643-52.
106. Thompson PD, Arena R, Riebe D, Pescatello LS. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. *Curr Sports Med Rep*. 2013 Jul;12(4):215-7.



107. Wingood M, Bonnell L, LaCroix AZ, Rosenberg D, Walker R, Bellettiere J, et al. Community-Dwelling Older Adults and Physical Activity Recommendations: Patterns of Aerobic, Strengthening, and Balance Activities. *J Aging Phys Act.* 2021 Aug 1;30(4):653-65.
108. Wang Y, Nie J, Ferrari G, Rey-Lopez JP, Rezende LFM. Association of Physical Activity Intensity With Mortality: A National Cohort Study of 403 681 US Adults. *JAMA Intern Med.* 2021 Feb 1;181(2):203-11.
109. Clamp LD, Hume DJ, Lambert E V, Kroff J. Enhanced insulin sensitivity in successful, long-term weight loss maintainers compared with matched controls with no weight loss history. *Nutr Diabetes.* 2017 Jun 19;7(6):e282.
110. Imierska M, Kurianiuk A, Błachnio-Zabielska A. The Influence of Physical Activity on the Bioactive Lipids Metabolism in Obesity-Induced Muscle Insulin Resistance. *Biomolecules.* 2020 Dec 12;10(12):1665.
111. Rey López JP, Gebel K, Chia D, Stamatakis E. Associations of vigorous physical activity with all-cause, cardiovascular and cancer mortality among 64 913 adults. *BMJ open Sport Exerc Med.* 2019 Aug 1;5(1).
112. Elagizi A, Kachur S, Carbone S, Lavie CJ, Blair SN. A Review of Obesity, Physical Activity, and Cardiovascular Disease. *Curr Obes Rep.* 2020 Dec 1;9(4):571-81.
113. Wift DL, McGee JE, Earnest CP, Carlisle E, Nygard M, Johannsen NM. The Effects of Exercise and Physical Activity on Weight Loss and Maintenance. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018 Jul 1;61(2):206-13.
114. Wu T, Gao X, Chen M, Van Dam RM. Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2009 May;10(3):313-23.
115. Batten R, Alwashmi MF, Mugford G, Nuccio M, Besner A, Gao Z. A 12-Month Follow-Up of the Effects of a Digital Diabetes Prevention Program (VP Transform for Prediabetes) on Weight and Physical Activity Among Adults With Prediabetes: Secondary Analysis. *JMIR diabetes.* 2022 Jan 1;7(1).
116. Laquatra I. Nutrición para el control de peso. In: *Nutrición y dietoterapia de, KRAUSE Mahan LK y Escott-Stump McGraw Hill* 10a ed. México; 2001. p. 527-60.
117. Keller M, Svensson SIA, Rohde-Zimmermann K, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and Epigenetics in Obesity: What Do We Know so Far? *Curr Obes Rep.* 2023 Oct 11;12(4):482-501.
118. González-Quijano GK, León-Reyes G, Rosado EL, Martínez JA, de Luis DA, Ramos-Lopez O, et al. Effect of Genotype on the Response to Diet in Cardiovascular Disease—A Scoping Review. *Healthcare.* 2024 Nov 16;12(22):2292.
119. Martínez Hernández J. Dietas de Precisión en la Prevención y Tratamiento de la Obesidad. Madrid: VIII Curso Avanzado sobre obesidad Obesidad y Cardiometabolismo. Abordaje holístico. Real Academia Nacional de Farmacia.; 2025.

Si desea citar nuestro artículo:

Tratamiento dietético de la obesidad personalizada y de precisión: Revisión narrativa

Fernando Vidal-Ostos de Lara; Julia Álvarez Hernández; Pilar María Martín; Daniel de Luis Román; Francisco José Sánchez-Muniz; J. Alfredo Martínez.

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 91. nº 2 (2025) · pp. 151-172
DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.02.02>



ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

La vacuna no replicativa de ADN, pPAL-S + pPAL-N, libre de genes de resistencia a antibióticos, confiere protección completa en ratones frente al SARS-CoV-2

The non-replicative DNA vaccine, pPAL-S + pPAL-N, free of antibiotic resistance genes, confers complete protection in mice against SARS-CoV-2

Pedro J. Alcolea¹, Jaime Larraga¹, Ana Alonso¹, Francisco J. Loayza¹, José M. Rojas, Verónica Martín, Noemí Sevilla², Vicente Larraga^{1*}

¹Laboratorio de Parasitología Molecular, Unidad de Desarrollo de Fármacos Biológicos, Inmunológicos y Químicos para la Salud Global (BICS), Departamento de Biología Celular y Molecular, Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas, CSIC, Madrid, España.

²Grupo de Investigación en Nuevas Estrategias de Control de Patógenos Relevantes en Sanidad Animal, Centro de Investigación en Sanidad Animal (CISA-INIA-CSIC), Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria, CSIC, Madrid, España.

e-mail: vlarraga@cib.csic.es

Recibido el 26 de junio de 2025; aceptado el 28 de junio de 2025
Disponible en internet el 30 de junio de 2025

PALABRAS CLAVE

SARS-CoV-2
Vacuna de ADN
Proteína S
Proteína N
Modelo murino
pPAL
Furina

RESUMEN

Las vacunas actualmente en uso frente a SARS-CoV-2 han contribuido al control de la pandemia de COVID-19. No obstante, la elevada tasa de mutación, especialmente en la glicoproteína espicular (S), está promoviendo la aparición de nuevas variantes. El uso exclusivo de este antígeno podría limitar la eficacia vacunal. En este estudio se presenta una vacuna candidata de ADN que codifica las proteínas S y N, integrada en el plásmido de expresión no replicativo en células mamíferas pPAL. Este plásmido no contiene genes de resistencia a antibióticos, empleando en su lugar un marcador alternativo para su selección. La secuencia del gen S fue modificada para evitar el corte por furina (Sfs). En ratones C57BL/6J vacunados por vía intramuscular mediante un régimen de primovacunación-refuerzo y electroporación in vivo con pPAL-Sfs + pPAL-N, se observaron respuestas inmunitarias humorales y celulares robustas. Esta inmunización confirió protección total en ratones K18-hACE2 frente a una dosis letal (10^5 PFU) de SARS-CoV-2. La replicación viral fue completamente controlada en pulmones, cerebro y corazón. Por tanto, pPAL-Sfs + pPAL-N representa una vacuna de ADN prometedora para la protección frente a la COVID-19.

DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf>.

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2025 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto

**KEYWORDS**

SARS-CoV-2
DNA vaccine
protein S
Protein N
Murine mode
IpPAL
Furin

ABSTRACT

The vaccines currently in use against SARS-CoV-2 have contributed to the control of the COVID-19 pandemic. However, the high mutation rate, especially in the spicular (S) glycoprotein, is promoting the emergence of new variants. The exclusive use of this antigen could limit vaccine efficacy. This study presents a candidate DNA vaccine encoding S and N proteins, integrated into the non-replicative expression plasmid in mammalian cells pPAL. This plasmid does not contain antibiotic resistance genes, employing instead an alternative marker for selection. The S gene sequence was modified to avoid furin cleavage (Sfs). In C57BL/6J mice immunized intramuscularly by a primovaccination-booster regimen and in vivo electroporation with pPAL-Sfs + pPAL-N, robust humoral and cellular immune responses were observed. This immunization conferred complete protection in K18-hACE2 mice against a lethal dose (10^5 PFU) of SARS-CoV-2. Viral replication was completely controlled in lungs, brain and heart. Therefore, pPAL-Sfs + pPAL-N represents a promising DNA vaccine for protection against COVID-19.

1. INTRODUCCIÓN

Las vacunas se consideran el método más eficaz para controlar la pandemia de COVID-19 y han contribuido a la recuperación de la economía global. Sin embargo, la eficacia de la respuesta inmune protectora inducida por estas vacunas frente a las variantes de preocupación (VOC, por sus siglas en inglés) presenta limitaciones. Las nuevas VOC muestran una elevada tasa de mutación en el dominio de unión al receptor (RBD) y en las secuencias del dominio N-terminal de la glicoproteína espicular (S) del SARS-CoV-2. La inmunidad basada en anticuerpos frente a estas VOC es menos eficaz en comparación con la cepa original Wuhan-Hu-1. No obstante, la respuesta de los linfocitos T frente a estas variantes permanece robusta.

Los linfocitos T reconocen más epítopos de la proteína S que los anticuerpos. Además, las respuestas de células T no decrecen tan rápidamente como las de los anticuerpos, por lo que proporcionan una protección más eficaz frente a variantes emergentes. Las vacunas que expresan la proteína S derivada de variantes como Ómicron no mejoran necesariamente la eficacia en comparación con la proteína S original. Esto sugiere que adaptar el antígeno

vacunal a la forma más reciente de S no garantiza una mejora en la eficacia. El desarrollo de vacunas altamente eficaces para prevenir la COVID-19 sigue siendo una necesidad a nivel global. En el futuro, serán necesarias vacunas capaces de inducir una respuesta celular adecuada para minimizar el impacto de nuevas variantes sobre los sistemas sanitarios.

Las vacunas de ADN, utilizadas en medicina veterinaria, inducen respuestas inmunes protectoras específicas frente a patógenos. Estas vacunas son fácilmente modificables, lo que permite ensayar rápidamente múltiples candidatos vacunales frente a nuevas cepas víricas. Una de las ventajas de las vacunas de ADN es que su producción puede escalarse fácilmente. Además, estas vacunas son termoestables, lo cual elimina la necesidad de cadena de frío para su almacenamiento a largo plazo y distribución global. Esta característica resulta particularmente ventajosa para países en desarrollo. Actualmente se están ensayando varios candidatos de vacunas de ADN frente a la COVID-19 en ensayos clínicos, aunque la mayoría incluye genes de resistencia a antibióticos como marcador de selección en su proceso de fabricación.

Hemos desarrollado un nuevo candidato vacunal de ADN para prevenir la infección por SARS-CoV-2, que incluye las secuencias completas de los genes de la proteína S y de la nucleocápside (N), clonadas en el plásmido pPAL, un vector de expresión en mamíferos no replicativo y libre de genes de resistencia a antibióticos. La secuencia del gen S ha sido modificada para estabilizar la proteína resultante frente al corte por furina (Sfs) e incluye el dominio RBD, responsable de la entrada del virus en la célula hospedadora. El candidato vacunal pPAL-Sfs + pPAL-N se compone de una mezcla en proporción 1:1 en masa de ambos plásmidos disueltos en agua estéril. Se optó por mantener los genes en plásmidos separados para evitar un plásmido de mayor tamaño, lo que podría reducir el rendimiento en la producción.

El plásmido pPAL contiene una isla CpG larga y no requiere adyuvantes adicionales. La proteína N fue seleccionada debido a su alto grado de conservación entre los betacoronavirus. Recientemente se ha propuesto un papel protector para la proteína N frente a la infección por SARS-CoV-2. Además, esta proteína es la más abundante del virus, altamente inmunogénica en infecciones por coronavirus y puede contribuir a ampliar la respuesta de células T y mejorar la reactividad cruzada.

Por tanto, evaluamos la eficacia del candidato vacunal pPAL-Sfs + pPAL-N frente a SARS-CoV-2 mediante un régimen de inmunización de primovacuna-refuerzo por vía intramuscular seguido de electroporación in vivo. Se evaluaron las respuestas inmunes humoral y celular en ratones C57BL/6J de tipo salvaje, y el nivel de protección frente a un desafío letal con SARS-CoV-2 se valoró en ratones transgénicos B6Cg-Tg(K18-hACE2)2PrImn/J. Este estudio demuestra que el candidato vacunal pPAL-Sfs + pPAL-N es una propuesta prometedora frente a la infección por SARS-CoV-2.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Construcción pPAL

Las vacunas de ADN requieren un vector que permita la replicación de los genes y la expresión de los antígenos codificados. Habitualmente, se emplean genes de resistencia a antibióticos como marcadores de selección, los cuales no deben ser liberados al medio ambiente tras la comercialización del producto final. Por tanto, el uso de vectores libres de genes de resistencia a antibióticos es imprescindible.

El plásmido de expresión en mamíferos pPAL está basado en las secuencias potenciadora y promotora del citomegalovirus (CMV). Este plásmido no se replica en células de mamífero y no contiene marcadores de selección basados en resistencia a antibióticos. En su lugar, utiliza como marcador de selección el gen *fabI* de *E. coli*, que codifica para la enzima enoil-ACP reductasa. Esta enzima es inhibida por el compuesto bacteriostático triclosán, empleado como agente selectivo a una concentración óptima de 3 μ M. El constructo pPAL-Sfs (Figura 1A) contiene una versión modificada del gen que codifica la proteína S del SARS-CoV-2, correspondiente al número de acceso NCBI NC045512, ID de gen 43740568. En primer lugar, la secuencia fue optimizada mediante un enfoque Monte Carlo basado en las frecuencias relativas de uso de codones. En segundo lugar, se modificó el sitio de corte por furina (PRRA $\rightarrow$ PGGG; residuos 681-684). Para ello, la secuencia nucleotídica CCTCGGCGGGCA fue sustituida por CCAGGCGGCAGC (posiciones 2041-2052).

El constructo pPAL-N contiene el gen de la proteína N del SARS-CoV-2 (también con número de acceso NC045512, ID de gen 43740575). Los constructos pPAL-Sfs y pPAL-N, flanqueados por sitios de restricción KpnI, fueron obtenidos por síntesis génica en el vector pGH (ATG Biosynthetics, Merzhausen, Alemania) y transferidos a la cepa *E. coli* SURE2 (Agilent, Santa Clara, CA) mediante electroporación (1.800 V, 200 W, 25 μ F) (FIG 1B).



La selección se realizó en medio LB-agar suplementado con triclosán a 3 μM (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.). El plásmido pGH fue eliminado mediante digestión con la enzima KpnI (NEB, Ipswich, MA), y los constructos vacunales se circularizaron utilizando ligasa T4 (NEB). Las preparaciones libres de endotoxinas de los plásmidos pPAL, pPAL-Sfs y pPAL-N se obtuvieron con el kit PureLink™ Expi Endotoxin-Free Giga Plasmid Purification Kit (Invitrogen, Waltham, MA), siguiendo las instrucciones del fabricante.

2.2 Expresión génica de antígenos en células HEK293 transfectadas

Las células HEK293 (CRL-1573™, ATCC®, Manassas, VA) se cultivaron a 37 °C en una atmósfera con 5% de CO₂ en medio completo (CM), compuesto por DMEM suplementado con un 10% de suero fetal bovino inactivado por calor (HIFBS, Sigma-Aldrich, Burlington, MA), 100 UI de penicilina y 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de estreptomycin. Las células en estado de semiconfluencia fueron desprendidas por pipeteo suave, lavadas una vez con 1 mL de PBS estéril y una vez con 0,3 mL de GTporator®-M (Protean, República Checa) por cada 3×10^6 células. Posteriormente, se transfectaron por electroporación con los plásmidos pPAL, pPAL-S, pPAL-Sfs o pPAL-N. Se incluyó un control de transfección sin ADN. Se transfectaron $1,2 \times 10^6$ células con 5 μg de ADN en 80 μL de solución GTporator®-M, utilizando una cubeta estéril con un espacio de 2 mm (BTX, Cambridge, Reino Unido) y un equipo ECM 630 Electro Cell Manipulator Precision Plus® (BTX). Inmediatamente se añadieron 1,2 mL de medio precalentado. Se sembraron 0,2 mL de la suspensión celular en una porta de 8 pocillos (Nunc® Lab-Tek®, Sigma-Aldrich) y 1 mL en una placa de 24 pocillos. Las células se incubaron 24 h a 37 °C y 5% CO₂.

Las células transfectadas en placas de 24 pocillos se lavaron dos veces con 1 mL de CM y se lisaron con 50 μL de tampón (25 mM Tris-HCl pH 7,8, 2 mM EDTA, 2 mM DTT, 1% glicerol, 1% Triton-X100). Las proteínas se cuantificaron

por el método de Bradford. Cada extracto (20 μg) fue tratado con 8,3 U/ μL de TurboNuclease (*Serratia marcescens*, Sigma-Aldrich) durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se prepararon para electroforesis SDS-PAGE en tampón Laemmli, calentados a 95 °C durante 5 min, y corridos a 30 mA durante 90 min en geles TGX pre-ensamblados al 8-20% (BioRad). Las proteínas fueron transferidas por método semiseco a membranas de nitrocelulosa de 0,45 μm (BioRad) a 1,3 A y 25 V durante 10 min, utilizando el sistema TransBlot Turbo. Las membranas se bloquearon con leche desnatada al 5% en PBS-Tween 0,1% a temperatura ambiente durante 1 h, bajo agitación suave, y se lavaron tres veces. Luego, se incubaron 90 min con anticuerpos primarios en tampón de bloqueo: anti-SARS-CoV-2 S (subunidad S2, Abcam ab272504) a 1:750, y anti-N (cortesía de Mercedes Domínguez e Inmaculada Moreno, CNM-ISCIII) a 1:500. Tras los lavados, se incubó 1 h con anticuerpo secundario HRP-conjugados con anti-IgG de cabra anti ratón (DAKO Agilent) a 1:2.000. La detección por quimioluminiscencia se realizó con ECL Western Blotting Reagent (Thermo Fisher) durante 1 min. Las imágenes se adquirieron con el sistema ChemiDoc MP (BioRad) y se analizaron en ImageLab 6.1 (BioRad).

Las células en portas de 8 pocillos se lavaron con 200 μL de solución hipotónica (agua:DMEM, 11:9) y dos veces con acetona:metanol (1:1). Se fijaron y permeabilizaron con acetona:metanol (1:1) a -20 °C durante 10 min, se secaron al aire y se retiraron los pocillos. Se realizaron tres lavados de 5 min con PBS filtrado (0,22 μm), se secaron al aire y se bloquearon con 20 μL de leche desnatada al 5% en PBS-Tween, durante 1 h a 37 °C en cámara húmeda. Después del bloqueo, se añadieron 20 μL de los anticuerpos anti-S2 y anti-N diluidos 1:50, y se incubaron 1 h. Tras un lavado de 5 min, se incubaron con 20 μL de anticuerpo secundario Alexa Fluor® 488 anti-IgG de cabra (1:200) durante 1 h en oscuridad. A los 50 min de esta incubación, se añadieron 20 μL de DAPI (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

Finalmente, se realizaron cuatro lavados de 5 min con PBS filtrado, se montaron con 50 μ L de Mowiol 4-88 y se dejaron secar a 4 °C durante 16 h en oscuridad. Las imágenes de fluorescencia se adquirieron con un microscopio confocal SP8 STED 3X (Leica, Alemania).

2.3 Inmunización con pPAL-Sfs + pPAL-N

Se utilizaron 87 ratones hembra C57BL/6J de tipo salvaje, de ocho semanas de edad (Charles River, Wilmington, MA), para el análisis de la respuesta inmune, y 140 ratones hembra transgénicos B6Cg-Tg(K18-hACE2)2PrImn/J (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA) para los experimentos de protección.

Los animales fueron alojados, por norma general, en grupos de cinco, excepto en el caso de cuatro grupos de ocho ratones C57BL/6J en el experimento de dosis-respuesta. En todo momento se cumplieron los requisitos de espacio establecidos por la legislación vigente (Directiva 2010/63/UE y el Real Decreto 53/2013, modificado por el RD 1386/2018). Los permisos necesarios fueron aprobados por el Comité de Ética del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Comunidad Autónoma de Madrid.

Los experimentos con ratones infectados se realizaron en laboratorios de bioseguridad nivel 3+ (BSL3+, CISA-INIA-CSIC). Todos los animales recibieron alimentación y agua *ad libitum*. Se aplicaron medidas de bienestar animal, siguiendo los principios de reemplazo, reducción y refinamiento. También se implementaron medidas de enriquecimiento ambiental.

Durante la administración de la vacuna y la electroporación *in vivo*, se aplicó anestesia con isoflurano (3% para inducción, 2,5% para mantenimiento). Además, se añadió ibuprofeno al agua de bebida a una dosis de 0,2 mg/kg tras el procedimiento. Para la eutanasia, también se utilizó isoflurano seguido de punción intracardiaca. Se aplicaron todas las medidas adicionales exigidas por la normativa. En los ratones K18-hACE2 sometidos al desafío

viral, se aplicó eutanasia inmediata si se detectaba una pérdida de peso igual o superior al 20%, o cualquier signo incipiente de sufrimiento. Los procedimientos empleados en los experimentos de desafío fueron posteriormente evaluados de forma retrospectiva.

Los ratones C57BL/6J y K18-hACE2 fueron inmunizados por vía intramuscular (IM) con la vacuna pPAL-Sfs + pPAL-N, compuesta por ADN libre de endotoxinas (20 μ g de pPAL-Sfs y 20 μ g de pPAL-N) disuelto en agua estéril CHROMASOLV™ (Honeywell Riedel-de Haën, Charlotte, NC). Los ratones control recibieron 40 μ g de pPAL vacío.

La electroporación se realizó utilizando dos electrodos tipo aguja de 30G (0,3 × 13 mm), conectados a un sistema de electroporación ECM 830 Square Wave (BTX, Harvard Bioscience Inc.). Las agujas se colocaron equidistantes al punto de inyección, siguiendo la dirección de las fibras musculares, con una separación aproximada de 5 mm. El polo negativo se situó en posición posterior. Se aplicaron seis pulsos de 100 V, de 50 ms cada uno, a intervalos de 1 segundo. Los animales fueron inmovilizados sobre una superficie eléctricamente aislada y se mantuvieron bajo anestesia con isoflurano (3% inducción, 2,5% mantenimiento) durante todo el procedimiento. Posteriormente, se administró ibuprofeno en el agua a 0,2 mg/kg. Los ratones C57BL/6J fueron sacrificados una semana después de la dosis de refuerzo para evaluar la respuesta inmune celular en el bazo. Los ratones K18-hACE2 fueron desafiados con el virus dos semanas después de la dosis de refuerzo, tras evaluar la respuesta inmune humoral.

2.4 ELISA

Se recogieron 100 μ L de sangre periférica a los ratones una semana antes de la vacunación y 15 días después de la misma. La sangre se dejó coagular a 4 °C durante 5 horas. El suero se obtuvo por centrifugación a 8.000 ×g durante 10 minutos y se almacenó a -20 °C hasta su



utilización. Se prepararon diluciones seriadas 1:3 de los sueros en PBS con 0,05% de Tween 20 y 1% de albúmina sérica bovina (BSA). Se recubrieron placas de microtitulación de 96 pocillos de fondo plano con 50 μ L de proteína recombinante S1+S2 ECD-His (Sino Biological, Beijing, China) y RBD (RayBiotech Life, Peachtree Corners, GA), a una concentración de 50 μ g/mL en tampón carbonato-bicarbonato (3,36 mM/10 mM), incubándose a 4 °C durante 16 horas. Tras tres lavados con PBS-Tween 0,05% + 1% BSA, se bloqueó la placa con PBS-Tween 0,05% conteniendo 3% de BSA durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego, se repitieron los lavados y se añadieron 100 μ L de las muestras de suero diluidas, incubando durante 1 hora.

Después de los lavados, se incubó con uno de los siguientes conjugados con HRP durante 1 hora:

- Proteína A conjugada a HRP diluida 1:8.000 (Invitrogen, Waltham, MA)
- Anticuerpo IgG1 de cabra anti-ratón diluido 1:20.000
- Anticuerpo IgG2c de cabra anti-ratón diluido 1:20.000 (Bethyl Laboratories, Montgomery, TX)

Posteriormente se realizaron tres lavados finales. El desarrollo de color se llevó a cabo utilizando el kit TMB Substrate (Thermo Scientific, Waltham, MA), incubando 100 μ L durante 10 minutos. La reacción se detuvo añadiendo 100 μ L de H₂SO₄ 2 N. La absorbancia a 450 nm (A450) se midió con un lector Microplate Reader 680 (BioRad, Hercules, CA) y el software Microplate Manager 5.2.1 (BioRad).

2.4.1 Ensayos de neutralización de SARS-CoV-2

La cepa viral MAD6 de SARS-CoV-2 y la variante B.1.617.2 (Delta) fueron gentilmente proporcionadas por el Dr. Luis Enjuanes y el Dr. Juan Francisco García-Arriaza (CNB-CSIC, Madrid, España), respectivamente. La secuencia genómica de la cepa MAD6 es idéntica a la del aislado original Wuhan-Hu-1 (GenBank MN908947). Se prepararon diluciones seriadas

de sueros de ratón previamente inactivados por calor (dilución inicial 1:10) y se incubaron con 100 unidades formadoras de placas (PFU) del virus SARS-CoV-2 MAD6 o de la variante Delta (B.1.617.2) durante 1 hora a 37 °C, en placas de 96 pocillos de fondo plano. Posteriormente, se sembraron 2×10^4 células Vero E6 por pocillo sobre la mezcla de suero/virus, y se incubaron durante 3 días a 37 °C con 5% de CO₂. Tras la incubación, se retiró el medio de cultivo y las células se fijaron con paraformaldehído al 2%. A continuación, se tiñeron con cristal violeta al 2%. Los títulos de anticuerpos neutralizantes (NAb) se calcularon como la dilución del suero en la que se observó menos del 50% de efecto citopático en los pocillos replicados.

2. 4. 2 Ensayos ELISpot y tinción intracelular de citoquinas

Se obtuvieron suspensiones de esplenocitos en 15 mL de PBS conteniendo 0,3 mM de EDTA y 2% de suero fetal bovino inactivado por calor (HIFBS), utilizando filtros celulares de 0,45 μ m (BD Falcon Cell Strainers, BD Biosciences, San José, CA). Las células se recolectaron por centrifugación a 500 $\times$ g durante 7 minutos, y los eritrocitos se lisaron a temperatura ambiente durante 2 minutos con 5 mL de tampón de lisis de eritrocitos (1X RBC Lysis Buffer, pluriSelect Life Science, Leipzig, Alemania). A continuación, se añadieron inmediatamente 25 mL de solución de lavado y se centrifugó nuevamente a 500 $\times$ g durante 7 minutos. Tras un lavado adicional, las células se resuspendieron en 5 mL de medio de proliferación (RPMI suplementado con 10% HIFBS, 100 UI de penicilina - 100 μ g/mL de estreptomycin y 4,5 μ M de β -mercaptoetanol). Las suspensiones se filtraron nuevamente mediante filtros de 0,45 μ m, y se diluyó una alícuota 1:1 con azul tripano al 0,4% (Sigma-Aldrich) para el recuento de células viables, usando portaobjetos TC10 y un contador automático TC10 (BioRad).

2.4.3 ELISpot

Los ensayos ELISpot se realizaron utilizando el kit Murine IFN- γ ELISpot (Abcam, Reino Unido), siguiendo las instrucciones del fabricante. En la fase de estimulación, se sembraron 2×10^5 esplenocitos en 200 μ L de medio de proliferación con el estímulo correspondiente. La estimulación se realizó por triplicado, incubando 20 horas a 37 °C y 5% de CO₂. Los estímulos empleados fueron:

- Concanavalina A (1 μ g/mL) como control positivo (Sigma-Aldrich),
- Una mezcla equimolar de péptidos representando la secuencia completa de la proteína S (25 μ g/mL), preparada a partir de PepTivator® SARS-CoV-2 Prot_S1 y Prot_S (Miltenyi Biotec, Alemania),
- Una mezcla equimolar de péptidos representando la proteína N completa (25 μ g/mL), a partir de PepTivator® SARS-CoV-2 Prot_N (Miltenyi Biotec).

2.4.4 Tinción intracelular de citoquinas (citometría de flujo)

Los esplenocitos se sembraron en placas de cultivo de 96 pocillos (1×10^6 células/pocillo) y se estimularon con el pool de péptidos de la proteína S (25 μ g/mL, Miltenyi Biotec), o con PMA (50 ng/mL) e ionomicina (1 μ g/mL) como control positivo (Sigma-Aldrich). El grupo negativo no recibió estímulo.

Durante la estimulación se añadieron:

- Brefeldina A (5 μ g/mL),
- Monensina (2 mM),
- Anticuerpo anti-CD107a (1 μ g/mL; PE anti-mouse CD107a, clon 1D4B, Biolegend).

Las células se incubaron durante 4 horas adicionales a 37 °C, en atmósfera humidificada con 5% CO₂. Posteriormente se lavaron con PBS y se tiñeron con el marcador de viabilidad LIVE/DEAD™ Fixable Near-IR (Thermo Fisher) durante 20 minutos sobre hielo. Luego se lavaron con tampón de tinción (PBS + 2% HIFBS + 0,02% azida sódica) y se tiñeron los marcadores de superficie con los siguientes anticuerpos anti ratón, conjugados con fluoróforos:

- CD8a (Alexa Fluor® 488, clon 53-6.7),
- CD4 (Brilliant Violet 510™, clon GK1.5),
- CD3 (PerCP/Cy5.5, clon 17A2), todos de Biolegend.

Tras dos lavados adicionales, las células se fijaron y permeabilizaron usando el kit Cytofix/Cytoperm (BD Biosciences), según las instrucciones del fabricante. Luego se tiñeron durante 30 minutos sobre hielo para las citoquinas intracelulares:

- TNF- α (Brilliant Violet 421™, clon MP6-XT22),
- IFN- γ (Alexa Fluor® 647, clon XMG1.2),
- IL-2 (Brilliant Violet 785™, Biolegend).

Finalmente, las células se lavaron según el protocolo del kit, se resuspendieron en tampón de tinción y se adquirieron en un citómetro FACSCelestaSORP (BD Biosciences). El análisis de datos se realizó con el software FlowJo (BD Biosciences).

2.4.5 Mantenimiento del SARS-CoV-2 y desafío infeccioso

La línea celular Calu-3 se cultivó en medio DMEM suplementado con un 20% de suero fetal bovino inactivado por calor (HIFBS) y 10 mM de HEPES. Esta línea celular fue proporcionada amablemente por el Dr. Luis Enjuanes (CNB-CSIC, Madrid, España) y se utilizó para la propagación viral a una multiplicidad de infección (MOI) de 0,001 unidades formadoras de placa (PFU) por célula. El sobrenadante se recogió a las 72 horas postinfección (hpi), se sometió a tres ciclos de congelación/descongelación y se clarificó por centrifugación a 1.970 $\times$ g durante 10 minutos. El virus fue titulado y almacenado a -80 °C hasta su uso. La titulación se realizó utilizando la línea celular Vero E6 (CRL-1586, ATCC®, Manassas, VA), mantenida en medio DMEM suplementado con 5% de HIFBS. La adsorción viral se permitió durante 1 hora sobre monocapas de células Vero E6 en estado de confluencia del 70-80%. Luego se añadieron 2 mL de agar semisólido al 0,5% en medio DMEM suplementado con 2% de HIFBS. El recuento de unidades formadoras de placa (PFU)



se realizó tras 6 días de incubación. Los ratones fueron desafiados con 10^5 PFU de las cepas MAD6 o Delta de SARS-CoV-2 por vía intranasal, 15 días después de la dosis de refuerzo. A partir de entonces, se monitorizó diariamente el peso corporal y el estado clínico de los animales.

El seguimiento del peso y del estado clínico se realizó en grupos de 10 ratones K18-hACE2 por condición experimental (grupo control pPAL y grupo vacunado pPAL-Sfs + pPAL-N). El índice clínico se calculó según los criterios especificados en la Tabla Suplementaria 1. Para la evaluación de la carga viral, se emplearon 20 ratones por grupo en cada experimento, distribuidos en subgrupos de cinco individuos, sacrificados en los días 2, 4, 7 y 14 tras el desafío.

2.4.6 Evaluación del estado clínico

Los ratones fueron observados y pesados diariamente tras el desafío vírico. Los signos clínicos se puntuaron según los criterios recogidos en la Tabla S1. La puntuación total (sumatoria) de los signos clínicos —que incluye peso corporal, aspecto, movilidad y respiración— se utilizó como indicador de la gravedad de la enfermedad. Se estableció un criterio de finalización humanitaria (eutanasia) cuando esta puntuación superaba el valor de 50, con el objetivo de minimizar el sufrimiento animal.

2.4.7 Evaluación de la carga viral en órganos diana

Se obtuvieron muestras de los órganos diana (pulmón, corazón y cerebro) en los días 2, 4, 7 y 14 tras el desafío. Estas muestras fueron sometidas a tres ciclos de congelación/descongelación, seguidos de 20 ciclos de sonicación por minuto a 5 W durante 2 minutos. Los lisados se centrifugaron a $220 \times g$ durante 5 minutos para obtener sobrenadantes virales clarificados. La extracción de ARN total se realizó utilizando el reactivo Trizol (Invitrogen, Wal-

tham, MA), siguiendo las instrucciones del fabricante. Para la detección del ARN viral, se llevó a cabo una PCR cuantitativa en dos pasos (qRT-PCR) utilizando transcriptasa reversa SuperScript III (Invitrogen) y ADN polimerasa EHF (Roche, Basilea, Suiza), siguiendo el protocolo de Toussaint et al. (18).

Se emplearon los siguientes cebadores y sonda específicos para el gen N del SARS-CoV-2:

- N1-F: GACCCCAAATCAGCGAAAT
- N1-R: TCTGGTTACTGCCAGTTGAATCTG
- N1-P (sonda): FAM-ACCCCGCATTACGTTTGGTG-GACC-BHQ1

Como gen de referencia (β -actina), se utilizaron:

- ACT_F_1005-1029: CAGCACAATGAAGATCAAGATCATC
- ACT_R_1135-1114: CGGACTCATCG-TACTCCTGCTT
- ACT_P_1081-1105: JOE-TCGCTGTCCACCTTC-CAGCAGATGT-BHQ1

Los mismos sobrenadantes clarificados de los órganos se emplearon para determinar la replicación viral mediante ensayos de placas en células Vero, expresándose los resultados como PFU por gramo de tejido.

2.4.8 Análisis estadístico

Para los experimentos de tinción intracelular de citoquinas, se utilizó ANOVA de dos factores con prueba post-hoc de Fisher (Least Difference). En todos los demás experimentos, se aplicó la prueba t de Student, ajustando los valores de p mediante el método de Holm-Sidak.

3. RESULTADOS

3.1 Las células HEK293 transfectadas con la vacuna candidata pPAL-Sfs + pPAL-N expresan los genes Sfs y N de SARS-CoV-2

Las secuencias génicas de las proteínas S y N se obtuvieron del genoma del aislado Wuhan-1 de SARS-CoV-2 (GenBank Acc. No.

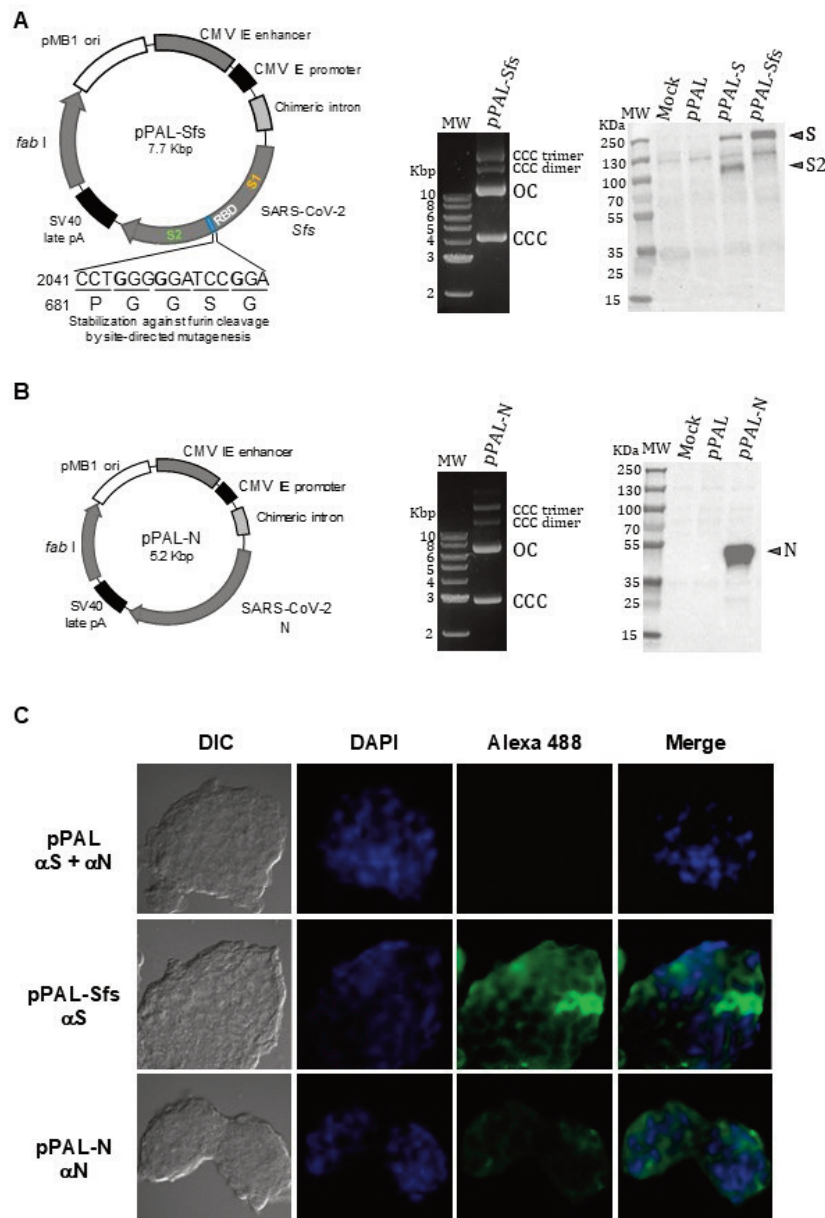


Figura 1. La vacuna candidata pPAL-Sfs + pPAL-N. (A) Mapa pPAL-Sfs. Sfs es una versión modificada optimizada para codones de la secuencia de referencia del SARS-CoV-2 de Wuhan que contiene una modificación para evitar la escisión del producto proteico por la furina. Preparación en laboratorio a gran escala del plásmido pPAL-Sfs que contiene conformadores superenrollados (CCC), formas circulares abiertas (OC), dímeros CCC y trímeros CCC. Western blot de extractos de proteínas enteras de células HEK293 transfectadas con pPAL, pPAL-S y pPAL-Sfs. El anticuerpo primario fue el anticuerpo policlonal anti-S de cabra diluido 1:800 (Abcam #ab272504, Cambridge, Reino Unido) que solo reconoce la subunidad S2. El anticuerpo secundario fue Ig policlonal anti-conejo conjugado con HRP diluido 1:2.000. La furina escinde la proteína S obtenida de pPAL-S, pero no la Sfs de pPAL-Sfs. (B) Preparación de laboratorio a gran escala del plásmido pPAL-N que contiene conformadores CCC, OC, CCC-dímero y CCC-trímero. Western blot de extractos de proteínas enteras de células HEK293 transfectadas con pPAL y pPAL-N. El anticuerpo primario fue un anticuerpo policlonal anti-N de conejo diluido 1:500. El anticuerpo secundario fue Ig policlonal anti-conejo conjugado con policlonal anti-conejo conjugado con HRP diluido 1:2.000. (C) y (D) inmunofluorescencia de células HEK293 cultivadas transfectadas con plásmidos pPAL, pPAL-Sfs y pPAL-N. Las diluciones de anticuerpos anti-S y anti-N fueron 1:50. El control de pPAL se incubó con ambos anticuerpos. El anticuerpo secundario fue Alexa Fluor® 488 IgG anti-conejo conjugado en cabra diluido a 1:200. Se observa la expresión de Sfs y N.

MN908947). La variante Sfs es una versión modificada del gen S, diseñada para evitar el corte por furina (cambio en la secuencia: 2041 CCTCGGCGGGCA → CCAGGCGGCAGC; amino-ácidos 681 PRRA → PGGS). La furina endógena de las células HEK293 hidroliza la glicoproteína S nativa, pero no Sfs, lo que se demuestra por la presencia del fragmento S2 solo en células transfectadas con pPAL-S (Figura 1A).

Los genes Sfs y N fueron clonados por separado en el vector de expresión en mamíferos pPAL, bajo el control del potenciador/promotor del CMV, generando la vacuna candidata pPAL-Sfs + pPAL-N (Figura 1). La transfección de células HEK293 con cada constructo pro-

dujo expresión de los antígenos correspondientes, según se confirmó mediante Western blot (Figuras 1A, B). La inmunofluorescencia indirecta utilizando anticuerpos policlonales anti-S2 y anti-N también confirmó la expresión de Sfs y N (Figuras 1C, D).

3.2 La vacunación con pPAL-Sfs + pPAL-N induce respuestas inmunes humores y celulares específicas frente a SARS-CoV-2 en ratones

Ratones C57BL/6J (B6) fueron inmunizados por vía intramuscular con 20 µg de pPAL-Sfs y 20 µg de pPAL-N, siguiendo un esquema homólogo

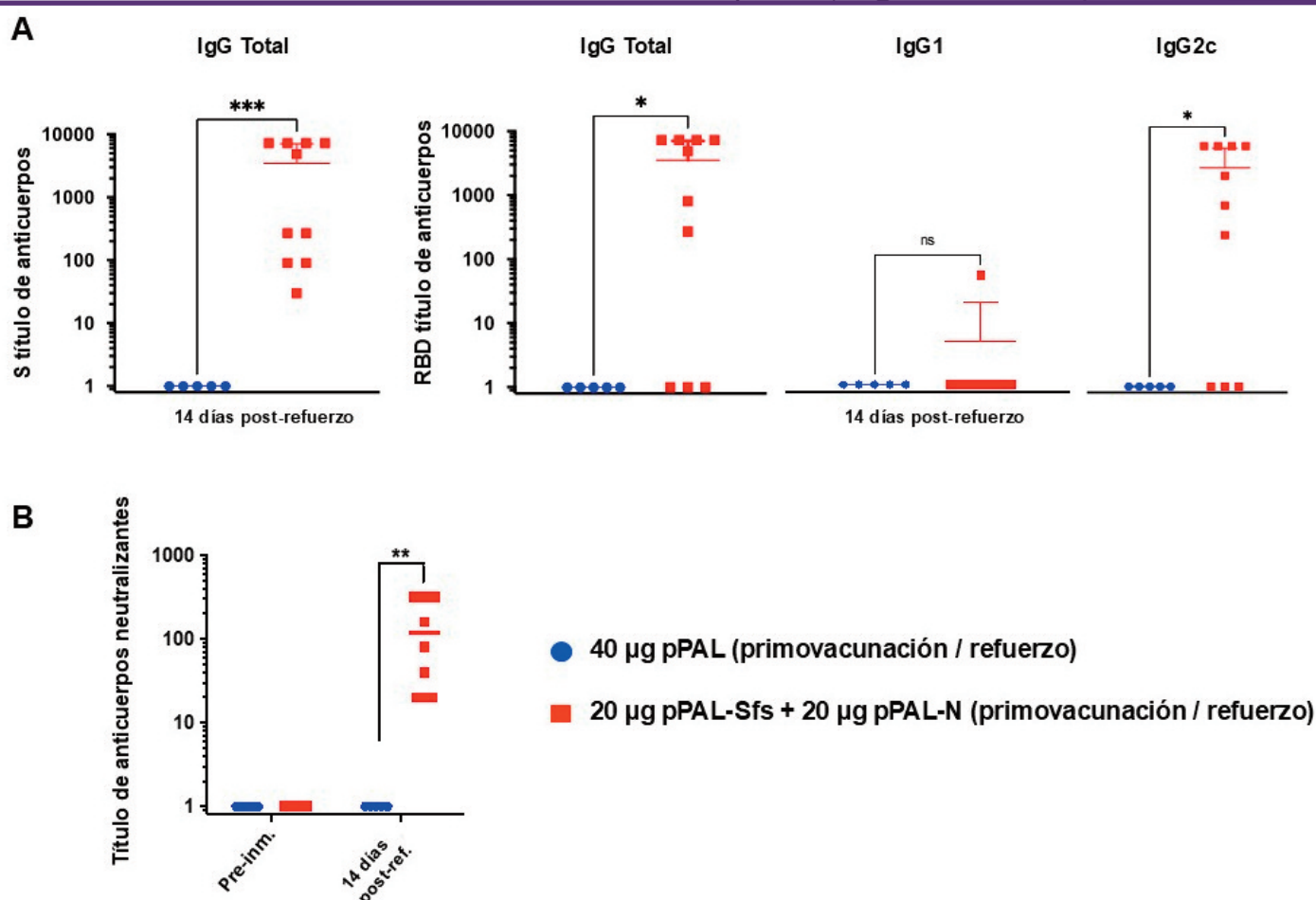


Figura 2. Las vacunas candidatas pPAL-Sfs + pPAL-N activan la inmunidad humoral específica del SARS-CoV-2 S y RBD en ratones C57BL/6J. Las muestras de suero se recogieron 15 días después de la dosis de refuerzo. (A) Determinaciones de ELISA de títulos individuales y promedio de IgG anti-S y anti-RBD circulante total determinados por ELISA utilizando proteína A conjugada con HRP. Determinaciones de ELISA de títulos individuales y promedio de IgG, IgG1 e IgG2c circulantes anti-RBD utilizando IgG1, anti-IgG2 y anti-IgG2c de cabra conjugada con HRP. Los títulos medios de IgG anti-S y anti-RBD son 1:2000. La relación IgG2c/IgG1 es de 750 en los animales vacunados con respecto al grupo control de pPAL. (B) El promedio del título de anticuerpos neutralizantes es x100. La inferencia estadística se realizó mediante la prueba t de Student aplicando el ajuste del valor p por el método de Holm-Sidak (= 0,05; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001).

primovacunación/refuerzo con un intervalo de 15 días e incluyendo electroporación in vivo. Los títulos promedio de IgG anti-S, IgG anti-RBD e IgG2c anti-RBD superaron los 2.000. La razón IgG2c/IgG1 fue aproximadamente 750 en los ratones vacunados (Figura 2A). Todos los animales vacunados presentaron anticuerpos neutralizantes (NAb), con títulos promedio en torno a 100 tras la dosis de refuerzo (Figura 2B).

En el ensayo ELISpot, todos los ratones vacunados presentaron más de 500 colonias formadoras de *Spot Forming Colonies* (SFC) productoras de IFN- γ por millón de esplenocitos al día 7 tras el refuerzo, específicamente frente a un pool de péptidos de 11 residuos solapados que cubre toda la proteína S del virus. El promedio fue de ≈ 1.600 , con un máximo de ≈ 3.100 (Figura 3A). Frente a la proteína N, la

media fue mucho menor (≈ 200 SFC/millón) (Figura 3A). Un segundo ensayo ELISpot independiente confirmó los altos niveles de producción de IFN- γ y mostró una respuesta dosis-dependiente con >2.000 , ≈ 1.500 , ≈ 1.300 y 0 SFC/millón tras inmunización con 20, 10, 5 y 1 μg de cada plásmido, respectivamente (Figura 3B).

Mediante citometría de flujo con tinción intracelular de citoquinas (ICS), se evaluó la activación de linfocitos CD4 $^{+}$ y CD8 $^{+}$ frente a los pools de péptidos de S y N. Todos los ratones vacunados produjeron linfocitos CD4 $^{+}$ y CD8 $^{+}$ específicos para S y N (Figura 4A). Se observaron células activadas positivas para CD107a, IFN- γ , IL-2 y TNF- α , excepto IL-2 en CD8 $^{+}$ frente a N (Figura 4B). La activación frente a N fue inferior, salvo CD107a en CD4 $^{+}$. No se detectó activación para IFN- γ ni IL-2 frente a N.

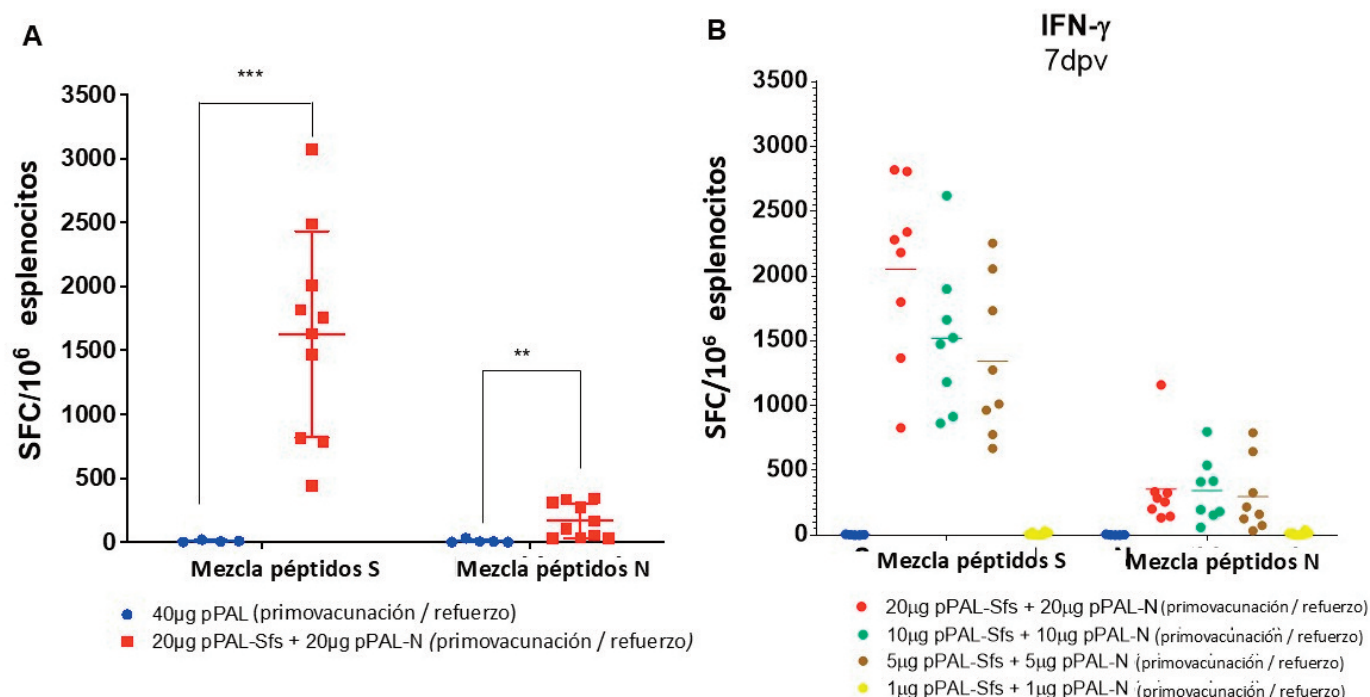


Figura 3. La activación específica de S y N de los esplenocitos productores de IFN- γ inducida por el candidato vacunal pPAL-Sfs + pPAL-N en ratones C57BL/6J depende de la dosis. Los esplenocitos se obtuvieron 7 días después del refuerzo después de la inoculación de pPAL y pPAL-Sfs + pPAL-N. Los esplenocitos (2×10^5 células/pocillo) se estimularon a 37 °C en placas ELISpot de IFN- (durante 16 h con grupos de péptidos superpuestos de 8 aminoácidos de 11-mer (25 μg /pocillo) que representan todas las secuencias de aminoácidos S y N en cantidades equimolares. Los controles de estimulación negativos se restaron de los valores de SFC por millón de células. La inferencia estadística se realizó mediante la prueba t de Student aplicando el ajuste del valor p por el método de Holm-Sidak ($\alpha = 0,05$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$). (A) Se observa una fuerte activación específica de S y N de los esplenocitos productores de IFN- con un régimen de inmunización de cebado/refuerzo con pPAL-Sfs + pPAL-N. (B) La activación específica de S de los esplenocitos productores de IFN- con pPAL-Sfs + pPAL-N depende de la dosis.

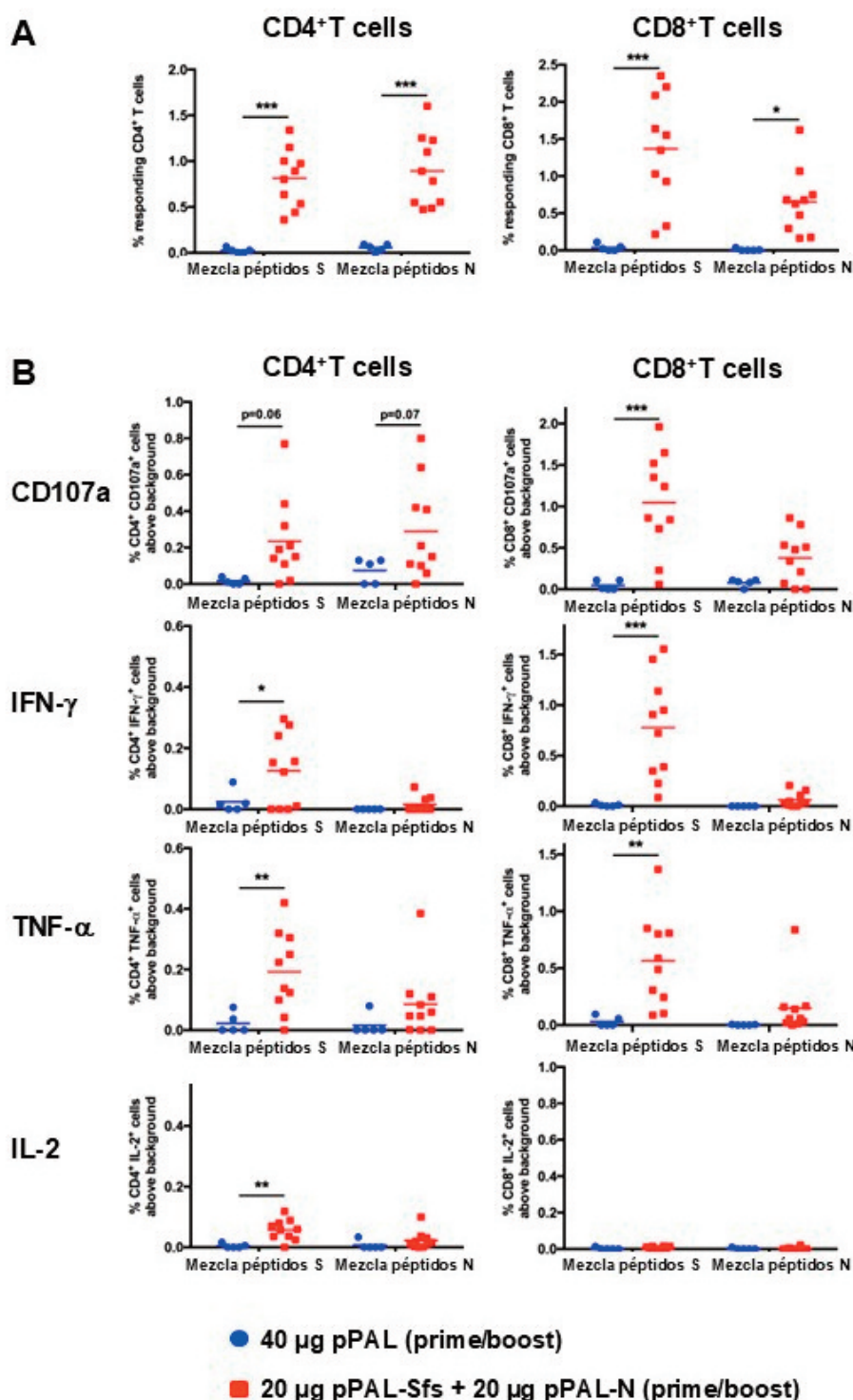


Figura 4. Respuesta específica de linfocitos T CD3+CD4⁺ y CD3+CD8⁺ inducida por pPAL-Sfs + pPAL-N en ratones C57BL/6J. Los esplenocitos se obtuvieron de ratones después de la inoculación de primoinfección/refuerzo con pPAL y pPAL-Sfs + pPAL-N. Los esplenocitos se estimularon durante 4 h con grupos de péptidos superpuestos de 8 aminoácidos de 11 dodecámeros que representaban todas las secuencias de aminoácidos S y N en cantidades equimolares. (A) Porcentaje de linfocitos T CD3+CD4⁺ y CD3+CD8⁺ que producen CD107a, IFN- γ , TNF- α e IL-2 en respuesta a la estimulación con grupos de péptidos S o N. (B) Porcentaje de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ que responden a los grupos de péptidos S y N por encima del fondo, calculado como la suma de los linfocitos T positivos para CD107a y/o IFN- γ y/o TNF- α y/o IL-2. Inferencia estadística utilizando ANOVA de dos vías con la prueba post-hoc de LD de Fisher (* p <0.05; ** p <0.01; *** p <0.001).

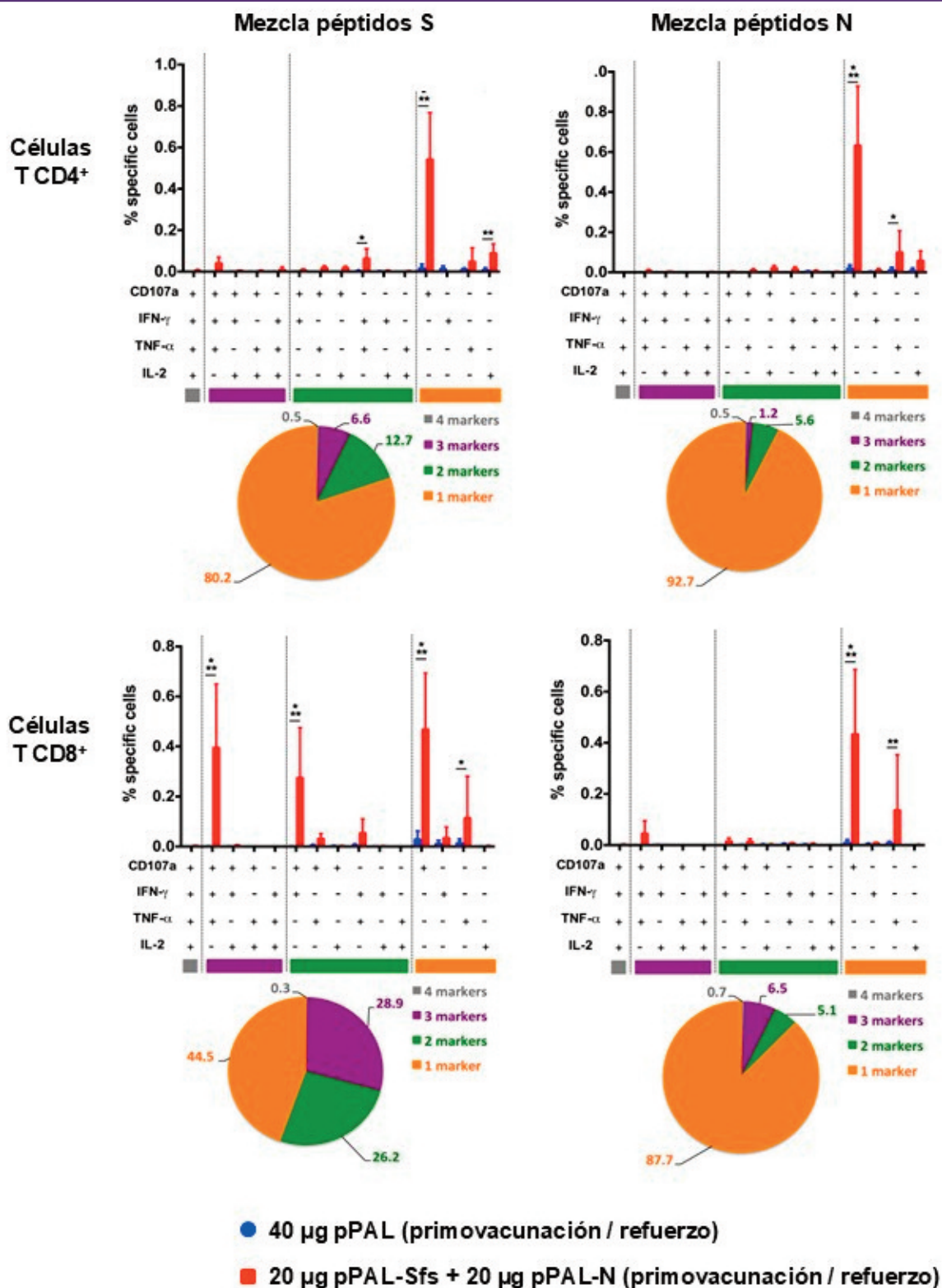


Figura 5. Análisis de polifuncionalidad de poblaciones específicas de linfocitos T CD3+CD4⁺ y CD3+CD8⁺ estimuladas por la inmunización con pPAL-Sfs + pPAL-N en ratones C57BL/6J. Análisis de la expresión concomitante de CD107a, IFN- γ , TNF- α e IL-2 en linfocitos T CD3+CD4⁺ y linfocitos T CD3+CD8⁺ en respuesta a la estimulación del grupo de péptidos N o del grupo de péptidos S. Los gráficos circulares dividen el porcentaje de células T que expresan marcadores 1, 2, 3 o 4 tras la estimulación. Inferencia estadística utilizando ANOVA de dos vías con la prueba *post-hoc* de LD de Fisher (**p*<0.05; ***p*<0.01; ****p*<0.001).

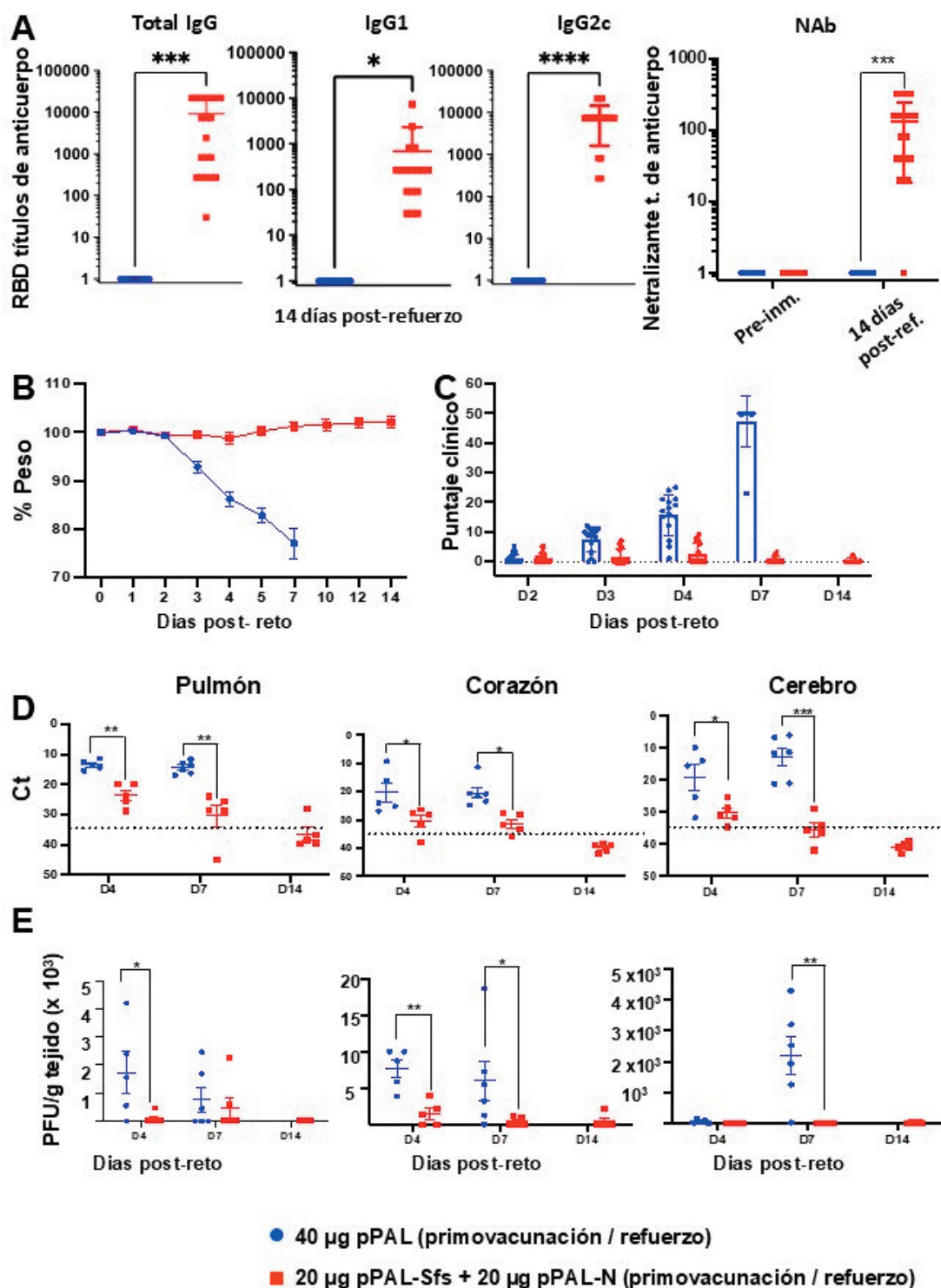


Figura 6. La vacuna pPAL-Sfs + pPAL-N confiere una protección total contra el desafío con 105 PFU del aislado MAD6 del SARS-CoV-2 en el modelo murino K18-hACE2. (A) Titulación de anticuerpos circulantes anti-RBD IgG, IgG1, IgG2c y neutralizantes 15 días después de la inmunización de cebado/refuerzo con pPAL-Sfs + pPAL-N. (B) Evolución del peso corporal después de 10^5 PFU SARS-CoV-2 desafío. Los animales vacunados mantuvieron su peso durante todo el experimento. El peso disminuyó en el grupo control hasta que se tuvo que aplicar el criterio de valoración (20% de pérdida de peso). (C) Seguimiento de signos clínicos después de la provocación. (D) Reducción de la carga viral en los órganos diana. (Ct que explica los niveles de ARNm del SARS-CoV-2. β -actina fue el gen de referencia. (E) Reducción de la replicación viral (PFU/g de tejido) en células VERO. La inferencia estadística se realizó mediante la prueba t de Student aplicando el ajuste del valor p por el método de Holm-Sidak ($\alpha = 0,05$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Las células CD8⁺ mostraron mayor polifuncionalidad que las CD4⁺. Aproximadamente el 30% de los linfocitos CD8⁺ fueron positivos para tres marcadores (Figura 5). Las células CD8⁺ específicas de S que expresaban CD107a, IFN- γ y TNF- α fueron las más abundantes.

En conjunto, la vacuna pPAL-Sfs + pPAL-N indujo una activación robusta de linfocitos T tipo Th1, CD4⁺ citotóxicos y CD8⁺ citotóxicos polifuncionales. La presencia de CD4⁺ citotóxicos es coherente con estudios previos.

3.3 La vacunación con pPAL-Sfs + pPAL-N confiere protección completa en ratones K18-hACE2

Para evaluar la eficacia protectora, se inmunizaron ratones transgénicos K18-hACE2 con el mismo protocolo. A los 15 días del refuerzo, todos los ratones vacunados presentaban títulos elevados de IgG total anti-RBD, IgG1 e IgG2c (≈ 10.000 , ≈ 600 y ≈ 7.000 , respectivamente), con una razón IgG2c/IgG1 de ≈ 12

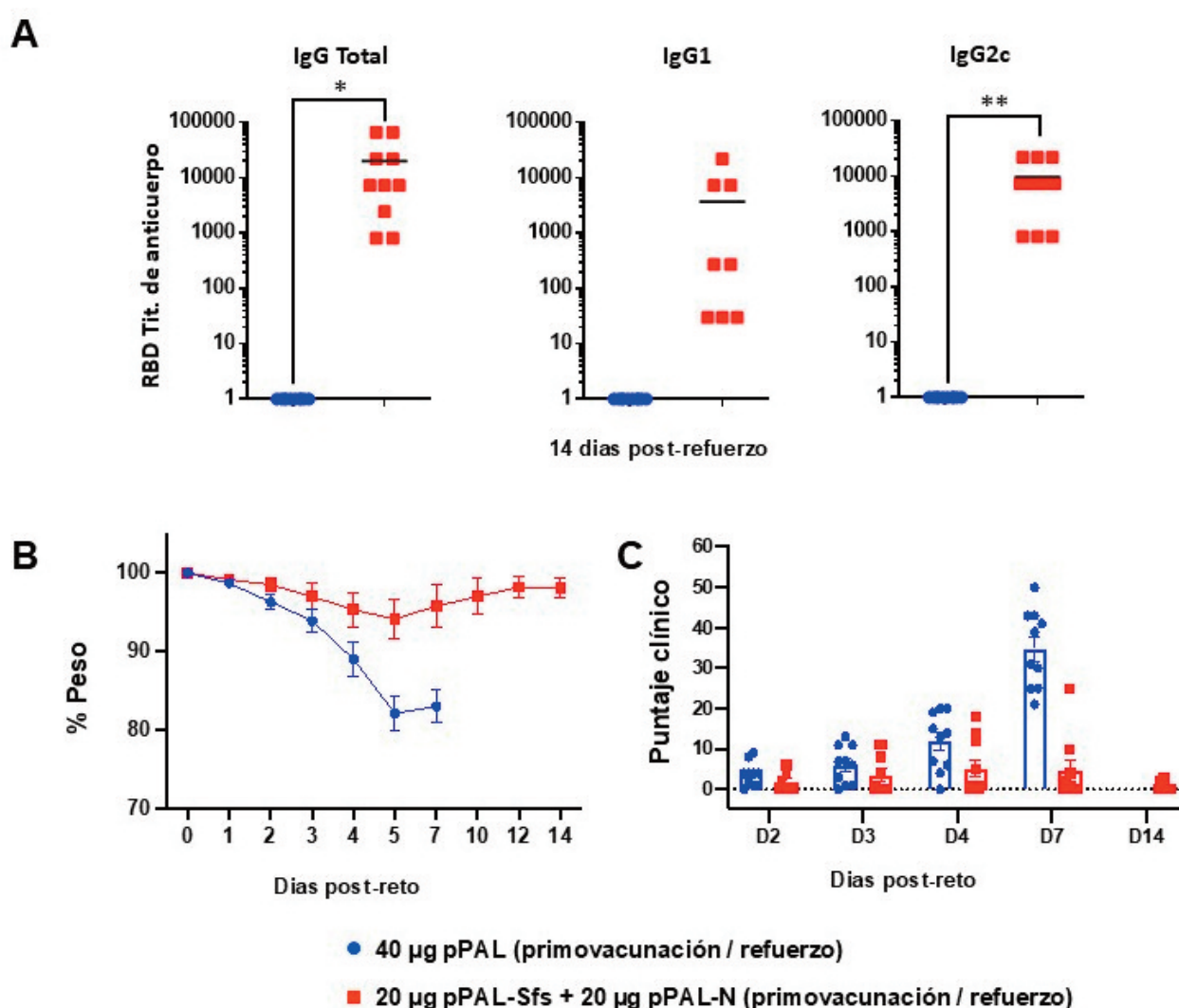


Figura 7. Protección completa de ratones K18-hACE2 después de tres meses de vacunación con pPAL-Sfs+ pPAL-N contra el desafío con 10^5 PFU del aislado MAD6 SARS-CoV-2 en el modelo murino K18-hACE2. (A) Titulación de las IgG, IgG1 e IgG2c anti-RBD circulantes tres meses después de la administración de la dosis de refuerzo pPAL-Sfs + pPAL-N. (B) Evolución del peso corporal después de 10^5 PFU SARS-CoV-2 desafío. Los animales vacunados mantuvieron su peso durante todo el experimento, mientras que el peso disminuyó en el grupo de control. (C) Seguimiento de signos clínicos tras provocación con 10^5 PFU SARS-CoV-2. La inferencia estadística se realizó mediante la prueba t de Student aplicando el ajuste del valor p por el método de Holm-Sidak ($\alpha = 0,05$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

(Figura 6A). Los títulos de neutralización también fueron elevados, salvo en un ratón. Tras el desafío intranasal con una dosis letal (10^5 PFU) de la cepa MAD6, los ratones vacunados no perdieron peso, a diferencia de los controles, que comenzaron a perder peso a partir del día 3 (Figura 6B). Los signos clínicos también se redujeron significativamente (Figura 6C), y todos los controles debieron ser sacrificados antes del día 7. Subgrupos de cinco ratones se sacrificaron en los días 4, 7 y 14 post-desafío para evaluar carga viral por qRT-PCR y ensayo de placas en pulmón, corazón y cerebro. Los ratones vacunados presentaron una reducción

significativa de ARN viral en todos los órganos (Figura 6D). En la mayoría, no se detectó ARN en día 14.

Los niveles de virus infeccioso fueron indetectables en la mayoría de los tejidos de los ratones vacunados (Figura 6E). Solo 2 de 5 ratones presentaron virus en pulmón (día 7), y 3 de 5 en corazón (día 4), con cargas significativamente menores ($2,2 \times 10^3$ vs 9×10^3 PFU/g).

En el cerebro, el virus solo fue detectable en los controles. Estos datos indican que la vacunación controló completamente la replicación viral y previno la diseminación sistémica.

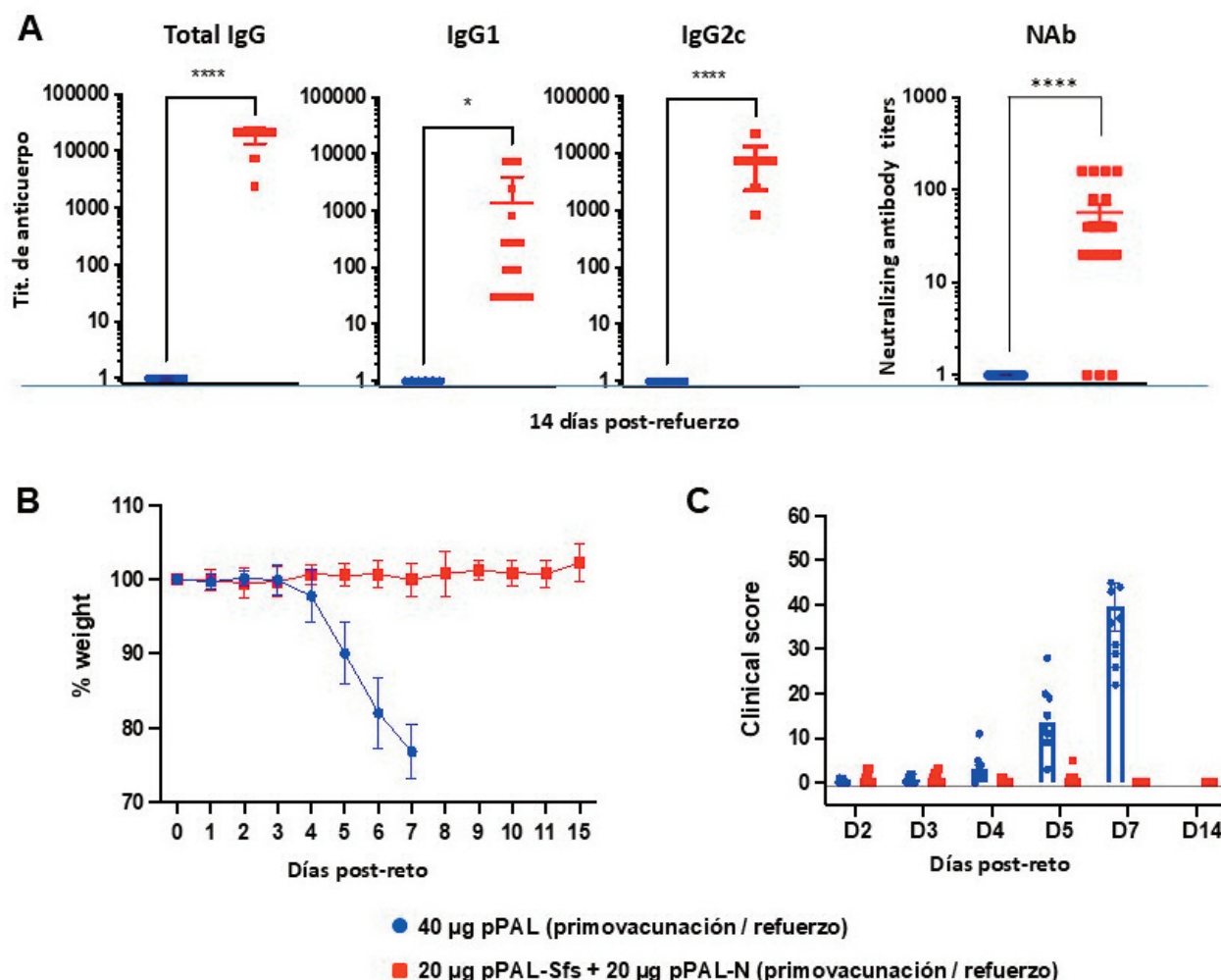


Figura 8. La vacuna pPAL-Sfs + pPAL-N confiere una protección completa contra el desafío con 10^5 PFU de la variante Delta del SARS-CoV-2 en el modelo murino K18-hACE2. (A) Titulación de anticuerpos circulantes anti-RBD IgG, IgG2c y neutralizantes 15 días después de la inmunización de cebado/refuerzo con pPAL-Sfs + pPAL-N. (B) Evolución del peso corporal después de 10^5 PFU SARS-CoV-2 desafío. Los animales vacunados mantuvieron su peso durante todo el experimento, mientras que el peso disminuyó en el grupo de control. (C) Seguimiento de signos clínicos tras provocación con 10^5 PFU SARS-CoV-2. La inferencia estadística se realizó mediante la prueba t de Student aplicando el ajuste del valor p por el método de Holm-Sidak ((= 0,05; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001).

3.4 La vacuna pPAL-Sfs + pPAL-N confiere inmunidad a largo plazo

Para evaluar la memoria inmunológica, se vacunaron ratones K18-hACE2 con dos dosis separadas por 15 días y se desafiaron con SARS-CoV-2 tres meses después. Los títulos de anticuerpos seguían siendo significativamente elevados (Figura 7A), con predominio de IgG2c, indicando una respuesta Th1. Los ratones control perdieron peso progresivamente hasta ser sacrificados a los 7 días post-desafío, mientras que los vacunados mantuvieron su peso (Figura 7B). La puntuación clínica fue también significativamente menor en el grupo vacunado (Figura 7C), lo que confirma que la vacuna confiere inmunidad duradera.

3.5 La vacunación con pPAL-Sfs + pPAL-N es eficaz frente a la variante dominante B.1.617.2 (Delta)

Se probó la eficacia del mismo esquema de vacunación frente a un desafío letal con 10^5 PFU de la variante Delta. Los títulos de IgG anti-RBD, IgG1 e IgG2c fueron elevados (>10.000 , ≈ 1.000 y ≈ 8.000 , respectivamente), con una razón IgG2c/IgG1 de ≈ 8 , reflejando una respuesta Th1 (Figura 8A). Tras el desafío, los ratones vacunados no perdieron peso, mientras que los controles mostraron una pérdida progresiva (Figura 8B). Los signos clínicos fueron leves o inexistentes en los vacunados (Figura 8C), lo que indica que la vacuna pPAL-Sfs + pPAL-N protegió eficazmente frente a la variante Delta.

4. DISCUSIÓN

La pandemia de COVID-19 continúa siendo una preocupación global, a pesar de que una alta proporción de individuos en países desarrollados ha sido vacunada con vacunas que protegen frente a síntomas graves. Las vacunas actuales están basadas en el antígeno S, administrado mediante vectores adenovirales,

ARNm o formulaciones de proteínas recombinantes. La mayoría son eficaces para reducir la gravedad de la enfermedad (22).

Las vacunas de ARNm, usualmente vehiculadas en nanopartículas lipídicas, inducen altos niveles de protección (23-27), pero requieren cadena de frío estricta (-80 o -20 °C), lo cual dificulta su distribución en países en desarrollo. Estas vacunas pueden causar efectos adversos raros como anafilaxia y miocarditis (22). Las vacunas basadas en vectores virales no replicativos también requieren refrigeración ($2-8$ °C) y pueden provocar efectos adversos poco frecuentes como trombosis con trombocitopenia, síndrome de Guillain-Barré y respuestas proinflamatorias (22,28). Las vacunas de segunda generación, basadas en proteínas recombinantes con adyuvantes, inducen respuestas humorales específicas elevadas pero baja activación de células T (29,30). Aunque las vacunas existentes protegen frente a la enfermedad grave, variantes dominantes como Ómicron (B.1.1.529) presentan menor sensibilidad a estas vacunas (5). Dosis adicionales difícilmente resolverán el problema del escape vacunal (31).

Se requieren nuevas vacunas que protejan frente a un espectro más amplio de variantes preocupantes (VOC). Las vacunas de ADN son una opción prometedora por su facilidad de modificación ante nuevas variantes, bajo coste, manufactura sencilla y termoestabilidad, lo que facilita su distribución global (32). Son especialmente adecuadas para países con recursos limitados, donde no se dispone de cadena de frío (12).

En este estudio presentamos una vacuna de ADN contra SARS-CoV-2 administrada por vía intramuscular seguida de electroporación in vivo. Esta vacuna induce una potente respuesta inmune humoral y celular específica frente al virus, que protege a ratones frente a desafíos letales tanto con la cepa Wuhan como con la variante Delta.

La proteína N es una proteína estructural crítica en coronavirus (33,34). Su estabilidad genética y conservación la convierten en una candidata vacunal adecuada (34). El gen S fue



modificado (Sfs) para evitar el corte por furina. Células HEK293 transfectadas con pPAL-Sfs + pPAL-N expresaron adecuadamente las versiones optimizadas de los genes Sfs y N.

Ratones C57BL/6J vacunados con dos dosis de pPAL-Sfs + pPAL-N mediante electroporación produjeron una robusta respuesta humoral con IgGs específicas frente a la proteína S y su dominio RBD. El análisis de subclases mostró predominancia de IgG2c, lo que indica una respuesta Th1. Este perfil Th1 favorece el aclaramiento viral (35), mientras que un sesgo Th2 se ha asociado con enfermedad severa (36, 7). También se generaron anticuerpos neutralizantes, lo que sugiere una protección efectiva (38,39).

Las respuestas de células T también son esenciales frente a la infección por SARS-CoV-2. Se ha observado correlación entre recuperación y fuerte respuesta T, especialmente CD8⁺ (40-42). La vacunación con pPAL-Sfs + pPAL-N activó linfocitos T específicos frente a los antígenos S y N. Se evaluaron cuatro marcadores funcionales: CD107a, IFN- γ , IL-2 y TNF- α . Se detectaron células CD4⁺ y CD8⁺ citotóxicas, siendo estas últimas más polifuncionales. Más del 50% de las CD8⁺ específicas de S expresaban dos o más citoquinas, lo cual es indicativo de efectores polifuncionales (44).

En cambio, las CD8⁺ específicas de N mostraron menor polifuncionalidad y fenotipo puramente citotóxico. Las CD4⁺ frente a S y N también expresaron CD107a, indicando capacidad citotóxica. La presencia de CD4⁺ citotóxicas específicas para SARS-CoV-2 ha sido reportada y se asocia con protección en infecciones como la fiebre del Nilo Occidental (43).

Una cuestión interesante es el papel de los anticuerpos anti-N no neutralizantes, que pueden facilitar el aclaramiento viral en virus envueltos (45-47). Se ha descrito recientemente que la ligasa E3 TRIM21 puede dirigir la proteína N hacia la degradación proteasomal mediante estos anticuerpos, estimulando respuestas T citotóxicas efectivas (15). Esto apoya la inclusión del gen N en la formulación vacunal.

La vacuna pPAL-Sfs + pPAL-N protegió frente a la cepa Wuhan y la variante Delta. La qRT-PCR y los ensayos de PFU demostraron que la vacuna previno la diseminación viral hacia órganos como el corazón y el cerebro, implicados en efectos secundarios graves de la COVID-19 (19). La protección fue completa incluso en animales con títulos bajos de anticuerpos específicos. Además, esta protección se mantuvo tres meses después de la vacunación.

Por tanto, la vacuna induce inmunidad duradera y protección completa frente a SARS-CoV-2. Está lista para avanzar a ensayos clínicos en humanos.

5. CONCLUSIÓN

En resumen, la administración homóloga de pPAL-Sfs + pPAL-N (20 μ g de cada plásmido por dosis), disuelto en agua estéril y administrado por vía intramuscular con electroporación in vivo, confiere protección completa frente a un desafío con 10⁵ PFU del aislado Wuhan-Hu-1 (MAD6) y de la variante Delta. La vacuna induce una respuesta Th1, linfocitos T CD8⁺ polifuncionales citotóxicos y producción de anticuerpos neutralizantes. Esta vacuna de ADN es segura, fácil de producir a escala industrial y apta para distribución y almacenamiento a temperatura ambiente.

6. REFERENCIAS

1. Richner JM, Himansu S, Dowd KA, Butler SL, Salazar V, Fox JM, et al. Modified mRNA Vaccines Protect against Zika Virus Infection. *Cell*. 2017;169(1):176.
2. Pardi N, Hogan MJ, Pelc RS, Muramatsu H, Andersen H, DeMaso CR, et al. Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination. *Nature*. 2017;543(7644):248-51.
3. Reynolds CJ, Gibbons JM, Pade C, Lin KM, Sandoval DM, Pieper F, et al. Heterologous infection and vaccination shapes immunity against SARS-CoV-2 variants. *Science*. 2022;375(6577):183-92.



4. Muik A, Lui BG, Wallisch AK, Bacher M, Muhl J, Reinholz J, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron by BNT162b2 mRNA vaccine-elicited human sera. *Science*. 2022;375(6581):678-80.
5. Mannar D, Saville JW, Zhu X, Srivastava SS, Berezuk AM, Tuttle KS, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: Antibody evasion and cryo-EM structure of spike protein-ACE2 complex. *Science*. 2022;375(6582):760-4.
6. Ledford H. 'Killer' immune cells still recognize Omicron variant. *Nature*. 2022;601(7893):307.
7. Toh ZQ, Anderson J, Mazarakis N, Neeland M, Higgins RA, Rautenbacher K, et al. Comparison of Seroconversion in Children and Adults With Mild COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e221313.
8. Choi SJ, Kim DU, Noh JY, Kim S, Park SH, Jeong HW, et al. T cell epitopes in SARS-CoV-2 proteins are substantially conserved in the Omicron variant. *Cell Mol Immunol*. 2022;19(3):447-8.
9. He X, Aid M, Chandrashekar A, Yu J, McMahan K, Wegmann F, et al. A homologous or variant booster vaccine after Ad26.COV2.S immunization enhances SARS-CoV-2-specific immune responses in rhesus macaques. *Sci Transl Med*. 2022;14(638):eabm4996.
10. Altmann DM, Boyton RJ. COVID-19 vaccination: The road ahead. *Science*. 2022;375(6585):1127-32.
11. Tebas P, Kraynyak KA, Patel A, Maslow JN, Morrow MP, Sylvester AJ, et al. Intradermal SynCon(R) Ebola GP DNA Vaccine Is Temperature Stable and Safely Demonstrates Cellular and Humoral Immunogenicity Advantages in Healthy Volunteers. *J Infect Dis*. 2019;220(3):400-10.
12. Momin T, Kansagra K, Patel H, Sharma S, Sharma B, Patel J, et al. Safety and Immunogenicity of a DNA SARS-CoV-2 vaccine (ZyCoV-D): Results of an open-label, non-randomized phase I part of phase I/II clinical study by intradermal route in healthy subjects in India. *EclinicalMedicine*. 2021;38:101020.
13. Alcolea PJ, Alonso A, Larraga V. The antibiotic resistance-free mammalian expression plasmid vector pPAL for development of third generation vaccines. *Plasmid*. 2019;101:35-42.
14. Scialo F, Daniele A, Amato F, Pastore L, Matera MG, Cazzola M, et al. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung*. 2020;198(6):867-77.
15. Gussow AB, Auslander N, Faure G, Wolf YI, Zhang F, Koonin EV. Genomic determinants of pathogenicity in SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(26):15193-9.
16. Caddy SL, Vaysburd M, Papa G, Wing M, O'Connell K, Stoycheva D, et al. Viral nucleoprotein antibodies activate TRIM21 and induce T cell immunity. *EMBO J*. 2021;40(5):e106228.
17. Winkler ES, Bailey AL, Kafai NM, Nair S, McCune BT, Yu J, et al. SARS-CoV-2 infection of human ACE2-transgenic mice causes severe lung inflammation and impaired function. *Nat Immunol*. 2020;21(11):1327-35.
18. Toussaint JF, Sailleau C, Breard E, Zientara S, De Clercq K. Bluetongue virus detection by two real-time RT-qPCRs targeting two different genomic segments. *J Virol Methods*. 2007;140(1-2):115-23.
19. Collier AY, Brown CM, McMahan KA, Yu J, Liu J, Jacob-Dolan C, et al. Characterization of immune responses in fully vaccinated individuals after breakthrough infection with the SARS-CoV-2 delta variant. *Sci Transl Med*. 2022;14(641):eabn6150.
20. Zhuang Z, Lai X, Sun J, Chen Z, Zhang Z, Dai J, et al. Correction: Mapping and role of T cell response in SARS-CoV-2-infected mice. *J Exp Med*. 2021;218(11).
21. Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA, Mathew D, Meng W, Rosenfeld AM, et al. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science*. 2021;374(6572):abm0829.
22. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(2):202-21.
23. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-16.
24. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1774-85.
25. Frenck RW, Jr., Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385(3):239-50.
26. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15.



27. Thomas SJ, Perez JL, Lockhart SP, Hariharan S, Kitchin N, Bailey R, et al. Efficacy and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in participants with a history of cancer: subgroup analysis of a global phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine*. 2022;40(10):1483-92.
28. Ahmed A, Nezami M, Alkattan A. Pitfalls at Chemistry of Adenoviral Vector Vaccine against COVID-19 and How to Circumvent it. *Adv Pharm Bull*. 2022;12(2):217-8.
29. He Q, Mao Q, Peng X, He Z, Lu S, Zhang J, et al. Immunogenicity and protective efficacy of a recombinant protein subunit vaccine and an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 variants in non-human primates. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):69.
30. Gurunathan S, Klinman DM, Seder RA. DNA vaccines: immunology, application, and optimization*. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:927-74.
31. Waltz E. Omicron-targeted vaccines do no better than original jabs in early tests. *Nature*. 2022.
32. Mallapaty S. India's DNA COVID vaccine is a world first - more are coming. *Nature*. 2021;597(7875):161-2.
33. Malone B, Urakova N, Snijder EJ, Campbell EA. Structures and functions of coronavirus replication-transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23(1):21-39.
34. Grifoni A, Sidney J, Zhang Y, Scheuermann RH, Peters B, Sette A. A Sequence Homology and Bioinformatic Approach Can Predict Candidate Targets for Immune Responses to SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe*. 2020;27(4):671-80 e2.
35. Gil-Etayo FJ, Garcinuno S, Utrero-Rico A, Cabrera-Marante O, Arroyo-Sanchez D, Mancebo E, et al. An Early Th1 Response Is a Key Factor for a Favorable COVID-19 Evolution. *Biomedicines*. 2022;10(2).
36. Gutiérrez-Bautista JF, Rodríguez-Nicolas A, Rosales-Castillo A, Jiménez P, Garrido F, Anderson P, et al. Negative Clinical Evolution in COVID-19 Patients Is Frequently Accompanied With an Increased Proportion of Undifferentiated Th Cells and a Strong Underrepresentation of the Th1 Subset. *Front Immunol*. 2020;11:596553.
37. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
38. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021;27(7):1205-11.
39. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(2):83-100.
40. Luo M, Liu J, Jiang W, Yue S, Liu H, Wei S. IL-6 and CD8+ T cell counts combined are an early predictor of in-hospital mortality of patients with COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(13).
41. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827.
42. Hellerstein M. What are the roles of antibodies versus a durable, high quality T-cell response in protective immunity against SARS-CoV-2? *Vaccine X*. 2020;6:100076.
43. Brien JD, Uhrlaub JL, Nikolich-Zugich J. West Nile virus-specific CD4 T cells exhibit direct antiviral cytokine secretion and cytotoxicity and are sufficient for antiviral protection. *J Immunol*. 2008;181(12):8568-75.
44. Boyd A, Almeida JR, Darrah PA, Sauce D, Seder RA, Appay V, et al. Correction: Pathogen-Specific T Cell Polyfunctionality Is a Correlate of T Cell Efficacy and Immune Protection. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138395.
45. Mayr LM, Su B, Moog C. Non-Neutralizing Antibodies Directed against HIV and Their Functions. *Front Immunol*. 2017;8:1590.
46. Bootz A, Karbach A, Spindler J, Kropff B, Reuter N, Sticht H, et al. Protective capacity of neutralizing and non-neutralizing antibodies against glycoprotein B of cytomegalovirus. *PLoS Pathog*. 2017;13(8):e1006601.
47. Carragher DM, Kaminski DA, Moquin A, Hartson L, Randall TD. A novel role for non-neutralizing antibodies against nucleoprotein in facilitating resistance to influenza virus. *J Immunol*. 2008;181(6):4168-76.

Si desea citar nuestro artículo:

La vacuna no replicativa de ADN, pPAL-S + pPAL-N, libre de genes de resistencia a antibióticos, confiere protección completa en ratones frente al SARS-CoV-2

Pedro J. Alcolea, Jaime Larraga, Ana Alonso, Francisco J. Loayza, José M. Rojas y Verónica Martín, Noemí Sevilla, Vicente Larraga
An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 91. nº 2 (2025) · pp. 173-192
DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.02.03>



ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Inmunosensor electroquímico libre de marcaje para la detección de metaloproteinasa 9**Label-free electrochemical immunosensor for metaloproteinase 9 determination**

Irene Charneco-Peña, Marta Sánchez-Paniagua, Esther Sánchez-Tirado, Araceli González-Cortés, Paloma Yañez-Sedeño y Beatriz López-Ruiz.

Departamento de Química en Ciencias Farmacéuticas de la Facultad de Farmacia.

Departamento de Química Analítica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid.

e-mail: bealopru@ucm.es

Artículo premiado con el Premio ASISA en el concurso científico RANF 2024

Recibido el 7 de noviembre de 2024; aceptado el 12 de diciembre de 2024

Disponible en internet el 30 de junio de 2025

PALABRAS CLAVE

Inmunosensor electroquímico
Metaloproteinasa 9
Grafting electroquímico
Diagnóstico
Biomarcadores

RESUMEN

Las metaloproteinasas de matriz son enzimas clave en una variedad de procesos fisiológicos y patológicos, destacándose su papel en la progresión tumoral. En particular, la metaloproteinasa-9 ha emergido como un biomarcador relevante en el diagnóstico y pronóstico oncológico. El presente estudio se centra en el desarrollo de un inmunosensor electroquímico libre de marcaje para la detección de metaloproteinasa-9. La construcción del inmunosensor implica la modificación de la superficie de un electrodo serigrafado mediante electrografting seguido de una activación mediante EDC/NHSS, lo cual permite la inmovilización específica del anticuerpo de captura y el bloqueo de sitios no reactivos con seroalbúmina bovina. La correcta modificación de la superficie electródica en las etapas de preparación del biosensor se confirmó mediante voltamperometría cíclica y espectroscopia de impedancia electroquímica. El análisis cuantitativo se llevó a cabo mediante voltametría de onda cuadrada obteniendo una plataforma biosensora precisa (1 ng/mL CV=10%; 50 ng/mL CV=5%), de alta sensibilidad (2,85 $\mu\text{A}\cdot\text{mL}/\text{ng}$), bajo límite de detección (0,301 ng/mL), y excelentes resultados de recuperación (1 ng/mL 95%; 10 ng/mL 109,2%, 100 ng/mL 96,5%).

KEYWORDS

Electrochemical immunosensor
Metalloproteinase 9
Electrochemical grafting
Diagnostic
Biomarkers

ABSTRACT

Matrix metalloproteinases (MMPs) are enzymes involved in physiological and pathological processes, including cancer progression. In particular, MMP9 is positioned as a relevant biomarker in cancer diagnosis and prognosis. This project presents the development of a label-free electrochemical immunosensor for the detection of MMP9. For the

DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf>.

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2025 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto



construction of the immunosensor, an electrografting methodology is used to modify the surface of the screen-printed electrode, followed by activation by EDC/NHSS, which allows specific immobilization of the capture antibody and blocking of non-reactive sites with bovine serum albumin. The correct modification of the electrode surface in the biosensor preparation steps was confirmed by cyclic voltammetry and electrochemical impedance spectroscopy. The quantitative analysis was carried out by square wave voltammetry, obtaining an accurate biosensor platform (1 ng/mL CV=10%; 50 ng/mL CV=5%), high sensitivity (2,85 $\mu\text{A}\cdot\text{mL}/\text{ng}$), low detection limit (0.301 ng/mL), and excellent recovery results (1 ng/mL 95%; 10 ng/mL 109,2%, 100 ng/mL 96,5%).

1. INTRODUCCIÓN

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son una familia de metaloenzimas proteolíticas, dependientes de zinc, presentes intracelularmente y unidas a membrana. Estas proteínas están implicadas en la degradación de la matriz extracelular (ECM), tanto en procesos fisiológicos, como en el desarrollo embrionario, la reproducción y la remodelación tisular, además de en procesos patológicos, como las enfermedades inflamatorias, el crecimiento tumoral y la metástasis (1,2).

En particular, la MMP-9 es una de las principales integrantes de esta familia de proteínas. Mayoritariamente, se sintetiza en forma de zimógeno, de unos 92 kDa y, tras su hidrólisis, la MMP-9 se activa adquiriendo la capacidad de escindir proteínas de la superficie celular y del ambiente extracelular, degradar componentes de la ECM y, por consiguiente, alterar las interacciones célula-célula y célula-ECM (3,4).

Todos estos procesos mencionados están estrechamente relacionados con las diferentes etapas de la progresión del cáncer, incluyendo la migración e invasión de las células tumorales, la metástasis, la angiogénesis y la inflamación. Además, en diversos estudios se ha observado un aumento de su sobreexpresión y activación en tumores malignos. (5) El rango de concentración fisiológico de MMP-9 en suero humano, varía según la literatura revisada, encontrándose entre 10 y 150 ng/mL aproximadamente y, en situaciones patológicas, puede

elevarse a 500 ng/mL (6-9). Todo esto lo convierte en un biomarcador potencial en el contexto del cáncer (10).

Considerando lo anteriormente mencionado, explorar esta proteína como un promotor biomarcador y sus métodos de detección, podría convertirse en una valiosa herramienta para el diagnóstico clínico.

Actualmente, existen numerosos métodos bioanalíticos para la detección de proteasas como MMP9, incluyendo el ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA), el Western Blot y la zimografía. Estos métodos se caracterizan por requerir un tiempo de análisis elevado, ser costosos y difíciles de operar, requiriendo personal capacitado (11,12). Considerando estas desventajas, se plantea el uso de nuevos métodos de análisis, siendo los biosensores métodos analíticos prometedores para este fin como consecuencia de sus excelentes propiedades analíticas.

Los biosensores son dispositivos analíticos compactos que se componen de un elemento de reconocimiento biológico asociado a un transductor físico-químico. Este último se encarga de procesar la señal biológica generada al interaccionar el elemento de reconocimiento y el analito, transformarla en una señal eléctrica fácil de cuantificar y relacionarla con la concentración de analito (13,14).

En la literatura se han propuesto diferentes biosensores electroquímicos para la determinación de MMP9, mediante el uso de etapa de marcaje (15, 16) y en ausencia de



marcaje (17, 9). El uso de esta última metodología presenta claras ventajas, como son, la reducción de las etapas del bioensayo, así como de reactivos utilizados, lo que disminuye el tiempo de análisis y coste del dispositivo analítico (18,19).

Por todo ello, en el presente trabajo se propone el diseño y desarrollo de un inmunosensor electroquímico libre de marcaje para la determinación de MMP-9, aportando una metodología más sencilla y un tiempo de fabricación del biosensor más corto. Se utilizará la técnica de espectroscopia de impedancia electroquímica para confirmar la modificación de la superficie electródica en las sucesivas etapas de preparación del biosensor. La cuantificación del analito se realizará mediante voltamperometría de onda cuadrada. El desarrollo de este dispositivo presenta múltiples ventajas frente a los métodos analíticos tradicionales, destacándose, su alta sensibilidad y especificidad, posibilidad de automatización y miniaturización, pequeño volumen de muestra requerido, medidas en tiempo real, facilidad de uso, bajo coste y corto tiempo de ensayo. Al abordar las limitaciones de las técnicas analíticas tradicionales, este estudio se alinea con la vanguardia de la investigación biomédica y abre nuevas perspectivas en el diagnóstico clínico.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Equipos instrumentales

Las medidas electroquímicas se llevaron a cabo en un potenciostato PGSTAT 12 con módulo FRA para medidas de impedancia, controlado por el software NOVA 2.1 (Metrohm Autolab). El transductor está formado por una celda electroquímica plana sobre un soporte de alúmina. Los electrodos de carbono serigrafiados (SPCE) empleados constan de un electrodo de trabajo de carbono de 4 mm de diámetro, un electrodo auxiliar de carbono y un electrodo de referencia de Ag (DRP-110

DropSens). El potenciostato y el electrodo serigrafiado se unen mediante un cable conector específico (DRP-CAC, DropSens). Los electrodos se someten a múltiples lavados y secados con un sistema de nitrógeno comprimido ALPHAGAZ 1, para asegurar la retirada de todo el líquido de la superficie sin producir ningún tipo de deterioro en el electrodo.

Las pesadas se realizaron con la balanza Sartorius Handy H110. Para las medidas de pH se utilizó con un pH-metro Crison microPH 2001 (España). El agua ultrapura utilizada en las disoluciones se obtuvo a través del dispositivo Milli Q, Millipore asegurando un agua ultrapura libre de ADN y ARNasas. Además, para homogeneizar las disoluciones se utilizó un vórtex Heidolph REAX 2000. Todas las medidas se realizaron a temperatura ambiente.

2.2 Reactivos y disoluciones

El *grafting* electroquímico se llevó a cabo a partir de ácido p-aminobenzoico (p-ABA), nitrato de sodio (NaNO₃) y ácido clorhídrico (HCl) (Acros). Los anticuerpos de captura empleados junto con el analito MMP9 pertenecen al kit comercial DuoSet®ELISA de R&D Systems (DY911). Para la inmovilización covalente del anticuerpo de captura se utilizó 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) y N-hidroxisulfosuccinimida sódica (NHSS) (Acros). Como agentes bloqueantes se emplearon albúmina de suero bovino (BSA) (Gerbú), caseína (CAS) (Sigma), *blocking buffer* (BB) (Thermo Scientific), *blocking buffer* libre de proteínas (Thermo Scientific), etanolamida (ETA) (Sigma) y alcohol polivinílico (PVA) (Panreac). Los compuestos empleados para realizar el estudio de interferencias fueron IgG (Merck), seroalbúmina humana (HSA) (Sigma), Hemoglobina (Hb) (Sigma) y MMP13 (R&D). Para el estudio de recuperación se utilizó suero sintético (Sigma). Las distintas disoluciones tampón empleadas durante la experimentación fueron una disolución tampón



fosfato (PBS) a pH 7,4 preparada a partir de 137 mM NaCl (Labkem), KCl 2,7 mM (Probus), Na_2HPO_4 8,1 mM (Scharlau) y KH_2PO_4 1,5 mM (Merck), y una disolución tampón 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES) 25 mM a pH 5,0 (Merck). Todas las medidas electroquímicas se llevaron a cabo empleando como sonda redox 5 mM $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-/3-}$, KCl 0,1 M en una disolución tampón fosfato 0,1 M, pH 7,4. Para su preparación se utilizó potasio ferricianuro de potasio ($\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$), potasio hexacianoferrato (II) 3-hidrato $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (Panreac), y cloruro de potasio (KCl) (Merck).

2.3 Medidas electroquímicas

La caracterización de las diferentes etapas involucradas en la preparación del inmunosensor se realizó mediante espectroscopia de impedancia electroquímica y voltamperometría cíclica. Para la determinación de la concentración de MMP9 se empleó voltamperometría de onda cuadrada.

La espectroscopia de impedancia electroquímica (EIS) es un método que no requiere marcaje, basado en la generación de una señal eléctrica dependiente de las propiedades interfaciales entre el electrodo y el electrolito. La velocidad de la transferencia de carga entre el electrodo modificado y un indicador redox se mide como la resistencia a la transferencia de carga (R_{ct}), que se ve modificada en función de los cambios que se producen en la superficie electródica (20). Los datos obtenidos se evalúan, frecuentemente, mediante el gráfico de Nyquist, donde se representa la impedancia imaginaria frente a la impedancia real. La forma de la curva y el valor de R_{ct} aportan importante información sobre los cambios producidos en la interfaz debido a la adsorción de especies.

La voltamperometría cíclica (CV) es una técnica versátil basada en la aplicación de un potencial de variación lineal, de forma triangular y la monitorización simultánea de la corriente resultante. El voltaje aplicado

varía de manera continua y se invierte para dar lugar a un ciclo repetitivo que se ve reflejado en un voltamperograma, donde se representa la intensidad de corriente en función del voltaje aplicado.

La voltamperometría de onda cuadrada (SWV) es una técnica altamente sensible que consiste en la aplicación de dos impulsos cuadrados de la misma amplitud y duración, de signos opuestos, sobre una variación continua de potencial en forma de rampa. La corriente diferencial resultante se calcula restando las dos corrientes sucesivas medidas al final de cada impulso. Por lo tanto, las corrientes capacitivas y residual se eliminan, aumentando la sensibilidad de la técnica.

2.4 Diseño del inmunosensor electroquímico

2.4.1 *Grafting* electroquímico y activación de grupos carboxílicos

El método de inmovilización empleado para la modificación de la superficie del electrodo serigrafiado se basa en la generación de una sal de aril diazonio a partir del ácido 4-aminobenzoico en presencia de nitrito de sodio en medio HCl, que se ancla electroquímicamente a la superficie electródica mediante un proceso de “*electrografting*” en una sola etapa, realizando barridos sucesivos mediante voltamperometría cíclica de 0 a -1 V.

Para que se produzca la diazotación del ácido p-aminobenzoico (pABA) con NaNO_2 en medio HCl, se disuelven 20 mg de pABA en 2 mL de HCl 1 M, enfriando en un baño de hielo. Seguidamente, se prepara la sal de diazonio adicionando gota a gota 380 μL de NaNO_2 , 2 mM por cada 2 mL de la disolución de pABA, con agitación constante en un baño de hielo. A continuación, se depositan 40 μL de esta disolución sobre la superficie de un electrodo de carbono serigrafiado y se realizan 10 ciclos mediante CV entre 0 y -1 V, a una velocidad de barrido de 200 mV/s. Finalmente se lava el electrodo abundantemente con agua y se seca con nitrógeno (Figura 1A y 1B).

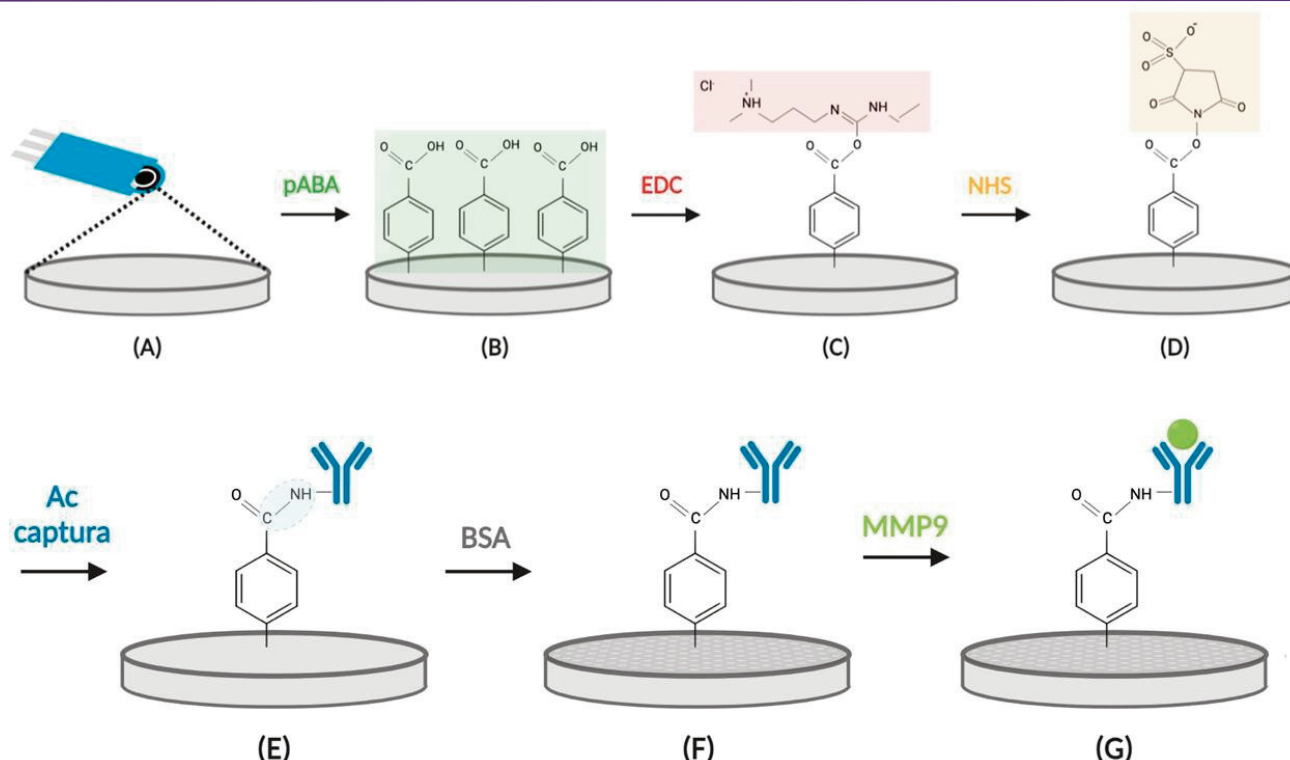


Figura 1. Esquema de las reacciones producidas durante el proceso de grafting (A: electrodo desnudo y B: unión covalente de radicales arilos), activación de los grupos carboxílicos (C: éster reactivo inestable y D: éster reactivo de amino semi-estable), adición del Ac de captura (E), BSA (F) y MMP9 (G).

Posteriormente, se lleva a cabo la activación de los grupos carboxílicos de la superficie del electrodo de trabajo. Para ello, se depositan 10 μL de una disolución mezcla de EDC y NHSS, 100 mM de cada uno de ellos en medio regulador MES 25 mM de pH 5,0 y se incuba durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo, se lava el electrodo con disolución reguladora MES 25 mM de pH 5,0 (Figura 1C y 1D).

2.4.2 Unión Ac Captura-MMP9

Para la inmovilización del anticuerpo de captura (anti-MMP9), se depositan 5 μL de una disolución de 10 $\mu\text{g/mL}$ en disolución reguladora MES de pH 5,0 y se incuba durante 30 minutos (Figura 1E). Transcurrido ese tiempo, se bloquean las posiciones libres del electrodo de trabajo, depositando 10 μL de una disolución de BSA al 1% (p/v) en disolución reguladora PBS de pH 7,4, durante 30 minutos

(Figura 1F). Tras la etapa de bloqueo, se lava nuevamente el electrodo con disolución reguladora PBS de pH 7,4 y se añaden 5 μL de la disolución de analito (MMP9), incubando 60 minutos (Figura 1G).

2.4.3 Detección electroquímica

Todas las medidas electroquímicas se llevaron a cabo utilizando como sonda redox una mezcla de $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-/3-}$ 5 mM de cada uno de ellos en KCl 0,1 M en disolución tampón fosfato 0,1 M pH 7,4. Para las medidas por voltametría cíclica (CV) se realizó un barrido de potencial de -0,4 a 0,7 V a una velocidad de 100 mV/s. Las medidas de impedancia (EIS) se realizaron a potencial de circuito abierto (OCP) utilizando una amplitud de 5 mV en un intervalo de frecuencia de 109 Hz a 0,1 Hz. Las medidas por voltametría de onda cuadrada (SWV) se realizaron a una velocidad de barrido de 25 mV/s con una amplitud de modulación de 50 mV y una frecuencia de 25 Hz.

3. RESULTADOS

En este apartado se detallan los estudios realizados en este trabajo, realizándose la discusión de los mismos en el apartado 4.

3.1 Caracterización electroquímica de las diferentes etapas de preparación del inmunosensor

Con la finalidad de estudiar la modificación de la superficie electródica, tras las sucesivas etapas de preparación del biosensor, se realizó un estudio electroquímico mediante EIS y CV. Los datos obtenidos se representan en la Figura 2A y Figura 2B respectivamente.

Para confirmar que la unión del anticuerpo de captura antiMMP9, se produce satisfactoriamente, se realiza una etapa posterior a la inmovilización del analito, mediante la adición de un anticuerpo de detección biotinilado (Ac-MMP9-biotin) que denominamos Ac secundario (Figura 3A). Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 3B.

3.2 Estudio previo de adsorciones inespecíficas

Con el fin de estudiar la posible unión inespecífica del analito a la superficie electródica en lugar de al anticuerpo de

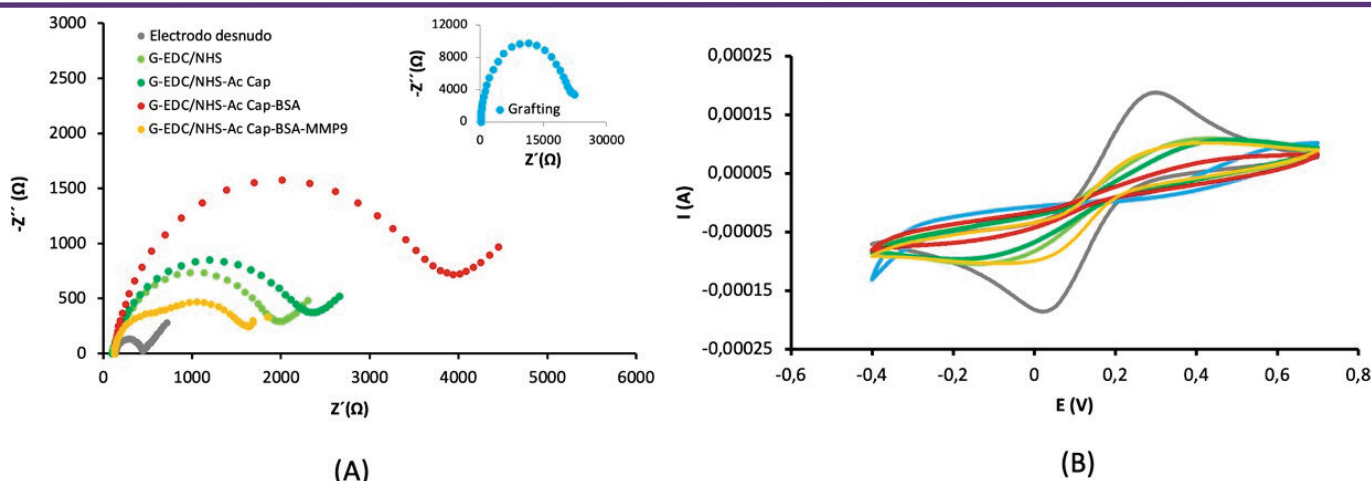


Figura 2. (A) Diagrama Nyquist y (B) Voltamogramas cíclicos de 5 mM de $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-/3-}$ en 0,1 M de disolución tampón fosfato pH 7,4 en las diferentes etapas de formación del inmunosensor.

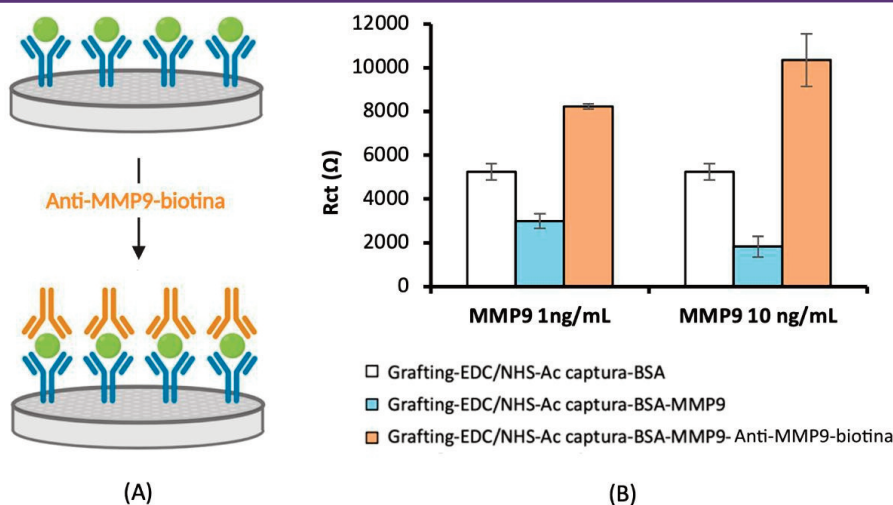


Figura 3. (A) Esquema de la etapa de adición del Anti-MMP9-biotina. (B) Resultados de la comprobación de la correcta unión de Ac captura-MMP9. Condiciones experimentales: EDC/NHSS, 100 mM, 10 μl , 30 min; Ac captura, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 5 μl , 30 min; BSA 1%, 5 μl , 30 min; MMP9 0 o 10 ng/ml, 5 μl , 60 min; Ac detección, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 5 μl , 30 min.

captura, se prepararon electrodos en presencia y en ausencia del anticuerpo de captura antiMMP9 y en presencia de una misma concentración de MMP9 (1 o 10 ng/mL) y se compararon las señales obtenidas. En ausencia de Ac de captura inmovilizado, las señales de impedancia en presencia y en ausencia de MMP9 son muy similares obteniéndose una S/B cercana a 1 ($S_1/B=0,96$; $S_{10}/B=0,90$). Sin embargo, en presencia del anticuerpo de captura antiMMP9 el diámetro del semicírculo disminuye en presencia del analito en concentración de 1 ng/mL, siendo mayor esta disminución para una concentración de analito de 10 ng/mL ($S_1/B=0,57$; $S_{10}/B=0,35$). Si el estudio se realiza mediante SWV se obtienen resultados concordantes, es decir, sin Ac de captura la relación S/B es próxima a la unidad en ausencia de anticuerpo de captura para ambas concentraciones de MMP9 ($S_1/B=1,0$;

$S_{10}/B=1,23$) y en presencia del Ac de captura inmovilizado esta relación es muy superior, siendo de $S_1/B=4,34$; $S_{10}/B=8,21$ para concentraciones de MMP9 de 1 y 10 ng/mL, respectivamente.

3.3 Selección de la técnica de medida de cuantificación

Para llevar a cabo la cuantificación de MMP9 se comparan los resultados obtenidos mediante EIS y SWV seleccionando como técnica óptima aquella que ofrezca un mayor valor de señal relativa (aumento de señal entre dos concentraciones de analito). Para ello, se realizaron medidas de concentraciones de 0; 0,1; 1 y 10 ng/mL de MMP9, obteniendo señales relativas entre las concentraciones 0,1 y 1 ng/mL de MMP9 de 48% y 74% para EIS y SWV, respectivamente.

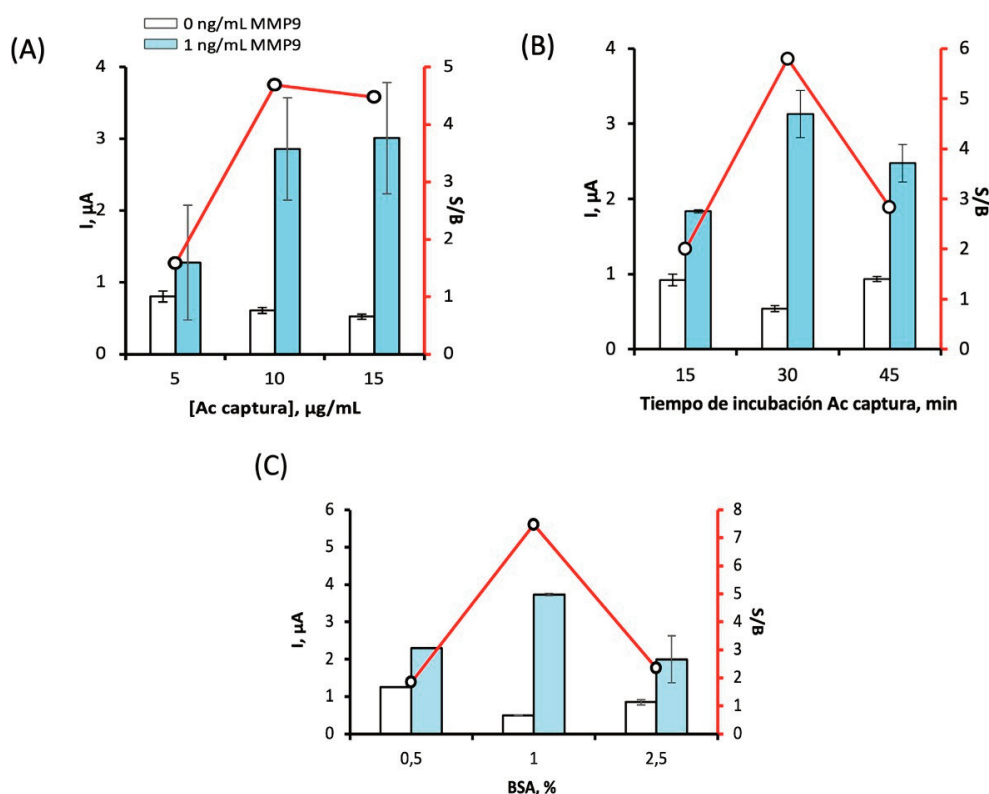


Figura 4. (A) Efecto de la concentración de Ac captura en la respuesta del inmunosensor. Ac captura, 5 μ l, 30 min; BSA 1%, 5 μ l, 30 min. (B) Efecto del tiempo de incubación del Ac captura en la respuesta del inmunosensor. Ac captura, 10 μ g/mL, 5 μ l; BSA 1%, 5 μ l, 30 min. (C) Influencia de la concentración de BSA en la respuesta del inmunosensor: 0,5, 1, 2,5, 5%. En todos los casos: EDC/NHSS, 100 mM, 10 μ l, 30 min y MMP9 0 y 1 ng/mL, 5 μ l, 60 min.

3.4 Optimización de las variables experimentales

Con el fin de obtener la máxima sensibilidad y especificidad del inmunosensor desarrollado se llevó a cabo la optimización de las variables experimentales que implicadas en su preparación. Para ello, se estudiaron mediante SWV diferentes parámetros experimentales, como las concentraciones de los biorreactivos, tiempos de incubación y tipos de disoluciones bloqueantes empleados, siendo el valor óptimo aquel que ofreciese una mayor relación señal/blanco (S/B).

3.4.1 Influencia de la concentración y tiempo de incubación del Ac de captura

Tanto la concentración como el tiempo de incubación del Ac de captura son parámetros que juegan un papel esencial en la sensibilidad y el intervalo lineal del método analítico. Por ello, se estudió la influencia de la concentración de Ac de captura para valores de 5, 10 y 15 $\mu\text{g/mL}$ y el tiempo de incubación de 15, 30 y 45 min. Los resultados obtenidos con SWV se representan en las Figuras 4A y 4B, respectivamente.

3.4.2 Influencia de la etapa de bloqueo: tipo y concentración de bloqueante

Con el objetivo de prevenir y disminuir en lo posible las adsorciones inespecíficas en la superficie del electrodo tras fijar el Ac de

captura, se probaron distintos bloqueantes se evaluaron seis posibles agentes bloqueantes: etanolamina (ETA) al 10% en PB de pH 8, alcohol polivinílico (PVA) al 1% en PBS de pH 7,4, caseína al 2% en PBS de pH 7,4, blocking buffer (BB), BB libre de proteínas (PFBB) y albúmina de suero bovino (BSA) al 1% en PBS de pH 7,4. Para ello, se valoraron estos bloqueantes en ausencia y presencia de diferentes concentraciones de MMP9 depositando 5 μL de bloqueante sobre el electrodo previamente modificado con el Ac de captura y realizando la medida electroquímica. La mayor S/B se obtuvo al utilizar como agente bloqueante BSA obteniéndose valores de S/B semejantes y muy inferiores con el resto de los bloqueantes estudiados.

Por otro lado, para conocer el valor óptimo de la concentración de BSA se estudiaron diferentes concentraciones de BSA entre 0,5 y 2,5 %. obteniéndose mediante SWV, los valores representados en la Figura 4C.

3.4.3 Influencia del tiempo de incubación de MMP9

El tiempo de incubación de la MMP9 es determinante para la respuesta del inmunosensor, por lo que se evaluaron tiempos entre 30 y 75 minutos de la unión MMP9 -Ac captura. Se obtuvo una relación señal/blanco aproximadamente 3 veces superior con un tiempo de 60 min.

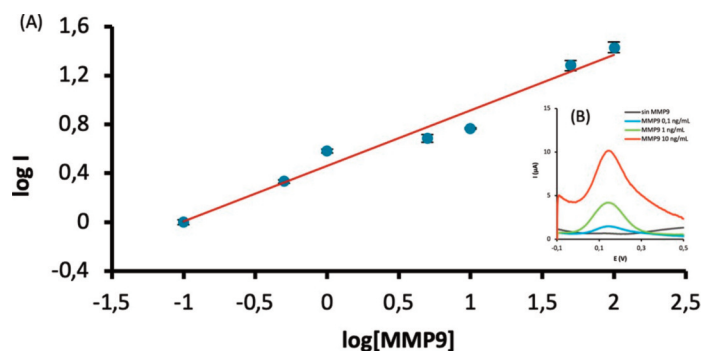


Figura 5. (A) Recta de calibrado para la determinación de MMP9. Condiciones experimentales: EDC/NHSS, 100 mM, 10 μL , 30 min; Ac captura, 10 $\mu\text{g/mL}$, 5 μL ; BSA 1%, 5 μL , 30 min; MMP9, 5 μL , 60 min. (B) En el inset se muestran los voltamperogramas de onda cuadrada (SWV) para distintas concentraciones de MMP9.

3.5 Calibrado y características analíticas

Una vez optimizadas las condiciones experimentales, se obtuvo la recta de calibrado representada en la Figura 5.

Para la determinación del límite de detección (LOD) y cuantificación (LOQ) se realizaron 10 medidas por SWV del blanco y utilizando el criterio $\bar{x}_B + 3 \cdot \sigma$ y $\bar{x}_B + 10 \cdot \sigma$ respectivamente. Los resultados obtenidos fueron un LOD de 0,301 ng/mL, y un LOQ de 0,662 ng/mL.

La precisión se evaluó midiendo la respuesta de diferentes inmunosensores preparados con 1 y 50 ng/mL de MMP9 en el mismo día (precisión intra-ensayo) y en días distintos (precisión Intermedia). Para la precisión intra-ensayo se obtuvieron valores de CV de 10% y 1% para las concentraciones de 1 y 50 ng/mL, respectivamente. Para la precisión Intermedia, se obtuvieron valores de CV de 10% y 5% para las concentraciones de 1 y 50 ng/mL, respectivamente.

En cuanto a la estabilidad del inmunosensor desarrollado fue evaluada mediante la preparación de diferentes electrodos gSCPE-AntiMMP9-BSA, y se almacenaron a 4°C en condiciones de humedad. Cada día de estudio se utilizaron 4 electrodos para la medida

voltamétrica en ausencia (blanco, B) y presencia de 1 ng/mL de MMP9 (señal, S) obteniéndose los resultados que se muestran en la Figura 6.A.

3.6 Estudio de selectividad

La selectividad del inmunosensor desarrollado se evaluó por comparación de las señales voltamétricas para 0 y 10 ng/mL de MMP9, y en ausencia y presencia de MMP13, así como otros compuestos comúnmente encontrados en el suero tales como IgG, hemoglobina (Hb) y seroalbúmina humana (HSA), ver Figura 6.B.

3.7 Estudio de recuperación

Para estudiar la aplicabilidad del inmunosensor desarrollado al análisis de muestras reales, se realizó un estudio de recuperación utilizando suero sintético. Para ello se midió la corriente generada por el biosensor tras su incubación en la disolución de suero sintético, y luego se realizó una nueva medida en la misma muestra a la que previamente se adicionó una cantidad fija de MMP9. La diferencia entre las concentraciones de ambas mediciones se puede relacionar con la concentración de MMP9 añadida. De esta forma, para una

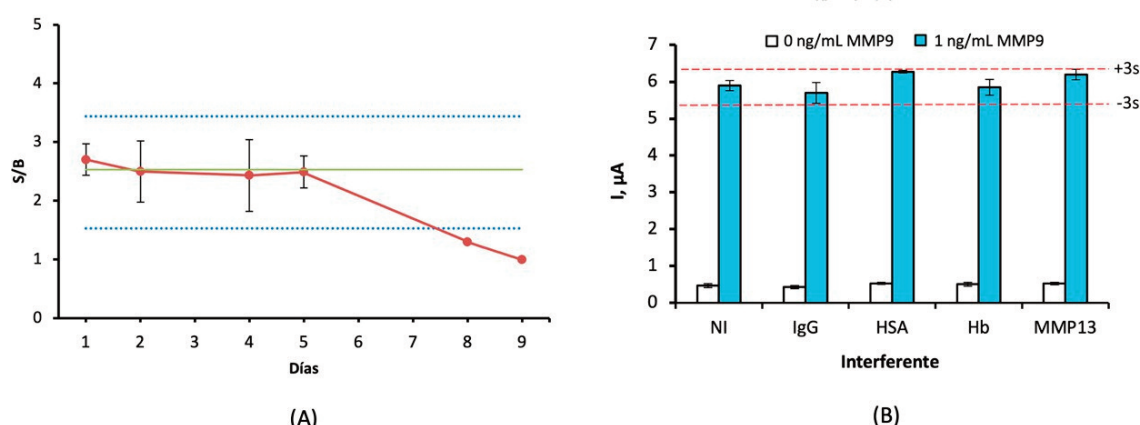


Figura 6. (A) Estudio de la estabilidad del inmunosensor. (B) Efecto de la ausencia de interferentes (NI) y presencia de 1 mg/mL anti-human IgG (IgG), 50 mg/mL HSA, 5 mg/mL HB y 2 ng/mL de MMP13 en la señal voltampérométrica obtenida con el inmunosensor para 0 y 1 ng/mL de MMP9. Condiciones experimentales: EDC/NHSS, 100 mM, 10μl, 30 min; Ac captura, 10 μg/mL, 5 μl; BSA, 5 μl, 30 min 1%; MMP9, 0 y 1 ng/mL, 5 μl, 60 min.



concentración de MMP9 añadida de 1 ng/mL, se obtuvo una concentración de $0,95 \pm 0,11$ ng/mL, correspondiente a una recuperación del 95%, siendo de $10,92 \pm 1,25$ ng/mL cuando la concentración de MMP9 fue de 10 ng/mL, lo que se corresponde con una recuperación del 109,2%. Finalmente, si la concentración es de 100 ng/mL, el valor obtenido fue de $96,50 \pm 7,56$ ng/mL, con una recuperación del 96,5%.

4. DISCUSIÓN

Como era de esperar, tal y como muestra la Figura 2.A, el electrodo desnudo presentó un bajo valor de R_{ct} , igual a 315 Ω . Tras el *grafting* electroquímico, adicionando pABA (pK_a 4,65) y $NaNO_2$, se produce un incremento muy acusado de la resistencia a la transferencia de carga (R_{ct} = 24227 Ω). Este aumento se debe fundamentalmente a la repulsión electrostática entre la superficie electródica cargada negativamente debido a la presencia de los grupos carboxílicos del pABA, y la sonda redox $Fe(CN)_6^{4-/3-}$, también con carga negativa. La activación de los grupos carboxílicos con EDC/NHS provoca un descenso brusco de R_{ct} igual a 2143 Ω debido a la neutralización parcial de la carga negativa por activación de los grupos carboxílicos. La unión del Ac de captura produce un aumento de R_{ct} a 2581 Ω debido al bloqueo de la superficie electródica por la capa de proteína inmovilizada. Como era de esperar, la adición de BSA produce un aumento de R_{ct} hasta 3880 Ω . como consecuencia del mayor bloqueo de su superficie electródica y de la repulsión entre la sonda $Fe(CN)_6^{4-/3-}$ y el BSA (punto isoeléctrico 4,7), ambos cargados negativamente al pH de trabajo (pH 7,4). Sorprendentemente, tras la unión de MMP9 al Ac de captura la resistencia a la transferencia de carga disminuye (R_{ct} = 1650 Ω para MMP9 de 1 ng/mL) y esta disminución es tanto mayor conforme aumenta la concentración de la metaloproteinasa. Estos resultados concuerdan con los observados mediante SWV, es decir, la corriente aumenta a medida que

lo hace la concentración de MMP9. Aunque hasta el momento no se ha encontrado una explicación satisfactoria a este hecho, ya que según la bibliografía consultada el punto isoeléctrico de la MMP9 es de 5.7 y cabría esperar una repulsión electrostática de la sonda redox en disolución por parte de la superficie electródica cargada negativamente al pH de trabajo, actualmente se están realizando estudios encaminados a esclarecer este punto. Se piensa que puede haber una reorganización de la capa tras la unión del antígeno-anticuerpo favoreciéndose de esta manera el acceso de la sonda redox $Fe(CN)_6^{4-/3-}$.

Con la finalidad de verificar la unión del analito MMP9 al anticuerpo de captura inmovilizado sobre la superficie electródica se realizaron medidas tras incubar la superficie anterior en un anticuerpo de detección anti-MMP9 biotinilado. Como puede observarse en la figura 3B, la incorporación de este anticuerpo biotinilado produjo un aumento de la R_{ct} , lo que se atribuye a la mayor dificultad del acceso de la sonda $Fe(CN)_6^{4-/3-}$ a la superficie electródica, verificándose de esta forma que la unión de la MMP9 al anticuerpo de captura primero y al anticuerpo de detección biotinilado después ha tenido lugar.

Los resultados obtenidos por voltametría cíclica (Figura 2.B) concuerdan con los obtenidos mediante EIS. Así, la intensidad de corriente sobre el electrodo desnudo (SPCE), mostró un pico anódico y uno catódico, siendo I_{pa} de 0,19 mA, y la separación entre ellos ΔE_p de 230 mV. Tras el *grafting* electroquímico se produjo un drástico descenso de la intensidad del pico anódico (I_{pa} = 0,02 mA) y un aumento de la separación entre los potenciales de pico (ΔE_p = 800 mV), mostrando un proceso irreversible, debido, probablemente, a la gran dificultad de acceso de la sonda $Fe(CN)_6^{4-/3-}$ al electrodo ya explicado. Como era de esperar, la adición de EDC/NHS da lugar a un incremento de I_{pa} (0,07 mA) y a una disminución de la separación de picos (ΔE_p = 420 mV), que concuerda con el descenso



observado en Rct. Tras la adición del anticuerpo de captura anti- MMP9 se produce un descenso de la corriente I_{pa} (0,057 mA) y un incremento de ΔE_p (490 mV) ya que la capa sensora formada dificulta en mayor medida el acceso de $Fe(CN)_6^{4-/3-}$ a la superficie electródica. La adición del bloqueante produce un descenso de la intensidad de corriente (I_{pa} = 0,04 mA) y una mayor separación entre los potenciales de pico (540 mV). Finalmente, la unión de la proteinasa MMP9 al anticuerpo de captura produce un descenso de ΔE_p a 350 mV y un aumento de I_{pa} a 0,077 mA, lo que concuerda con los resultados obtenidos mediante EIS.

Los resultados de las medidas obtenidas en presencia y en ausencia de anticuerpo de captura inmovilizado para concentraciones de MMP9 de 1 y 10 ng/mL por CV y EIS (apartado 3.2), sugieren que la adsorción inespecífica de MMP9 al electrodo es despreciable, uniéndose al electrodo sólo en presencia de anticuerpo de captura.

En base a los resultados mostrados en el apartado 3.3, se seleccionó la técnica de SWV para la optimización de las variables experimentales relacionadas con la preparación del inmunosensor y la cuantificación de MMP9 ya que, además de tratarse de una técnica muy rápida, la relación de señales para 1 y 0,1 ng/mL de MMP9 es superior.

En cuanto a la elección de las variables experimentales, se observó una S/B máxima para 10 μ g/mL de Ac de captura y para un tiempo de incubación de 30 min, valores que, por tanto, fueron los seleccionados para estudios posteriores (Figuras 4A y 4B). En cuanto al agente bloqueante, el BSA es el único que disminuye la señal inespecífica. En la Figura 4C se estudia la concentración de BSA, obteniéndose la mayor relación S/B se para BSA al 1 %. El tiempo de incubación de MMP9 óptimo fue de 60 min.

Como puede apreciarse en la Figura 5, se observó una relación lineal entre el logaritmo de la intensidad de corriente registrada

mediante SWV y el logaritmo de la concentración de MMP9 en el rango de 0,3 a 150 ng/mL ($R^2 = 0,983$), obteniéndose la siguiente ecuación de calibrado $\log i = (0,454 \pm 0,112) \log[MMP9] + (0,459 \pm 0,080)$. Se obtuvo un valor de LOD de 0,301 ng/mL, y un valor de LOQ de 0,662 ng/mL. El intervalo lineal obtenido es adecuado para la cuantificación de MMP9 en muestras de suero humano en condiciones fisiológicas. Para situaciones patológicas, donde las concentraciones de MMP9 superan los 150 ng/mL, solo sería necesario un paso previo de dilución de muestras.

En el estudio de precisión, para una concentración de 50 ng/mL de MMP-9, que es representativa de niveles fisiológicos, se obtuvieron coeficientes de variación (CV) inferiores al 5%, lo que se considera dentro de los valores aceptables para esta metodología. Al reducir la concentración de MMP-9 a 1 ng/mL, como era de esperarse, el valor de CV aumentó, pero sin superar el límite del 10%. Estos resultados indican que el proceso de medición con el inmunosensor presenta una alta precisión.

En cuanto a la estabilidad, la relación S/B del inmunosensor se mantuvo dentro de los límites control establecidos en $\pm 3\sigma$, durante 5 días, demostrando la estabilidad del dispositivo desarrollado en ese periodo (Figura 6A).

En la Figura 6B se muestra la influencia de la presencia de diversos compuestos que pueden considerarse como potenciales interferentes sobre la señal del inmunosensor. En ningún caso la corriente obtenida en presencia y ausencia de MMP9 presentaban diferencias significativas, manteniéndose en todos los casos dentro de los límites establecidos de $\pm 3s$, por lo que puede considerarse que el inmunosensor es altamente selectivo.

Finalmente, se llevó a cabo la determinación de MMP9 en muestras de suero sintéticas. Los estudios de recuperación proporcionaron valores próximos al 100%



(entre 95 y 109,2%), lo que pone de manifiesto la validez del método analítico propuesto para la determinación de MMP9.

Realizando una comparación con otros biosensores electroquímicos para la detección de MMP9 encontrados en la bibliografía, el biosensor propuesto en este trabajo presenta propiedades analíticas similares en cuanto a intervalo lineal y límite de detección (9, 15 y 16). Además, la metodología propuesta presenta ventajas adicionales como un menor tiempo de preparación del bioensayo en comparación con otros dispositivos, dada la sencilla metodología de una configuración label-free que no requiere el empleo de un anticuerpo de detección marcado, lo que redundaría en un menor gasto de reactivos disminuyendo el coste del análisis (9,21).

5. CONCLUSIONES

El presente trabajo describe el desarrollo de un inmunosensor electroquímico para la determinación de MMP9 y su aplicación en muestras clínicas. Esta metodología presenta una alta aplicabilidad en el entorno de la atención farmacéutica, contribuyendo a la optimización de procesos de cribado y monitoreo de biomarcadores de interés clínico.

El método propuesto ofrece un amplio intervalo lineal, límites de detección y cuantificación bajos y un porcentaje de recuperación en muestras de suero sintéticas cercano al 100%. Todo ello evidencia la viabilidad y efectividad de la bioplataforma electroquímica en el análisis de muestras reales.

La metodología propuesta no requiere un pretratamiento de la muestra, solo en el caso de pacientes con patologías donde la concentración de MMP9 puede verse aumentada, será necesaria una dilución previa del suero para su análisis.

Además, la naturaleza libre de marcaje del dispositivo permite eliminar la necesidad de anticuerpos de detección y marcaje

enzimático, lo que no solo reduce el coste de los reactivos, sino que también simplifica el proceso, eliminando pasos adicionales, mejorando la eficiencia y tiempo del análisis.

Por sus características de automatización y miniaturización, el inmunosensor se presenta como una herramienta prometedora altamente prometedora para su integración en dispositivos de punto de atención (*point-of-care*) en el ámbito clínico. Esta accesibilidad podría facilitar la implementación del dispositivo en programas de seguimiento farmacoterapéutico, permitiendo al personal de farmacia monitorizar de manera rápida y eficiente biomarcadores como MMP9. Esto a su vez contribuiría a mejorar la adherencia al tratamiento y optimizar el control de enfermedades relacionadas.

En conclusión, este inmunosensor tiene un gran potencial para integrarse en la práctica de atención farmacéutica, ofreciendo una solución innovadora que puede mejorar tanto la seguridad como la efectividad del proceso asistencial. A largo plazo, esta herramienta podría tener un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes, promoviendo un enfoque más personalizado y eficiente en el manejo de su salud.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo financiero del proyecto Explorando el microbioma: dispositivos electroquímicos de biosensado para biomarcadores del microbioma humano (PID2021-122457OB-I00) financiado por Dirección General de Investigación Científica y Técnica. Subdirección General de Proyectos de Investigación. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Extendemos nuestro agradecimiento a Claudia Ramos-López y Lorena García-Rodrigo por su orientación y apoyo.



6. REFERENCIAS

1. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Rosa CCD La, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Dec 2;21(24):1-53. doi:10.3390/ijms21249739
2. Lee HS, Kim WJ. The Role of Matrix Metalloproteinase in Inflammation with a Focus on Infectious Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(18). doi:10.3390/ijms231810546
3. Rashid ZA, Bardaweel SK. Novel Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Inhibitors in Cancer Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(15). doi:10.3390/ijms241512133.
4. Huang H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances. *Sensors.* 2018;18(10). doi:10.3390/s18103249
5. Lee J, Yun JY, Lee WC, Choi S, Lim J, Jeong H, et al. A reference electrode-free electrochemical biosensor for detecting MMP-9 using a concentric electrode device. *Sens. Actuators B Chem.* 2017; 240:735-41. doi: 10.1016/j.snb.2016.09.026
6. Lv C, Zhang Q, Tang P, Guo L, Ding Q. Serum MMP-9, SP-D, and VEGF levels reflect the severity of connective tissue disease-associated interstitial lung diseases. *Adv. Rheumatol.* 2022;62(1):37. doi:10.1186/s42358-022-00269-w
7. Blanco-Prieto S, Barcia-Castro L, Páez de la Cadena M, Rodríguez-Berrocal FJ, Vázquez-Iglesias L, Botana-Rial MI, et al. Relevance of matrix metalloproteases in non-small cell lung cancer diagnosis. *BMC Cancer.* 2017;17(1):823. doi:10.1186/s12885-017-3842-z
8. Valente FM, de Andrade DO, Cosenso-Martin LN, Cesarino CB, Guimarães SM, Guimarães VB, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 are elevated in individuals with hypertensive crisis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2020;20(1):132. doi:10.1186/s12872-020-01412-5
9. Shabani E, Abdekhodaie MJ, Mousavi SA, Taghipour F. ZnO nanoparticle/nanorod-based label-free electrochemical immunoassay for rapid detection of MMP-9 biomarker. *Biochem. Eng. J.* 2020; 164:107772. doi: 10.1016/j.bej.2020.107772
10. Kalali D. The Role of the Matrix Metalloproteinase-9 Gene in Tumor Development and Metastasis: A Narrative Review. *Glob. Med. Genet.* 2023;10(02):48-53. doi: 10.1055/s-0043-1768166
11. Rai P, Hoba SN, Buchmann C, Subirana-Slotos RJ, Kersten C, Schirmeister T, et al. Protease detection in the biosensor era: A review. *Biosens. Bioelectron.* 2024;244:115788. doi:10.1016/j.bios.2023.115788
12. Ong ILH, Yang KL. Recent developments in protease activity assays and sensors. *Analyst.* 2017;142(11):1867-81. doi:10.1039/C6AN02647H
13. Bhalla N, Jolly P, Formisano N, Estrela P. Introduction to biosensors. Estrela P, editor. *Essays Biochem.* 2016 jun 30;60(1):1-8. doi:10.1042/EBC20150001
14. Singh A, Sharma A, Ahmed A, Sundramoorthy AK, Furukawa H, Arya S, et al. Recent Advances in Electrochemical Biosensors: Applications, Challenges, and Future Scope. *Biosensors (Basel).* 2021;11(9). doi:10.3390/bios11090336
15. Arévalo B, ben Hassine A, Valverde A, Serafín V, Montero-Calle A, Raouafi N, et al. Electrochemical immunoplatfrom to assist in the diagnosis and classification of breast cancer through the determination of matrix-metalloproteinase-9. *Talanta.* 2021;225:122054. doi:10.1016/j.talanta.2020.122054
16. Ruiz-Vega G, García-Robaina A, Ben Ismail M, Pasamar H, García-Berrocso T, Montaner J, et al. Detection of plasma MMP-9 within minutes. Unveiling some of the clues to develop fast and simple electrochemical magneto-immunosensors. *Biosens. Bioelectron.* 2018; 115:45-52. doi: 10.1016/j.bios.2018.05.020
17. Biela A, Watkinson M, Meier UC, Baker D, Giovannoni G, Becer CR, et al. Disposable MMP-9 sensor based on the degradation of peptide cross-linked hydrogel films using electrochemical impedance spectroscopy. *Biosens. Bioelectron.* 2015;68:660-7. doi:10.1016/j.bios.2015.01.060
18. Sanko V, Kuralay F. Label-Free Electrochemical Biosensor Platforms for Cancer Diagnosis:



- Recent Achievements and Challenges. Biosensors (Basel). 2023;13(3). doi:10.3390/bios13030333
19. Yunus G, Singh R, Raveendran S, Kuddus M. Electrochemical biosensors in healthcare services: bibliometric analysis and recent developments. Peer J. 2023;11: e15566. doi: 10.7717/peerj.15566
20. Grossi M, Riccò B. Electrical impedance spectroscopy (EIS) for biological analysis and food characterization: A review. J. Sens. Syst. 2017 28; 6:303-25. doi:10.5194/jsss-6-303-2017
21. Ruiz-Vega, G., Garcia-Rabaina, A., Ben Ismaeil, M., Pasamar, H., Garcia-berracosa, T., Montaner, J., Zourob, M., Othmane, A., del Campo, FJ., Baldrich, E. Detection of plasma MMP-9 within minutes. Unveiling some of the clues to develop fast and simple electrochemical magneto- immunosensors. Biosens. Bioelectron. 2018;115:45-52. doi: 10.1016/j.bios.2018.05.020

Si desea citar nuestro artículo:
Inmunosensor electroquímico libre de marcaje para la detección de metaloproteinasa 9
Irene Charneco, Marta Sánchez, Esther Sánchez, Araceli González, Paloma Yañezy Beatriz López.
An Real Acad Farm (Internet).
An. Real Acad. Farm. Vol. 91. nº 2 (2025) · pp. 193-206
DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.02.04>



ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Puesta en valor de la dimensión social del farmacéutico como sanitario más cercano

Highlighting the social dimension of the pharmacist as the closest health care provider

Rafaela Domínguez Vilaplana y M^a Carmen González Leonor

Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

e-mail: rafdomin@ucm.es

Artículo premiado con el Premio COFARES en el concurso científico RANF 2024
Recibido el 7 de noviembre de 2024 aceptado el 12 de diciembre de 2024
Disponible en internet el 30 de junio de 2025

PALABRAS CLAVE

Aprendizaje-Servicio (ApS)
Innovación Docente
Farmacéutico
Humanización de la sanidad
Función social

RESUMEN

Este trabajo expone los resultados obtenidos de la aplicación de la metodología docente Aprendizaje-Servicio (ApS) en algunas asignaturas obligatorias del grado en Farmacia. Con la introducción de esta metodología ha permitido conseguir despertar la vocación de servicio y la concienciación del estudiantado de su condición de futuros profesionales de la Farmacia y técnicos del medicamento. Paralelamente, ha servido para reivindicar la figura del farmacéutico y su función social como sanitario más próximo, generando el necesario vínculo de confianza con los pacientes a través de un servicio que cubre las necesidades sociales de determinados grupos especialmente vulnerables: adolescentes, personas mayores adultas y pacientes oncológicos.

KEYWORDS

Food eLearning-service (ApS)
Teaching innovation pharmacist
Humanization of healthcare
Special social function for infants and young children

ABSTRACT

This paper presents the results obtained from the application of the Service-Learning (SL) teaching methodology in some compulsory subjects of the Bachelor's Degree in Pharmacy. With the introduction of this methodology, it has made it possible to awaken the vocation of service and the awareness of the student body of their condition as future professionals in Pharmacy and medicine technicians. At the same time, it has served to vindicate the figure of the pharmacist and his social function as the closest health care provider, generating the necessary bond of trust with patients through a service that covers the social needs of certain especially vulnerable groups: adolescents, adult elderly people and cancer patients.

DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf>.

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2025 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto



1. INTRODUCCIÓN

Este trabajo surge de la reflexión tras haber analizado los resultados del primer año de aplicación de la metodología Aprendizaje-Servicio con estudiantes de primer curso del grado en Farmacia en una universidad española. Por tanto, es reflejo de más de dos años de trabajo introduciendo en los estudios del grado de Farmacia de un cambio en la metodología docente con el que se busca, fundamentalmente, desarrollar la vocación de servicio de los futuros profesionales de la farmacia y su autopercepción como profesionales técnicos del medicamento.

El análisis de estos resultados, en tanto a los servicios prestados por nuestros estudiantes y de las necesidades sociales cubiertas, nos sirve como ejemplo de proyecto encaminado a promover y potenciar la importancia social y sanitaria del farmacéutico. Para ello, se utiliza una metodología docente innovadora y alternativa a la metodología tradicional de impartición de clases magistrales y de realización de prácticas dirigidas en el seno de la Facultad, que es la que habitualmente se utiliza en los grados de formación sanitaria, concretamente, en el grado en Farmacia.

Nuestro objetivo, al impartir la asignatura obligatoria relacionada con los contenidos referidos a la dimensión histórica, legal y deontológica de la profesión farmacéutica, reflejados en la ficha docente, y la reflexión sobre estos mismos contenidos es, concienciar al alumnado de la necesidad de un cumplimiento de la normativa legal y deontológica que regula su ejercicio profesional, así como de la importancia del conocimiento de la perspectiva histórica de la profesión. Esto sirve, además, para hacerles conscientes de que esta exigencia deontológica y legal es fundamental, sea cual sea la modalidad de ejercicio que lleven a cabo, (oficina de

farmacia, servicio de farmacia hospitalaria, industria, Administración sanitaria e incluso la docencia). Así como también, la importancia del conocimiento de su perspectiva histórica facilita la comprensión del estudiante del conocimiento científico farmacéutico actual y la actuación de los profesionales hoy en día, poniendo en valor la función social que ha venido desarrollando, desarrolla y ejercerá la figura del farmacéutico.

A través de este proyecto se pretende que a la vez que los estudiantes del grado de Farmacia aprenden a desarrollar habilidades y herramientas que les faciliten su relación con el paciente y se conciencien de su carácter de profesionales sanitarios y de técnicos del medicamento, cuyo principal objetivo ha de ser la promoción de la salud, tanto individual como pública.

Se trata de conseguir este objetivo mediante la utilización de la citada metodología ApS que conlleva la prestación de un servicio a la sociedad, concretado en la atención a necesidades en materia de salud planteadas por diferentes grupos de población: tercera edad, adolescentes y enfermos oncológicos. Estos grupos poblacionales tienen en común su especial vulnerabilidad, a la vez que presentan necesidades específicas para cada uno de ellos, que los estudiantes atenderán desarrollando actividades de formación, información y concienciación *ad hoc*.

El objetivo común de todas estas actuaciones es el fomento de una relación más personal entre el farmacéutico y el paciente que contribuya de forma decisiva en la implantación de la cultura de humanización en la sanidad, de la que todas las partes se benefician.

2. METODOLOGÍA UTILIZADA

En primer lugar, es necesario precisar algunos conceptos, en esencia, explicar



en qué consiste la metodología docente basada en el Aprendizaje-Servicio (ApS). Se trata de una herramienta docente que combina el aprendizaje de contenidos del alumnado con la prestación de un servicio social, es decir, la atención a necesidades sociales emergentes en el entorno en el que se plantea la realización de esta metodología. En este sentido, la metodología de aprendizaje servicio se centra en la exploración y la comprensión de problemas y necesidades sociales, y posibilita a los jóvenes adentrarse en la realidad social e implicarse en su resolución de manera creativa (1).

Esta precisión respecto a la finalidad contribuye a establecer una distinción entre la actividad de aprendizaje-servicio, ya definida, con las actividades de voluntariado; si bien, en ambos casos, se presta un servicio que cubre una necesidad social, la componente didáctica no forma parte del voluntariado. Este último se basa en el servicio por el servicio mismo, mientras que la metodología ApS utiliza el servicio a la comunidad como elemento de aprendizaje.

Los métodos del Aprendizaje-Servicio (ApS) permiten conseguir el objetivo de que el alumnado asimile conocimientos teóricos respecto a la materia concernida y que reflexione sobre su capacidad de transformar el entorno social, con los conocimientos adquiridos, y a través del servicio. Esta asunción del compromiso social unida al ejercicio de la profesión en la que se están formando los estudiantes es básica en cualquier ámbito profesional, pero es decisiva en el caso de los profesionales de la salud, como en nuestros estudiantes, futuros farmacéuticos.

Nuestro proyecto utiliza la metodología ApS, de manera que se desarrollan y adquieren las competencias y habilidades que establece el currículo universitario español del Grado en Farmacia, tales como la función social y deontológica del farmacéutico, y se refuerzan las competencias sociales y

cívicas de estos profesionales, fomentando valores tan importantes como el compañerismo, la solidaridad, el compromiso social, el esfuerzo, la empatía, el trabajo en equipo...

En consecuencia, la metodología docente aplicada en el proyecto ApS, consiste básicamente, en un *aprendizaje por proyectos* como metodología docente, en lo que cada grupo de trabajo de unos cuatro a seis estudiantes se documenta su propio tema o proyecto y en el que se compromete a presentarlo al grupo social al que va dirigido. De este modo, el alumnado lleva a cabo una actividad que, para cada uno de ellos, individualmente, tiene un significado, lo cual resulta mucho más sencillo para que adquiera ese conocimiento (que es lo que se conoce como aprendizaje significativo) y que sea capaz de transmitirlo y que repercuta en un bien social. El alumnado debe trabajar un problema (o necesidad) de interés social relacionado con las actividades de los profesionales de la Farmacia (aprende a documentarse con rigor, a iniciarse en la metodología científica, etc.), lo que permite adquirir competencias y habilidades que establecen el currículo educativo y que a la vez son imprescindibles en el desarrollo práctico de su profesión.

Se trata de generar para nuestros alumnos un entorno “desafiante, estimulante. Contextualiza y contribuye a dar significados y sentido a las experiencias de los estudiantes” (2) que les haga entrar en contacto con la realidad del ejercicio profesional y ser capaces de ver sus posibilidades de prestar ayuda y de cambiar el mundo, aunque sea a pequeña escala, mediante una experiencia directa.

A través de esta herramienta docente, estudiantes y profesores trabajan en equipo para dar respuesta a las necesidades de su entorno, y a la vez, ponen en práctica los conocimientos de las diferentes materias formativas (en nuestro caso, de contenidos de

la asignatura). El planteamiento de determinadas actividades implica para cada estudiante la realización de trabajo de forma autónoma (3) y también les acostumbra a resolver las dificultades que se plantean al trabajar en equipo y manejar diferentes recursos y situaciones sobrevenidas.

Se trata de desarrollar el esquema *sentir, pensar y actuar*, sentir el entorno profesional, pensar como profesionales de la salud y actuar como tales. Los estudiantes adquieren, además, conocimientos sobre las disposiciones legislativas, reglamentarias y administrativas que requiere el ejercicio profesional, ayudándoles a comprender las implicaciones éticas y legales que estas conllevan, de forma que todo ello contribuye a la formación de identidad de profesional de la Farmacia, que es uno de los aspectos que preocupan, actualmente, en la formación de los/las farmacéuticos/as, ya que supone interiorizar y demostrar las normas, pautas y valores de comportamiento de un colectivo profesional, de modo que se llegue a *sentir, pensar y actuar* como un miembro de esa comunidad. Para ello consideramos que las experiencias tempranas de las y los estudiantes pueden contribuir a formar esta identidad profesional y su compromiso con la sociedad, a través del servicio que realizan.

2.1 Desarrollo del proyecto docente ApS

Para realizar el servicio propio de esta metodología se han priorizado los sectores, considerados más vulnerables, y en los que la generación o la recuperación de la confianza en el farmacéutico, a través de la humanización, es más necesaria. Este es el motivo de que hayan seleccionado colectivos de adolescentes, personas mayores adultas y pacientes oncológicos para realizar estas actuaciones:

- En el caso de los adolescentes se ha recurrido a la impartición de sesiones; se ha recurrido a la impartición de sesiones divulgativas en diferentes

Sentir, pensar y actuar

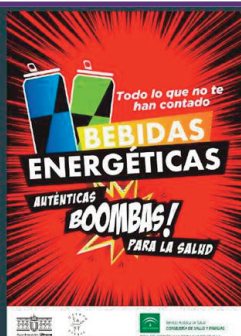


Figure 1. Bridging Pharmacy Education and Practice Summit Visual Map.

Cf. Melissa Murer, 2022 (4).

ÍNDICE

1. ¿Qué son las bebidas energéticas?
2. ¿De qué están compuestos?
3. Efectos a corto y largo plazo.
4. ¿A quién están dirigidas estas bebidas?
5. Marketing, publicidad y legislación.



Charla divulgativa realizada en un IES con estudiantes de 2º ESO. Título: "Veneno energético. Marzo 2022.



ÍNDICE

1	2	3
EL FARMACÉUTICO	QUIÉN QUIERE SER FARMACÉUTICO	QUÉ SIGNIFICA SER FARMACÉUTICO
4	5	6
PELIGROS DEL AUTODIAGNÓSTICO	DOS VERDADES, UNA MENTIRA	MITOS

E. Te levantas para ir a clase, sabiendo que está tu crush, te miras al espejo y ves un grano que tiene vida propia, ¿qué harías?

1. Echarte un remedio casero de azúcar y limón.
2. No voy a clase, me da vergüenza
3. Me lo exploto
4. Te lavas la cara

Charla divulgativa realizada para estudiantes de 1º ESO en la que se incluyó un cuestionario tipo Kahoot. Noviembre 2023.

centros educativos públicos y privados de una Comunidad Autónoma tratando siempre temas propuestos por profesores y alumnos de secundaria o detectados por nuestros propios estudiantes (como por ejemplo las bebidas energéticas, lo *vápers*, el correcto uso de los medicamentos, etc.). Los propios estudiantes detectaron las necesidades de este grupo etario, las trabajaron y utilizaron, en sus exposiciones, metodologías que alentaban la participación de los adolescentes como, por ejemplo, de la realización de *Kahoot*.

Con ello, se ha conseguido generar confianza en los adolescentes en la figura del farmacéutico y ofrecer información científica



Charla divulgativa dirigida a estudiantes de ESO y Bachillerato. Febrero 2024.

y veraz sobre los temas tratados, evitando así el recurso indiscriminado a redes, con el riesgo de bulos informativos (*fake news*).

- En el caso de las personas adultas mayores, se impartieron también charlas divulgativas a grupos de mayores. Los estudiantes han abordado temas de interés para este rango etario (automedicación, uso de plantas medicinales, probióticos, etc.) basándose siempre en la recuperación de la figura tradicional del farmacéutico y la confianza de los pacientes en él, que en España se ha visto reducida en las últimas décadas, habiéndose perdido el tradicional recurso a la oficina de farmacia como centro sanitario más próximo y al farmacéutico como profesional de la sanidad más accesible.

Han despertado especial aceptación las sesiones dedicadas, a las interacciones medicamentosas, medicamentos-alimentos y medicamentos con otros suplementos nutricionales o hierbas medicinales; anecdóticamente despertó mucho interés la sesión titulada: Medicamentos que antes encontrabas en tu farmacia y ahora no.

En ambos supuestos las presentaciones han dado lugar a debates y planteamiento



Charla divulgativa realizada por estudiantes de Grado en Farmacia, ante un grupo de personas adultas mayores (noviembre 2023).

La falta de sueño en los adolescentes

Sustancias que afectan al sueño y efectos de la falta de sueño

Charla divulgativa realizada ante grupos de personas adultas mayores. Noviembre 2022.

de dudas por parte de los destinatarios de los que todos los participantes se han beneficiado.

- En el caso de los pacientes oncológicos, este proyecto docente ha consistido en elaborar materiales y realizar labores de divulgación y de apoyo, dirigidas a un grupo de pacientes más concreto, aquellos que sufren tumores cerebrales, a través de nuestra colaboración con Asociaciones de Pacientes con esta patología. Los estudiantes han elaborado vídeos, que se difunden a través de las páginas web de estas asociaciones, en los que

Índice

1. ¿QUÉ SON LOS PROBIÓTICOS Y PARA QUÉ SIRVEN?
2. MICROBIOTA.
3. IMPORTANCIA DE LA MICROBIOTA.
4. PROBIÓTICOS JUNTO CON OTROS MEDICAMENTOS.
5. PROBIÓTICOS NATURALES.

Charla divulgativa realizada ante grupos de personas adultas mayores. Febrero 2024.

se establecen recomendaciones, tanto nutricionales como farmacéuticas, dirigidas a mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Con ello se contribuye al déficit de presencia de los profesionales en el abordaje multidisciplinar de estas patologías; con frecuencia se destaca lo esencial de las actuaciones de médicos, enfermeros e investigadores básicos de psicólogos especializados pero, mayoritariamente, se obvia la figura del farmacéutico que es indispensable para el desarrollo de los ensayos clínicos y, sobre todo, es el profesional sanitario más cercano y, en general, más preparado para resolver sus dudas acerca de su medicación y sus posibles efectos secundarios y para contribuir a su calidad de vida en cuestiones nutricionales, dermatológicas, etc.

Esta sección del proyecto posibilita la relación entre los futuros profesionales



Charla divulgativa realizada ante grupos de personas adultas mayores. Febrero 2024.

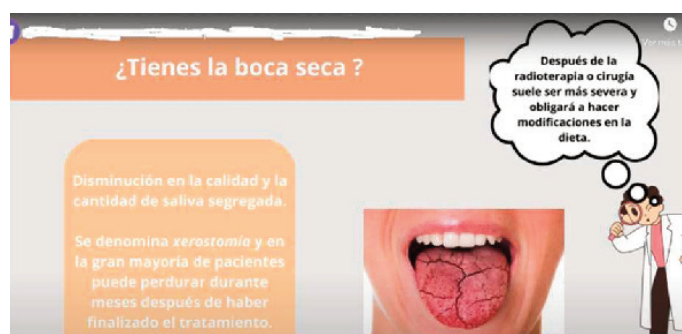
sanitarios y los pacientes, en este caso, son mayoritariamente adolescentes y adultos jóvenes (edad media de diagnóstico se encuentra entre los 25-30 años), próximos en edad a nuestros estudiantes. Esta circunstancia facilita a los alumnos la toma de conciencia sobre la relevancia de su papel, a nivel individual y colectivo, en la sociedad como profesionales de la salud. Además, el desarrollo de esta relación

sanitario-paciente permitirá que los futuros farmacéuticos adquieran las denominadas competencias blandas, tan valoradas en la actualidad y tan necesarias en los profesionales de la salud.

3. RESULTADOS

Los resultados que aquí se reflejan están limitados a algo más de dos cursos académicos en la Facultad de Farmacia de una universidad española. Dichos resultados han sido obtenidos a través de encuestas anónimas, realizadas a todos los agentes implicados en el proyecto (estudiantes de grado en Farmacia, alumnos de los centros educativos en los que se ha realizado el servicio, el profesorado y la dirección de estos, personas adultas mayores). En estos casos los resultados obtenidos reflejan el buen nivel de aceptación de la actividad a todos los grupos a los que va dirigida y también entre los estudiantes.

Respecto a los servicios prestados a los pacientes oncológicos aún no se dispone de resultados significativos porque se han insertado hace poco tiempo en sus redes sociales. No obstante, los equipos directivos de estas asociaciones han manifestado su satisfacción con nuestras actividades, puesto que las consideran herramientas muy valiosas en el apoyo, en la información,



Imágenes de los vídeos puestos a disposición de asociaciones de pacientes oncológicos (septiembre 2024).



en la resolución de dudas y como respuesta a las inquietudes de sus pacientes, por parte de personas con una adecuada formación científico-técnica.

A modo de ejemplo, se muestran los resultados de las respuestas a las preguntas realizadas a estas encuestas.

4. DISCUSIÓN

La actividades realizadas y planteadas, individualizadamente para cada uno de los colectivos objeto de la prestación del servicio (adolescentes, personas mayores y pacientes oncológicos) han respondido al cuestionamiento sobre si es conveniente trabajar con estudiantes de Farmacia, como futuros técnicos del medicamento, la

concienciación de su carácter como profesionales sanitarios, así como también de la función social de su profesión, a través de esta metodología docente basada en el Aprendizaje-Servicio (ApS). Esta ha demostrado ser adecuada para que los estudiantes adquirieran los conocimientos y competencias contenidos adecuados, ya que la experiencia práctica que han obtenido con el servicio realizado ha dado sentido a los contenidos teóricos, despertando su interés académico y de su propio carácter de profesionales sanitarios y su compromiso social como tales.

Conclusiones

La monitorización de la realización de las actividades desarrolladas, individualmente consideradas y de manera global, ha puesto

¿Crees que este proyecto contribuye a mejorar la imagen social de la profesión farmacéutica?



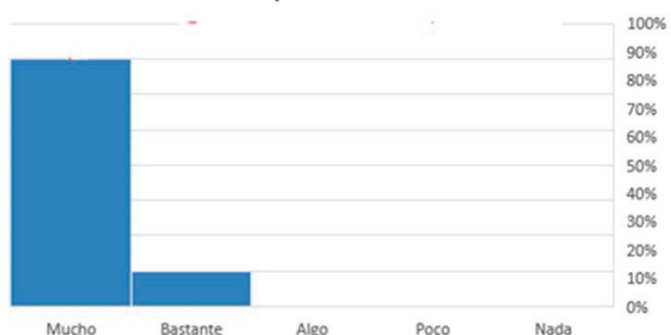
Fragmento de una encuesta realizada a los estudiantes del grado en Farmacia durante el curso académico 2022-2023 que demuestran su nivel de satisfacción. Fuente: elaboración propia.

¿Ha variado tu consciencia como profesional sanitario después de haber realizado esta actividad?



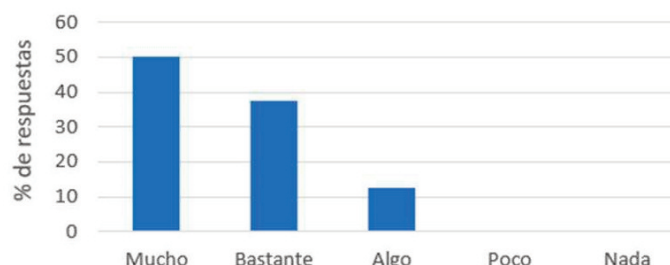
Fragmento de una encuesta realizada a los estudiantes del grado en Farmacia durante el curso académico 2023-2024 que demuestran su nivel de satisfacción. Fuente: elaboración propia.

¿Crees que este proyecto contribuye a mejorar la imagen social de la profesión farmacéutica?



Fragmento de una encuesta realizada a los estudiantes del grado en Farmacia durante el curso académico 2022-2023 que demuestran su nivel de satisfacción. Fuente: elaboración propia.

¿Ha variado tu consciencia como profesional sanitario después de haber realizado esta actividad formativa y de servicio social?



Fragmento de una encuesta realizada a los estudiantes del grado en Farmacia durante el curso académico 2023-2024 que demuestran su nivel de satisfacción. Fuente: elaboración propia.



de manifiesto, como se muestra en los gráficos insertados más arriba, que este tipo de metodología resulta muy adecuada para la obtención de los objetivos propuestos, tanto a nivel académico como del servicio a la comunidad.

El estudiantado que ha participado en el proyecto ha manifestado claramente su satisfacción en cuanto a la adquisición de conocimientos y habilidades y también en cuanto al reconocimiento y autopercepción de su condición de profesionales de la salud y técnico del medicamento. Es un elemento muy destacable el hecho de que los alumnos detectaran, incluso antes de que las redes sociales se vieran inundadas de denuncias, necesidades y vulnerabilidades de algunos de estos colectivos (señaladamente el uso abusivo de bebidas energéticas y vápers en población adolescente) y que fueran capaces, además de detectar el problema de generar material divulgativo para evitarlo, debido a la proximidad en edad, experiencia vital y entorno social. Desde que los estudiantes comenzaron a ocuparse de esta problemática hasta que esta fue objeto de adopción de medidas por parte de organismos públicos transcurrió un considerable periodo de tiempo, lo que pone de manifiesto la anticipación a los problemas con la que nuestros estudiantes han trabajado.

Desde la visión de la comunidad receptora del servicio (estudiantes de secundaria, profesores y directiva de los centros educativos, personas adultas mayores y pacientes oncológicos), a través de encuestas anónimas, han manifestado una muy buena aceptación de esta iniciativa, en especial a lo referente con la relación de la figura del farmacéutico y a la generación de confianza respecto de este.

Finalmente, el personal docente ha experimentado los aspectos positivos de esta metodología, que no sólo ha servido para transmitir los contenidos al estudiantado de

una manera alternativa, sino que ha supuesto una mejora muy relevante en la relación docente- estudiante y, además, un aprendizaje recíproco muy enriquecedor para los profesionales de la docencia.

Lista de abreviaturas

ApS: Aprendizaje-Servicio

REFERENCIAS

1. Gijón Casares M. Aprendizaje servicio y necesidades sociales. En: Aprendizaje servicio (ApS) Educación y compromiso cívico [Internet]. 2.a ed. Barcelona: Graó. de IRIF; 2010 [citado 9 de septiembre de 2023]. p. 53-70. (Crítica y fundamentos; vol. 26). Disponible en: <https://www.grao.com/libros/aprendizaje-servicio-aps-915>
2. Eyler J, Giles DJ, Schmiede A. A practitioner's guide to reflection in service-learning : student voices & reflections. [Internet]. Nashville: Vanderbilt University; 1996 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://archive.org/details/practitionersgui0000eyler>
3. Álvarez Rojo V, García Jiménez E. Orientación del aprendizaje en la enseñanza universitaria. En: Calidad de las universidades y orientación universitaria. Málaga: Aljibe; 2002. p. 215-48. (Orientación).
4. Corrigan MM, Steinkopf M, Gandhi N, Maine LL, Moore T, Ragucci K, et al. Working Together: Summary and Recommendations of the 2022 Bridging Pharmacy Education and Practice Summit. Am J Pharm Educ. noviembre de 2022;86(8):ajpe9349.
5. Barner JC. First-year pharmacy students' perceptions of their service-learning experience. Am J Pharm Educ. 2000;64(3):266.
6. Puerto Sarmiento FJ, Alba Cecilia A, Bermejo JC, González Bueno A, Ladero Quesada MÁ, Viguera Molins MJ. La humanización de la sanidad a través de la historia: Edad Media. Jaén: El Ojo de Poe; 2023. 286 p.



7. Wium AM, Du Plessis S. The usefulness of a tool to assess reflection in a service-learning experience: research. *Afr J Health Prof Educ.* 2016;8(2):178-83.
8. Martos Martínez Á, Molero Jurado M del M, Molina Moreno P. *Innovación Docente e Investigación en Salud: experiencias de cambio en la metodología docente.* Dykinson; 2022.
9. Martínez Martín M (editor). *Aprendizaje servicio y responsabilidad social de las universidades* [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.digitaliapublishing.com/a/14781/aprendizaje-servicio-y-responsabilidad-social-de-las-universidades>

Si desea citar nuestro artículo:
**Puesta en valor de la dimensión social del
farmacéutico como sanitario más cercano**

Rafaela Domínguez, M^a Carmen González
An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 91. n^o 2 (2025) · pp. 207-216
DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.02.05>



ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Hierro carboximaltosa para el manejo de la anemia preoperatoria en pacientes quirúrgicos: resultados de un estudio de cohortes**Iron carboxymaltose for the management of preoperative anemia in surgical patients: results of a cohort study**

Ángel Manuel Yuste Gutiérrez

Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla" y Hospital Universitario de Guadalajara

e-mail: angel_mnyg@hotmail.com

Artículo premiado con el Premio CINFA en el concurso científico RANF 2024

Recibido el 7 de noviembre de 2024; aceptado el 12 de diciembre de 2024

Disponible en internet el 30 de junio de 2025

PALABRAS CLAVE

Anemia
Carboximaltosa
férica
Transfusión
sanguínea
Atención
preoperatoria

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia de la administración de FCM para mejorar los niveles de Hb en pacientes anémicos durante las consultas prequirúrgicas de anestesia.

La anemia preoperatoria es un problema prevalente en pacientes sometidos a cirugías electivas, asociándose con un aumento en las complicaciones, la necesidad de transfusiones sanguíneas y estancias hospitalarias prolongadas. La anemia por deficiencia de hierro (ADI) es una causa común de la anemia preoperatoria, y el hierro intravenoso (IV), particularmente la carboximaltosa férrica (FCM), es un tratamiento eficaz para optimizar los niveles de Hb.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de cohortes de 213 pacientes adultos sometidos a cirugías programadas. El grupo de casos (n=103) recibió FCM durante la consulta prequirúrgica de anestesia, el grupo control (n=110) no recibió tratamiento. La variable principal fue la diferencia de Hb entre la consulta y la cirugía.

Resultados: El grupo de FCM mostró un aumento significativo en los niveles de Hb, con un incremento medio de +0,63 g/dL, en comparación con una disminución de -0,33 g/dL en el grupo control ($p<0,001$). Además, los niveles de ferritina fueron significativamente más bajos en el grupo de tratamiento.

Discusión: La administración de FCM es un método eficaz para mejorar los niveles de Hb antes de la cirugía, especialmente en pacientes con deficiencia de hierro. Las mejoras observadas son consistentes con estudios previos y destacan la importancia de optimizar la Hb preoperatoriamente.

Conclusión: La administración de FCM durante las consultas prequirúrgicas es eficaz para aumentar los niveles de Hb y reducir la necesidad de transfusiones, lo que podría mejorar los resultados perioperatorios.

DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf>.

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2025 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto

**KEYWORDS**

Anemia
Ferric
Carboxymaltose
Blood Transfusion
Preoperative Care

ABSTRACT

Introduction: Preoperative anemia is a common and significant issue in patients undergoing elective surgeries, which is associated with increased complications, blood transfusion needs, and prolonged hospital stays. Anemia is defined by hemoglobin (Hb) levels below 13 g/dL for men and 120 g/dL for women. Iron deficiency anemia (IDA) is a major cause of preoperative anemia, and intravenous (IV) iron, particularly ferric carboxymaltose (FCM), has been suggested as an effective treatment to optimize Hb levels. This study aims to assess the efficacy of FCM administration in improving Hb levels in anemic patients during preoperative anesthesia consultations.

Material and methods: This retrospective cohort study included 213 adult patients undergoing scheduled surgeries. The treatment group (n=103) received FCM during preoperative anesthesia consultations, while the control group (n=110) did not receive treatment. The primary outcome was the change in Hb levels between the anesthesia consultation and surgery.

Results: The FCM group showed a significant increase in Hb levels, with an average increase of +0.63 g/dL, compared to a decrease of -0.33 g/dL in the control group ($p<0.001$). Additionally, ferritin levels were significantly lower in the treatment group compared to the control group.

Discussion: The results suggest that FCM administration is an effective method to improve Hb levels before surgery, especially in patients with iron deficiency. The significant improvements observed align with previous studies and underscore the importance of optimizing Hb preoperatively.

Conclusion: FCM administration during preoperative consultations is effective in increasing Hb levels and reducing the need for transfusions, potentially improving perioperative outcomes.

1. INTRODUCCIÓN

La anemia preoperatoria es un problema prevalente que afecta a una proporción significativa de pacientes sometidos a cirugías programadas, y se asocia con resultados clínicos negativos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la anemia según umbrales específicos de concentración de Hb (Hb), estableciendo límites de 13 g/dL para hombres y 120 g/dL para mujeres, mientras que en niños menores de 5 años y mujeres embarazadas se considera anemia con Hb <11 g/dL. Según la OMS, la anemia por deficiencia de hierro (ADI) se define como niveles de ferritina inferiores a 15 microgramos/L, con niveles de Hb por debajo de 12 g/dL para mujeres no embarazadas de 12 años o más y por debajo de 13 g/dL para hombres de 15

años o más. En el contexto preoperatorio, la anemia se ha vinculado a un mayor riesgo de complicaciones durante y después de la cirugía, así como a la necesidad de transfusiones de sangre y a estancias hospitalarias prolongadas. La prevalencia de la anemia preoperatoria varía considerablemente según el tipo de cirugía, oscilando entre un 10% y un 70%, siendo particularmente alta en intervenciones oncológicas y ginecológicas (1-4).

La anemia preoperatoria es un factor de riesgo independiente para la transfusión de sangre en el periodo perioperatorio y se asocia con un aumento en la morbilidad y mortalidad postoperatoria (1,5). Las transfusiones de glóbulos rojos, aunque necesarias en algunos casos, presentan riesgos añadidos, como infecciones, sobrecarga circulatoria, eventos



tromboembólicos, estancias hospitalarias prolongadas y deterioro en la calidad de vida, por lo que se debe procurar minimizar o evitar su necesidad (2,6). Como la concentración de Hb preoperatoria es un predictor clave de la necesidad de transfusión, se ha propuesto la optimización de la Hb antes de la cirugía como una estrategia de manejo para mejorar los resultados quirúrgicos.

Una estrategia eficaz para aumentar los niveles de Hb preoperatoria es la administración de hierro intravenoso (IV), especialmente en forma de carboximaltosa férrica (FCM), un tratamiento ampliamente utilizado en España para corregir la anemia ferropénica. La FCM permite la administración de altas dosis de hierro en infusiones de corta duración, con un riesgo bajo de reacciones adversas graves (7,8). Las guías clínicas y consensos internacionales recomiendan el uso de hierro IV para la corrección de la anemia perioperatoria, y estudios previos han mostrado que la administración de FCM al menos una semana antes de la cirugía aumenta los niveles de Hb, reduciendo así la necesidad de transfusión durante el periodo perioperatorio. Sin embargo, es importante tener en cuenta que esta terapia está contraindicada en pacientes con riesgo de hipofosfatemia, dado que FCM puede inducir una disminución de los niveles de fosfato sérico⁹, especialmente en poblaciones vulnerables como personas con enfermedad inflamatoria intestinal o que han sido sometidas a cirugía bariátrica (10).

El hierro intravenoso es particularmente útil para pacientes que presentan intolerancia al hierro oral o cuando el tiempo disponible para el tratamiento es limitado, ya que el hierro IV permite una reposición más rápida y eficaz de las reservas corporales de hierro (9,10). No obstante, debido a que la incorporación del hierro en los glóbulos rojos y el aumento de la Hb requieren tiempo, se recomienda que la administración de hierro IV se realice con suficiente anticipación, idealmente entre dos y cuatro semanas antes de la intervención quirúrgica.

En pacientes con anemia ferropénica, se recomienda el tratamiento con hierro incluso si la anemia no presenta síntomas, para evitar el riesgo de progresión de la anemia y el posible daño a órganos debido a la isquemia. Algunos estudios han demostrado beneficios del tratamiento con hierro en personas con deficiencia de hierro sin anemia, quienes pueden experimentar síntomas como fatiga y disminución de la tolerancia al ejercicio. En estos casos, la reposición de hierro mejora estos síntomas y previene el desarrollo de anemia.

La anemia se debe principalmente a déficit de hierro, la cual incluye el déficit absoluto de hierro (no hay reservas), el déficit funcional de hierro (situación en la que la demanda de hierro supera el depósito) y el secuestro de hierro (11-13). Se recomienda la realización de una determinación de Hb en pacientes a los que se va a realizar cirugía electiva, al menos 28 días antes de la cirugía, lo que permite un tiempo suficiente para la estimulación de la eritropoyesis, si fuera necesario (14-17). La anemia ferropénica es la causa mundial más prevalente de anemia. Es la causa más frecuente de anemia preoperatorio. Hasta un tercio de los pacientes sin aparente anemia tienen déficit de hierro y otro tercio de pacientes tienen reservas suficientes para recuperarse tras un sangrado perioperatorio. Además, el déficit de hierro se ha asociado con mayor riesgo transfusional y/o de infección nosocomial en cirugía reparadora de fractura de cadera, cardíaca o de resección de cáncer colon (18-20).

La transfusión sanguínea se asocia, con un efecto dosis dependiente, con un mayor riesgo de infección nosocomial, episodios tromboembólicos, reintervención, reingreso, mayor estancia en UCI y hospitalaria, e incluso mayor tasa de mortalidad postoperatoria.

Por todo esto, diferentes Sociedades Científicas Nacionales (SEDAR) e Internacionales (SABM), la Asociación Europea de Anestesiología (ESA) (21) y el Instituto



Nacional para la Excelencia en Salud y Cuidados del Reino Unido (NICE) (22) recomiendan, no sólo el estudio y tratamiento de la anemia preoperatoria, sino incluso demorar o no programar cirugía en pacientes con anemia. Todos los Documentos de Consenso Nacional (“Sevilla”) (23) o Internacionales (“Frankfurt”) (24) emiten la recomendación fuerte de realizar el cribado y tratamiento de la anemia preoperatoria con el máximo grado de la evidencia. Dicha recomendación está avalada por el Ministerio de Sanidad desde 2013 en el Proyecto de Compromiso de las Sociedades Científicas con la Calidad.

Se recomienda que la concentración de Hb preoperatoria antes de la intervención quirúrgica se encuentre por encima de 13 g/dL, independientemente del género/sexo (25).

Este estudio busca evaluar la eficacia del tratamiento con FCM administrado durante la consulta prequirúrgica de anestesia para optimizar los niveles de Hb en pacientes anémicos antes de la cirugía. El criterio principal de valoración es el cambio en los niveles de Hb entre la consulta inicial y el momento de la cirugía, comparando pacientes que recibieron tratamiento con FCM frente a aquellos que no lo recibieron. Esta investigación se enfoca en determinar si el hierro intravenoso es una intervención efectiva para mejorar los niveles de Hb y, por ende, reducir la necesidad de transfusión y mejorar los resultados perioperatorios.

En conclusión, la anemia preoperatoria representa un riesgo significativo en pacientes sometidos a cirugía y su tratamiento eficaz, mediante la administración de hierro intravenoso, se perfila como una estrategia clave para mejorar los resultados clínicos y reducir las complicaciones perioperatorias (26).

2. MATERIAL Y MÉTODOS

El Comité de Ética en Investigación de la UAH consideró que el estudio clínico propuesto cumplía con los estándares éticos y científicos necesarios, así como con las normativas

regulatorias aplicables. Otorgó su aprobación para eximir el requisito de consentimiento informado, basándose en los principios establecidos en la Declaración de Helsinki. Toda la información de los pacientes es confidencial y está protegida por las leyes de privacidad aplicables.

Se trata de un estudio retrospectivo de cohortes aleatorizado que se realizó en el Hospital Universitario de Guadalajara e incluyó a 213 pacientes adultos con 18 años o más que presentaban anemia preoperatoria que iban a someterse a cirugías programadas entre enero de 2017 y diciembre de 2018 (24 meses). No hubo restricciones respecto a los procedimientos quirúrgicos. El estudio excluyó a los pacientes que se sometieron a cirugía de urgencia y a personas con enfermedades concurrentes asociadas con anemia, como condiciones hematológicas y oncológicas o insuficiencia renal, así como a aquellos que no tenían datos de Hb perioperatoria (Hb preoperatoria y Hb durante la estancia hospitalaria). La cirugía de urgencia se definió como una emergencia médica que requiere una intervención quirúrgica inmediata, en la cual el aplazamiento no es factible para una resolución exitosa.

El grupo de casos recibió FCM en la consulta de anestesia prequirúrgica, mientras que el grupo control no recibió dicho tratamiento. Se utilizó un muestreo no probabilístico consecutivo para el grupo de casos y un muestreo aleatorio simple para el grupo control.

Se recogieron datos demográficos, Hb en el momento de la consulta de anestesia previa a la cirugía (Hb anestesia) y Hb en el momento de la cirugía (Hb preoperatoria), ferritina en la consulta de anestesia, tipos de cirugía y riesgo de sangrado. El riesgo de sangrado se clasificó como alto, moderado o bajo en función del tipo de intervención (según el Documento de Consenso de la Sociedad Española de Cardiología, 2018: “Manejo perioperatorio y tratamiento antitrombótico periprocedimiento”) (27).

El cambio en la concentración de Hb (iHb) (diferencia entre la Hb preoperatoria y la Hb en preoperatoria) fue la variable principal, ya que refleja el efecto del tratamiento con hierro en los niveles de Hb a lo largo del tiempo. Esta medida permite evaluar directamente si el hierro tuvo un impacto significativo en el incremento de Hb en comparación con el grupo sin tratamiento.

La concentración de Hb en el momento de la cirugía (Hb preoperatoria) fue una de las variables secundarias. Esto ofrece información adicional sobre el estado final de la Hb en cada grupo justo antes de la cirugía, proporcionando contexto y detalle sobre el nivel de Hb alcanzado en cada grupo.

Para el análisis estadístico, las características basales se describieron utilizando la mediana con rango intercuartílico (IQR) para los datos continuos y porcentajes para los datos categóricos. Se utilizó la media y la desviación estándar para los datos continuos distribuidos de forma normal. Las variables cualitativas se compararon utilizando la prueba χ^2 , aplicando la prueba exacta de Fisher si los conteos esperados eran inferiores a cinco. Para las variables cuantitativas, las comparaciones se realizaron utilizando la prueba t o ANOVA para los datos distribuidos normalmente, mientras que se utilizó la prueba U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis para los datos no distribuidos normalmente. Se empleó el análisis de regresión logística para evaluar la asociación entre la administración de FCM y el aumento de los niveles de Hb, reportados como razones de odds (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas, con una significancia establecida en un valor de $p < 0.05$.

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete de software estadístico SPSS v.15 para Windows y STATA v.16 para Mac.

3. RESULTADOS

213 pacientes formaron parte de estudio, el grupo de casos fueron 103 pacientes que recibieron FCM en la consulta de anestesia prequirúrgica, mientras que el grupo control con 110 pacientes no recibió dicho tratamiento.

61 % eran mujeres. En el grupo de casos, el 54.4% eran mujeres, mientras que en el grupo de controles, el 67.3% eran mujeres, sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0.052$). La edad media fue de 72 años en los casos y 74 años en los controles ($p=0.319$) (Tabla 1).

La prevalencia general de anemia fue del 96.7%, con una prevalencia del 93.2% en los casos y del 100% en los controles. Además, la deficiencia de hierro (ferritina $< 15 \mu\text{g/L}$) fue más común en los casos (4.2%) en comparación con los controles (1%) ($p=0.021$). Los niveles medianos de ferritina fueron de $41 \mu\text{g/L}$ en los casos y de $103 \mu\text{g/L}$ en los controles.

En cuanto a los tipos de cirugía, el grupo de casos tuvo una mayor proporción de procedimientos gastrointestinales (62,1% frente a 36,8 % en controles, $p<0,001$), mientras que los controles presentaron más cirugías ortopédicas (34,6 % frente a 4,9 % en casos, $p<0,001$). Otros procedimientos incluyeron cirugía cardiovascular, ginecológica, urológica y oftálmica, con menor prevalencia en ambos grupos.

Respecto al riesgo de sangrado, la mayoría de los pacientes fueron clasificados en riesgo moderado (61.8% en los casos y 63.6% en los controles), seguido de riesgo bajo y alto. Existen diferencias significativas entre los grupos en la distribución del riesgo de sangrado ($p < 0.001$).

La mediana de los niveles de Hb en la consulta de anestesia (Hb preoperatoria) fue significativamente menor en el grupo de casos (10,7 g/dL) en comparación con el grupo control (11,8 g/dL, $p<0,001$) (Tabla 1).

Sin embargo, al momento de la cirugía, los pacientes tratados con FCM mostraron una



Tabla 1. Edad y variación de Hb

Grupo	Casos (FCM)	Control	p valor
Edad (mediana; IQR)	72 (59-82)	74 (64-83)	0,319
Hbanestesia (g/dL)	10,7 (9,6-11,7)	11,8 (10,9-12,4)	<0,001
Hbpreoperatoria (g/dL)	11,3 (10,1-12,3)	11,2 (10,6-12,2)	0,789
Variación Hb (iHb) (g/dL)	+0,63	- 0,33	<0,001

mejora reveladora en sus niveles de Hb, con un incremento promedio de +0,63 g/dL, mientras que los pacientes en el grupo control experimentaron una disminución de -0,33 g/dL. La media de la diferencia total de Hbs entre el grupo de casos y el grupo control fue de 0,96 g/dL ($p<0,001$) (Tabla 1).

Las diferencias en los niveles de ferritina entre los grupos también fueron indicadoras (mediana de 41 $\mu\text{g/L}$ en casos frente 103 $\mu\text{g/L}$ en controles, $p=0,021$).

4. DISCUSIÓN

Este estudio aborda una población envejecida, donde el diseño de las variables principal y secundaria permite analizar tanto el cambio inducido por el tratamiento como el estado final de los niveles de Hb, proporcionando una comprensión integral de su impacto en los pacientes.

A pesar de que ambos grupos presentaron una prevalencia elevada de anemia, el tratamiento con FCM parece haber reducido la severidad de esta condición, mejorando significativamente la preparación quirúrgica como también se refleja en las investigaciones clínicas de Zoller H. et al. y Tibi P. et al. (10,28).

Los resultados destacan la alta prevalencia de anemia en los pacientes quirúrgicos del Hospital Universitario de Guadalajara, un

hallazgo consistente con otros estudios que han documentado una alta incidencia de anemia preoperatoria en pacientes geriátricos (29). La diferencia en la prevalencia de deficiencia de hierro entre los grupos de casos y controles sugiere que los pacientes del grupo de casos podrían tener un mayor riesgo de complicaciones debido a un estado nutricional deteriorado o a pérdidas sanguíneas más pronunciadas.

Las variaciones en los tipos de procedimientos quirúrgicos reflejan la heterogeneidad de la muestra, observándose que cirugías como las gastrointestinales conllevan un mayor riesgo de anemia y complicaciones hemorrágicas (30). La mayor frecuencia de procedimientos ortopédicos en el grupo de controles podría explicar la menor prevalencia de anemia.

El riesgo de sangrado fue elevado en la mayoría de los pacientes, especialmente en aquellos sometidos a cirugías gastrointestinales y cardiovasculares, lo cual coincide con los hallazgos de otros estudios que reportan un alto riesgo de sangrado en este tipo de intervenciones.

Como se observa en los resultados, la administración de FCM demuestra ser una intervención eficaz y segura para optimizar el estado hematológico de los pacientes anémicos sometidos a cirugías programadas, lo



que potencialmente mejora su pronóstico postoperatorio. Esta conclusión es respaldada por estudios previos.

No obstante, algunas limitaciones, como el tamaño de la muestra y la falta de datos completos de ferritina en todos los pacientes. Además, la clasificación del riesgo de sangrado se basó en criterios clínicos, lo que podría introducir cierto sesgo.

5. CONCLUSIONES

En este contexto, la administración de FCM en la consulta de anestesia prequirúrgica ha mostrado un impacto positivo en la mejora de los niveles de Hb para la preparación del paciente al proceso de cirugía. Además, también se observa un resultado favorable en los valores de Hb al momento de la intervención quirúrgica. Estos hallazgos subrayan la relevancia de optimizar el estado hemático de los pacientes antes de la cirugía, especialmente en aquellos con riesgo de anemia o que se someten a procedimientos quirúrgicos de alto riesgo. La correlación observada entre la intervención con hierro y el aumento en los niveles de Hb sugiere que la implementación de protocolos de manejo de sangre, que incluyan la administración de hierro, puede reducir la necesidad de transfusiones de sangre y mejorar los resultados clínicos perioperatorios.

En conclusión, este estudio demuestra que la anemia es altamente prevalente en pacientes quirúrgicos y está asociada con una mayor necesidad de transfusiones, especialmente en aquellos sometidos a cirugías gastrointestinales. Los hallazgos resaltan la importancia de evaluar y tratar la anemia preoperatoria, particularmente en pacientes con deficiencia de hierro. Las diferencias observadas entre los grupos de casos y controles sugieren la necesidad de desarrollar protocolos específicos para el manejo de la anemia y el riesgo de sangrado en distintos tipos de procedimientos quirúrgicos.

En conjunto, este enfoque no solo tiene implicaciones en la seguridad del paciente, sino que también puede disminuir las complicaciones postoperatorias y promover una recuperación más rápida. Futuros estudios deberían centrarse en estrategias para reducir el riesgo de sangrado, la necesidad de transfusiones y en evaluar intervenciones preoperatorias como la suplementación de hierro y el uso de agentes hemostáticos.

6. REFERENCIAS

1. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2011 Oct 15;378(9800):1396-407.
2. Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004 Apr 5;116 Suppl 7A:58S-69S.
3. Muñoz M, Laso-Morales MJ, Gómez-Ramírez S, Cadellas M, Núñez-Matas MJ, García-Erce JA. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia*. 2017 Jul;72(7):826-34.
4. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg*. 2015 Oct;102(11):1314-24.
5. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Campos A, Ruiz J, Liumbruno GM. Pre-operative anaemia: prevalence, consequences and approaches to management. *Blood Transfus*. 2015 Jul;13(3):370-9.
6. Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, Singh R, Murphy EM. The Important Role for Intravenous Iron in Perioperative Patient Blood Management in Major Abdominal Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2016 Jul;264(1):41-6.
7. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency.



- Anaesthesia. 2017 Feb;72(2):233-47.
8. Guinn NR, Schwartz J, Arora RC, Morton-Bailey V, Aronson S, Brudney CS, et al. Perioperative Quality Initiative and Enhanced Recovery After Surgery-Cardiac Society Consensus Statement on the Management of Preoperative Anemia and Iron Deficiency in Adult Cardiac Surgery Patients. *Anesth Analg.* 2022 Sep 1;135(3):532-44.
 9. Proaño Fierro ME, Rodríguez Cañete BL, Sánchez Sobrino P, Rego Iraeta AL. [Hypophosphatemia associated with use of intravenous ferric carboxymaltose]. *Nutr Hosp.* 2023 Dec 14;40(6):1301-4.
 10. Zoller H, Wagner S, Schaefer B. What is wrong in doing good? *Br J Haematol.* 2023 Sep;202(6):1089-90.
 11. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2011 Oct 15;378(9800):1396-407.
 12. Shander A, Fink A, Javidroozi M, Erhard J, Farmer SL, Corwin H, et al. Appropriateness of allogeneic red blood cell transfusion: the international consensus conference on transfusion outcomes. *Transfus Med Rev.* 2011 Jul;25(3):232-246.e53.
 13. Vamvakas EC. Establishing causation in transfusion medicine and related tribulations. *Transfus Med Rev.* 2011 Apr;25(2):81-8.
 14. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Kozek-Langenecker S, Shander A, Richards T, Pavía J, et al. "Fit to fly": overcoming barriers to preoperative haemoglobin optimization in surgical patients. *Br J Anaesth.* 2015 Jul;115(1):15-24.
 15. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017 Feb;72(2):233-47.
 16. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg.* 2019 Mar;43(3):659-95.
 17. De Hert S, Staender S, Fritsch G, Hinkelbein J, Afshari A, Bettelli G, et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2018 Jun;35(6):407-65.
 18. Muñoz M, Laso-Morales MJ, Gómez-Ramírez S, Cadellas M, Núñez-Matas MJ, García-Erce JA. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia.* 2017 Jul;72(7):826-34.
 19. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Besser M, Pavía J, Gomollón F, Liunbruno GM, et al. Current misconceptions in diagnosis and management of iron deficiency. *Blood Transfus.* 2017 Sep;15(5):422-37.
 20. Althoff FC, Neb H, Herrmann E, Trentino KM, Vernich L, Füllenbach C, et al. Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2019 May;269(5):794-804.
 21. EBA—Preop-anaemia-recommend.pdf [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. Available from: <https://www.eba-uems.eu/resources/PDFS/safety-guidelines/EBA—Preop-anaemia-recommend.pdf>
 22. Quality statement 1: Iron supplementation | Blood transfusion | Quality standards | NICE [Internet]. NICE; 2016 [cited 2024 Feb 5]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs138/chapter/quality-statement-1-iron-supplementation>
 23. Fernández González I, Paz Martín D. Actualización del Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. *Revista electrónica AnestesiaR.* 2013;5(10):2.
 24. Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron C, Burger R, et al. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA.* 2019 Mar 12;321(10):983-97.
 25. via-clinica-cirugia-adulto-rica-2021.pdf [Internet]. [cited 2024 Jan 31]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/excelencia/docs/via-clinica-cirugia-adulto-rica-2021.pdf>



26. Beris P, Muñoz M, García-Erce JA, Thomas D, Maniatis A, Van der Linden P. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth*. 2008 May;100(5):599-604.
27. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, Marín F, Roldán V, Tello-Montoliu A, et al. Perioperative and Periprocedural Management of Antithrombotic Therapy: Consensus Document of SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI.
28. SECOT and AEU. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Jul;71(7):553-64.
29. Tibi P, McClure RS, Huang J, Baker RA, Fitzgerald D, Mazer CD, et al. STS/SCA/AmSECT/SABM Update to the Clinical Practice Guidelines on Patient Blood Management. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021 Sep;35(9):2569-91.
30. Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, Ko CY, Esnaola NF, American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program, et al. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*. 2012 Oct;215(4):453-66.
31. Talboom K, Borstlap WAA, Roodbeen SX, Bruns ERJ, Buskens CJ, Hompes R, et al. Ferric carboxymaltose infusion versus oral iron supplementation for preoperative iron deficiency anaemia in patients with colorectal cancer (FIT): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol*. 2023 Apr;10(4):e250-60.

Si desea citar nuestro artículo:
El hierro carboximaltosa en la anemia preoperatoria del paciente quirúrgico

Ángel Manuel Yuste Gutiérrez
An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 91. nº 2 (2025) · pp. 217-225
DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.02.06>

NOTICIAS

Fármacos de nueva aprobación Newly approved drugs

Fármacos novedosos autorizados recientemente por EMA y FDA (2º trimestre de 2025)

Novel drugs recently authorized by EMA and FDA (Q2, 2025)

Santiago Cuéllar Rodríguez 

Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia -

e-mail: santiago.cuellar.rodriguez@gmail.com

Recibido el 1 de julio de 2025; aceptado el 1 de julio de 2025
Disponible en Internet el 10 de julio

(A) TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO: Hiperfenilalaninemia: Sepiapterina (Sephience®; UE). (B) SANGRE Y SISTEMA HEMATOPOYÉTICO: Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas: Dorocubice® + Células de cordón umbilical no expandidas (Zemcelpro®; UE). Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce: Aminoácidos de cadena no ramificada (Maapliv®; UE). (C) SISTEMA CARDIOVASCULAR: Nefropatía por Inmunoglobulina A: Atrasentan (Vanrafia®; USA). (D) DERMATOLOGÍA: Epidermolisis ampollosa distrófica recesiva: Prademagene Zamikeracel (Zebaskyn®; USA). (J) ANTIINFECCIOSOS SISTÉMICOS: Prevención de la infección respiratoria por VRS: Clesrovimab (Enflonsia®; USA). (L) AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES: Carcinoma nasofaríngeo: Penpulimab (Penpulimab®; USA). Mieloma múltiple: Linvoseltamab (Lynozzyfic®; UE). Miastenia grave: Nipocalimab (Imaavy®; USA). Cáncer de ovario: Avutometinib + Defactinib (Avmapki Fakzynja Co-Pack®; USA). Cáncer de pulmón: Telisotuzumab Vedotina (Emrelis®; USA). Cáncer de pulmón: Taltrectinib (Iltrozi®; USA). Enfermedad ocular del tiroides: Teprotumumab (Tepezza®; UE/USA). Mielosupresión inducida por radioterapia: Sargramostim (Imreplys®; UE/USA). (N) SISTEMA NERVIOSO: Amiloidosis por transtiretina: Diflunisal (Attrogy®; UE). (S) ÓRGANOS SENSORIALES: Telangiectasia macular idiopática tipo 2: Revakinagene Taroretcel (Encelto®; USA). Enfermedad del ojo seco: Acoltremon (Tryptyr®; USA).



DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf>.

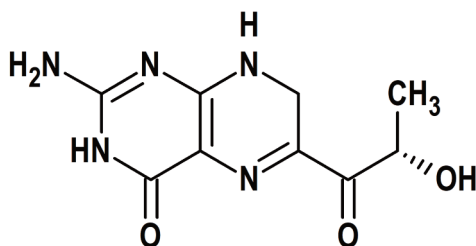
ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2025 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto

(A) TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO

SEPIAPTERINA (SEPHIENCE®) PTC (UE)

Indicación: Tratamiento de la hiperfenilalaninemia en pacientes adultos y pediátricos con fenilcetonuria (PKU).



Sepiapterina

Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por la 2-amino-6-[(2S)-2-hidroxipropanoil]-7,8-dihidro-3H-pteridin-4-on a. Autorizado en la Unión Europea el 19 de junio de 2025 como medicamento huérfano (*Orphan drug*); no disponible en Estados Unidos.

Mecanismo: Es un precursor natural del cofactor enzimático BH_4 (tetrahidrobiopterina), un cofactor crítico de la fenilalanina hidroxilasa (PAH). La sepiapterina actúa como una doble chaperona farmacológica (sepiapterina y BH_4 , cada una con su propia afinidad de unión a la variante de PAH), incluyendo variantes de PAH que se encuentran comúnmente en la fenilcetonuria y que se sabe que son insensibles a BH_4 , para mejorar la actividad de la enzima PAH defectuosa, logrando una alta concentración intracelular de BH_4 . Al mejorar la estabilidad conformacional de la enzima de PAH mal plegada y aumentar las concentraciones intracelulares de BH_4 , la sepiapterina es capaz de reducir eficazmente los niveles de Phe en sangre.

Eficacia clínica: Tres estudios clínicos en pacientes con fenilcetonuria (PKU). El estudio 1 fue un estudio clínico de 2 partes, a nivel mundial, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de 157 pacientes de todas las edades con PKU. En la parte 1 del

estudio se evaluó la respuesta a sepiapterina, con 14 días de tratamiento sin enmascaramiento con sepiapterina seguidos de un mínimo de 14 días de reposo farmacológico de sepiapterina, tras el cual los pacientes se aleatorizaron por igual para recibir 20 mg/kg/día de sepiapterina durante las semanas 1 y 2, 40 mg/kg/día durante las semanas 3 y 4, 60 mg/kg/día durante las semanas 5 y 6 ($n = 56$) o placebo ($n = 54$) durante 6 semanas. La variable principal de eficacia primaria fue el cambio medio en los niveles de fenilalanina (Phe) en sangre desde el inicio hasta las semanas 5 y 6 en el grupo tratado con sepiapterina en comparación con el cambio medio en el grupo de placebo en pacientes que mostraron una reducción $\geq 30\%$ en los niveles de Phe en sangre durante la parte 1: $-62,8\%$ vs. $+1,4\%$. El estudio 2 fue un estudio clínico de prueba de concepto de fase II, aleatorizado, con doble cruce, abierto y controlado con principio activo de sepiapterina en pacientes con PKU, que consistió en 6 grupos secuenciales de 4 pacientes por grupo, con un total de 24 pacientes, encontrándose que el tratamiento con sepiapterina (60 mg/kg/día) produjo una disminución significativa de la concentración de Phe en sangre con respecto al inicio. El estudio 3 es un estudio clínico de fase III, multicéntrico y abierto en curso para evaluar la seguridad y la tolerancia a la Phe en la dieta durante el tratamiento a largo plazo con sepiapterina en pacientes con PKU; los datos provisionales indican que la administración diaria de sepiapterina se asocia a un aumento aproximado de 2,3 veces en el consumo medio diario de Phe (27,6 mg/kg/día al inicio frente a 62,5 mg/kg/día en la semana 26) al tiempo que se mantienen niveles de Phe $< 360 \mu\text{mol/L}$, donde la mayoría de los sujetos alcanzaron al menos una reducción del 15% (77%) o del 30% (67%) en los niveles de Phe en sangre.

Eventos adversos: Los más comunes son infección de las vías respiratorias superiores (20%), dolor de cabeza (15%), diarrea (15%), dolor abdominal (12%), heces con cambio de color (4,5%) y hipofenilalaninemia (2,7%).

(B) SANGRE Y SISTEMA HEMATOPOYÉTICO

DOROCUBICEL + CELULAS CD34- DE CORDÓN UMBILICAL (ZEMCELPRO®) CORDEX (UE)

Indicación: Tratamiento de adultos con neoplasias hematológicas. Puede utilizarse en pacientes que requieren un **trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas** (alo-TCMH) tras un acondicionamiento mieloablativo (quimioterapia o radioterapia) y para quienes no se dispone de otro tipo de células de un donante adecuado.

Tipo: Medicamento de terapia avanzada (celular somática), constituido por células madre de la sangre del cordón umbilical de un donante, algunas de las cuales han sido cultivadas y multiplicadas (dorocubicel). Evaluado favorablemente en la Unión Europea (CHMP, EMA) el 19 de junio de 2025 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), con revisión prioritaria (*Priority Medicines*; PRIME) y condicionalmente (*Conditional marketing authorisation*); no disponible en Estados Unidos.

Mecanismo: Las neoplasias hematológicas son cánceres frecuentemente diagnosticados y la única opción de tratamiento potencialmente curativo para varios de ellos es el alotrasplante de células madre hematopoyéticas, que implica el uso de células madre donadas para reemplazar las células de la médula ósea del receptor y formar nueva médula ósea que produzca células sanguíneas sanas. Al aumentar el número de células, Zemcelpro aumenta la eficacia de las células madre de una pequeña unidad de sangre del cordón umbilical.

Eficacia clínica: Dos estudios abiertos de un solo grupo que incluyeron globalmente a 25 pacientes. En total, 21/25 (84%) pacientes lograron el injerto de neutrófilos en una mediana de 20 días, y 17 (68%) pacientes lograron el injerto de plaquetas en una mediana de 40 días.

Eventos adversos: Los más comunes son niveles bajos de varios tipos de células sanguíneas y de anticuerpos, hipertensión arterial, infecciones y síndrome de injerto. La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda, se reportó hasta 100 días después del trasplante en el 60% de los pacientes, y la EICH crónica que apareció hasta un año después del trasplante se reportó en el 13% de los pacientes.

AMINOÁCIDOS DE CADENA NO RAMIFICADA (MAAPLIV®) RECORDATI (UE)

Indicación: Tratamiento de la **enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD)** que se presenta con un episodio de descompensación aguda en pacientes desde el nacimiento que no son elegibles para una formulación oral y enteral libre de aminoácidos de cadena ramificada (libre de BCAA).

Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por una combinación de aminoácidos exenta de aminoácidos de cadena ramificada (AACR) en forma de solución para uso parenteral. Evaluado favorablemente en la Unión Europea (CHMP, EMA) el 23 de mayo de 2025 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), en condiciones excepcionales (*Exceptional circumstances*); no disponible en Estados Unidos.

Mecanismo: En combinación con suplementos de carbohidratos y lípidos, ayuda a normalizar la leucina y previene o revierte el catabolismo proteico y promueve el anabolismo en pacientes con descompensación de MSUD, reduciendo así los niveles de alfa-cetoácidos.

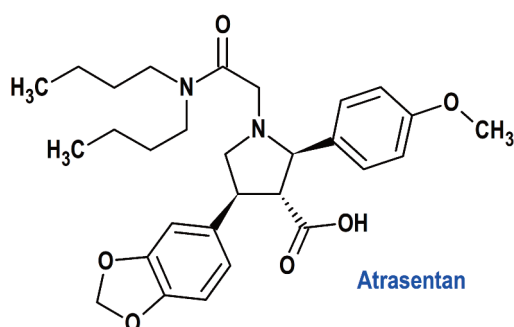
Eficacia clínica: Documentado en cinco publicaciones científicas que informan sobre el uso parenteral de soluciones sin BCAA con la misma formulación que Maapliv.

Eventos adversos: Leves y poco frecuentes.

(C) SISTEMA CARDIOVASCULAR

ATRASENTAN (VANRAFIA®) NOVARTIS (USA)

Indicación: Para reducir la proteinuria en adultos con **nefropatía primaria por inmunoglobulina A (NlgA)** con riesgo de progresión rápida de la enfermedad, generalmente una relación proteína-creatinina en orina (UPCR) $\geq 1,5$ g/g.



Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por el ácido (2*R*,3*R*,4*S*)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[2-(dibutilamino)-2-oxoetil]-2-(4-metoxifenil)pirrolidina-3-carboxílico. Autorizado (FDA) en Estados Unidos el 2 de abril de 2025 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), de forma acelerada (*Accelerated Approval*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*); no disponible en la Unión Europea.

Mecanismo: Antagonista del receptor de endotelina tipo A (ETA) con una selectividad >1800 veces mayor que para el receptor de endotelina tipo B. Se cree que la endotelina (ET)-1 contribuye a la patogénesis de la NlgA a través del receptor ETA.

Eficacia clínica: Estudio multicéntrico, global, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en adultos con NlgA primaria confirmada por biopsia, una TFG ≥ 30 ml/min/1,73 m² y una concentración de proteínas en orina ≥ 1 g/día con una dosis estable de inhibidor del sistema renina-angiotensina (SRS) máxima tolerada. El estudio incluyó dos cohortes: una principal de 340 pacientes y una exploratoria de 64 pacientes que, al inicio, también recibían una

dosis estable de inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2i). El análisis de eficacia incluyó a los primeros 270 pacientes de la cohorte principal que acudieron a la consulta de la semana 36. El criterio de valoración principal fue la reducción porcentual del cociente proteína-creatinina en orina (UPCR) en la semana 36 con respecto al inicio: 38% con atrasentan vs. 3% con placebo.

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 2\%$) son edema periférico (10%), anemia (6%) y elevación de transaminasas hepáticas (2%).

(D) DERMATOLOGÍA

PRADEMAGENE ZAMIKERACEL (ZEBASKYN®) ABEONA (USA)

Indicación: Tratamiento de heridas en pacientes adultos y pediátricos con **epidermólisis ampollosa distrófica recesiva (EBDR)**.

Tipo: Medicamento de terapia avanzada, constituido por células autólogas aisladas de biopsias cutáneas de pacientes con mutaciones en el gen de la cadena alfa 1 del colágeno tipo VII (COL7A1), transducidas ex vivo con un vector retroviral incompetente para la replicación (RVV) que contiene el gen COL7A1 completo. Las láminas celulares resultantes, modificadas genéticamente, expresan la proteína funcional del colágeno VII (C7). Autorizado en Estados Unidos el 28 de abril de 2025 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), por vía rápida (*Fast Track*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*); no disponible en la Unión Europea.

Mecanismo: En pacientes con epidermólisis ampollosa distrófica recesiva (EBDR), ambas copias del gen COL7A1 están mutadas, lo que resulta en la ausencia o niveles bajos de la proteína C7 biológicamente activa, que forma fibrillas de anclaje (FA). La falta de FA altera la conexión entre la epidermis y la dermis, causando fragilidad cutánea y otros signos y síntomas de la EBDR. ZEBASKYN consiste en

células del propio paciente, modificadas genéticamente mediante transducción de RVV para expresar el gen COL7A1 y producir la proteína C7. Estas células se transforman en láminas celulares para su aplicación tópica en heridas.

Eficacia clínica: Estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado intrapaciente, comparando la aplicación de ZEVASKYN con el tratamiento de referencia en pacientes con heridas asociadas con epidermólisis ampollosa distrófica recesiva (EBDR). Se incluyeron 86 heridas en 11 pacientes, que fueron tratadas con ZEVASKYN o con el tratamiento de referencia. Las variables de eficacia coprincipales fueron: 1) proporción de pares de heridas aleatorizados con al menos un 50% de cicatrización al sexto mes, con confirmación de la cicatrización dos semanas después, según la evaluación del investigador mediante fotografía digital basal (81 vs. 16%); y 2) reducción del dolor, evaluada mediante las diferencias medias en las puntuaciones de dolor notificadas por los pacientes, utilizando la escala Wong-Baker FACES, entre los pares de heridas aleatorizados al sexto mes (-3,07 vs. -0,90). Las variables secundarias fueron la proporción de pares de heridas aleatorizados con cicatrización completa, definida como reepitelización sin drenaje ni erosión, y presencia de solo una pequeña formación de costras desde el inicio al tercer mes (14 vs. 0%) y al sexto mes (16 vs 0%), con confirmación de la cicatrización dos semanas después.

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 5\%$) son dolor durante el procedimiento (27%) y prurito (9%).

(J) ANTIINFECCIOSOS SISTÉMICOS

CLESROVIMAB (ENFLONSIA®) MERCK SHARP DOHME (USA)

Indicación: Prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores causada por el **virus respiratorio sincitial (VRS)** en neonatos y bebés que nacen durante o entran en su primera temporada de VRS.

Tipo: Medicamento biológico constituido por un anticuerpo monoclonal completamente humano tipo inmunoglobulina G1 kappa (IgG1 κ) con un peso molecular de 149 kDa. Autorizado en Estados Unidos el 9 de junio de 2025; no disponible en la Unión Europea.

Mecanismo: Anticuerpo monoclonal recombinante humano de tipo neutralizante con una triple sustitución de aminoácidos YTE (M252Y/S254T/T256E) en la región Fc, lo que aumenta la unión al receptor Fc neonatal, lo que prolonga la semivida sérica. El clesrovimab proporciona inmunidad pasiva, dirigiéndose al dominio extracelular de la proteína de fusión (F) del VRS para prevenir la fusión de las membranas viral y celular, así como la entrada del virus. El clesrovimab se une a un epítipo conservado en el sitio antigénico IV de la proteína F y se une a la glucoproteína F prefusión y posfusión del VRS A, con valores de constante de disociación en equilibrio (KD) de 71 pM y 480 pM, respectivamente.

Eficacia clínica: Dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados, doblemente ciegos y multinacionales. El primero fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de fase 2b/3, realizado en 22 países de los hemisferios norte y sur, en lactantes prematuros (≥ 29 a < 35 semanas de edad gestacional, EG) y prematuros tardíos y lactantes a término (≥ 35 semanas EG). El ensayo evaluó la eficacia en la prevención de la enfermedad asociada al VRS en un espectro de gravedad. El criterio de valoración principal fue la incidencia de la infección de las vías respiratorias inferiores con asistencia médica (MALRI) asociada al VRS, caracterizada por tos o dificultad para respirar y que requirió ≥ 1 indicador de LRI (sibilancias, estertores/crepitaciones) o gravedad (tiraje/retracción de la pared torácica, hipoxemia, taquipnea, deshidratación debido a síntomas respiratorios) hasta 150 días después de la administración. La eficacia para MALRI (≥ 1 indicador de LRI o gravedad) y la hospitalización se basaron en la reducción del



riesgo relativo frente a placebo ajustada por hemisferio en la aleatorización, grupo de edad gestacional y grupo de edad en la aleatorización: MALRI, 60,5% y Hospitalización: 84,3%. El segundo fue un ensayo multicéntrico de fase 3, aleatorizado, parcialmente ciego y controlado con palivizumab, realizado en 27 países de los hemisferios norte y sur, en lactantes prematuros (<29 semanas de EG) o moderados (≥ 29 a ≤ 35 semanas de EG), así como en lactantes con enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad o cardiopatía congénita de cualquier edad, que presentan un mayor riesgo de enfermedad grave por VRS. La eficacia en lactantes con mayor riesgo de enfermedad grave por VRS, incluyendo lactantes prematuros y lactantes con enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad o cardiopatía congénita, se estableció mediante la extrapolación de la eficacia del ensayo anterior a este último, basándose en una exposición farmacocinética similar. Las tasas de incidencia de MALRI asociada al VRS (≥ 1 indicador de LRI o gravedad) hasta 150 días después de la administración fueron comparables entre clesrovimab y palivizumab (3,6 vs. 2,9%); asimismo, las tasas de incidencia de hospitalización asociada al VRS hasta 150 días después de la administración fueron también comparables (1,3 vs 1,5%).

Eventos adversos: Los más comunes son eritema en el lugar de la inyección (3,8 frente a 3,3 % con placebo), hinchazón en el lugar de la inyección (2,7 frente a 2,6 %), erupción cutánea (2,3 frente a 1,9 %).

(L) AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES

PENPULIMAB (PENPULIMAB®) AKESO (USA)

Indicación: Tratamiento de primera línea, en combinación con cisplatino o carboplatino y gemcitabina, de adultos con **carcinoma nasofaríngeo no queratinizante (NPC)** recurrente o metastásico.

Tipo: Medicamento biológico constituido por un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 con un peso molecular aproximado de 150 kDa. Autorizado en Estados Unidos el 23 de abril de 2025 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), por vía rápida (*Fast Track*) y designado como terapia innovadora (*Breakthrough Therapy*); no disponible en la Unión Europea.

Mecanismo: Penpulimab se une a un epítipo en el sitio de N-glicosilación del PD-1 humano (receptor de muerte programada 1), en el residuo N58, bloqueando su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando así la inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por la vía PD-1, incluida la respuesta inmunitaria antitumoral. La unión de los ligandos PD-1, PD-L1 y PD-L2, al receptor PD-1 presente en los linfocitos T inhibe la proliferación de estos y la producción de citocinas. En algunos tumores, se produce una sobreexpresión de los ligandos PD-1, y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmunitaria activa de los linfocitos T en los tumores. Su estructura Fc modificada permite que no interactúe con los receptores Fc γ y, por lo tanto, no induce funciones efectoras de las células inmunitarias (macrófagos) (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos/ADCC, fagocitosis celular dependiente de anticuerpos/ADCP, liberación de citocinas dependiente de anticuerpos/ADCR).

Eficacia clínica: La eficacia de penpulimab asociado con cisplatino o carboplatino y gemcitabina se evaluó en un ensayo aleatorio, doble ciego y multicéntrico en 291 pacientes con cáncer nasofaríngeo no metastásico recurrente o metastásico que no habían recibido terapia sistémica previa para la enfermedad recurrente o metastásica. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir penpulimab con cisplatino o carboplatino y gemcitabina, seguido de penpulimab, o placebo con cisplatino o carboplatino y gemcitabina, seguido de placebo. La principal variable de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP: 9,6

vs 7,0 meses), con un 31 % y un 11 % de pacientes vivos y sin progresión tras 12 meses de seguimiento. La eficacia de penpulimab como agente único se evaluó en un ensayo abierto, multicéntrico y de un solo grupo, realizado en un solo país, que incluyó a 125 pacientes con carcinoma nasofaríngeo no queratinizante irresecable o metastásico con progresión de la enfermedad tras quimioterapia con platino y al menos otra línea de tratamiento. Los pacientes recibieron penpulimab hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable, durante un máximo de 24 meses. La principal variable de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (TRO: 28%).

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 20\%$) para penpulimab con cisplatino o carboplatino y gemcitabina son náuseas, vómitos, hipotiroidismo, estreñimiento, disminución del apetito, pérdida de peso, tos, infección por COVID-19, fatiga, erupción cutánea y pirexia. Las más frecuentes ($\geq 20\%$) para penpulimab como agente único son hipotiroidismo y dolor musculoesquelético. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1% de los pacientes, incluyendo un caso de neumonitis, choque séptico, colitis y hepatitis.

LINVOSELTAMAB (LYNOZYFIC®) REGENERON (UE)

Indicación: Tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con **mieloma múltiple** en recaída y refractario que han recibido al menos 3 tratamientos previos, incluidos un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

Tipo: Medicamento biológico constituido por un anticuerpo monoclonal biespecífico recombinante humano de tipo inmunoglobulina (Ig)G4. Autorizado en la Unión Europea el 23 de abril de 2025 condicionalmente (*Conditional marketing authorisation*); no disponible en Estados Unidos.

Mecanismo: Anticuerpo humano biespecífico de tipo IgG4 que se une al grupo de diferenciación 3 (CD3), un antígeno de los linfocitos T asociado con el complejo receptor de linfocitos T, y al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA), el cual se expresa en la superficie de las células malignas del linaje B del mieloma múltiple, así como en los linfocitos B en la última etapa de maduración y en las células plasmáticas. La interacción simultánea con ambas ramas de linvoseltamab da lugar a la formación de una sinapsis entre el linfocito T y la célula que expresa BCMA, que a su vez produce la activación de los linfocitos T y la generación de la respuesta de linfocitos T citotóxicos policlonales, que da como resultado la lisis redirigida de las células diana, incluidas las células malignas del linaje B del mieloma múltiple.

Eficacia clínica: Estudio en fase I/II abierto, multicéntrico y de cohortes múltiples en pacientes (12 en la fase I y 105 en la fase II) con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido al menos 3 tratamientos previos, incluido un inhibidor del proteasoma (IP), un agente inmunomodulador (IMiD) y un anticuerpo anti-CD38. La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) determinada por el comité de revisión independiente: Respuesta completa o mejor (RC: 50%); respuesta parcial (RP: 22%). Las variables secundarias fueron, entre otros, la duración de la respuesta (DR: mediana de 29 meses) y la tasa de negatividad de enfermedad mínima residual en pacientes con RC (EMR: 41%). La mediana del tiempo hasta la respuesta completa o mejor fue de 8 meses.

Eventos adversos: Los más comunes son dolor musculoesquelético (52%), síndrome de liberación de citocinas (46%), neutropenia (43%), tos (42%), diarrea (39%), anemia (38%), fatiga (36%), neumonía (32%) e infección del tracto respiratorio alto (30%). Se produjeron reacciones adversas graves en el 75 % de los pacientes, especialmente síndrome de liberación de citocinas (27%), neumonía (13%), COVID-19 (7%) y lesión renal aguda (5%). El



19% de los pacientes interrumpieron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas, debido principalmente a neumonía por COVID-19 (1,7%), neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (1,7%) y sepsis por *Pseudomonas* (1,7%).

NIPOCALIMAB (IMAAVY®) JANSSEN (USA)

Indicación: Tratamiento de la **miastenia grave** generalizada (MGg) en pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad o mayores que presenten anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (AChR) o antitirosina cinasa específica del músculo (MuSK).

Tipo: Medicamento biológico constituido por un anticuerpo monoclonal humano IgG1 aglicosilado. Autorizado en Estados Unidos el 29 de abril de 2025 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*) y designado como terapia innovadora (*Breakthrough Therapy*); no disponible en la Unión Europea.

Mecanismo: Anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de fragmentos cristalizables neonatales (FcRn), con potencial actividad inmunomoduladora. Nipocalimab se une al FcRn en el sitio de unión de la inmunoglobulina G (IgG), impidiendo así la interacción entre el FcRn y la proteína sérica IgG. Al impedir la unión de FcRn/IgG, nipocalimab bloquea el rescate de IgG mediado por FcRn, permite su degradación y previene la inflamación mediada por IgG. La IgG desempeña un papel clave en numerosas enfermedades autoinmunes y es un factor importante en los procesos inflamatorios.

Eficacia clínica: Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas de duración en 196 pacientes. La variable principal de eficacia fue la comparación del cambio medio entre el inicio y las semanas 22, 23 y 24 en la puntuación total de la escala MG-ADL (Miastenia Grave - Actividades de la Vida Diaria) entre los grupos de tratamiento: -4,7 vs -3-3. La variable secundaria consistió en la comparación del cambio medio entre el inicio

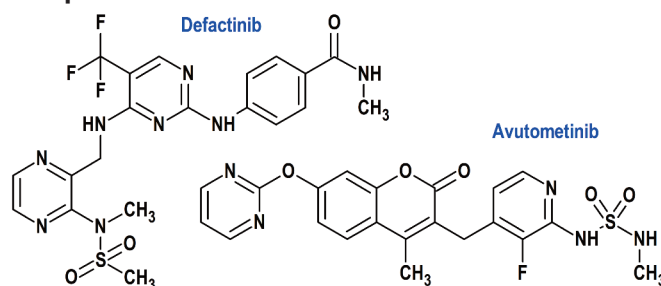
y las semanas 22 y 24 en la puntuación total de la escala QMG (Miastenia Grave Cuantitativa) entre los grupos de tratamiento: -4,9 vs -2,1.

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 5\%$) y con mayor frecuencia que en placebo son infección de las vías respiratorias (18% vs 13% con placebo), infección de las vías urinarias (6/3%), herpes zóster y herpes simple (6/2%), infección oral (5/3%), edema periférico (12/2%), espasmo muscular (12/3%), reacción de hipersensibilidad (8/7%), dolor abdominal (8/3%), dolor de espalda (8/5%), pirexia (7/1%), diarrea (7/3%), tos (7/3%), anemia (6/4%), mareos (5/1%), náuseas (5/2%), hipertensión (5/2%) e insomnio (5/2%).

AVUTOMETINIB + DEFACTINIB (AVMAPKI FAKZYNJA CO-PACK®) VERASTEM (USA)

Indicación: Tratamiento de pacientes adultos con **cáncer de ovario** seroso de bajo grado recurrente (LGSOC) con mutación KRAS que hayan recibido terapia sistémica previa.

Tipo: Medicamento sintético estándar



constituido por una combinación de dos inhibidores de tirosina cinasa, **avutometinib** (N-[3-fluoro-4-({4-metil-2-oxo-7-[(pirimidin-2-il)oxi]-2H1-benzopiran-3-il}metil)piridin-2-il]-N'-metildiamida sulfúrica); y **defactinib** (N-metil-4-[[4-[[3-[metil(metilsulfonil)amino]pirazin-2-il]metilamino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]benzamid a). Autorizado en Estados Unidos el 8 de mayo de 2025 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), de forma acelerada (*Accelerated Approval*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*) y designado como terapia innovadora (*Breakthrough Therapy*); no disponible en la Unión Europea.



Mecanismo: Combinación de dos inhibidores de tirosina cinasa. Avutometinib es un inhibidor de la proteína cinasa activada por mitógenos (MEK); inhibe la proliferación de líneas celulares mutantes BRAFV600E y KRAS. Defactinib es un inhibidor de la cinasa de adhesión focal (FAK), con actividades antiangiogénicas y antineoplásicas.

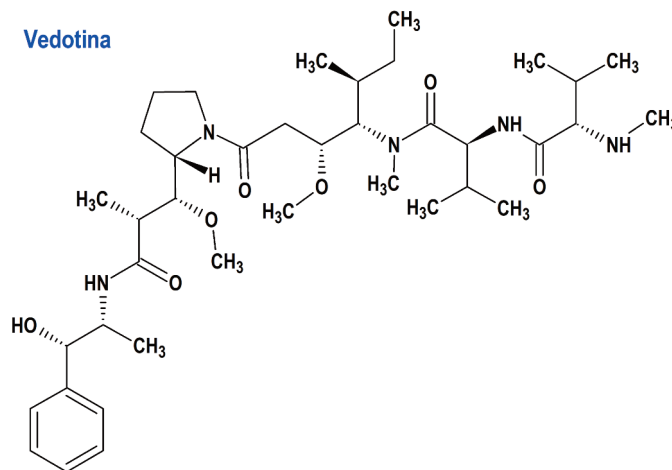
Eficacia clínica: Un ensayo multicéntrico abierto que incluyó a 57 pacientes adultos con LGSOC recurrente con mutación medible en KRAS. Los pacientes debían haber recibido al menos un tratamiento sistémico previo, incluyendo un régimen basado en platino. La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta global (TRO: 44%), evaluada por un comité de revisión independiente. Otra variable de eficacia fue la duración de la respuesta (DR: rango de 3,3 a 31,1 meses).

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 25\%$) son aumento de la creatina fosfoquinasa, náuseas, fatiga, aumento de la aspartato aminotransferasa, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, edema, disminución de la hemoglobina, aumento de la alanina aminotransferasa, vómitos, aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de los triglicéridos, disminución del recuento de linfocitos, dolor abdominal, dispepsia, dermatitis acneiforme, trastornos vítreo-retinianos, aumento de la fosfatasa alcalina, estomatitis, prurito, deterioro visual, disminución del recuento de plaquetas, estreñimiento, piel seca, disnea, tos, infección del tracto urinario y disminución del recuento de neutrófilos.

TELISOTUZUMAB VEDOTINA (EMRELIS®) ABBVIE (USA)

Indicación: Tratamiento de adultos con **cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)** no escamoso, localmente avanzado o metastásico, con alta sobreexpresión de la proteína c-Met [$\geq 50\%$ de células tumorales con tinción fuerte (3+)], según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA, que hayan recibido una terapia sistémica previa.

Vedotina



Tipo: Medicamento biológico constituido por un anticuerpo humano conjugado con vedotina, un agente disruptor de microtúbulos unido al anticuerpo a través de un enlazador escindible por proteasa. Autorizado en Estados Unidos el 14 de mayo de 2025 mediante revisión prioritaria (*Priority Review*) y designado como terapia innovadora (*Breakthrough Therapy*); no disponible en la Unión Europea.

Mecanismo: Telisotuzumab es un anticuerpo bivalente recombinante humano contra el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR, también denominado c-MET o tirosina-proteína cinasa Met; una proteína que en los seres humanos está codificada por el gen MET), al que se une con alta afinidad e inhibe la señalización de c-Met. La vedotina o monometil auristatina E (MMAE) es un agente disruptor de microtúbulos, que se encuentra unido al anticuerpo a través de un enlazador escindible por proteasa, tras lo que ejerce una acción tóxica en el interior de las células sobre las que se fija selectivamente el telisotuzumab.

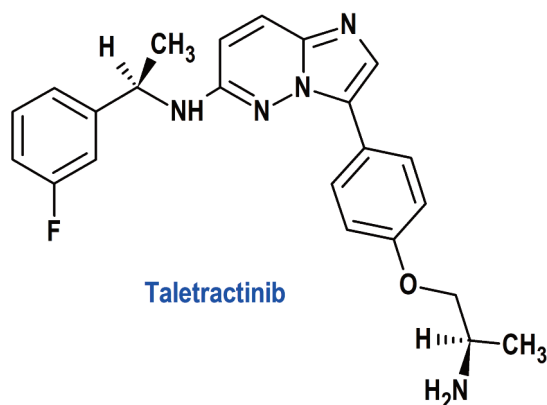
Eficacia clínica: Ensayo multicéntrico, abierto y multicohorte, que incluyó a 84 pacientes con CPNM no escamoso con receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) de tipo salvaje y alta sobreexpresión de la proteína c-Met, que habían recibido terapia sistémica previa. Las principales variables de eficacia fueron la tasa de respuesta global (TRO: 35%) y la duración de la respuesta (DDR:

mediana de 7,2 meses), determinadas mediante una revisión central independiente y enmascarada (BICR) según RECIST 1.1.

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 20\%$) son neuropatía periférica, fatiga, disminución del apetito y edema periférico. Las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron disminución de linfocitos, aumento de glucosa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de gamma glutamil transferasa, disminución de fósforo, disminución de sodio, disminución de hemoglobina y disminución de calcio.

TALETRACTINIB (IBTROZI®) NUVATION (USA)

Indicación: Tratamiento de pacientes adultos con **cáncer de pulmón de células no pequeñas** (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con ROS1 positivo.



Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por la 3-{4-[(2R)-2-aminopropoxi]fenil}-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo [1,2-b]piridazin-6-amina. Autorizado en Estados Unidos el 11 de junio de 2025 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), por vía rápida (*Fast Track*), mediante revisión prioritaria (*Priority Review*); no disponible en la Unión Europea.

Mecanismo: Inhibidor de la tirosina cinasa ROS1, incluyendo mutaciones de resistencia a ROS1. Taletractinib también tiene efectos inhibidores sobre las cinasas del receptor de tropomiosina (TRK) TRKA, TRKB y TRKC. Las proteínas de fusión que incluyen dominios

ROS1 pueden impulsar el potencial tumorigénico mediante la hiperactivación de las vías de señalización posteriores, lo que conduce a una proliferación celular sin restricciones. Taletractinib inhibe el crecimiento de células cancerosas que expresan genes de fusión y mutaciones de ROS1.

Eficacia clínica: Dos ensayos clínicos multicéntricos, de un solo brazo y abiertos realizados con 157 pacientes (103+54) sin tratamiento previo con un inhibidor de la tirosina cinasa (ITK) de ROS1 y a 113 (66+47) que habían sí lo habían recibido previamente; los pacientes podrían haber recibido quimioterapia previa para la enfermedad avanzada. Las variables principales de eficacia fueron la tasa de respuesta global (TRO) confirmada y la duración de la respuesta (DDR), determinadas mediante una revisión central independiente y enmascarada. En pacientes sin tratamiento previo, la TRO fue del 90% en el primer estudio y del 85% en el segundo, con una DDR ≥ 12 meses en el 72 % y el 63 % de los respondedores, respectivamente. En pacientes pretratados con TKI, la TRO fue del 52% y 62%, con una DDR ≥ 6 meses en el 74 % y el 83 % de los respondedores, respectivamente.

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 20\%$) son diarrea, náuseas, vómitos, mareos, erupción cutánea, estreñimiento y fatiga. Las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron aumento de ALT, aumento de AST, disminución de neutrófilos, aumento de creatinfosfocinasa, disminución de linfocitos, aumento de magnesio, disminución de hemoglobina y aumento de triglicéridos. El 31% de los pacientes presentó reacciones adversas graves, incluyendo neumonía (7%), derrame pleural (4,7%) y hepatotoxicidad (2,4%). El 5% presentó reacciones adversas mortales, incluyendo neumonía (2,4%), síndrome de disfunción multiorgánica (0,6%), hepatotoxicidad (0,6%), paro cardíaco (0,6%), insuficiencia cardíaca (0,3%), insuficiencia cardiopulmonar (0,3%) e

insuficiencia respiratoria (0,3%). El 7% de los pacientes requirió la suspensión definitiva del tratamiento, incluyendo neumonía, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y hepatotoxicidad. En el 41% de los pacientes se produjeron interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa, incluido un aumento de AST y de ALT.

TEPROTUMUMAB (TEPEZZA®) AMGEN (UE; USA)

Indicación: Tratamiento de adultos con **enfermedad ocular tiroidea (EOT)** de moderada a grave.

Tipo: Medicamento biológico constituido por un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano. Autorizado en la Unión Europea el 19 de junio de 2025; disponible previamente en Estados Unidos desde el 21 de enero de 2020.

Mecanismo: Inhibidor del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R), bloqueando su activación y señalización. El mecanismo de acción en pacientes con enfermedad ocular tiroidea no ha sido completamente caracterizado, aunque podría bloquear la activación autoinmune de los fibroblastos orbitarios, inhibiendo potencialmente el desarrollo y la progresión de la enfermedad ocular tiroidea (enfermedad ocular de Graves).

Eficacia clínica: Tres ensayos aleatorizados y controlados con placebo en un total de 225 pacientes con EOT activa y un ensayo en 62 pacientes con EOT crónica. Tras 24 semanas, los pacientes tratados con Tepezza experimentaron una reducción significativa (de -2 a -2,3 mm) de la protrusión del globo ocular respecto a la órbita (proptosis) y de la Escala de Actividad Clínica (CAS), una herramienta estándar para evaluar los signos y síntomas inflamatorios de la EOT, en comparación con los pacientes tratados con placebo. La reducción de la proptosis fue menor (-1,5 mm) en los pacientes con EOT crónica.

Eventos adversos: Los más comunes son espasmos musculares, diarrea, alopecia,

hiperglucemia, fatiga, náuseas y cefalea. Puede causar pérdida auditiva grave, incluyendo pérdida de audición, que en algunos casos puede ser permanente. Estudios preclínicos han demostrado que el medicamento puede suponer riesgos para el desarrollo fetal.

SARGRAMOSTIM (IMREPLYS®) PARTNER (UE; USA)

Indicación: Tratamiento de personas con **síndrome hematopoyético de radiación aguda (SRA-H)** tras la exposición aguda a dosis mielosupresoras de radiación.

Tipo: Medicamento biológico constituido por una forma recombinante del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) humano; se trata de una glicoproteína de 127 aminoácidos, cuya secuencia difiere del GM-CSF humano natural por una sustitución de leucina en la posición 23, donde la leucina sustituye a la arginina, y la fracción de carbohidrato puede ser diferente a la de la proteína nativa. Evaluado favorablemente en la Unión Europea (CHMP, EMA) el 19 de junio de 2025 en condiciones excepcionales (*Exceptional circumstances*); en Estados Unidos está comercializado como LEUKINE®, aunque no para la misma indicación que la autorizada ahora en la Unión Europea.

Mecanismo: El sargramostim (GM-CSF) pertenece a un grupo de factores de crecimiento denominados factores estimulantes de colonias (CEC), que favorecen la supervivencia, la expansión clonal y la diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas. El GM-CSF induce la división y diferenciación de las células progenitoras parcialmente comprometidas en las vías granulocito-macrófago, que incluyen neutrófilos, monocitos/macrófagos y células dendríticas de origen mieloide. El GM-CSF también es capaz de activar granulocitos y macrófagos maduros. Es un factor multilínea y, además de sus efectos dosis-dependientes sobre el linaje mielomonocítico, puede

promover la proliferación de progenitores megacariocíticos y eritroides. Sin embargo, se requieren otros factores para inducir la maduración completa en estos dos linajes. Las diversas respuestas celulares (división, maduración y activación) se inducen mediante la unión del GM-CSF a receptores específicos expresados en la superficie celular de las células diana.

Eficacia clínica: Los beneficios clínicos en humanos han sido extrapolados a partir de la consecución de mayores tasas de supervivencia a los 60 días en monos Rhesus que recibieron irradiación corporal total inductora de H-ARS, en comparación con placebo, como se muestra en 3 estudios aleatorizados, ciegos y controlados con placebo. Todos los estudios también han demostrado una recuperación más rápida de los recuentos absolutos de neutrófilos y plaquetas, tasas de infección reducidas y menos signos de sepsis.

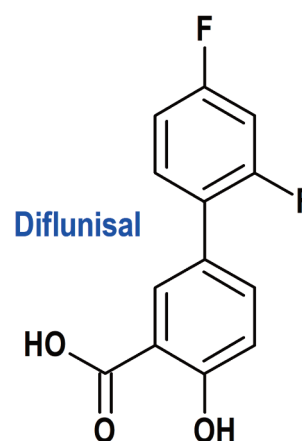
Eventos adversos: Los más comunes son fiebre, diarrea, vómitos, reacciones cutáneas, erupción cutánea, astenia, anomalías metabólicas de laboratorio, malestar general, niveles altos de glucosa, dolor abdominal, pérdida de peso, niveles bajos de albúmina, prurito, hemorragia gastrointestinal, escalofríos, faringitis, dolor óseo, dolor torácico, hipomagnesemia, hematemesis, artralgia, ansiedad y hemorragia ocular.

(N) SISTEMA NERVIOSO

DIFLUNISAL (ATTROGY®) PURPOSE (UE)

Indicación: Tratamiento de la **amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina** (amiloidosis hATTR) en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o estadio 2.

Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por el ácido 5-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxibenzoico. Evaluado favorablemente en la Unión Europea (CHMP, EMA) el 25 de abril de 2025 como medicamento huérfano (*Orphan drug*). Inicialmente comercializado en Europa y Estados Unidos en la década de 1980, actualmente ya no lo está en la Unión



Europea, mientras que en Estados Unidos está presente en varios medicamentos genéricos como analgésico convencional pero no con la indicación ahora autorizada en la UE.

Mecanismo: El diflunisal estabiliza el tetrámero de transtiretina (TTR), impidiendo su disociación en monómeros de TTR, responsables de la amiloidosis por TTR.

Eficacia clínica: Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Los beneficios de Attrogy residen en su capacidad para retrasar la progresión de la enfermedad, produciendo una mejora de dos a tres veces - en comparación con placebo - en las puntuaciones de deterioro de la neuropatía, medida mediante la Escala de Deterioro Neuropático más 7 pruebas nerviosas (NIS+7), tras 2 años de tratamiento.

Eventos adversos: Los más comunes son empeoramiento de función renal, epigastralgia y hemorragia menor, generalmente de carácter leve y ocurren en los primeros meses de tratamiento.

(S) ÓRGANOS SENSORIALES

REVAKINAGENE TARORETCEL (ENCCELTO®) NEUROTECH (USA)

Indicación: Tratamiento de adultos con **telangiectasia macular idiopática tipo 2** (MacTel).

Tipo: Medicamento de terapia avanzada (génica), constituido por células encapsuladas alogénicas que contiene de 200.000 a 440.000 células epiteliales pigmentarias de la retina



alógicas que expresan el factor neurotrópico ciliar humano recombinante (rhCNTF) (línea celular NTC-201-6A), para su colocación intravítrea quirúrgica. Autorizado (FDA) en Estados Unidos el 5 de marzo de 2025 como medicamento huérfano (*Orphan drug*), de forma acelerada (*Accelerated Approval*) y mediante revisión prioritaria (*Priority Review*); no disponible en la Unión Europea.

Mecanismo: Secreta factor neurotrófico ciliar humano recombinante (rhCNTF), uno de varios factores neurotróficos producidos endógenamente por neuronas y células gliales de soporte. Se cree que el CNTF exógeno actúa inicialmente sobre la glía de Müller para desencadenar una cascada de eventos de señalización que podrían promover la supervivencia de los fotorreceptores. El tipo 2 es la forma más común de telangiectasia macular, en que los vasos sanguíneos se dilatan y presentan fugas, lo que causa inflamación de la mácula. En ocasiones, se pueden formar nuevos vasos sanguíneos debajo de la retina y también romperse o presentar fugas. Con el tiempo, puede producirse cicatrización sobre la mácula, lo que afecta gravemente la visión.

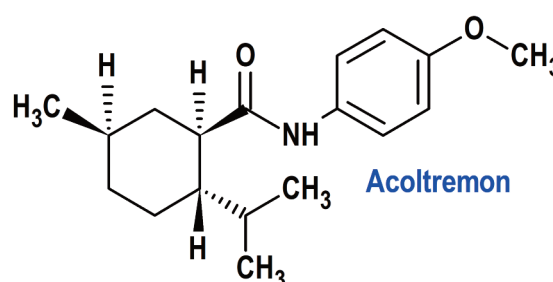
Eficacia clínica: Dos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos y controlados con placebo en pacientes adultos con MacTel (115 y 113 pacientes, respectivamente). En ambos estudios la variable principal de eficacia fue la tasa de cambio en el área de pérdida de la zona elipsoide (ZE) a lo largo de 24 meses, medida mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT): 0,75 vs 0,166 mm² (estudio 1) y 0,111 vs 0,160 mm², mientras que la variable secundaria fue el cambio medio en la pérdida de sensibilidad agregada de la microperimetría dentro del área de ruptura de la ZE desde el inicio hasta el mes 24: 25,27 vs 43,01 dB en el estudio 1 y 40,02 vs 41,97 dB en el estudio 2.

Eventos adversos: Los más comunes ($\geq 2\%$) son fueron hemorragia conjuntival, retraso en la adaptación a la oscuridad, sensación de cuerpo extraño, dolor ocular, complicaciones

relacionadas con la sutura, miosis, hiperemia conjuntival, prurito ocular, molestias oculares, hemorragia vítrea, visión borrosa, dolor de cabeza, ojo seco, irritación ocular, progresión o formación de cataratas, miodesopsias, pérdida grave de la visión, secreción ocular, células de la cámara anterior e iridociclitis.

ACOLTREMÓN (TRYPTIR®) ALCON (USA)

Indicación: Tratamiento de los signos y síntomas de la **enfermedad del ojo seco** (EOS).



Tipo: Medicamento sintético estándar constituido por la (1R,2S,5R)-5-metil-N-(4-metoxifenil)-2-(propan-2-il)ciclohexano-1-carboxamida. Autorizado (FDA) en Estados Unidos el 28 de mayo de 2025; no disponible en la Unión Europea.

Mecanismo: Agonista selectivo del canal de calcio TRPM8 (Miembro 8 de la subfamilia M del canal catiónico Potencial del Receptor Transitorio), responsable de la sensación de frío producida por el mentol. Se ha demostrado que la estimulación del termorreceptor TRPM8 activa la señalización del nervio trigémino, lo que aumenta la producción basal de lágrimas.

Eficacia clínica: Dos ensayos clínicos de fase 3 con más de 930 pacientes (aleatorizados y controlados con placebo: vehículo) con antecedentes de EOS y una edad promedio de 61 años (30-93), mayoritariamente mujeres (75%); los criterios de inclusión incluyeron signos (puntuación de tinción corneal con fluoresceína [2-15] y prueba de Schirmer lagrimal con anestesia [2-9 mm]) y síntomas (puntuación SANDE ≥ 50) y puntuación de



molestias oculares [≥ 50]) de la enfermedad del ojo seco. La producción de la película lagrimal se midió mediante la prueba de Schirmer lagrimal sin anestesia, evaluada con una tira de Schirmer (0-35 mm). Las puntuaciones de Schirmer basales promedio sin anestesia para los pacientes tratados con acoltremón y el vehículo fueron de 6,2 mm y 5,9 mm en el primer estudio, y de 6,8 mm y 6,4 mm en el segundo. Los porcentajes de pacientes que recibieron acoltremón y experimentaron un aumento de al menos 10 mm en la producción natural de lágrimas el día 14, en comparación con el placebo, fueron 42,6 vs 8,2% en el primer estudio y 53,2 vs 14,4% en el segundo. Se observaron resultados consistentes en todos los puntos temporales hasta el día 90, observándose que la producción natural de lágrimas en los pacientes tratados con acoltremón fue estadísticamente significativa desde el día 1.

Eventos adversos: Los más comunes son dolor en el lugar de instilación (50%). Menos del 1 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a una sensación de ardor o escozor ocular.

PROCEDIMIENTOS ESPECIALES DE EVALUACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Tanto la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency, EMA*), de la Unión Europea, como la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food & Drug Administration, FDA*), de Estados Unidos, disponen de diversos procedimientos de evaluación y autorización de medicamentos para incentivar el desarrollo de nuevos tratamientos para enfermedades que de otra manera no atraerían el interés de las empresas debido al elevado coste del desarrollo y la imposibilidad de retorno económico comercial, así como para facilitar la mejor y más rápida disponibilidad posible de medicamentos designados como especialmente relevantes atendiendo a las particulares características patológicas de

algunos pacientes, así como a la gravedad de las patologías para los que son destinados y a su potencial repercusión social y epidemiológica, valorando si constituyen el primer tratamiento disponible o si presentan ventajas significativas sobre los tratamientos existentes. Estas designaciones y procedimientos son referenciados, en su caso, en las monografías de los medicamentos previamente descritas.

EMA (European Medicines Agency, UE)

El dictamen favorable adoptado por el CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) es un paso imprescindible pero no definitivo en el proceso de acceso del medicamento a los pacientes. Ese dictamen es enviado a la **Comisión Europea (CE)**, que es la autoridad máxima responsable de la **AUTORIZACIÓN** de comercialización del medicamento para el conjunto de los Estados miembros de la Unión Europea (un proceso que, salvo situaciones de emergencia, dura 60 días o más, según las circunstancias); sin embargo, las decisiones sobre el precio, la financiación pública y, en su caso, el tipo de reembolso se toman en cada Estado miembro, teniendo en cuenta el posible papel o uso de este medicamento en el contexto del sistema nacional de salud de dicho país.

Medicamentos Prioritarios (*Priority Medicines; PRIME*): es un esquema de evaluación de la EMA para apoyar el desarrollo de medicamentos que se dirigen a una necesidad médica no cubierta, basándose en una interacción mejorada y un diálogo temprano con los desarrolladores de medicamentos prometedores, para optimizar los planes de desarrollo y acelerar la evaluación para que estos medicamentos puedan llegar antes a los pacientes, empleando para ello el asesoramiento científico y la evaluación acelerada.

Evaluación acelerada (*Accelerated assessment*): reduce el plazo máximo para que el Comité de Medicamentos de Uso Humano

(CHMP) revise una solicitud de autorización de comercialización de medicamentos, pasando de 210 a 150 días. Las solicitudes pueden ser elegibles para una evaluación acelerada si el CHMP decide que el producto es de gran interés para la salud pública y la innovación terapéutica.

Autorización de comercialización condicional (*Conditional marketing authorisation*) para solicitudes de medicamentos que presenten datos clínicos menos completos que los normalmente requeridos, siempre que el beneficio de la disponibilidad inmediata del medicamento supere el riesgo inherente al hecho de que todavía se requieren datos adicionales, tal como aquellos destinados a tratar, prevenir o diagnosticar enfermedades gravemente debilitantes o potencialmente mortales, incluyendo a los medicamentos huérfanos.

Autorización de comercialización en condiciones excepcionales (*Exceptional circumstances*) para medicamentos en los que el solicitante no puede proporcionar datos completos sobre la eficacia y la seguridad en condiciones normales de uso, porque la condición a tratar es rara o porque la recopilación de información completa no es posible o no es ético.

Medicamento huérfano (*Orphan drug*): son designados como tales aquellos destinados a tratar enfermedades raras (en la Unión Europea son aquellas que afectan a menos de 5 de cada 10.000 habitantes), no resultan atractivos a los patrocinadores por su escasa rentabilidad y precisan por ello apoyo adicional para su desarrollo.

FDA (Food & Drug Administration, USA)

Revisión prioritaria (*Priority Review*): evaluación de solicitudes de medicamentos que, de aprobarse, serían mejoras significativas en la seguridad o eficacia del tratamiento, diagnóstico o prevención de afecciones graves en comparación con las solicitudes estándar, considerando mejora

significativa a la evidencia de mayor efectividad en el tratamiento, prevención o diagnóstico de la condición; eliminación o reducción sustancial de una reacción farmacológica limitante del tratamiento; mejora documentada del cumplimiento del paciente que se espera que conduzca a una mejora en los resultados graves; o evidencia de seguridad y eficacia en una nueva subpoblación.

Bono para la revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras (*Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher, RPD*): la FDA puede otorgar bonos o cupones de revisión prioritaria a los patrocinadores de aplicaciones de productos destinados para enfermedades pediátricas raras que cumplan con ciertos criterios. Este bono es un incentivo que el patrocinador recibe en forma de “cupón especial”, el cual puede ser empleado de dos maneras: para aplicar el sistema de revisión prioritaria de la FDA en cualquier otro de sus productos o venderlo a otra compañía interesada en que su propio medicamento sea revisado de forma prioritaria.

Terapia innovadora (*Breakthrough Therapy*): medicamentos destinados a tratar una afección grave y cuya evidencia clínica preliminar indica que puede demostrar una mejora sustancial sobre la terapia disponible en una o varias variables clínicamente significativas, como la duración del efecto, la relevancia del resultado clínico observado mostrando una clara ventaja sobre la terapia disponible.

Autorización acelerada (*Accelerated Approval*): medicamentos indicados en afecciones graves que cubran una necesidad médica no satisfecha, que puedan ser autorizados precozmente basándose en una a más variables subrogadas (una medida de laboratorio o signo físico que se usa como sustituto de una variable clínicamente significativa que es una medida directa sobre lo que siente un paciente, sus funciones o su supervivencia y que se espera que prediga el efecto de la terapia).



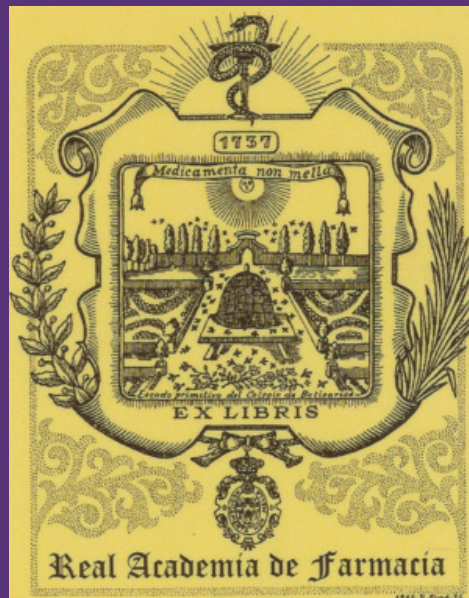
Vía rápida (*Fast Track*): medicamentos que aborden enfermedades graves en las que puedan tener un impacto significativo sobre la supervivencia, el funcionamiento diario o la probabilidad de que la afección, si no se trata, progrese de una condición menos severa a una más severa, tales como el SIDA, la enfermedad de Alzheimer, la insuficiencia cardíaca y o cáncer.

Medicamento huérfano (*Orphan drug*): designación de un medicamento potencialmente útil para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad rara; es decir, con menos de 200.000 pacientes/año (los que supone una prevalencia aproximada de 7,5/10.000 habitantes, en la actualidad).

Terapia avanzada de medicina regenerativa (*Regenerative Medicine Advanced Therapy*): cualquier medicamento de terapia celular, de ingeniería tisular, de células y tejidos humanos, o cualquier combinación de dichas terapias o productos, que esté destinado a tratar, modificar, revertir o curar una enfermedad o afección grave o potencialmente mortal; y que la evidencia clínica preliminar indica que el medicamento tiene el potencial de abordar necesidades médicas no cubiertas para dicha enfermedad o afección.

Producto Calificado para Enfermedades Infecciosas. (*Qualified Infectious Disease Product*): un medicamento antibacteriano o antifúngico para uso humano destinado a tratar infecciones graves o potencialmente mortales, incluidas aquellas causadas por un patógeno resistente a antibacterianos o antifúngicos, incluidos patógenos infecciosos nuevos o emergentes.

Si desea citar nuestro artículo:
Fármacos novedosos autorizados recientemente por EMA y (2º trimestre de 2025)
Santiago Cuéllar Rodríguez
An Real Acad Farm (Internet).
An. Real Acad. Farm. Vol. 91. nº 2 (2025) · pp.227-242
DOI:<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.02.07>



MINISTERIO
DE CIENCIA, INNOVACIÓN
Y UNIVERSIDADES



AGENCIA
DE MEDIC



FARMACOV